



ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

NIVELES DE VITAMINA D EN PACIENTES CON FRACTURA DE CADERA

María Diehl,^{1*} Andrea Beratarrechea,^{2,3} Javier Saimovici,² Natalia Pace,³ Adriana Trossero,^{2,3} Gimena Giardini,² Gastón Perman^{2,3}

1. Servicios de Endocrinología, 2. Clínica Médica y 3. Programas Médicos del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Resumen

El objetivo de este trabajo fue establecer la prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con fractura de cadera y analizar la relación entre los niveles de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] en función de la edad, el índice de Charlson, el tipo de fractura, la estación del año y los valores de la hormona paratiroidea. Se realizó un estudio analítico, observacional, que incluyó a pacientes ≥ 50 años pertenecientes al Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires internados por fractura de cadera. Se incluyeron 519 pacientes que registraban determinación de 25(OH)D. El 51,9% de los pacientes fracturados tenía registro de consumo previo de vitamina D. Los niveles promedio de 25(OH)D fueron de $20,37 \pm 0,59$ ng/ml. El 81% de los pacientes presentaba niveles inferiores a 30 ng/ml. Se observó en los varones ($n=80$) una tendencia a valores menores de 25(OH)D ($18,46 \pm 1,33$ ng/ml). Los pacientes de mayor edad y los no suplementados con vitamina D mostraron niveles significativamente más bajos. No se hallaron diferencias significativas de niveles de 25(OH)D al relacionar con el tipo de fractura (medial o lateral) o el índice de Charlson. Se observó un mayor número

de fractura de cadera en invierno-primavera ($n=306$; 59%) vs. verano-otoño ($n=213$; 41%), sin variaciones estacionales de 25(OH)D. El grupo con deficiencia crítica de 25(OH)D (<10 ng/ml) era el de mayor edad, y pocos pacientes habían recibido suplementos de vitamina D (32,8% vs. 68,9% del grupo con niveles óptimos). Consideramos de fundamental importancia el tratamiento de la hipovitaminosis D en la prevención de caídas y fracturas en la población añosa.

Palabras claves: vitamina D, fractura de cadera, índice de Charlson, suplemento de vitamina D.

Summary

VITAMIN D LEVELS IN PATIENTS WITH HIP FRACTURE

The aim of this study was to evaluate the prevalence of hypovitaminosis D in patients with hip fracture and analyze the relationship between serum levels of 25(OH)D and age, Charlson index, fracture type, season and serum parathormone. An analytical, observational study involving patients ≥ 50 years belonging

* Correo electrónico: maria.diehl@hospitalitaliano.org.ar

to Italian Hospital of Buenos Aires hospitalized for hip fracture was performed. Only patients with determination of 25(OH)D were included (n=519). More than half of fractured patients (51.9%) had previous consumption of vitamin D. The mean level of 25(OH)D was 20.37 ± 0.59 ng/ml; 81% of patients had levels < 30 ng/ml. Men (n=80) had lower values of 25(OH)D (18.46 ± 1.33 ng/ml). Older patients and those not supplemented with vitamin D also showed significantly lower levels. No significant differences in the levels of 25(OH)D were found in patients with different type of fractures (medial or lateral) and there was no association with the Charlson index. More hip fracture were observed in Winter-Spring (n=306; 59%) compared with Summer-Autumn (n=213; 41%), without seasonal variation in 25(OH)D serum values. The group with 25(OH)D deficiency (< 10 ng/ml) was older, and fewer patients had received vitamin D previously (32.8% vs 68.9%) in the group with optimum levels. Hip fractures happened more often in Winter-Spring, without seasonal changes in the levels of 25(OH)D. We consider that treating hypovitaminosis D is important in the prevention of falls and fractures in the elderly.

Key words: vitamin D, hip fracture, Charlson index, vitamin D supplement.

Introducción

La fractura de cadera (FC) genera un gran impacto en la morbimortalidad, tiene un alto costo económico y se asocia con dependencia, invalidez, aumento del riesgo de nuevas fracturas y de la tasa de mortalidad a corto, mediano y largo plazo.¹⁻⁷ La tasa anual de FC en la Argentina en personas mayores de 50 años oscila en las mujeres entre 167-443 casos/100.000 habitantes mientras que en los varones varía entre 78-164 casos/100.000 habitantes.⁸⁻¹²

