

HISTORIA - PRIMERA PARTE

Historia de la vitamina D

Antonio Iglesias Gamarra¹, José Félix Restrepo Suárez²

“Pensar claro, ser sincero y actuar con calma”

Adolf Kussmaul

Muchos de nosotros tomamos diariamente vitaminas y minerales, pero nunca nos ponemos a pensar cómo actúan estos compuestos y menos la importancia que tienen en la salud humana. Sus descubrimientos son una mezcla fascinante de búsquedas de diferentes pistas a través del tiempo, en las que se unen la historia y la investigación básica para lograr entender el estudio de las vitaminas. Sin embargo, lo que más me llama la atención es el desconocimiento que tenemos del aporte de estos “ilustres desconocidos”, tan grandes en sus aportes como ignorados por la historia médica actual; por eso esta historia está dedicada a todos ellos.

Antonio Iglesias-Gamarra, MD

Resumen

En este artículo, primero de tres entregas, hacemos una revisión histórica del origen de la palabra raquitismo, las primeras descripciones sobre la calidad de los huesos, la composición química de los mismos, los efectos de la dieta sobre la estructura de estos, las primeras observaciones sobre el crecimiento óseo y sobre la etiología del raquitismo; la osteomalacia, las primeras hipótesis sobre la patogenia de la osteomalacia, las primeras descripciones racionales sobre su tratamiento, los primeros años del descubrimiento de las vitaminas, el grupo del Johns Hopkins (Baltimore), las escuelas

de Viena y otros muchos investigadores que enriquecieron el conocimiento, aportando en el descubrimiento y desarrollo de la vitamina D desde sus inicios hasta nuestros días.

Palabras clave: raquitismo, vitamina D.

Summary

In this paper, first of three deliveries, we do a historic revision of the origin of the word rickets, the first descriptions on the quality of the bones, the chemical composition of the same, the effects of the diet on the structure of these, the first

1 Profesor titular de medicina, Universidad Nacional de Colombia.
2 Profesor asociado de medicina, Universidad Nacional de Colombia.

Recibido para publicación: diciembre 17/2004
Aceptado en forma revisada: febrero 18/2005

observations on the bone growth and on the etiology of the rickets; the osteomalacia, the first hypothesis on the pathogenesis of the osteomalacia, the first rational descriptions about its treatment, the first years of the discovery of the vitamins, the group of the Johns Hopkins (Baltimore), the schools of Vienna and other many investigators that enriched the knowledge contributing in the discovery and development of the vitamin D since the beginning to ours days.

Key words: rickets, vitamin D.

Prehistoria

El origen de la vitamina D se remonta aproximadamente a 500 o 750 millones de años atrás. Posiblemente se generó del plancton de las plantas y fue transferida a lo largo de la cadena de los alimentos de origen animal a los peces marinos, donde se almacenó y concentró; por ello la importancia de los peces ricos en aceite, como el aceite de hígado de bacalao, fuente de la vitamina D. La importancia fisiológica de muchos de estos peces no fue reconocida sino hasta cuando el hombre adquiere la bipedestación y se inicia la génesis del desarrollo esquelético; es menos importante en los huevos calcificados. Al parecer, durante la evolución del ser humano, el hombre de origen africano requería menor cantidad de luz solar para su homeostasis y mínimos sustratos en los ambientes tropicales. Durante una exposición excesiva a la luz solar y a las radiaciones ultravioletas, la previtamina D es fotoisomerizada a isómeros biológicamente inertes. Durante la edad del hielo, en este ambiente, la piel blanca se adaptó mejor a la producción de la vitamina D, dada la diferencia en los climas fríos como en el polo norte y sur, con días de menos sol, días cortos y con luz de día, que la piel oscura o negra que tiene cierta propensión a sintetizar menos o a almacenar más vitamina D. Estas condiciones climáticas, a través de la ontogenia y filogenia del concepto y evolución de la vitamina D, condicionó en ciertas razas la capacidad de producir y almacenar vitamina D, o en su defecto, en las diferentes evoluciones genéticas, fue originando el raquitismo y la osteomalacia. A pesar de la descripción anecdótica de casos de raquitismo en Grecia y Roma, y de otras descripciones que enumeramos a continuación, la enfermedad empezó a aparecer y a describirse sólo hasta el siglo XVII¹⁻³.

Origen de la palabra “raquitismo”

La historia de la vitamina D es paralela a la del raquitismo y la osteomalacia. En 1650 Francis Glisson⁴ (1597-1677), *regius professor* de la Universidad de Cambridge, escribió un tratado sobre el raquitismo. Fue el primero en describir la enfermedad. El nombre tiene varias explicaciones. Una de ellas es que la palabra se deriva del inglés antiguo y por ello utilizó *wrikken to twist* que significa “encorvado, torcido”. Glisson pensaba que era una enfermedad nueva y en esa época era común en varias regiones de Inglaterra. Como él era seguidor de la patología humoral de Galeno escribió lo siguiente sobre el raquitismo: “Cold distemper; moist, and consisting in penury or paucity of the spirits”.

La etimología de la palabra raquitismo, nombre que le dio Glisson, no nos da una idea clara de la enfermedad que designa; se deriva de una voz griega (rhajis, ραχις), que significa espina del dorso, y nos recuerda que la enfermedad puede tener relación con el raquis, aun cuando esta relación es rara.

Primeras descripciones del raquitismo y del nombre calidad ósea

Las primeras observaciones sobre la calidad de los huesos fueron al parecer planteadas por los historiadores griegos, como Herodoto⁵ (484 ó 485?-425 a 426?), quien escribe nueve libros de “historia” y analiza en forma anecdótica, pero con un gran espíritu de investigador, las guerras médicas; fue un excelente etnógrafo. Herodoto visitaba los campos de batalla e inspeccionaba los cráneos de los muertos persas y egipcios, y acotaba que los cráneos de los persas eran más frágiles y abollonados, comparados con los de los egipcios que eran más fuertes. Herodoto atribuía esta diferencia a que los cráneos de los egipcios siempre estaban al descubierto y se exponían a las radiaciones solares, a diferencia de los cráneos persas que estaban cubiertos con turbantes⁵. Esta es al parecer la primera referencia del efecto de las radiaciones solares sobre el esqueleto.

Posteriormente Soranus de Efeso (98-138 d. C.)⁶ escribió, en la primera centuria de nuestra era, un tratado sobre las “enfermedades de las mujeres” y

en uno de sus capítulos realiza el siguiente cuestionamiento: “Why the majority of Roman children are distorted?”, al parecer la causa de esta alteración es el contacto de los niños con los pisos fríos de sus habitaciones y la poca exposición al sol.

No hay referencias en los textos hipocráticos, pero eso no quiere decir que no existiera en la antigüedad. Hasta comienzos del siglo XX se asoció a pobreza, falta de higiene y deficiencias dietéticas. Beylard es el primer investigador en llamar la atención sobre la primera descripción de un caso de raquitismo, al mencionar que J. B. Théodosius cita el caso de un niño de 17 meses, de origen humilde, que tenía deformación en los miembros inferiores^{7,8}. En 1637, Zacutus Lusitanus⁹ describe un niño que tenía dificultad para caminar, que tenía una marcha tambaleante.

Algunos años más tarde, Ambrosie Paré observa algunos casos de desviación de la columna y del esqueleto y cita algunos autores como Farnel, Saviard, Mery, Jacops y Spon⁹, quienes describieron casos con deformación de columna. Pero la primera descripción adecuada del raquitismo la realizó Glisson⁴, quien informó acerca de la deformación de la cabeza, del tórax y del raquis; prácticamente este autor describe el cuadro clínico del raquitismo al informar la epidemia de Sommerset y Dorset^{4,8,9}. El raquitismo aparece bruscamente entre 1612 a 1620, en las comarcas de Sommerset y Dorset, y después de varios años se extendió a toda Inglaterra, lo que llamó la atención, en el año de 1645, del Colegio Médico de Londres, el cual nombró a una comisión de ocho miembros para realizar el estudio de esta enfermedad. Entre ellos se hallaba Glisson⁴, acompañado de Bate y Regemorter, quienes después de cinco años, en 1650, describieron su trabajo sobre raquitismo, al cual denominaron *De Rachitide sive Morbo puerili qui vulgo the rickets dicitur, tractatus*.

En este extraordinario documento se informa que el Colegio Médico de Londres nombró una comisión de investigación para que indague las características de esta nueva enfermedad, por ellos denominada *rachitis (d'ouërachitisme)*. La palabra *rachitis* (primitivamente *rakitis*) proviene de la palabra griega ραχις (*épine du dos*). Previa a la descripción de Glisson⁴ existen la tesis de un médico

alemán en Nördlingen, llamado Reussner, quien en 1582 describe los síntomas básicos del raquitismo, y la publicación de Whistler¹⁰, en 1645, *De morbo puerili Anglorum*, únicas publicaciones conocidas anteriores a la de Glisson.

Rudolph Virchow¹¹, en su artículo clásico de raquitismo, menciona, al igual que Canstatt citado por Virchow, la descripción de las observaciones de Whistler en 1645. Daniel Whistler, un estudiante de medicina, en su libro *De morbo puerili Anglorum*, realiza las primeras descripciones del raquitismo que posiblemente fueron utilizadas por Glisson y sus colaboradores. Los estudios de Cappel⁹ y especialmente de Virchow¹¹, en 1853, muestran en las pinturas de sus casos que el compromiso a nivel de los huesos se encuentra en la epífisis de los huesos largos y a nivel de la sutura de los huesos del cráneo; ¡qué excelentes observaciones para una época tan oscura de conocimientos! Después de la descripción clínica del raquitismo hecha por Glisson⁴ otros investigadores del siglo XVII empezaron a cuestionar el origen de la enfermedad y surgen varias hipótesis, como la de Mayow¹², en 1671, sobre el concepto primitivo del remodelamiento de los huesos.

Van Den Velde⁹, en 1700, nota la desviación del canal medular y Van Swieten⁹, el famoso internista de la primera escuela de Viena, relaciona, por primera vez, una etiología alimenticia con el origen del raquitismo y plantea que la causa del raquitismo es la “acidez de los alimentos”. Posteriormente Levacher de la Feutrie¹³, en 1772, insiste en el papel patogénico de una “alimentación deficiente”, concepto que es ampliado por Bouvier⁹ en 1837.

Durante el siglo XVIII surgen otros informes clínicos de la enfermedad realizados por Duverney⁹ en 1751, Büchner⁹ en 1754, y los primeros estudios monográficos de J. Comby (*Traité des maladies del'enfance*), de Hutinel el Tixier (*Maladies des enfants*), de Marfan (*Le rachitisme et sa pathogénie: actualités médicales et traité de médecine et de thérapeutique*) y el trabajo de Babonneix (*Manual des maladies de la nutrition*), quienes realizan una descripción sobre los aspectos clínicos de la enfermedad, como la deformación de los miembros inferiores, del cráneo y de la columna vertebral. Toda esta información se pudo recuperar gracias a la tesis

del profesor de la Facultad de Medicina de la Université Nancy, L. Spillman, en 1900⁹.

Antes de la descripción de Duverney, Petit⁹ en 1741 insistía sobre la etiología del raquitismo, especialmente sobre la influencia del destete prematuro. En 1772 Levacher de la Feutrie plantea la distinción entre el raquitismo de los niños y la osteomalacia del adulto. Cappel en 1787 describe las características de los huesos de los niños con raquitismo. Rufz⁹ en 1834, en la *Gazette Medicale* de París, realiza la primera descripción del tejido osteoide como un tejido rojizo, elástico y reticular. En 1849, Trousseau^{9,14} y Laségue⁶ publicaron un magnífico artículo sobre raquitismo, y Trousseau⁹ empezó a utilizar el aceite de bacalao en el tratamiento de la enfermedad y amplió el conocimiento del raquitismo en su clínica de L'hotel Dieu de París.

De 1837 a 1839 aparecieron los importantes trabajos de Guérin⁹, quien le dio el nombre de esponjoide al tejido medular de los huesos, por la semejanza que presenta con una esponja, al tejido rojizo que mencionaba Rufz, y estableció la lesión de éste como característica del raquitismo. Broca tomó como punto de partida en el estudio de los huesos el análisis de la osteogénesis y mostró que el raquitismo no es sino una desviación, una detención en el proceso de la osificación normal⁹. Rudolph Virchow¹¹ realizó en 1853 uno de los primeros estudios histológicos del raquitismo y llegó a asimilar el proceso como una osteítis parenquimatosas. Desde los siglos XVII y XVIII, Littré en su diccionario de medicina, Laverán y Teissier en su tratado de patología interna, Trousseau, Dugés, Parrot⁹, todos médicos franceses, planteaban la posibilidad de la herencia como causal del raquitismo.

Guérin⁹, Trousseau^{9,14}, Chossat¹⁵ y Rodolf⁹ fueron partidarios de la etiología alimenticia, en el siglo XVIII, y afirmaron que el raquitismo es producido por una alimentación viciosa, por una insuficiencia en la digestión o, por lo menos, en la asimilación de las sales calcáreas. También en esta época Fourcroy, Lehmann y Marchand⁹ plantearon la teoría "Tóxica" al encontrar en las orinas de los raquítics una cantidad de fosfato de cal mayor que la correspondiente al estado normal; posiblemente ésta sería la primera descripción de la fosfaturia en los uroanálisis.

Las primeras descripciones de la anatomía patológica las realiza Rufz de Lavison⁹ en 1834, quien describe el tejido esponjoso de los huesos raquítics. J. Guérin⁹ lo informa a su vez, entre 1837 y 1839, al estudiar los huesos de los niños con raquitismo y describir las alteraciones óseas en el inicio de la enfermedad y las fases de formación, de remodelamiento y de eburneación.

Con el adventimiento del microscopio de luz, gracias a Antón J. Van Leeuwenhoek¹⁶, se inician las primeras descripciones histológicas del raquitismo: Broca en 1852, Ritter Von Rittershain⁹ en 1863 y Kassowitz⁹ en 1882. Pommer¹⁷ describió la histología de la osteomalacia del adulto en 1885, antes que se señalaran en forma adecuada los aspectos clínicos. A continuación se precisa cómo se fue estructurando el estudio de los huesos asociados al raquitismo y a la osteomalacia.

Los primeros análisis químicos del hueso

El siglo XVII aportó nuevos conocimientos en el campo de la fisiología y de la anatomía. En este siglo surge la figura de Hermann Boerhaave¹⁸, quien tenía una concepción amplia del conjunto de la medicina. Boerhaave (1668-1738) en su libro *Elementa Chemial* (1732), libro que publica en respuesta al libro espurio titulado *The New Chemistry*, describe que al empapar o remojar los huesos con ácido muriático las sales terrosas se disolvieron, pero la matriz orgánica no cambiaba su forma. Por muchos años los químicos creyeron que el "material mineral de los huesos" era una especie de tierra, pero ya en 1768 J. G. Gahn¹⁹ en Suecia, un famoso metalúrgico quien desarrolló un sistema rudimentario para el análisis de los minerales, descubrió que el mayor componente de los huesos era el fosfato cálcico. Sin embargo, el primer investigador en utilizar un método no científico para el análisis químico de los huesos fue Merat-Guillot²⁰, en 1795.

En 1801, Berzelius²¹ sugirió que el contenido de fósforo y calcio se encontraba en igual proporción, a través del esbozo de una fórmula química. En el mismo año Fourcroy y Vauquelin²² descubrieron la presencia del magnesio en los huesos.

En 1806, Gay-Lussac^{19,23} verificó las observaciones de Morichini¹⁹, quien utilizó el ácido sulfúrico para el estudio químico de los huesos y la detección con el ácido hidrofúrico.

Von Bibra²⁴, en 1844, publicó un libro de 430 páginas sobre el análisis de los huesos de los mamíferos, al estudiar 143 especímenes, que incluía además 135 huesos de pájaros, 35 de reptiles y 23 de peces. Determina la presencia del fosfato, magnesio, carbonato, sulfato, las sales de sodio, de potasio y la cal; analiza los huesos de los niños con raquitismo y los de los adultos con osteomalacia, y plantea que estos huesos difieren de los normales por la mayor proporción de sales orgánicas que de inorgánicas. Casi todos estos descubrimientos que mencionaba Bibra los habían realizado otros investigadores, pero él diferencia los huesos de alta resistencia de otros de baja resistencia, como lo que se observa en los pacientes con raquitismo.

Efecto de la dieta sobre la estructura de los huesos

Los primeros estudios acerca de los efectos del alimento sobre el esqueleto fueron realizados por Chossat¹⁵, en 1842, al restringir y someter a los pichones de paloma a una dieta de trigo, mediante la cual observó que sus huesos empezaban a enrarecerse. Cuando agregaba un suplemento de carbonato de calcio sus huesos no se deterioraban. En 1860, cuando la agricultura se empieza a modernizar y se analiza el papel de las estaciones, se realizan varios experimentos utilizando sales de calcio para el crecimiento de los huesos en animales y en humanos¹⁹.

Las primeras observaciones histológicas sobre los huesos normales y anormales

Los estudios químicos de Von Bibra²⁴, en los que se usaban sales minerales disueltas por ácidos minerales, señalan que, en la osteomalacia, la matriz orgánica se encuentra intacta y que existe una deficiencia de las sales de calcio y no del tejido osteoide. La misma técnica se aplicó al estudio de los huesos osteoporóticos, donde se demostró una amplitud de los canales Haversianos.

El conocimiento de la estructura y el crecimiento óseo se empezaron a dilucidar con los estudios histológicos de Heinrich Müller²⁵ quien, en 83 páginas, describe el crecimiento de los huesos y las curaciones de la lesión raquítica. Las técnicas de las coloraciones en los tejidos eran rudimentarias durante la publicación del trabajo de Müller²⁵; él dudaba de la “curación raquítica” pues en su época se desconocían la etiología y el tratamiento de la lesión.

Continuando con las observaciones de Müller²⁵, Schmorl²⁶ analiza las estructuras óseas en las curaciones de los huesos raquíticos. Schmorl describe que, en la “curación de los huesos raquíticos”, cuando ocurre la “curación”, el depósito inicial de las sales de calcio no se realiza simultáneamente a través del extremo diafisario sino en la epífisis de los huesos, generándose un centro de osificación distinto al que utiliza el cartílago; cuando se utilizan las sales de plata, éstas se concentran en las epífisis de los huesos, en forma longitudinal, generando una línea negra que tiene la apariencia de un panal de abejas. Estas descripciones de los procesos de “curación del raquitismo” fueron utilizadas por otros investigadores en el estudio de la etiología del raquitismo, en animales de experimentación. En 1909 Schmorl les practicó autopsia a 221 niños menores de 18 meses, de los cuales, en 214 encontró evidencia histopatológica de raquitismo, pero aún la etiología al raquitismo era un misterio.

Las primeras observaciones sobre el crecimiento óseo

Las primeras observaciones sobre el crecimiento óseo las realizaron botánicos o zoólogos como Duhamel du Monceau²⁷ (1700-1781), Lemnius, Sir Hans Sloane¹⁹, un médico británico, y Belichier²⁸; casi todas estas observaciones se realizaron en el siglo XVII.

Las primeras observaciones sobre la etiología del raquitismo

Condiciones inadecuadas de higiene

Glisson⁴ fue el primero en decir que las condiciones inadecuadas de la higiene en la comunidad de Somersetshire, en Inglaterra (pueblo dedicado al

pastoreo y a la agricultura, siendo ésta su medio de subsistencia y trabajo, donde los niños disfrutaban de suficiente leche, mantequilla, huevos y vegetales, lo que indicaba que los alimentos no eran la causa de esta anomalía) y la mala higiene del ambiente de las casas eran las causas del raquitismo; es posible que ésta sea la primera descripción de un defecto molecular y genético como causa del raquitismo¹⁹.

En 1917, Leonard Findlay²⁹ también plantea que la causa del raquitismo estaba relacionada con las condiciones higiénicas inadecuadas surgidas con la industrialización. Dick³⁰, en 1922, plantea que la ausencia de las radiaciones solares, la privación del aire fresco y la ausencia de ejercicio eran los factores relacionados con la etiología del raquitismo.

Primeras evidencias del origen dietario del raquitismo

Al aceite de bacalao se le consideraba de gran utilidad por su importante valor medicinal; y se le había utilizado ya para el tratamiento de la tuberculosis. Su utilidad empezó a difundirse en el Manchester Infirmary, gracias a Darbey, en 1789¹⁹, quien lo empleaba para tratar el reumatismo. Al parecer, el primero en reconocer la utilidad del aceite de hígado de bacalao para el raquitismo fue Scheutte³² en 1824. Desde esta época se amplió su uso para esta enfermedad, especialmente en la literatura médica alemana. En 1861 Trousseau, de Francia, planteó la posibilidad de que el raquitismo era causado por una carencia de la exposición solar asociada a una dieta defectuosa y que el aceite de hígado de bacalao podía curarlo. En 1844 Goble³³, famoso por el descubrimiento de la lecitina y el primero en detectar la presencia del fósforo en el hígado de la raya, utilizó el aceite de hígado de bacalao en el tratamiento del raquitismo.

Este compuesto se siguió usando hasta el siglo XX, a pesar de la duda de algunos investigadores, pero los grandes investigadores sobre el raquitismo, a comienzos del siglo XX, como Mellanby, Von Pirquet, McCollum y muchos otros lo utilizaron, como lo afirma Gowland³⁴ en 1920, quien anotaba lo siguiente: "Cod oil liver has been used therapeutically for a long time. It is regarded by many physicians as a specific in the treatment of this disease (Rickets)"^{19,31}.

El estudio del raquitismo en animales en cautiverio

Las primeras observaciones que relacionaron dietas sin huesos y raquitismo fueron mencionadas en 1860 por Röhl³⁵, en leopardos jóvenes que alimentaba sin huesos. Posteriormente Sir John Bland-Sutton^{36,37}, en 1889, informó la presencia del raquitismo en animales en cautiverio del zoológico de Londres. Él notó defectos en los huesos de roedores, marsupiales, pájaros y cachorros leones. Recomendó, al igual que Röhl²⁹, huesos molidos con aceite de hígado de bacalao para los leones cachorros. El resultado fue excelente para estos animales en cautiverio. Sin embargo, la conclusión de Sir John Bland-Sutton^{36,37} fue que el raquitismo era causado por una deficiencia de grasa en la dieta^{19,36,37}. Treinta años después, Mellanby empezó a clarificar el papel de la dieta en el raquitismo.

Otras etiologías a finales del siglo XIX

Se realizaron varios planteamientos acerca de la etiología del raquitismo, como carencia de calcio, deficiencia en la absorción del calcio, intoxicación ácida y deficiencia de la acidez gástrica, que fueron discutidos en diversos registros y libros de finales del siglo XIX, pero que no tuvieron ninguna acogida¹⁹.

El fósforo como tratamiento para el raquitismo

Wegner³⁹, en 1872, al estudiar varias autopsias de individuos que se habían suicidado al ingerir fósforo blanco (conocido en Colombia como "totes"), observó un aumento de la amplitud de la epífisis de los huesos largos en vez de la necrosis común que se observaba en estos casos. Al realizar experimentos con conejos y pollos, a quienes alimentó con 0,00015 gramos de fósforo blanco, él demostró lo que denominó *Phosphorus Layer* y la formación de "hueso nuevo". Las observaciones de Wegner³⁹ fueron acogidas por Kassowitz⁴⁰, en 1884, para el tratamiento del raquitismo infantil, quien concluye que el fósforo blanco es un remedio para esta enfermedad. Además, el aceite de hígado de bacalao como portador del fósforo se utilizó en Europa, a finales del siglo XIX y comienzos del siglo XX, y se recomendó en textos que fueron llevados de allí a América. Las opiniones médicas se dividieron entorno al uso del fósforo blanco para el tratamiento del raqui-

tismo, hasta que por fin Hess y Weinstock⁴¹, en 1926, demostraron, en una forma fehaciente en los estudios histológicos, que las “calcificaciones y la formación de hueso nuevo” eran más patológicas al utilizar fósforo blanco; ello, sin embargo, no se discutíó, ni se analizó el número de muertos ocasionados por esa iatrogenia.