La deficiencia de vitamina D es un problema común en la población añosa, y más aún en pacientes institucionalizados. Reportes previos realizados en Argentina muestran una alta

prevalencia de bajos niveles de 25-hidroxi vitamina D [25(OH)D] en la población de adultos mayores sanos independiente de la latitud.¹³ La vitamina D no solo está involucrada en el mantenimiento de la salud ósea sino que también ejerce acciones en el tejido muscular. Niveles plasmáticos ≥ 20 ng/ml de 25(OH)D son necesarios para una mejor función y fuerza muscular en mujeres mayores de 65 años.¹⁴ La asociación entre niveles de 25(OH)D y la densidad mineral ósea (DMO) alcanza una meseta en concentraciones de 36-40 ng/ml en una población de adultos mayores caucásicos.¹⁵

El análisis del efecto de los suplementos de vitamina D y calcio sobre el riesgo de fractura ha mostrado resultados controvertidos. Bischoff-Ferrari y col. realizaron un estudio (metanálisis) donde evidenciaron el efecto anti-fractura con dosis de vitamina D > 800 UI/día.¹⁶ El nivel mínimo deseable de 25(OH)D mayor de 30 ng/ml está fundamentado por estudios clínicos y epidemiológicos.^{17,18}

El objetivo general de este trabajo fue establecer la prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con FC; los secundarios fueron determinar la relación de los niveles de 25(OH)D en función de la edad, el índice de Charlson, tipo de fractura de cadera, la estación del año en la que se produjo la fractura y los valores de hormona paratiroidea (PTHi).

Población y métodos

Se realizó un estudio analítico, observacional, que incluyó a pacientes de edad mayor o igual a 50 años pertenecientes al Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires internados por FC. Los pacientes fueron identificados por un procedimiento de muestreo no probabilístico consecutivo que abarcó los pacientes hospitalizados por una FC (Clasificación Internacional de Enfermedades, CIE-9 820-821) entre julio de 2005 y diciembre de 2010. Se excluyeron los pacientes con traumatismo de alto impacto, fractura patológica o enfermedad metabólica ósea distinta de la osteoporosis.



Este estudio forma parte de un programa multidisciplinario de prevención secundaria de fracturas posterior a una FC que incluía la evaluación de los pacientes y la medición rutinaria de los niveles de 25(OH)D.¹⁹ Fue implementado en julio de 2008 y comparado con una cohorte histórica (CH) de pacientes que presentaron una FC entre los años 2005-2007. Se evaluaron en forma retrospectiva los pacientes de la CH y en forma prospectiva aquellos que fueron internados por FC entre julio de 2008 y diciembre de 2010 (cohorte intervención: CI). Se seleccionaron para este estudio los pacientes con una determinación de 25(OH)D realizada durante la internación.

Los siguientes datos se obtuvieron del registro de la historia clínica electrónica: sexo, edad, fecha de la FC y estación del año, comorbilidades cuantificadas mediante el índice de Charlson²⁰ y suplementación con vitamina D previa a la fractura (registro de compra de al menos un troquel de vitamina D en el año anterior a la FC). Se registraron los siguientes datos de laboratorio: 25(OH) D, calcio iónico, creatinina, PTHi. Las fracturas se clasificaron en mediales (cuello femoral) y laterales (intertracantéreas y subtrocantéreas).

Los niveles séricos de 25(OH)D fueron determinados mediante RIA (Diasorin®). Se consideró deficiencia severa en caso de valores < de 10 ng/ml, ≤20 ng/ml (50 nmol/l) como el valor de corte de deficiencia, ≤30 ng/ml (75 nmol/l) como insuficiencia de vitamina D y >30 ng/ml (75 nmol/l) como valores óptimos.^{18,21} Los ni-

veles de PTHi se midieron mediante el método Immulite de Siemens. Se consideró hiperparatiroidismo secundario en caso de valores mayores a 65 pg/ml con calcemia normal.

Los resultados se expresan como media ± error estándar. La comparación entre grupos se realizó con el test de Mann-Whitney cuando se compararon 2 grupos y test de Kruskal-Wallis, postest de Dunn cuando se compararon más de 2 grupos. Las correlaciones se realizaron con la prueba de correlación de Spearman y el análisis de tablas de contingencia se realizó con la prueba de χ^2 . Se consideró significativa una $p < 0,05$.

Resultados

Se evaluaron 473 pacientes (CH) y 496 posteriores a esa fecha (CI). Presentaban determinación de 25(OH)D 97 pacientes en la CH y 422 en la CI (total, n=519). Las características de la población se muestran en la Tabla 1. La población de pacientes en los que se midió el nivel de 25(OH)D no presentaba diferencias significativas en relación a la edad ($81,4 \pm 0,3$) y las comorbilidades (índice de Charlson <2: n=343; ≥2 n=176) con respecto al grupo sin dicha evaluación (edad: $81,7 \pm 0,4$, índice de Charlson <2: n=297; ≥2 n=153).