Osteomalacia

La historia de la osteomalacia no comienza en el siglo XVIII, sino que su evolución histórica se realiza a través de las etapas clásicas de la evolución de la enfermedad, es decir: una fase clínica, una fase anatómo-patológica y una fase patogénica; de todas maneras se empezó a asociar con unos huesos frágiles y las primeras observaciones escritas se encuentran relacionadas con la medicina árabe: Reiske, quien describió a un paciente llamado Salith, que vivió en el año 560 d. C., lo informó como “les os étaient si mous qu’il était obligé de rester continuellement couché”. Después de esta leyenda, los primeros informes médicos se empezaron a describir en el año 1700, por Lambert⁴¹, quien transcribe una observación de Morand en el *Journal des Savants* en 1752; posiblemente esta revista es la primera que se realizó en Francia y que describe que los huesos de los pacientes son frágiles y deformados.

Hacia 1783 Duncan y Stein⁴¹ asocian la osteomalacia con el *puerperalit * (puerperio). En 1796 Conradi la considera como una enfermedad de adultos del sexo femenino. Los estudios desarrollados por Lobstein⁴¹, en 1833, pretendieron diferenciar el raquitismo de la osteomalacia con el examen de los huesos y afirmaron lo siguiente, de acuerdo con el francés antiguo de su época: “Quel que soit le degre  de ramollissement que l’on rencontre sur les os des enfants rachitiques, il ne peut  tre confondu avec celui caractérisée L’oste macie”. Cuatro años más tarde, Jules Guérin compartía la misma opinión que Lobstein, al igual que otros de los grandes médicos franceses de la época como Beylard, Trousseau, Las gue⁴¹ y otros investigadores como Stanski y G bler⁴¹.

Weidmann⁴¹ en 1835 y Collineau⁴¹ en el mismo año corroboraban la afirmación de Lobstein, de 1833, sobre el origen de la osteomalacia en el puerperio.

Posteriormente a este concepto y con los argumentos de Rehn⁴¹, de las formas infantiles de la osteomalacia, los estudios de Charcot⁴¹ sobre las formas seniles de la enfermedad, las formas frustras de Bouchard y de Bouley⁴¹ tratan de hacer los primeros esbozos sobre patogenia del raquitismo y la osteomalacia. En 1874 se empezaron a realizar los primeros estudios acerca de la patología de la osteomalacia y a entretener las teorías de Brown-S guard y Bouchard sobre el origen de la patogenia de la osteomalacia –atribuido a un problema tr fico, glandular, alimenticio y ambiental– mientras que la teoría del origen en el puerperio se fue diluyendo. Todos estos datos acerca de la historia de la osteomalacia est n a nuestro alcance gracias a lo recopilado en la tesis de Meslay⁴¹, en 1896, de donde Spillmann y Vence obtuvieron la información que se ha venido transcribiendo.

La descripción de los síntomas de la osteomalacia, de acuerdo con la tesis de Meslay y lo reseñado por L. Spillmann y J. Benech, se le atribuyen a Collineau y a Dauplais⁴¹, quienes especifican la reducción de la estatura, la deformación de la columna vertebral, especialmente por la cifosis, la escoliosis y la lordosis. Collineau⁴¹ describe además la deformación del sacro, las ramas del pubis (los huesos ilíacos), la deformación y el encurvamiento en los huesos largos, y el compromiso de los huesos del cráneo, como infiere Leon Bernard⁴¹ sobre el nombre “cráneo-tabes”.

En el raquitismo los dolores óseos (osteotopos), descritos por Collineau⁴¹, comprometen el área sacro-lumbar, en las áreas proximales de los miembros y en las articulaciones. La debilidad muscular, la impotencia funcional y las dificultades en las marchas descritas por Leon Bernard⁴¹ y Babonneix⁴¹, y la dificultad para descender por una escalera observada por Latzko Koppen y Reutz⁴¹, subrayaban en esa época el carácter miasténico del fenómeno; Koppen y Danplais describían una discreta hiperflexia. A finales del siglo XIX se empezaron a implementar las pruebas de laboratorio y por ello se estudió el cuadro hemático; Bensaude describe una disminución de los hematíes y un incremento de los leucocitos a expensas de los eosinófilos y de los neutrófilos. Estas observaciones fueron corroboradas por Stefanelli y Levi⁴¹ quienes confirman la eosinofilia discreta;

Tchistowich⁴¹ a su vez describe una disminución de los mononucleares. Sin embargo, una observación importante es la de Leon Bernard⁴¹ que describe que el incremento de los mielocitos se debe a una alteración de la malla de la médula ósea.

El PH sanguíneo se esbozó como el origen de la osteomalacia; en esta teoría hubo discrepancia entre los que encontraron un PH ácido, como Novack y Porges⁴¹, y los que argumentaban que el PH era alcalino, como Van Sakseh, Fehling y Tchistowitch⁴¹. No obstante los estudios en la orina de los pacientes con osteomalacia descritos por Langendorff y Mommsen, en nuestro criterio, fueron muy interesantes porque señalaron la presencia de sales calcáreas (oxalatos, carbonatos y, especialmente, fosfatos); Fehling⁴¹ afirmaba que la eliminación del ácido fosfórico marcaba el debut de la enfermedad; Bonnamour y Badolle⁴¹, a su vez, describen el incremento de la eliminación de magnesio y especialmente de fósforo. Sin embargo, las observaciones de L. Spillmann y de M. Perrin⁴¹ fueron bastantes interesantes, al notar una disminución masiva de sales urinarias. Raschtke⁴¹ describió la presencia de proteínas de Bence-Jones. Otras descripciones sobre etiología fueron realizadas por Bouchard y Lependre⁴¹, sobre la dilatación gástrica y la hiperacidez como una de las hipótesis patogénicas.

Los primeros hallazgos radiológicos narrados por L. Spillmann⁴¹ y por M. Perrin⁴¹ describen los estudios realizados por de Sarvonat, Rebattu y Cluzet⁴¹ sobre la reducción del hueso cortical, con incremento de la médula ósea, la deformación de los huesos largos y el compromiso de la epífisis de los huesos; además, Léri⁴¹ describe la presencia de líneas opacas gruesas a nivel de la epífisis de los huesos.

Observaciones a finales del siglo XIX

Las principales observaciones sobre osteomalacia, realizadas a finales del siglo XIX, fueron las de Leon Bernard, Babonneix⁴¹ y la tesis de Meslay⁴¹, en 1896, que planteaban una clasificación de la osteomalacia en: infantil, senil, masculina, femenina y las formas frustras. Kümmel describió la osteítis traumática (hoy día conocida como síndrome de Kümmel⁴¹: fractura vertebral osteopénica ocasionada por un trauma leve).

A finales del siglo XIX se habían descrito las lagunas de Howship y los canales de Havers; a partir de ello Rindfleisch⁴¹ notó que las lesiones de la osteomalacia se inician en los canales de Havers, del canal medular del centro de los huesos, y planteó la teoría de la “descalcificación química” de Rindfleisch, Cornil, Ranvier, Ziegler y Zuntz⁴¹; ¡qué extraordinaria observación! Son valiosos y extraordinarios también los aportes de Pommer⁴¹ y de Ebner⁴¹, quienes planteaban que la constitución de los huesos en el adulto era el resultado del equilibrio de los fenómenos de resorción y de aposición, preservados durante toda la vida (qué fantásticos estos aportes, desconocidos por todos, hoy que sólo se admiran los nuevos descubrimientos). Al plantear estas observaciones, estos autores generaron los conceptos modernos y revolucionarios de la dinámica del hueso y del mecanostato.

Mommsen⁴¹, Conheim⁴¹, Pommer⁴¹ y Hanau⁴¹ plantearon como explicación de la osteomalacia que ésta era consecuencia de una resorción más activa, más que un defecto sobre la aposición. Pommer⁴¹ afirmaba que el proceso de resorción ósea ocurre a nivel de la formación de las lagunas de Howship, más que en los canales de Havers⁴¹. Pillet⁴¹, Meslay y Meck⁴¹ señalaban que en las láminas óseas del tejido osteoide se observaban más células *myéloplaxes*, posiblemente osteoclastos y no osteoblastos. Posteriormente Meck, L. Spillmann y M. Perrin⁴¹, al estudiar la médula ósea de una paciente de 77 años, describen la existencia en abundancia de leucocitos mononucleares con un protoplasma granuloso; posiblemente estaban describiendo los osteoclastos.

Las primeras hipótesis sobre la patogenia de la osteomalacia

Colinneau⁴¹, en 1859, creía que el origen de la osteomalacia se debía al aumento de la excreción de sales de calcio; esta observación la apoyaron Roloff, Berne, Hennihg, Bouley, Hanot, Langendorff y Relin⁴¹. En 1894 Neumann⁴¹ empezó a plantear la necesidad de establecer la diferencia que existe entre la ingesta y la excreción de calcio a través de la excreta. Posteriormente Marquis, de Caporali y

Dauplais⁴¹ determinaron que en la osteomalacia existía un balance negativo de las sales de calcio.

A finales del siglo XX, Conheim, Mommsen, Kanovitz, Pommer, Recklinghausen, Repert y Hanot⁴¹ sostienen que la ausencia en las sales de calcio genera un defecto de la recalcificación. La teoría trófica, que sugería Boucharde⁴¹, considera la osteomalacia como una enfermedad de la nutrición, como una discrasia ácida debida a la presencia del ácido láctico. Comby⁴¹, en 1885, incrimina al ácido acético que se encuentra en las dilataciones del estómago, Zuntz⁴¹ al ácido oxálico y Rindfleisch⁴¹ al ácido carbónico. La teoría nerviosa la realiza W. Ogley en 1871, la cual considera la osteomalacia como un defecto trófico del tejido nervioso. Zumm, en 1886, y otros investigadores como Furstenberg, Henning, Birsch, Hirschfeld, Hoerssner, Fehling y Pêtrone, plantearon la teoría infecciosa, según la cual la osteomalacia se originaba por la presencia de un microorganismo en la médula ósea de los huesos.

Hanot⁴¹ consideraba a la osteomalacia como un síndrome de *ramollissement osseux* (remodelamiento óseo). Esta teoría le sirvió a Leon Bernard⁴¹ para sugerir que la osteomalacia era una osteopatía; en esa época Bernard creía que el defecto de la calcificación y de la aposición se encontraba a nivel de los osteoblastos.

Las primeras descripciones racionales sobre el tratamiento

Los primeros tratamientos del raquitismo los llevó a cabo Marfan, quien insistía en que el raquitismo era consecuencia de todas las infecciones e intoxicaciones que ocurrían en el infante en los primeros meses de su vida, por lo tanto la alimentación adecuada era lo prioritario, o utilizar la alimentación artificial (leche de vaca), esterilización de la leche y de los biberones, especialmente en el primer año de vida⁴¹.