Los niveles promedio de 25(OH)D del grupo completo (n=519) fueron de $20,37 \pm 0,59$ ng/ml. Los varones (n=80) presentaron una tendencia a valores inferiores de 25(OH)D ($18,46 \pm 1,33$ ng/ml) comparados con las mujeres (n=439; $20,72 \pm 0,65$; $p > 0,05$).

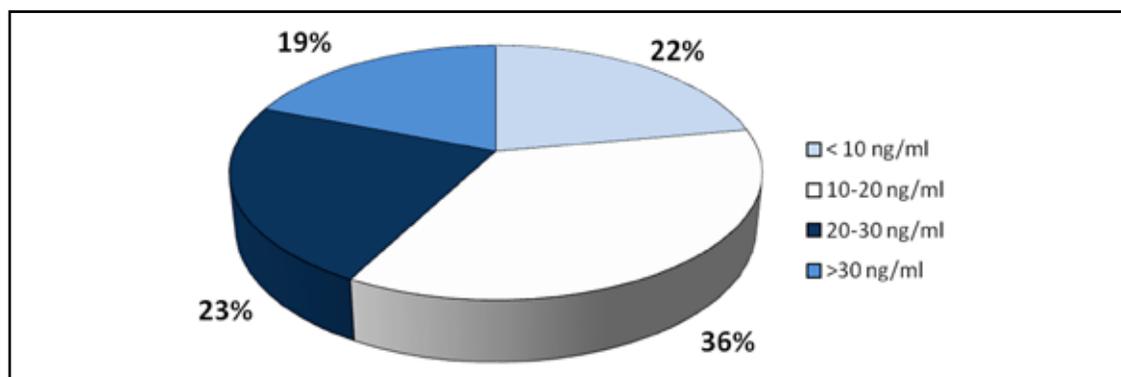


Figura 1. Porcentaje de la población con niveles de 25(OH)D de deficiencia, insuficiencia u óptimos.

Tabla 1. Características de la población de pacientes con fractura de cadera con determinación de 25(OH)D, datos clínicos y bioquímicos (n=519)

Edad (años, rango)	81,4 (51-99)
Sexo femenino (n, %)	439 (84,6)
Tipo de fractura	
Medial (n, %)	195 (39,1%)
Lateral (n, %)	304 (60,9%)
Índice de Charlson	
0 (n, %)	204 (42,8%)
1 (n, %)	139 (29,2%)
≥2 (n, %)	133 (28,0%)
Suplemento de vitamina D pre FC (n, %)	269 (51,8%)
FC Invierno-primavera (n, %)	306 (59%)
FC verano-otoño (n, %)	213 (41%)
25(OH)D ng/ml (VR >30 ng/ml)	20,37±0,59
PTHi (VR 10-65 pg/ml)	104,90±3,03
Calcio iónico (VR 1-1,3 mmol/l)	1,08±0,02
Clearance de creatinina (MDRD)	49,17±0,65

Al estratificar la población en función de los niveles de 25(OH) D se observó que el 81% de los pacientes presentaba niveles inferiores a los óptimos y solo el 19% tenía valores > a 30 ng/ml (Figura 1).

Se halló una correlación negativa significativa entre los niveles de 25(OH)D y la edad de los pacientes ($r = -0,1806$; $p < 0,0001$) (Figura 2A). Asimismo se evidenciaron menores niveles de vitamina D en el grupo de pacientes >90 años ($16,35 \pm 1,55$) en comparación con los <80 años ($22,57 \pm 1,12$) ($p < 0,05$) (Figura 2B).

La 25(OH)D también presentó correlación negativa significativa con la PTHi ($r = -0,1298$; $p = 0,0042$). Se verificó hiperparatiroidismo secundario (HPT 2°) en el 67,8% (n= 352) de los pacientes.

Tratamiento con vitamina D previo a la fractura de cadera

El 51,9% de los pacientes fracturados (n= 222) presentaba registros de consumo pre-

vio de vitamina D. Los niveles de 25(OH)D del grupo tratado fueron significativamente mayores en comparación con el grupo no suplementado (n= 206): $24,94 \pm 1,04$ vs. $17,85 \pm 0,76$ ng/ml ($p < 0,0001$) (Figura 3).

Vitamina D y estación del año en que se produjo la fractura

No se hallaron diferencias significativas en los niveles de 25(OH)D entre las distintas estaciones del año (test de Kruskal-Wallis; $p = 0,116$). Si bien los niveles de 25(OH)D no fueron diferentes: verano-otoño= $19,39 \pm 0,84$; primavera-invierno= $21,05 \pm 0,81$ (test de Mann-Whitney; $p > 0,05$), se halló un mayor número de fracturas en invierno-primavera (n=306; 59%) que en verano-otoño (n=213; 41%).

Cuando se evaluaron las fracturas de cadera de acuerdo con el mes en el cual se produjeron se observó un abrupto incremento a partir de julio sin observarse diferencias en los niveles de 25(OH)D (Figura 4).

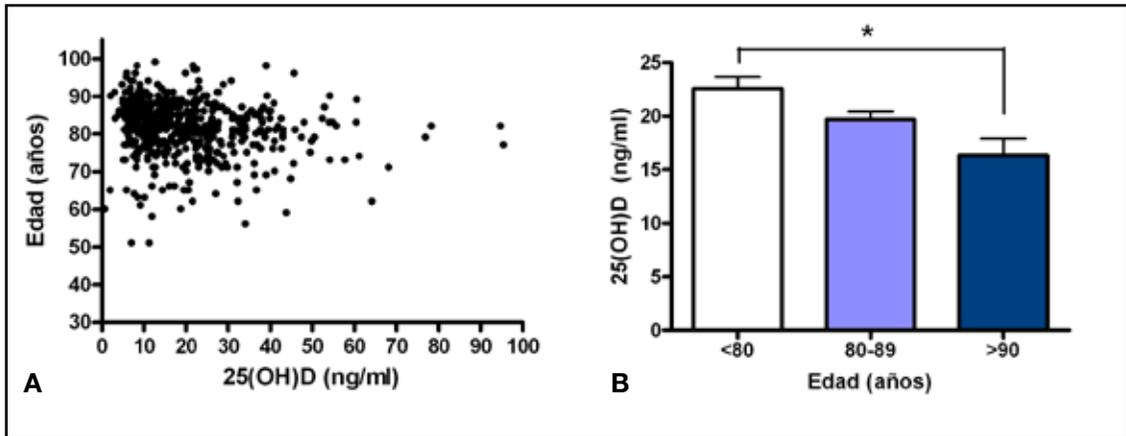


Figura 2. A. Correlación entre los niveles de 25(OH)D y la edad de los pacientes. **B.** Niveles de 25(OH)D en función de la edad de los pacientes. Media±SEM. El * indica diferencias significativas entre los grupos ($p<0,05$).

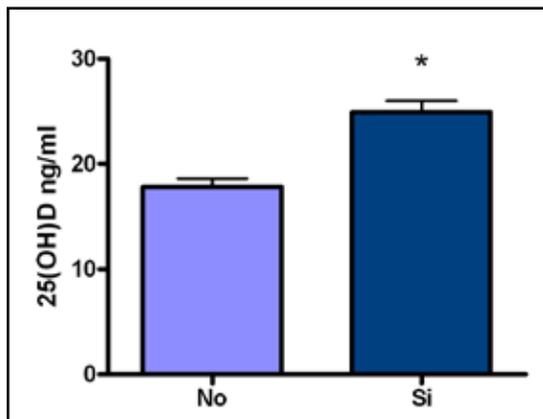


Figura 3. Niveles de 25(OH)D en pacientes que recibían o no vitamina D antes de la fractura de cadera. (* $p<0,05$).

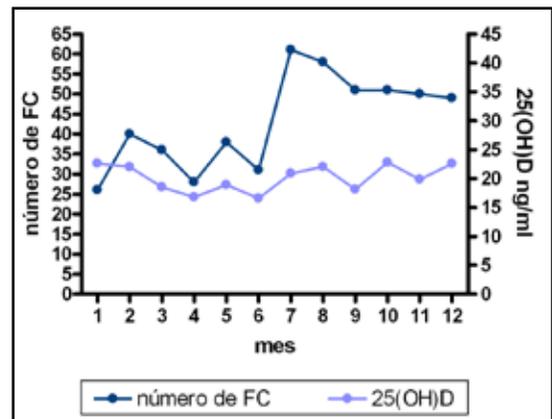


Figura 4. Distribución del número de FC en función del mes calendario y sus respectivos niveles de 25(OH)D.

Vitamina D y tipo de fractura de cadera

Los niveles de 25(OH)D se analizaron de acuerdo al tipo de fractura (medial o lateral) en 499 pacientes (Tabla 2) y no se hallaron diferencias significativas ($p=0,4844$).

Vitamina D e índice de Charlson

Se calculó el índice de Charlson y se correlacionó con los niveles de 25(OH)D en 476 pacientes. No se hallaron diferencias significativas en los niveles de 25(OH)D en función del índice de Charlson (Tabla 3). Cuando se ana-

lizó el índice de Charlson en función del sexo de los pacientes se hallaron valores significativamente mayores en hombres: $1,67\pm0,20$ vs. mujeres $0,96\pm0,06$; $p=0,0004$).