Marfan también avaló el uso de sales de calcio; para ello se utilizaron el fosfato tricálcico, los jarabes de lacto-fosfato de calcio, clorhidrofosfato de calcio, glicerofosfato de calcio y formiato de calcio. Kassowitz⁴¹ consideró al fósforo como un medicamento específico, a razón de 0,5 mg a 1 mg en 24 horas en una solución de una parte por 10.000. Sin

embargo, el investigador que más se acercó al tratamiento en el inicio del siglo XX fue Mellanby³⁸, quien consideró al raquitismo como una enfermedad producida por carencia; dentro de su hipótesis planteó la carencia de los alimentos ricos en vitaminas liposolubles (como leche, mantequilla, aceite de hígado de bacalao, aceite de algodón). En esta observación Mellanby se acercaba a la vitamina D. Para tratar la osteomalacia Trosseau utilizó aceite de hígado de bacalao o fósforo de calcio, debido a la teoría que planteó Huynen y Lienaux sobre un defecto que existía en la formación de ácido fosfórico ya que la descalcificación se producía precisamente por la formación de complejos solubles⁴¹.

En 1907 Bossi y otros investigadores, como L. Bernard, Tantuni, Reinhardt, Mangrugulli Merletti, Angeli y Novack, utilizaron la adrenalina a razón de 1 mg a nivel subcutáneo; otros autores al inicio del siglo XX, como Bob, Biedl y Pol, utilizaron extractos de hipófisis⁴¹.

Primeros estudios epidemiológicos

Es posible que existiera una “epidemia” de raquitismo antes de la descripción de Glisson¹, en las comarcas de Sommerset y de Darset, pero al parecer no hay informes. A raíz de esta descripción, en los siglos XVII y XVIII, la frecuencia del raquitismo surge en las grandes villas y en las aglomeraciones de aldeanos en las diferentes ciudades europeas^{4,8,42-44}.

En Colombia, a finales del siglo XIX, Francisco Sorzano⁸, desde 1899, había documentado el raquitismo asociado a desnutrición y a hipovitaminosis D en los hospicios o guarderías de la ciudad de Bogotá; posiblemente sea la primera descripción de esta patología en América. Un año después, John Lovett Morse⁴⁵, médico consultante del Massachusetts Charitable Eye and Ear Infirmary y asistente clínico de la Harvard Medical School, describe 400 niños menores de dos años en el hospital infantil, durante los meses de invierno, que procedían de Boston, Cambridge, Somerville y otros alrededores.

A finales del siglo XIX, y comienzos del siglo XX, había muchas áreas geográficas con raquitismo y osteomalacia en Europa, posiblemente producto de la desnutrición infantil, el clima, la Primera

Guerra Mundial y la ignorancia hasta esa época sobre la causa de la enfermedad; pero, a la vez, allí se desarrollaba una serie de conocimientos médicos que, a la postre, establecieron las bases para un mejor entendimiento. Se explicaba que en la gente humilde de la Alsacia, Inglaterra, Baviera, Bohemia, Suiza, Hungría y el norte de Italia, especialmente en el valle de Oluna, el raquitismo era frecuentemente debido a que las sales de sus aguas eran pobres en sales calcáreas. Charcot, en el hospital San Louis de París, fue uno de los primeros en observar las deficiencias alimenticias. Con este panorama entramos al siglo XX. Después de la Primera Guerra Mundial resurgieron nuevamente las “epidemias de raquitismo”, por la hambruna que se generó a raíz de dicha guerra, se presentaron brotes epidémicos de raquitismo. Es entonces cuando el profesor Clement Pirquet, director de la Kinderklinik de la Universidad de Viena, y Harriette Chick empiezan a dilucidar la etiología del raquitismo^{46,47}.

Siglo XX

A finales del siglo XIX se analizó el conocimiento clínico sobre el raquitismo y la osteomalacia, se empezaron a dilucidar los hallazgos de laboratorio y de radiología, y se hicieron algunos esbozos sobre la etiología, la patogenia, la anatomía patológica y el tratamiento. Pero es al inicio del siglo XX y hasta finalizar este milenio cuando el conocimiento del raquitismo y de la osteomalacia avanzó desde la descripción clínica hasta la fase molecular, en la descripción y control de estas enfermedades; es decir, el siglo XX es mágico ya que nos permite comprender a cabalidad estas dos patologías. La historia del factor antirraquítico o vitamina D, en sus primeras fases, la podemos organizar según los estudios históricos del gran investigador Kodicek de Cambridge, quien al recibir el tercer premio de la British Nutrition Foundation del Royal College of Physicians of London, en noviembre 27 de 1973^{48,49}, los publica en su artículo de la revista *Lancet* y en su libro *Cambridge and Its Contribution to Medicine*. Allí relata que Hopkins⁵⁰, en 1906, incluía a los pacientes con raquitismo dentro de las enfermedades causadas por problemas de la dieta, por la carencia de un factor en los alimentos.

En 1919 Huldshinsky⁵¹, en Berlín, analiza los posibles “efectos curativos” de las radiaciones solares, la luz ultravioleta artificial y el aceite de hígado de bacalao en el tratamiento del raquitismo; todo publicado en su artículo “Heilung von Rachitis durch Künstliche Höhen sonne”. Casi simultáneamente Edward Mellanby³⁸, superintendente del Brown Institute de la Universidad de Londres, trabajaba a nivel experimental utilizando cachorros de perro (*puppies*) sometidos a cuatro tipos de dieta. Utilizó el método experimental basado en el estudio de rayos X de los huesos, estimó el contenido de calcio en los alimentos después de muertos los cachorros y revisó la histología de los huesos. Para la histología se basó en las observaciones de Schmorl²⁶, de 1909, y de Lawson Dick⁵², de la escuela del London Country Council. Con ello Mellanby logró demostrar a nivel experimental que en el raquitismo experimental existe un factor dietético y en el raquitismo parece estar asociado con un factor soluble en grasas. Chick y sus colaboradores⁴⁷, en Viena en 1922, también documentan, a partir de un estudio epidemiológico desarrollado entre 1919 y 1922 en el Medical Research Council, que la exposición de los rayos solares y el aceite de hígado de bacalao son importantes en el tratamiento del raquitismo. Este trabajo es reconocido por el famoso profesor Clement Pirquet⁴⁶, quien atribuía al raquitismo una etiología infecciosa. Este es un trabajo epidemiológico clásico porque confirma las observaciones de Huldshinsky⁵¹ y Mellanby³⁸.

El legado olvidado

Existe un legado olvidado de muchos investigadores que contribuyeron a que el desarrollo de la investigación biomédica se regulase, ya desde el inicio del siglo XX. Específicamente en 1900 el ministro de la cultura prusiano elaboró las primeras guías relacionadas con la experimentación humana, pero estas guías no fueron capaces, porque no se difundieron o porque los ministros de higiene o los investigadores hicieron caso omiso de ellas, de prevenir y cuestionar los experimentos en humanos durante la República del Weimar y especialmente en la Segunda Guerra Mundial. Sólo a través de la historia de la vitamina D surge la figura de Julius Moses (1868-1942), cuando el raquitismo infantil era una endemia en Europa y en el norte de

la unión americana, quien protestó y produjo un escándalo cuando en 1928 se empezó a utilizar la vitamina D en el Berlín del “Kaiserin Auguste Victoria Haus”. Moses participó en forma activa en las discusiones sobre los trabajos experimentales relacionados con la vitamina D. Posteriormente, en 1930, el *Reichsgesundheitsrat* desarrolló unas mejores guías para distinguir la investigación clínico-básica y la experimental, es decir, la historia de la vitamina D con sus diferentes investigaciones. Así se contribuyó al desarrollo del concepto bioético de la investigación^{53,54}.

Los experimentos de Edward Mellanby sobre el raquitismo experimental

Las primeras investigaciones comprensivas sobre la verdadera etiología de la nutrición como causal del raquitismo fueron realizadas por Edward Mellanby⁵⁵ en 1919. En esta publicación demuestra a nivel experimental, utilizando cachorros de perros, que el raquitismo es una enfermedad por deficiencias dietéticas y muestra que ciertas grasas, notablemente el aceite de hígado de bacalao, ejercen un efecto preventivo y curativo. Él sometió a los cachorros a unas dietas experimentales de alimentos naturales en las que utilizó leche (entre 175 ml y 350 ml), arroz, cloruro de sodio, aceite de linaza, levadura (que tenía la vitamina antiberiberi), jugo de naranja, potaje y pan. De cuatro dietas que analizó, en todas se indujo el raquitismo; sin embargo en la dieta cuatro, que tenía el compuesto antiberiberi, los cachorros tenían un mejor crecimiento óseo, aunque el raquitismo se producía a las seis semanas. Posteriormente analizó esta dieta, separó aquellos alimentos que previenen el raquitismo e incluyó lo siguiente:

- Leche total, 500 ml/día
- Aceite de hígado de bacalao
- Mantequilla
- Sebo (grasa, gordo)
- Aceite de oliva
- Aceite de maní
- Manteca de cerdo
- Aceite de semillas de algodón

Carne

Extractos de carne

Extractos de malta

¡Qué observaciones tan brillantes para una época tan difícil! (ausencia de investigación clara sobre el origen de las enfermedades). Mellanby³⁸ pudo evitar una catástrofe de mortalidad y de niños con raquitismo nunca analizados, ya que el ambiente de trabajo, después de la Primera Guerra Mundial, además de difícil no tenía financiación.

De acuerdo con los estudios de Mellanby³⁸, los alimentos accesorios para evitar el raquitismo tienen “vitamina A soluble en grasa, que tienen un efecto antiberiberi y antiescorbútico”. Mellanby^{38,55} se equivoca en la carne, los extractos de carne y los extractos de malta para la prevención y tratamiento del raquitismo, en lo que Elmer Verner McCollum y Marguerite Davis⁵⁶ le refutaban, pero esto no demerita su valioso trabajo, a pesar de que afirmaba “que existe una considerable evidencia de que el factor soluble A y el factor antirraquítico es idéntico, pero que se requería más trabajo para aclararlo”⁵⁷⁻⁵⁹.

Los trabajos de Mellanby^{38,55} destacaron el “ambiente como causal de raquitismo”, además de plantear el concepto de “factor antirraquítico”, pero existen otros factores dietéticos en el origen del raquitismo. Mellanby no consideró razones fisiológicas como el origen del raquitismo, pero planteó las primeras bases sólidas para comprender la enfermedad. Korenchevsky⁴⁶ planteaba que el calcio de la dieta cuatro de Mellanby³⁸ satisfaría las necesidades de los perros siempre y cuando el 70% de su dieta se absorbiera. Posteriormente Mellanby^{60,61}, en 1926, planteó la teoría de la toxamina para designar un compuesto que tienen los cereales, que inhibe especialmente la utilidad del calcio, al cual denominó como una *sustancia anticalcificante*. Mellanby^{60,61} demostró que este compuesto era fósforo orgánico como el ácido fítico; por la baja solubilidad del fitato de calcio, éste previene la absorción del calcio y del fósforo; en esto reside el efecto anticalcificante que mencionaba Mellanby⁶¹.

Tres años después del estudio de Mellanby^{38,55,60,61}, Elmer Verner McCollum, profesor emérito de bioquímica de la Johns Hopkins University,

y sus colaboradores demostraron la existencia de un segundo factor soluble en grasa, al cual posteriormente se denominó vitamina D, que era esencial para la calcificación de los huesos⁵⁷⁻⁶⁰. Mellanby^{60,61} aceptó la evidencia de este nuevo factor antirraquítico.

El grupo del Johns Hopkins (Baltimore)

Los primeros estudios de los investigadores de la Johns Hopkins a finales del siglo XIX, bajo la influencia del gran maestro William Osler y por la orientación de la educación médica de Flexner, se dedicaron al análisis del calcio y del fósforo sobre la dieta y el estudio de sus proporciones y su significado en el crecimiento de los huesos. Uno de estos extraordinarios investigadores fue el profesor Elmer Verner McCollum, iniciado en el laboratorio de química agrícola de la Universidad de Wisconsin en Madison, quien se dedicó al estudio de la influencia y composición del contenido mineral sobre el crecimiento y reproducción, y posteriormente al de la etiología del raquitismo⁵⁶.