Características de la población de acuerdo con los niveles de 25(OH)D (Tabla 4)

Los pacientes fueron subdivididos de acuerdo al nivel de 25(OH)D en 4 subgrupos: <10 ng/ml, $10-20$ ng/ml, $20-30$ ng/ml y >30 ng/ml. No se halló asociación entre los niveles de 25(OH)D y el tipo de fractura (me-

Tabla 2. Niveles de 25(OH)D de acuerdo con el tipo de fractura.

Tipo de fractura	Número de fracturas	25(OH)D, (ng/ml)
Medial	195	20,26±1,03
Lateral	304	20,63±0,75

Tabla 3. Niveles de 25(OH)D de acuerdo con el índice de Charlson.

Índice de Charlson	Sexo	Número de pacientes (%)	25(OH)D (ng/ml)
0	Femenino	182 (32,8)	20,44±0,93
	Masculino	22 (4,6)	16,41±1,73
1	Femenino	120 (25,3)	21,17±1,47
	Masculino	19 (4,0)	21,79±2,74
≥2	Femenino	101 (21,2)	20,99±1,31
	Masculino	32 (6,7)	18,89±2,43

dial o lateral; $p=0,3947$) o la estación del año de producida la fractura (invierno-primavera o verano-otoño; $p=0,2951$) ni tampoco con las diferentes categorías del índice de Charlson (<2 o ≥ 2 ; $p=0,8697$).

Por su parte, la asociación entre los niveles de 25(OH)D y el porcentaje de pacientes con hiperparatiroidismo arrojó una tendencia pero que no fue estadísticamente significativa ($p=0,0865$), observándose HPT^{2°} en el 74,8% del grupo con deficiencia y 59,6% en el grupo con niveles óptimos de 25(OH)D. El análisis de los distintos grupos en función de si recibían o no suplementos de vitamina D antes de la FC fue significativo ($p<0,0001$); solo el 32,2% en el grupo con deficiencia grave y el 68,9% de los pacientes con niveles óptimos recibían vitamina D.

Discusión

La población evaluada en este trabajo pertenece a un sistema privado de salud de la ciudad de Buenos Aires (34° S). El 81% pre-

sentaba valores <30 ng/ml y un 22% tenía deficiencia severa (<10 ng/ml).

El nivel promedio de 25(OH)D fue subóptimo (20,37±0,59 ng/ml) en los pacientes con fractura de cadera, en coincidencia con referencias internacionales.^{22,23} Otros autores verificaron niveles aun inferiores a los hallados en nuestro estudio: 12 ng/ml,^{21,24} 9 ng/ml,²⁵ y 8 ng/ml.²⁶

La hipovitaminosis D es frecuente en la población ambulatoria de adultos mayores en nuestro país, y es de interés consignar similar prevalencia en pacientes con FC de nuestro medio.¹³ La importancia de la hipovitaminosis D en relación con la FC es conocida desde hace años. Chapuy y col. observaron que el tratamiento sustitutivo con vitamina D y calcio disminuye la incidencia de FC en una población de mujeres institucionalizadas de Francia.²⁷ La insuficiencia de vitamina D sostenida en el tiempo a lo largo de 5 años se asoció a un mayor riesgo relativo de fractura de cadera a 10 años (casi 3 veces mayor) en una pobla-



Tabla 4. Características de la población de acuerdo con los niveles de 25(OH)D.

	25(OH)D <10 ng/ml (n=115)	25(OH)D 10-20 ng/ml (n=185)	25(OH)D 20-30 ng/ml (n=120)	25(OH)D >30 ng/ml (n=99)
Edad	82,3±0,75	81,8±0,51	80,8±0,66 *	79,8±0,73 *
25(OH)D, ng/ml	7,22±0,16	14,35±0,20 *	24,34±0,24 **	42,44±1,30 **&
PTHi (VR 10-65 pg/ml)	112,9±6,4	105,9±4,9	99,9±6,0	99,8±7,7
Mujeres (%)	80,7	84,3	85,0	88,9
Índice Charlson ≥2 (n,%)	25 (25,3)	52 (29,9)	31 (27,2)	13 (14,6)
FC invierno-primavera (n,%)	69 (60)	102 (55,1)	69 (57,5)	66 (66,7)
FC verano-otoño (n,%)	46 (40)	83 (44,9)	51 (42,5)	33 (33,3)
FC medial (n,%)	50 (45,5)	63 (35,6)	46 (40)	36 (37,1)
FC lateral (n,%)	60 (54,5)	114 (64,4)	69 (60)	61 (62,9)
Suplemento vit D pre FC (n,%)	37 (32,2)	90 (48,7)	69 (57,7)	68 (68,9) +
Hiperparatiroidismo (n, %)	86 (74,8)	130 (70,3)	78 (65,0)	59 (59,6)