Elmer Verner Mccollum y la conformación de su grupo de investigación

En 1907, después de terminar su doctorado en química, Elmer McCollum inició su carrera como bioquímico de la nutrición en el Wisconsin College of Agricultura en Madison, Wisconsin, procedente de Kansas. Entre 1907 y 1920 McCollum perfeccionó el arte del método biológico del análisis, especialmente en el valor nutritivo de los alimentos que se utilizaban en las ratas como un modelo animal. Utilizó un método muy elegante, pero muy estricto, al alimentar ratas con una dieta restringida a sólo granos de un cereal o a una mezcla de varios. De esta manera, McCollum y su grupo podían notar lo inadecuado o adecuado de una dieta correspondiente y la respuesta fisiológica a una dieta determinada. Con ello logró, a través del análisis biológico de los alimentos, descubrir el factor antirraquítico o vitamina D⁵⁷⁻⁶⁰.

En 1917 McCollum se traslada al Johns Hopkins University, nombrado como director del departamento

de higiene, y se dedica especialmente a lo relacionado con la investigación nutricional y la dieta. Allí fue capaz de inducir varios estados de desnutrición en animales de experimentación al utilizar algunas dietas restringidas⁵⁷. McCollum, por ser un investigador básico, no tenía conocimiento para explicar los síntomas y signos de la patología de las diferentes etapas de la desnutrición experimental. Por alguna coincidencia McCollum encontró los colaboradores que necesitaba para desarrollar sus trabajos. Así, en 1918, conoce al Dr. John Howland, profesor de pediatría de la Universidad Johns Hopkins, quien le pregunta a McCollum si el raquitismo puede ser inducido en animales de experimentación. McCollum, entusiasmado por la pregunta de Howland, le muestra dos ratas con deformación de la caja torácica y el rosario costal, como casos de posible raquitismo experimental, pero también otras ratas con dietas raquitogénicas modificadas con otros suplementos que no padecían raquitismo⁵⁷. Howland, al observar esto, no dudó de que tenían raquitismo experimental e inició su colaboración. A McCollum y Howland se unieron, además, el Dr. Edward Park y el Dr. Paul Shipley, quienes eran expertos en histología de hueso, confirmándose así un grupo que se dedicó a desenredar el misterio del raquitismo, que era una endemia en la población infantil de la época⁵⁷⁻⁶⁰.

McCollum y su grupo probaron varias dietas ricas en cereales, pero deficientes en vitamina A soluble en grasa y calcio, con lo que lograron observar cambios esqueléticos y aspectos clínicos similares a los que se observan en los niños con raquitismo. Prudentemente, especularon que la causa de la enfermedad podría ser una deficiencia en vitamina A soluble en grasa y calcio en los alimentos o una alteración en el metabolismo de estos factores y pensaron que el factor etiológico pudiese ser un régimen dietético inadecuado⁵⁷⁻⁵⁹. Se estudió el efecto del aceite de hígado de bacalao administrado a las ratas y se observó que al administrarse por dos a siete días inducía un patrón uniforme de curación. Notaron que el calcio se depositaba a nivel de la zona provisional del cartílago en un patrón uniforme de tipo lineal y la anchura de la calcificación se correlacionó con la duración del tratamiento. Este trabajo señaló una prueba biológica para el depósito del calcio en el cartílago, a la que se denominó “*line test*” del Johns Hopkins, la cual serviría para detec-

tar la cantidad de vitamina D en los alimentos^{57,60}. Estos hallazgos produjeron un enfrentamiento con Mellanby, quien insistía en si la vitamina A soluble en grasa era antirraquítica *per se* o si existía otra sustancia antirraquítica que era soluble en grasa. Para esa misma época F. C. Hopkins informaba que la oxidación destruía la vitamina A soluble en grasa, pero estos datos fueron tomados con precaución por McCollum y Mellanby^{57,65}. Este último demostró que la grasa de la manteca oxidada perdía su efecto antirraquítico, pero lo mismo no ocurría en el aceite de hígado de bacalao^{37,38}. Mellanby explicaba esto afirmando que el aceite de hígado de bacalao tiene más sustancia antirraquítica que la manteca, o que existiría otro factor que debería investigarse. McCollum y sus colaboradores aceptaron la observación de Hopkins y aceptaron que el aceite de hígado de bacalao al oxidarse conservaría su actividad antirraquítica; de esta manera, utilizaron dietas a base de manteca oxidada y aceite de hígado de bacalao oxidado, aceite de coco, aceites vegetales y aceite de hígado de varios pescados. Lograron escoger la dieta 3143, y a través del *line test* lograron demostrar que, al oxidar el aceite de hígado de bacalao, éste expedía la capacidad antixeroftálmica (a través de la vitamina A), pero conservaba la propiedad de depositar el calcio en el cartílago de las ratas; por lo tanto se trataba de una sustancia soluble en grasa diferente de la vitamina A, que de acuerdo con las frases de McCollum y sus colaboradores tiene "specific property was to regulate the metabolism of the bones": siguiendo la secuencia del descubrimiento de las vitaminas, la nueva sustancia antirraquítica descubierta era la cuarta, por lo que recibió el nombre de vitamina D^{57,65}.

Posteriormente, los investigadores Elmer Verner McCollum, Nina Simmonds, H. T. Parson, P. G. Shipley, E. A. Park y J. Ernestine Becker conformaron el grupo de química del Departamento de Higiene y Salud Pública del Johns Hopkins. Este grupo demostró que cuando a las ratas jóvenes se les administraba una dieta compuesta de cereales, desarrollaban cambios esqueléticos que posiblemente eran de naturaleza raquítica. John Howland, jefe de pediatría del Johns Hopkins Hospital, examinó y concluyó que los huesos largos y la caja torácica de las ratas sometidas a esta dieta tenían anomalías óseas parecidas a las de los niños con un severo raquitismo^{60,66}.

El interés compartido por Howland y McCollum^{57,59,60} les permitió desarrollar un estudio cooperativo para analizar el crecimiento de los huesos y la influencia que tiene la dieta. A diferencia de los otros estudios, éste introdujo las observaciones histológicas, especialmente en las áreas del crecimiento óseo; este grupo tuvo presente el conocimiento de la historia sobre las diferentes propuestas etiológicas, resumidas a continuación:

Las observaciones de Glisson y Findlay sobre condiciones higiénicas inadecuadas⁶⁰.

Los estudios de Kassowitz sobre la incidencia del raquitismo en los meses de invierno, escrito en 1884⁶⁰.

Los estudios de Palm, en 1890, sobre los estudios topográficos del raquitismo y la luz como agente terapéutico⁴⁴.

Los experimentos de Raczynski, en 1912, sobre la eficiencia de las radiaciones solares⁶⁷.

Los estudios de Huldshinsky, quien en 1919 afirmaba que los rayos ultravioletas ejercen un efecto curativo sobre el raquitismo⁵¹.

La creencia general de que el aceite de hígado de bacalao era de un gran valor terapéutico^{31,60}.

Con base en estos antecedentes McCollum y Davis⁵⁶ empezaron a trabajar con sus dietas experimentales en ratas, pero utilizando ingredientes orgánicos y sólo variando algunos ingredientes inorgánicos con elementos ácidos y básicos. Estos experimentos los realizaron durante cinco años con las diferentes dietas a nivel experimental, lo que les permitió mayor rigor en sus observaciones y clarificar el otro factor soluble en grasa que tenía efectos antirraquíticos. Con la ayuda de Park y Shipley, pediatras del Johns Hopkins, lograron estudiar las epífisis de las tibias de las ratas y analizar los diferentes componentes del hueso, como la matriz osteoide, el hueso trabecular, la calcificación, la actividad de los osteoblastos y de los osteoclastos^{60,66,68}. Introdujeron los estudios radiológicos para el estudio del raquitismo y el uso del ion fósforo para su tratamiento y prevención.

Este grupo revisó en forma magistral los estudios de Schmorl²⁶, Mellanby^{38,55,69,70} y el de Sherman y

Pappenheimer^{71,72}, publicados entre 1919 y 1921, que demostraron la existencia de otro factor soluble diferente a la vitamina A; analizaron la observación de Hopkins⁷³ sobre la oxidación de las grasas solubles y la pérdida del efecto curativo sobre la xeroftalmia (deficiencia de la vitamina A); y los aportes de Mellanby⁷⁰, quien en forma inteligente planteó la posibilidad de otro factor soluble en las grasas diferente a la vitamina A, que él llamó sustancia antirraquítica. Con la colaboración de varios investigadores, como J. Ernestine Becker, P. G. Shipley, E. A. Park y Nina Simmonds, McCollum y Davis demostraron que esta sustancia antirraquítica, que se encontraba especialmente en el aceite de hígado de bacalao, era otra vitamina liposoluble, y desarrollaron la técnica del *Line test* para el ensayo del método biológico para la nueva vitamina; demostraron que en la dieta 3143 se induce raquitismo entre los días 19 y 20 después de exponerse a la dieta y que los huesos de las ratitas mejoran entre los 6 y 8 días después de administrarse la sustancia antirraquítica que el grupo de McCollum denominó vitamina D 46^{62-66,74-78}.

Casi simultáneamente a los estudios de Mellanby^{38,55,71} y de McCollum^{62,66,74-78} se encuentra la figura de Frederick Gowland Hopkins, quien desde 1906 empezó a trabajar en los aspectos dietéticos, pero a través de la química y la fisiología. En su primer ensayo sobre este tópico titulado “The analyst and the medical man”, de 1906, Hopkins⁵⁰ asegura que el escorbuto y el raquitismo se relacionaban con alguna deficiencia de nutrientes en la dieta y planteaba el desconocimiento que se tenía de los aspectos dietéticos en el origen de estas enfermedades. El mismo Mellanby⁷⁹, en su conferencia en el Hopkins Memorial Lecture en 1948, reconocía la importancia de las propuestas de las dietas de F. G. Hopkins de 1905-1907, las cuales eran bastante revolucionarias y generaron un amplio campo en la investigación de las enfermedades por deficiencias de vitaminas.

Posteriormente, Hopkins⁸⁰ publica “Feeding experiments illustrating the importance of accessory food factor in normal dietaries”. En este artículo Hopkins, que trabajaba en Cambridge, refiere algunos estudios preliminares desarrollados en el Guy’s Hospital, describiéndolos de la siguiente manera: “the experiment described in this paper confirm the work of other in showing that animals

can not grow when fed upon so-called synthetic dietaries consisting of mixtures of pure proteins, fat, carbohydrates, and salts”. Estos trabajos de Hopkins empezaron a plantear la posibilidad de la presencia de otros factores en la nutrición: las vitaminas³⁴. Hopkins fue el gran soporte del conocimiento y la divulgación de las vitaminas; por ello, en 1929 recibió el Premio Nóbel de Medicina; sin embargo, durante su conferencia “afirmaba que no era el descubridor de las vitaminas”⁸¹.

La palabra vitamina fue utilizada inicialmente por Casimir Funk en 1911 y 1912⁸²⁻⁸⁴ cuando se encontraba trabajando en el aislamiento de una sustancia antiberiberi del arroz. Funk⁸² concebía a las vitaminas como sustancias nitrogenadas que en pequeñas cantidades eran esenciales en la dieta de los pájaros, hombres y animales. Funk no recibió suficiente reconocimiento, a pesar de su contribución con el libro *The vitamins*, cuya primera edición se realizó en 1913⁸⁴; pero Hopkins sí le dio el crédito al recibir el Nóbel en 1929⁸⁰.

Hopkins además impulsa el Dunn Nutritional Laboratory, donde trabajan una serie de investigadores que logran desarrollar el inicio de los conceptos sobre nutrición y los estudios de las vitaminas⁸¹. En otro aparte analizaremos otras contribuciones de Hopkins.

Los primeros años del descubrimiento de las vitaminas

Los primeros estudios exitosos en los descubrimientos de las vitaminas fueron realizados por N. Lunin y Gustav Von Bunge, en Basilea en 1881, al estudiar ratones jóvenes con una dieta artificial de componentes de la leche como proteínas, grasas, carbohidratos y sales. Estos ratones tuvieron problemas en su desarrollo y crecimiento y los investigadores pensaron que esta dieta artificial carecía de algunas sustancias desconocidas que son esenciales en el desarrollo de los ratones; este trabajo, sin embargo, se olvidó. El mismo estudio lo realizó Cornelius Adrianus Pekelharing (1848-1922), en 1905 en Utrecht, quien realizó los mismos experimentos y tuvo las mismas observaciones, pero planteó que en la leche se encontraba una sustancia que era importante para la nutrición y el desarrollo⁸⁵.

A finales del siglo XIX, Kanehiro Takaki (1849-1915) desde 1884 trabajó en la erradicación del beriberi que se observa en los japoneses; y Christiaan Eijkman (1858-1930), médico holandés, quien realiza un trabajo interesante en Indonesia, descubre en 1897 que la enfermedad conocida como una polineuropatía en animales (pollos) y en humanos era secundaria a una dieta restringida al arroz blanco sin cáscara, pero si se les daba arroz integral se recuperaban rápidamente. Eijkman concluyó que en la cáscara existía una sustancia que mejoraba a los pollos y a los humanos⁸⁵.

Eijkman pensaba que en el arroz refinado se encontraba el germen o la toxina. En 1901 Gerrit Grijns (1865-1944), asistente de Eijkman en Java, continuó los estudios y fue quien planteó que el beriberi era causado por una deficiencia nutricional o una sustancia natural que se encuentra en ciertos alimentos. Casimir Funk (1884-1967), químico, planteaba que el beriberi se debía a la carencia de una sustancia química, que se encontraba en pequeñas cantidades en los alimentos y que podía existir en otras sustancias orgánicas que servían para curar o prevenir enfermedades como el beriberi, el escorbuto, el raquitismo y la pelagra⁸⁵⁻⁸⁸.

En 1911 Funk aisló un concentrado relacionado con la pirimidina del arroz integral, el cual curaba la polineuropatía de las palomas. Su concentrado era el ácido nicotínico, que no era efectivo para el beriberi pero sí para la pelagra; al parecer, el compuesto de Funk estaba contaminado con el factor antiberiberi. En el análisis químico que realiza Funk en su concentrado observa que éste contiene nitrógeno en forma básica y que probablemente era una amina; Funk pensaba que este compuesto era "vital para la vida", por lo que lo denominó *vitamina*. Aun cuando estos compuestos no eran aminas el nombre ha perdurado. Las vitaminas se encuentran en una serie de alimentos con estructuras químicas independientes⁸⁵⁻⁸⁸.

En 1920 Jack Cecil Drummond (1891-1952) demuestra que no existe evidencia, de acuerdo con las ideas de Funk, de la presencia de aminas en estos compuestos, además que no era adecuado para una nomenclatura que una sustancia no determinada terminara en "in" y que era muy engorroso utilizar "compuesto A soluble en grasa, compuesto B soluble en grasa y compuesto C soluble en grasa",

y que era preferible referirse a vitamina A, B y C, así su naturaleza química no se hubiese identificado. Con esta sentencia de Drummond los términos de vitamina A, B, C y D se continúan utilizando en el siglo XXI⁸⁹⁻⁹⁰.

Otros estudios

Algunas observaciones se realizaron simultáneamente con los estudios de Hopkins y McCollum⁸¹, como los de Hess y Unger⁸¹, en 1917, quienes demuestran que la administración de aceite de hígado de bacalao a la comunidad negra de Nueva York podía prevenir el raquitismo. Park y Howland⁶⁰ en 1921, con fotografías de radiografías pertenecientes al grupo de Baltimore, lograron demostrar que con el aceite de hígado de bacalao se observa una mejoría radiológica. Howland y Kramer⁶⁰ mostraron que la cantidad de fósforo inorgánico presente en el suero de niños con raquitismo se encontraba disminuido (posiblemente estos casos eran los primeros de raquitismo hipofosfatémico desde el punto de vista genético) y que al administrar aceite de hígado de bacalao se incrementaban sus valores.

Korenchevsky⁶⁰, en 1921 y 1922, observó el desarrollo de raquitismo en ratas deficientes de vitaminas solubles en grasas, especialmente si la deficiencia se iniciaba en una etapa temprana de la vida y la dieta era severa.

Las escuelas de Viena

En Viena el profesor Clements Pirquet, director de la Kinderklinik de la Universidad de Viena, se preocupa por la situación del raquitismo en Viena, especialmente después de la Primera Guerra Mundial, y empieza a analizar la teoría infecciosa de Morpurgo en la que Pirquet tiene mucha credibilidad; además, Pirquet⁴⁶ diseña el sistema de nutrición o el sistema de *Ernährung*, entre 1917-1920, en el que se describe una serie de medidas prácticas para controlar el alimento requerido, para la correcta nutrición de un individuo, la familia y la comunidad, y en cuatro volúmenes empezó en serio el análisis de la conformación de los alimentos de la dieta, de acuerdo al contenido de

grasas, carbohidratos y de proteínas en los alimentos. En ellos se preocupó también por el estudio del raquitismo⁴⁶.

Otro grupo estuvo dirigido por Harriette Chick, Elsie Dalyell, Margaret Hume, Helen MM Mackay, Henderson Smith y el radiólogo Hans Wimberger⁴⁷. Este grupo planteó varios interrogantes sobre el raquitismo al estudiar 75 niños, de los cuales 72 permanecieron entre 5 y 15 meses y los otros tres entre 3 y 4 meses.

Los niños ingresaron al hospital con edades que oscilaron entre una semana y 5 meses. Se analizó la influencia de la dieta, el medio ambiente, las radiaciones solares; se analizó también la deficiencia de la vitamina A soluble en grasa u otras sustancias presentes en la grasa animal. Chick y cols.⁴⁷ tenían la influencia de los estudios de Mellanby^{38,55} y de los de McCollum y Davis⁵⁶ de 1915, quienes no sólo utilizaban las sales de calcio y fósforo, la vitamina A soluble en grasas, las grasas de la manteca, sino lo que McCollum^{56,60} y su escuela denominaban otra "vitamina soluble en grasa", la cual incluía el factor orgánico antirraquítico que regula el metabolismo del calcio y el factor orgánico soluble en grasa y la vitamina A que promueve el crecimiento y evita la enfermedad de los ojos en las ratas, de acuerdo con la terminología de este grupo.

Los propósitos de Chick y cols.⁴⁷ fueron dos: la profilaxis a través de los elementos que se plantearon en la hipótesis del trabajo (ambiente, fototerapia y dieta) y la observación de aquellos niños que desarrollaron raquitismo durante su hospitalización de acuerdo con las estaciones.

Los autores concluyeron que la incidencia del raquitismo se encuentra entre los 6 y 18 meses, especialmente al final del primer año, durante el período de crecimiento activo.

Las vitaminas solubles en grasa que se obtienen del aceite de hígado de bacalao son importantes tanto para los humanos, como a nivel experimental, de acuerdo con la dieta II que tenía más aceite de hígado de bacalao, leche y menos carbohidratos. Además las radiaciones solares también ayudaban a la curación. El raquitismo se presentaba más en las estaciones de invierno y no lo observaban durante el verano.

Sir Frederick Gowland Hopkins y las vitaminas

Fue uno de los hombres más extraordinarios de la Universidad de Cambridge, no solo recordado como un experto bioquímico sino por su personalidad, su sapiencia y su carisma. En 1906 fue *Fellow* de la Royal Society y como bioquímico se interesó en el campo de la nutrición⁷⁹. Entre 1905 y 1910 fue tutor del Emmanuel College, en 1914 organiza el Departamento de Bioquímica, a partir de 1912 empieza a analizar los "factores accesorios" en las dietas normales, donde se empiezan a generar los conceptos de las vitaminas. En 1920, durante el encuentro 88 de la British Medical Association, presidida por Sir Humphry D. Rolleston, Gowland Hopkins analiza un artículo titulado "Discussion on the present position of vitamins in clinical medicine" donde evalúa la importancia de las vitaminas en el escorbuto, el beriberi y la queratomalacia (xeroftalmia) y, especialmente, observa el factor antirraquítico en los ratones a nivel experimental y la relación con un factor liposoluble en la leche⁷⁹.

También en estas observaciones participaron otros grupos como el de Harriette Chick del Instituto Lister, McCollum, Osborn y Mendel. Además publicó dos artículos clásicos sobre el aislamiento del glutatión, sobre el metabolismo de la xantina oxidasa, es decir, en los mecanismos relacionados con la oxidación intracelular, e introdujo las frases "dinámica celular" o "equilibrio dinámico" en los nuevos conceptos bioquímicos. Los conceptos sobre los grupos sulfhídricos y tioles que desarrolló Gowland Hopkins sirvieron para que Peters desarrollara el BAL (British anti-Lewisite)⁷⁹. De todas maneras, este investigador contribuyó para que se planteara la posibilidad de que el factor antirraquítico fuese una vitamina liposoluble. Sus contribuciones a la bioquímica, a las vitaminas y a la nutrición le hicieron merecedor del reconocimiento del premio Nóbel de Medicina en 1929.

Una de las grandes contribuciones de Gowland Hopkins fue el estudio, realizado en Kramer, donde vislumbró por primera vez que si se encuentra bajo el producto calcio por fósforo (CaxP) existe deficiencia de vitamina D, y si esto ocurre a nivel sanguíneo no se puede esperar una buena calcifi-

cación. Estos dos iones se continúan analizando para observar si hay calcificaciones metastásicas, ectópicas, fisiológicas. Así, según la fórmula de Gowland Hopkins y de Kramer, el índice calcio fósforo, si es bajo, puede señalar un diagnóstico temprano de raquitismo.

Posteriormente este índice, de gran importancia clínica, pasa al olvido hasta que Neuman y Neuman^{91,92} lo rescatan en 1958 y plantean que el producto calcio fósforo está sobresaturando y colabora con la calcificación. Las observaciones de Neuman, Shipley y cols.^{93,94} sobre el producto CaxP se siguen utilizando en el estudio de las enfermedades metabólicas óseas desde que se demostró que si hay deficiencia no existe una mineralización adecuada, como se observa en el raquitismo y osteomalacia, y que cuando este producto es alto se pueden producir calcificaciones ectópicas.

La escuela de A. M. Pappenheimer

A. M. Pappenheimer fue un distinguido patólogo de la Universidad de Columbia, quien a nivel experimental observa que a pesar de una dieta rica en calcio y baja en fósforo en las ratas se presenta raquitismo. El grupo de Pappenheimer, con A. F. Hess y L. J. Unger, empezó a experimentar con modelos murinos, en los cuales alimentaron a las ratas con una dieta exclusiva de flúor, lactato de calcio, cloruro de sodio y citrato férrico. Estos animales empezaron a mostrar alteraciones óseas de raquitismo. En cambio, en las ratas que exponían a radiaciones solares durante 13 a 30 minutos cada día no encontraron síntomas de raquitismo, comparadas con las controles que no recibieron las radiaciones solares; también aquellas ratas que fueron alimentadas además con fosfato de potasio lograron superar los efectos de la dieta raquítica antes mencionada^{95,96}.

A los 100 años de esta extraordinaria observación, que sirvió de base al grupo de E. V. M. McCollum para descubrir la vitamina D, y en el centenario de la prestigiosa revista *Journal of Biological Chemistry* (1905-2005), en donde se escribieron la mayoría de las investigaciones sobre vitamina D, se le hace un homenaje bien merecido a Hess, Unger y Pappenheimer^{95,96}.