* vs <10 ng/ml; # vs 10-20 ng/ml; & vs 20-30 ng/ml (test de Kruskal-Wallis, postest Dunn, $p < 0,05$). + indica diferencias en el análisis χ^2 ($p < 0,0001$)

ción de Suecia;²⁸ otros autores como Looker²⁹ y Holvik y col.³⁰ también describieron mayor probabilidad de fracturas incluyendo la FC en relación a niveles bajos de 25(OH)D en poblaciones de Estados Unidos y Noruega respectivamente.

Los niveles de 25(OH)D correlacionaron inversamente con la edad; la población más añosa presentaba los valores más bajos. Otros investigadores también observaron asociación de FC entre deficiencia grave de 25(OH)D (<10 ng/ml) y edad avanzada, peor capacidad funcional y desnutrición.²⁵

El hiperparatiroidismo secundario es frecuente en pacientes con FC. Seitz y col. encontraron niveles elevados de PTH en el 56% de los pacientes con 25(OH)D <30 ng/ml.³¹ En nuestra población se verificó hiperparatiroidismo secundario en el 68% de los pacientes. Es de interés destacar que el 60% de los pacientes con niveles óptimos de 25(OH)D presentaba PTH elevada. Consideramos que

el hiperparatiroidismo de este subgrupo puede adscribirse tanto a deficiencia de calcio como a la caída del filtrado glomerular asociada a la edad. La correlación inversa baja de la PTH con los niveles de 25(OH)D sugiere que la hipovitaminosis D en esta población no es el único determinante del hiperparatiroidismo. Es importante destacar que el hiperparatiroidismo se asoció en algunos trabajos a mayor mortalidad luego de una FC.^{32,33}

Los pacientes tratados con vitamina D antes de la fractura presentaron mayores niveles séricos de 25(OH)D en concordancia con otros trabajos.^{21,23,34} En el subgrupo con niveles óptimos, observamos el mayor porcentaje de pacientes sustituidos con vitamina D (68,9%).

La proporción de pacientes tratados con vitamina D antes de la FC (51,9%) fue mayor que en otros estudios.^{21,23} Sin embargo, dado que solo el 19% alcanzó valores de 25(OH)D >30 ng/ml, probablemente las

dosis utilizadas o el tiempo de tratamiento fueron insuficientes. El uso de suplementos de vitamina D es uno de los principales predictores de valores adecuados en pacientes con FC.^{21,23,33,35} Los niveles promedio de 25(OH)D circulante en los pacientes con FC que no recibían suplemento de vitamina D fue similar a la descripta en Buenos Aires¹³ y en el centro de nuestro país (17,9 ng/ml) en la población adulta mayor ambulatoria sin sustitución.³⁶

La importancia de una adecuada suplementación con vitamina D como medida para prevenir fracturas, descripta hace más de 20 años,²⁶ fue confirmada en un reciente metanálisis de once estudios: el uso de vitamina D en dosis mayores o iguales a 800 UI/día con o sin aporte de calcio se asoció a una reducción del riesgo de FC del 30% en mayores de 65 años. La conveniencia de tratar a esta población está ampliamente demostrada y su implementación es una medida importante para la salud pública.³⁷

Los valores de 25(OH)D en FC mediales y laterales no mostraron diferencias significativas en concordancia con el estudio de Larrosa y col.³⁴ Sin embargo en este trabajo se correlacionó la deficiencia de vitamina D con fracturas de mayor gravedad (desplazamiento o conminución), eventualidad no evaluada en nuestro estudio.

En este trabajo advertimos diferencias estacionales con mayor porcentaje de FC en invierno-primavera en relación con otras épocas del año. Un estudio multicéntrico realizado en Europa, América del Norte y Australia reportó mayor frecuencia de FC en primavera en mujeres posmenopáusicas.³⁸ Distintas observaciones en países escandinavos mostraron aumento de FC en invierno y su relación con mayor latitud. La influencia de los cambios estacionales fue más pronunciada en varones, en población de menor edad y más sana.^{29,39-42} Se plantearon como hipótesis la menor luminosidad en invierno y la mayor posibilidad de caídas por factores climáticos

(hielo, nieve y suelos resbaladizos). También hay publicaciones de países ubicados a menor latitud donde la incidencia fue mayor en invierno como el trabajo de Koren y col. realizado en Israel.⁴³

En nuestro estudio la mayor frecuencia de FC observada durante los meses de invierno y primavera no sería explicable por fluctuaciones en los niveles circulantes de 25(OH)D y podría deberse a factores no evaluados (diferencias climáticas, luminosidad, salidas al exterior, entre otros).

Una de las debilidades de nuestro trabajo está relacionada con la falta de medición de 25(OH)D en muchos de los pacientes internados por FC. Sin embargo no hubo diferencias significativas entre los pacientes con y sin determinación de los niveles de 25(OH)D en edad ni en comorbilidades.

Dado que la mayoría de los estudios sobre prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con fracturas no son latinoamericanos, uno de los aspectos destacables de nuestro trabajo es que evaluó los niveles de 25(OH)D en una cantidad considerable de pacientes con FC en nuestro país.

En nuestro estudio verificamos deficiencia de vitamina D en la mayoría de los pacientes durante la internación por FC, especialmente en la población más añosa y en los que no recibían suplemento de vitamina D. Observamos variaciones estacionales en la FC con mayor frecuencia en invierno-primavera sin evidenciarse cambios en los niveles de 25(OH)D a lo largo del año.

Consideramos de fundamental importancia el tratamiento de la hipovitaminosis D en la población añosa con el objetivo de prevenir caídas y fracturas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: octubre 2014.
Aceptado: noviembre 2014)



Referencias

1. Melton LJ, Ilstrup DM, Beckenbaugh RD, et al. Hip fracture recurrence. A population-based study. *Clin Orthop Relat Res* 1982; 167:131-8.
2. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen, O Fallon WM, Melton LJ. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1993; 137:1001-5.
3. Leibson CL, Tosteson AN, Gabriel SE, Ransom JE, Melton LJ. Mortality, disability and nursing home use for persons with and without hip fracture: a population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:1644-50.
4. Cipitria JA, Sosa MM, Pezotto SM, Puche RC, Bocanera R. *Outcome of hip fractures among elderly subjects*. *Medicina (B Aires)* 1997; 57(5): 530-4.
5. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Increased mortality in patients with a hip fracture-effect of pre-morbid conditions and post -fracture complications. *Osteoporos Int* 2007; 18:1583-93.
6. Beratarrechea A, Diehl M, Saimovici J, Pace N, Trossero A, Plantalech L. Mortalidad a largo plazo y factores predictores en pacientes con fractura de cadera. *Actual Osteol* 2011; 7:9-18.
7. Von Friesendorff M, Besjakov J, Akesson K. Long-term survival and fracture risk after hip fracture: a 22-year follow-up in women. *J Bone Miner Res* 2008; 23:1832-41.
8. Bagur A, Mautalen C, Rubin Z. Epidemiology of hip fractures in an urban population of central Argentina. *Osteoporos Int* 1994; 4:332-5.
9. Mosquera MT, Maurel DL, Pavón S, Arregui A, Moreno C, Vázquez J. Incidencia y factores de riesgo de la fractura de fémur proximal por osteoporosis. *Panam J Public Health* 1998; 3:211-8.
10. Somma LF, Rosso GZ, Trobo RI, Barreira JC, Messina OD. Epidemiología de la fractura de fémur en Luján, Argentina. (resumen). *Osteology* 2000; 3:267.
11. Morosano M, Masoni A, Sánchez A. Incidence of hip fractures in the city of Rosario, Argentina. *Osteoporos Int* 2005; 16:1339-44.
12. Claus-Hermberg H, Lozano Bullrich MP, Ilera V, Malter Terrada J, Pozzo MJ. Incidencia de fractura de cadera en mujeres afiliadas al plan médico del Hospital Alemán, Buenos Aires. *Actual Osteol* 2008; 4:57:62.
13. Plantalech L, Oliveri B, Salerni H, et al. Hipovitaminosis D en adultos mayores habitantes de Buenos Aires. *Actual Osteol* 2005; 1:47-54.
14. Mastaglia SR, Seijo M, Muzio D, Somoza J, Nuñez M, Oliveri B. Effect of vitamin D nutritional status on muscle function and strength in healthy women aged over sixty-five years. *J Nutr Health Aging* 2011; 15:349-54.
15. Cranney A, Horsley T, O' Donnell S, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess* 2007; 158:1-235.
16. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012; 367:40-9.
17. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
18. Sánchez A, Oliveri B, Mansur JL, Fradinger E, Mastaglia S. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2013; 50:141-57.
19. Trossero AM, Beratarrechea A, Diehl M, et al. Programa de prevención secundaria en pacientes con fractura de cadera. *Rev Hosp Ital B Aires* 2011; 31:131-6.
20. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40:373-83.
21. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:53-58.
22. Lauretani F, Frondini C, Davoli ML, et al. Vitamin D supplementation is required to normalize serum level of 25OH-vitamin D in older adults: an observational study of 974 hip fracture inpatients. *J Endocrinol Invest* 2012; 35:921-4.
23. Stephens JR, Williams C, Edwards E, Ossman P,