H. Steenbock, A. Black y la luz ultravioleta

Este par de investigadores de la Universidad de Wisconsin⁹⁷ diseñaron en 1923 una lámpara de vapor utilizando cuarzo y mercurio, tipo Cooper Hewitt, con un arco de $\frac{3}{4}$ de pulgada a una distancia de 23 pulgadas, con el propósito de promover el crecimiento óseo y las calcificaciones en los huesos de ratones expuestos a esta luz ultravioleta, y utilizando especialmente la grasa de la mantequilla como generador del factor antirraquítico. Este método también fue utilizado por Golblatt y Soames en 1923^{97,98}.

El inicio de la producción de la vitamina D3

A comienzos del siglo XX, e incluso a finales del siglo XIX, el raquitismo era la enfermedad más frecuente en los niños de Inglaterra, del área de Boston en Estados Unidos y de otros países. Los investigadores a partir de 1890 empezaron a plantear la posibilidad de utilizar algunos alimentos para prevenir el raquitismo, el escorbuto y el beriberi que hacían estragos en la población de la época. Con el descubrimiento de las vitaminas A, B, C, y D, y especialmente con el descubrimiento del factor antirraquítico, compañías tales como Hoffman-La Roche y BASF empezaron a producir formas primarias de vitamina D, conocida como vitamina D3 o Cholecalciferol, para tratar con urgencia la endemia del raquitismo. Estas compañías purificaron colesterol de productos animales, tales como la lanolina de las lanas de ovejas o de carnero. La lanolina la utilizaban como material de purificación del precursor del 7-dehidrocolesterol, el cual era convertido a vitamina D3 por irradiación. Posteriormente esa vitamina D3, en forma primaria, se le fue añadiendo a muchos alimentos, como era la idea de los investigadores de 1890, y hoy día esta vitamina D3 se incorpora a las diferentes sales de calcio y a las multivitaminas.

Entre 1920 y 1940

En estos 20 años el desarrollo de la osteología es bastante interesante, ya que por una rama el interés de un grupo de investigadores se centraba en conocer la estructura de la sustancia antirraquítica o vitamina D. Para ello se establecieron y organizaron varios grupos de investigación dedicados a analizar la es-

estructura química de la vitamina D2, como lo fueron el de Askew, Bourdillon, Bruce, Jankins y Webster⁹⁹, en 1931, y el grupo de A. Windaus y sus colaboradores^{100,101}, que no solo investigaron la estructura de la vitamina D2 sino también de la D3, en conjunto con F. Schenck. Windaus, por estos estudios, se hizo acreedor al Premio Nóbel de Química. Windaus y cols.¹⁰², en 1936, y Schenck¹⁰³, en 1937, pensaban que la vitamina D actuaba en todo el cuerpo sin alteración, pero posteriormente Cruickshank y Kodicek^{104,105}, en 1953 y 1954, plantearon que la vitamina D debía metabolizarse antes de iniciar sus funciones. Kodicek y cols.^{105,106}, en 1955, aislaron la vitamina D2.

Casi simultáneamente con los estudios de Windaus y Schenck¹⁰³, Fuller Albright¹⁰⁷⁻¹¹¹, entre 1935 y 1945 en Boston, describió la mayor parte de las osteopatías metabólicas y estableció los mecanismos fisiopatológicos, urinarios y fecales del calcio, fósforo, creatinina y nitrógeno, que lo llevaron a describir varias entidades clínicas como el hipoparatiroidismo idiopático¹¹², y la posibilidad de su tratamiento mediante el atio, un símil de la vitamina D; la descripción y el tratamiento de la osteomalacia causada por la esteatorrea; la osteítis fibrosa renal; el raquitismo resistente a la vitamina D; la displasia fibrosa poliostótica; la nefrocalcinosis con raquitismo y enanismo; y en el adulto, la acidosis tubular renal con osteomalacia, el pseudohipoparatiroidismo, el seudoseudohipoparatiroidismo y los aspectos clínicos y fisiológicos del hiperparatiroidismo y la osteomalacia. Igualmente, introdujo por primera vez en endocrinología el concepto de resistencia del órgano efector, impulsó las mediciones del calcio y los estudios óseos, describió por primera vez el síndrome de Klinefelter, desarrolló el primer ensayo para medir la FSH y profundizó los conocimientos de la enfermedad de Cushing¹⁰⁹⁻¹²³.

En su conferencia relacionada con los estudios de Albright, el doctor Carlos Mautalen¹⁰⁷ de Argentina, en el centenario de su nacimiento cumplido el 12 de enero del 2000, consideró a Albright como el padre de las osteopatías metabólicas y la persona que sentó las bases de la especialidad relacionada con las enfermedades metabólicas óseas.

Albright terminó en la Universidad de Harvard en el año de 1924 y en 1929 fue becario en Viena

del Dr. Jacob Erdheim, quien lo estimuló para interesarse en las enfermedades óseas¹⁰⁶. A su regreso al Massachusetts General Hospital junto con otros destacados colegas, como Aub y Means, formó la unidad de investigación que estaba situada en la sala metabólica 4 del Mass General¹⁰⁸. A partir de 1930, de acuerdo con los relatos de Mautalen¹⁰⁷, Félix Kolb¹⁰⁸, Axelrod¹⁰⁹, Means¹¹⁰, Bartter¹¹¹ y Felipe de la Balze¹⁰⁹ (al parecer el único discípulo latinoamericano de Albright), desarrollaron, bajo el liderazgo de Albright, el conocimiento de las enfermedades metabólicas óseas¹⁰⁷⁻¹²³.

El método denominado por Mautalen¹⁰⁷, como “albrightoniano”, inducía la hospitalización de los pacientes por semanas y meses para realizar los balances metabólicos mediante la medición cuidadosa de los alimentos y las excreciones. En una conferencia pronunciada en 1940 en la Asociación Médica Americana y publicada en los *Transactions of Internal Medicine*, Albright¹¹⁹ definió correctamente la enfermedad denominada osteoporosis y sugirió de ella tres tipos: posmenopáusica, senil y por desuso, e indicó que el tratamiento con estrógenos era la base de su prevención y tratamiento. Esta observación visionaria la tuvo Albright debido a que en 1928 se aisló y purificó un estrógeno, y a que ya en 1938 se había logrado sintetizar el etinilestradiol y el estilbestrol; como excelente clínico que era logró vislumbrar en 1941 la relación entre menopausia y osteoporosis y el uso de los estrógenos para el tratamiento; pero esta visión de Albright sólo se pudo aplicar 40 años después de su observación¹²⁴. Su teoría fue reivindicada por Bilezikian¹²⁵ en 1998.

Albright publicó con Edward Reifstein en 1948 el libro titulado *The parathyroid glands and metabolic bone disease: selected studies*, el cual, como dice el profesor Mautalen¹⁰⁷, se convirtió en la biblia de todos los estudiosos del metabolismo del calcio e introdujo la terminología de las enfermedades metabólicas óseas¹⁰⁷.

Otros descubrimientos entre 1920 y 1940

Además del conocimiento de varias enfermedades metabólicas óseas adquirido en estos veinte años,

estas dos décadas fueron fructíferas en el desarrollo del diagnóstico del raquitismo y de la osteomalacia, y en el conocimiento de la vitamina D.

Kramer, Tisdall y Howland⁶⁰, utilizando algunas pruebas desarrolladas en el Johns Hopkins, pudieron establecer en ratas normales y con raquitismo la deficiencia de fosfato y de calcio, es decir, sin definir lo que estaban observando era claro que existía una hipofosfatemia en un grupo de ratas raquíticas y una hipocalcemia que se podía mejorar de acuerdo con la dieta deficiente; esto lo desarrollaron entre 1921 y 1922. Iversen y Lenstrup⁶⁰ en 1919 informaron que se podían incrementar los niveles de fósforo inorgánico al utilizar el aceite de hígado de bacalao. En 1923 Goldblatt y Soames¹²⁶ demuestran que las ratas a quienes se les irradia el hígado, sometidas a una dieta raquítica, adquieren una actividad antirraquítica, en contraposición de aquellas ratas que, sometidas a una dieta similar, no se irradiaban.

Esta importante observación fue confirmada por Steenbock y Black^{97,98} en 1924 y por Hess y Weinstock¹²⁷ en el mismo año, quienes no solo irradiaron el hígado de las ratas raquíticas sino el de las ratas sanas, demostrando con ello que al irradiar el hígado se induce la producción de vitamina D y no la de vitamina A. Dos años después de estos descubrimientos, Rosenheim y Webster⁶⁰ encontraron que al irradiar el colesterol, el 99% de éste no se modificaba, pero se transformaba en ergosterol porque la sustancia que se utilizó se deriva del aceite de ergot (o cornezuelo de centeno). Además de Rosenheim y Webster⁶⁰; Hess, Weinstock y Helman⁶⁰, en forma independiente, en 1925; Schultz y Morse⁶⁰, en 1925; y Schlutz y Ziegler⁶⁰, en 1926, adelantaron investigaciones, todas relacionadas con la radiación del colesterol y su transformación en ergosterol. La identificación del ergosterol como provitamina D fue enunciada en forma independiente por Rosenheim y Webster⁶⁰ en 1927 y por Windaus y Hess⁶⁰ en el mismo año.

Tres años después Bourdillon, Askew, Bruce, Jenkins y Webster entre 1930 y 1931, utilizando un procedimiento de destilación, aislaron en forma cristalina la vitamina D y evolucionaron de un procedimiento de precipitación a uno de destilación; en esta fecha se da un paso importante para enten-

der la fisiología de la vitamina D. Este grupo inglés también desarrolló, en 1931, un método fotográfico a través de rayos X para analizar en forma simple los diagnósticos de problemas óseos⁶⁰. En 1932, Kay⁶⁰ se inventa un método para determinar la enzima fosfatasa en el suero de los niños con raquitismo, que se encuentra elevada y se modifica con la administración de la vitamina D. Esta enzima se encarga de hidrolizar los ésteres de los ácidos fosfóricos.

Otra de las observaciones interesantes que pasó desapercibida fue la de Orr, Holt, Wilkens y Boone¹²⁸, quienes estudiaron el calcio y el fósforo en los pacientes con raquitismo: de acuerdo con las observaciones previas realizadas por Kramer⁶⁰, lograron demostrar que en estos niños existía una pérdida de calcio por la materia fecal y que la terapia con luz ultravioleta podía mejorar la enfermedad al incrementar la absorción de calcio a nivel intestinal. Sin embargo, esta última observación no fue aceptada, ya que existía el paradigma, de acuerdo con la creencia que se tenía, de que la vitamina D inhibía el movimiento del calcio del plasma al intestino, como lo anotaba Harris¹²⁹ en su artículo "Vitamins", publicado en 1937. A pesar de esto, ellos demostraron que la vitamina D en la piel de los perros es 7-dehidrotaquisterol. En el mismo año un investigador extraordinario de origen noruego, R. Nicolaysen¹³⁰⁻¹³⁷, utilizando una serie de métodos fisiológicos, demuestra que la vitamina D incrementa la absorción intestinal de calcio en las ratas raquíticas, confirmando la hipótesis de Orr y cols.¹²⁸ de 1923.

Con trabajos de Nicolaysen^{130,137} se inicia el entendimiento, no solo del metabolismo de la vitamina D, sino el inicio del tratamiento lógico del raquitismo y de la osteomalacia, después de numerosas observaciones narradas en esta historia.

Referencias

1. Hochberg Z. Vitamin D and rickets. *Endocr Dev* Karger 2003; 6: 1-13.
2. Lulseged S, Fitwi G. Vitamin D deficiency rickets: Socio-demographic and clinical risk factors in children seen at referral hospital in Addis Ababa. *East Afr Med J* 1999; 76: 457-461.
3. Utiger RD. The need for more vitamin D. *N Engl J Med* 1998; 228: 828-829.