- DeWalt DA. Getting hip to vitamin D: A hospitalist project for improving the assessment and treatment of vitamin D deficiency in elderly patients with hip fracture. *J Hosp Med* 2014; 9:714-9.
24. Maier S, Sidelnikov E, Dawson-Hughes B, et al. Before and after hip fracture, vitamin D deficiency may not be treated sufficiently. *Osteoporos Int* 2013; 24:2765-73.
 25. Nakano T, Tsugawa N, Kuwabara A, Kamao M, Tanaka K, Okano T. High prevalence of hypovitaminosis D and K in patients with hip fracture. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011; 20:56-61.
 26. Castro Vilela ME, Merino Taboada AS, Mesa Lampre MP. Concentraciones de vitamina D en ancianos hospitalizados con fractura de cadera. *Med Clin (Barc)*, en prensa 2014. Carta al Editor.
 27. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327:1637-42.
 28. Buchebner D, McGuigan F, Gerdhem P, Malm J, Ridderstråle M, Akesson K. Vitamin D insufficiency over 5 years is associated with increased fracture risk-an observational cohort study of elderly women. *Osteoporos Int* 2014; 25:2767-75.
 29. Looker AC. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of major osteoporotic fractures in older U.S. adults. *J Bone Miner Res* 2013; 28:997-1006.
 30. Holvik K, Ahmed LA, Forsmo S, et al. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D predict hip fracture in the elderly: a NOREPOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:3341-50.
 31. Seitz S, Koehne T, Ries C, et al. Impaired bone mineralization accompanied by low vitamin D and secondary hyperparathyroidism in patients with femoral neck fracture. *Osteoporos Int* 2013; 24:641-9.
 32. Di Monaco M, Castiglioni C, Vallero F, Di Monaco R, Tappero R. Parathyroid hormone response to severe vitamin D deficiency is sex associated: an observational study of 571 hip fracture inpatients. *J Nutr Health Aging* 2013; 17:180-4.
 33. Madsen CM, Jørgensen HL, Lind B, et al. Secondary hyperparathyroidism and mortality in hip fracture patients compared to a control group from general practice. *Injury* 2012; 43:1052-7.
 34. Mak JC, Klein LA, Finnegan T, Mason RS, Cameron ID. An initial loading-dose vitamin D versus placebo after hip fracture surgery: baseline characteristics of a randomized controlled trial (REVITAHIP). *BMC Geriatr* 2014; 14:101.
 35. Larrosa M, Gomez A, Casado E, et al. Hypovitaminosis D as a risk factor of hip fracture severity. *Osteoporos Int* 2012; 23:607-14.
 36. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, et al. Elevada incidencia de insuficiencia de vitamina D en los adultos sanos mayores de 65 Años en diferentes regiones de la Argentina. *Actual Osteol* 2005; 1:40-46.
 37. Poole CD, Smith JC, Davies JS. The short-term impact of vitamin D-based hip fracture prevention in older adults in the United Kingdom. *J Endocrinol Invest* 2014; 37:811-7.
 38. Costa AG, Wyman A, Siris ES, et al. When, where and how osteoporosis-associated fractures occur: an analysis from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *PLoS One* 2013; 8:e83306.
 39. Odén A, Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H. The effect of latitude on the risk and seasonal variation in hip fracture in Sweden. *J Bone Miner Res* 2014; 29:2217-23.
 40. Solbakken SM, Magnus JH, Meyer HE, et al. Impact of comorbidity, age, and gender on seasonal variation in hip fracture incidence. A NOREPOS study. *Arch Osteoporos* 2014; 9:191.
 41. Emaus N, Olsen LR, Ahmed LA, et al. Hip fractures in a city in Northern Norway over 15 years: time trends, seasonal variation and mortality: the Harstad Injury Prevention Study. *Osteoporos Int* 2011; 22:2603-10.
 42. Grønskag AB, Forsmo S, Romundstad P, Langhammer A, Schei B. Incidence and seasonal variation in hip fracture incidence among elderly women in Norway. The HUNT Study. *Bone* 2010; 46:1294-8.
 43. Koren L, Barak A, Norman D, Sachs O, Peled E. Effect of seasonality, weather and holidays on the incidence of proximal hip fracture. *Isr Med Assoc J* 2014; 16:299-302.