4. Glisson F. De Rachitide sive Morbo Puerili qui vulgo. The Rickets dicitur Tractatus. Adscitis in operis societatem Georgio date et Ahasuero Regemortero. London, G Du - Gardi, 1650.
5. Herodotus. History. Trans. by George Rawlinson. New York, (1928); 149-150.
6. Soranus of Ephesus. Diseases of women; Die Gynakologie. Lehmann J H , Trans. by H. Lueneburg Munich, (1894).
7. Sorzano F. Raquitismo Tesis Facultad de medicina y ciencias naturales, 1899.
8. Iglesias-Gamarrá A, Peña Cortés, M, Restrepo JF, Rondón F et al. Osteomalacia y raquitismo. Análisis y estudio en diferentes períodos históricos en Colombia. REEMO 2000; 9: 216-221.
9. Spillmann L. Rachitisme. Nouveau Traité de Médecine Edited by G-H Roger, F Widal, P-J Teissier, fascicule XXII, 1924; 251-336.
10. Whistler D. Morbo puerili Anglorum, quem patrio idiomate indigenae vacant. The rickets Lugduni Batavorum 1645, 1-13.
11. Virchow R. Das normale knochenwachsthum und die rachitische störung desselben. Archiv für pathologische Störung Anatomie und physiologie und für klinische. Medicin 1853; 5: 409-507.
12. Mayow A. Tractatus de Rachitide. Lugd. Bat. 1671.
13. Levacher de la Feutrie T. Traite du raktis, ou l'art re redresser les enfants contrefaits. Paris, Lacombe, 1772.
14. Trosseau A. Clinique médicale de l'Hotel-Dieu de Paris. Bailliere et fils, Paris. 1873; 3: 490-532.
15. Chossat C. Mén. Présentés à l'acad. des Sci de l'Inst. de France. 1843; 2: 438-440.
16. van Leeuwenhoek A. Microscopical observations. Philos Trans R. Soc. Lond. 1674; 9: 121-128.
17. Pommer G. Untersuchungen über Osteomalacie und Rachitis, Leipzig, 1918.
18. Boerhaave H. Elementa Chemical, 1732.
19. McCollum EV. Investigations on the etiology of Rickets vitamin D. In: History of nutrition. Edited by Houghton Mifflin Co. Boston, 1975; chapter 18: 266-290.
20. Merat-Guillot. Ann de chim 1795; 34: 64.
21. Berzelius J. Djurkemie (Animal chemistry) 1801; ii: 120.
22. Fourcroy A, Vauquelin LN. Ann chim. 1801; 47: 244.
23. Gay-Lussac JL. Philos Mag. 1806; 23: 264.
24. Von Bibra E. Chemische untersuchungen ueber die knochen und zahne, etc. 1844; 1-430.
25. Müller H. Zeitsch. F. Wiss. Zoologie 1858; 9: 147.
26. Schmorl G. Die pathologische anatomie der rachitischen Knochener Krankheit mit und pathogenese Ergebnisse d. inn. Med. Und Krankh 1909; 4: 403-454.
27. Louis Duhamel du Monceau: Philos. Trans 1740; 41: 390.
28. Belichier J. Philos. Trans. 1736, 41: 287.
29. Findlay L. Med. Res. Committee, Special Rep. Ser. 1918; 20: 9.
30. Dick LJJ. Rickets. New York, 1922.
31. Guy RA. The history of cod liver oil as a remedy. Am J Dis Child 1923; 26: 112-116.
32. Scheutte D. Arch Med Erfahrung 1824; 79: 80.
33. Gobley M. Jour. de Pharm. et de Chim. 1844; 5: 306.
34. Gownland Hopkins. Discussion on the present position of vitamins in clinical medicine, Brit Medical J. 1920;11: 147-151.
35. Röhl, MF. Die Knochenweiche (Rachitis). Lehrbuch der pathol und therapie die Haustiere. 2nd. Ed. 1860; 85.
36. Bland-Suntton J. Journ. Comp. Med. and Surgery 1889; 10: 1.
37. McCollum EV. A history of Nutrition. Cambridge, MA: Riverside Press; 1957.
38. Mellanby E. An experimental investigation on rickets. Lancet 1919; I: 407-412.
39. Wegner G. Arch. Pathol. Anat. u. Physiol. 1872; 55: 11-45.
40. Kassowitz M. Zeitschr. F. Klin. Wochnschr. 1906; 43: 629-670.
41. Spillman L, Benech J. Osteomalacie in plan nouveare traité de medicine. Edited fascicule XXII; 337-374.
42. Hess AF. Rickets Including Ostemalacia and tetany. Philadelphia, PA: Lea & Febiger 1929.
43. Hess AF. Infantile rickets: the significance of clinical, radiographic and chemical explanations in its diagnosis and incidence. Am J Dis Child 1922; 24: 327. Reprinted in Hess AF. Colleted Writings. Vol II Springfield IL: Charles C: Thomas; 1936; 30-41.
44. Palm TA. The geographical distribution and aetiology of rickets. Practitioner 1890; 45: 270-279, 321-342, 274, 333-342.
45. Morse JL. The frequency of rickets in infancy in Boston and vicinity. JAMA 1899; 34: 724-726.
46. Pirquet C. Studies of rickets in (1923). Spec. Vienna. Medical Research Council, Rep. Ser. Med. Res. Coun (London), n° 77, 5-140.
47. Chick H, Dalyell ES, Hume M, Mackay MM, Smith HH, Wimberger H. The etiology of rickets in Infants. Prophylatic and curative observations at the Vienna University Kinder Klinik. Lancet 1922; 2: 7-11.
48. Kodicek E. The story of vitamin D. From vitamin to hormone. Lancet 1974; 1: 325-329.
49. Kodicek E. Cambridge and its contribution to Medicine (edited by Arthur Rook); Wellcome Institute of the History of Medicine, London, 1971.
50. Hopkins FG. The analyst and the medical man. Analyst 1906; 31: 385.
51. Huldshinsky K. Heilung von Rachitis durch Künstliche Höhen sonne. Deutsche med. Wochenschrift. 1919; 45: 712-713.
52. Dick JL. Rickets. New York 1922.
53. Moses J. 100 Ratten und 20 Kinder! Arbeiterkinder als Experimentierkarnickel. Der Abend. Stätausgabe des Vorwärts vom 1928; 8: 3.
54. Moses J. Stenographische Berichte der Verhandlungen des lin. 1928; 13: 726.
55. Mellanby The part played by accessory food factors in the etiology of rickets. J Physiol 1919; 52: liiii.
56. McCollum EV, Davis M. The influence of the composition and amount of the mineral content of the ration on growth and reproduction. J Biol Chem 1915; 21: 615-643.
57. McCollum EV. From Kansas Farm Boy to Scientist. Lawrence, KS. University of Kansas Press. 1964.
58. Rafter GW. Elmer McCollum and the disappearance of rickets. Perspect Biol Med 1987; 30: 527-534.
59. Rajakumar K. Vitamin D cod-liver oil, sunlight and rickets: H Historical, Perspective. Pediatrics 2003; 112: 132-135.
60. McCollum EV. Investigation on the etiology of rickets vitamin D. In: A History of nutrition chapter 18. Edited by Houghton Mifflin Co. Boston, 1957.
61. Mellanby E. A story of nutritional research. Baltimore 1950; 256.

62. McCollum EV, Simmonds N, Parson HT, Shipley PG, Park EA. Studies on experimental rickets I. The production of rachitis and similar diseases in the rat by deficient diets. *J Biol Chem* 1921; 45: 333-342.
63. Shipley PG, Park EA, McCollum EV, Simmonds N, Parson HT. Studies on experimental rickets II. The effect of cod liver oil administered to rats with experimental rickets. *J Biol Chem* 1921; 45: 343-348.
64. McCollum EV, Simmonds N, Shipley PG, Park EA. Studies on experimental rickets XXI. A delicate biological test for calcium-depositing substance *J Biol Chem* 1922; 51: 41-50.
65. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium depositins. *J Biol Chem* 1922; 53: 293-312.
66. PG Shipley, Park EA, McCollum EV, Simmonds. Studies on experimental rickets. III: A pathological conditions bearing fundamental resemblances to rickets of the human being resulting from diets low in phosphorus and fat-soluble A: the phosphate ion on its preventions. *Johns Hopkins Hospital Bulletin*, 1921; 32: 160-166.
67. Raczynski J. Recherches experimentales sur le manqué d'action au solei comme cause du rachitisme. *C R Assoc Internat Pediatrice*, Paris 1912; 13: 308-309.
68. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1922; xxxiii: 229.
69. Mellanby E. Accessory food factors (vitamins) in the feeding of infants, *Lancet* 1920; i: 856.
70. Mellanby E. Experimental rickets, *Med. Research Council, Special Rep. Series*, No. 61, 1921.
71. Sherman HC, Pappenheimer AM. Dietetic production of rickets in rats and its prevention by inorganic salt, *Proc. Soc. Exp. Bio. And Med*, 1920-21; xviii, 193.
72. Sherman HC, Pappenheimer AM. Experimental rickets in rats. I. A diet production rickets in white rats, and its prevention by the addition of an inorganic salt, *J. Exp. Med*, 1921; xxxiv, 189.
73. Hopkins FG. The effects of heat and aeration upon the fat-soluble vitamine, *Biochem J* 1920; xiv: 725.
74. Shipley PG, Park EA, McCollum EV, Simmonds N. Studies on experimental rickets. VII. The relative effectiveness of cod liver oil as contrasted with butter fat for protecting the body against insufficient calcium in the presence of a normal phosphorus supply. *Am. J. Hyg.* 1921; i: 512.
75. McCollum EV, Simmonds N, Shipley PG, Park AE. Studies on experimental rickets, XII. Is there a substance other than fat-soluble a associated with certain fats which plays an important rôle in bone development? *J. Biol. Chem.* 1922; 1: 5.
76. McCollum EV, Simmonds N, Shipley PG, Park EA. Studies experimental rickets. VIII. The production of rickets by diets low in phosphorus and fat-soluble. *A J. Biol. Chem.* 1921; xlvii: 507.
77. McCollum EV, Simmonds N, Shipley PG, Park AE. Studies experimental rickets. XV. The effect of starvation on the healing of rickets, *Bull. Johns Hopkins Hop.* 1922; XXXIII: 31°.
78. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. Studies on experimental rickets XXIII. The production of rickets in the rat by diets consisting essentially of purified food substances. *J. Biological chemistry* 1921; 45: 249-252.
79. Mellanby E. The Hopkins memorial lecture *J Chem Soc* 1948; 713-722.
80. Hopkins FG. Feeding experiments illustrating the importance of accessory food factors in normal dietaries. *J Physiol* 1912; 44: 425.
81. Kodicek E. Cambridge and the evolution on the Knowledge of vitamins. In: *Cambridge and its Contribution to Medicine*, edited by Arthur Rook, London: Wellcome Institute of the History of Medicine 1971; 233-256.
82. Funk C. On the chemical nature of the substance which cures polyneuritis in birds induced of a diet polished rice, *J Physiol.* 1911; 43: 395.
83. Funk C. The etiology of the deficiency diseases beri-beri, polineuritis in birds, epidermic dropsy, experimental scurvy animals, infantile scurvy, ship beri-beri, pellagra. *J State Med* 1912; 20: 341.
84. Funk C. *The vitamins*, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1922.
85. Rosenfeld L. Vitamine-vitamin, The early years of discovery. *Chemical Chemistry* 1997; 43 (4): 680-685.
86. Funk C. On the chemical nature of the substance which cures polyneuritis in birdss induced by a diet polished rice. *J Physiol* 1911; 43: 395-400.
87. Funk C. The etiology of the deficiency diseases Beri-beri, polyneuritis in birds, epidemic dropsy, scurvy, experimental scurvy in animals, infantile, ship beri-beri, pellagra. *J State Med (London)* 1912; 20: 341-368.
88. Griminger P. Casimir Funk. A biographical sketch (1884-1967) *J Nutr* 1972; 102: 1107-1113.
89. Drummond JC. Note on the role of the anti-scorbutic factor in nutrition. *Biochem J* 1919; 13: 77-80.
90. Drummond JC. The nomenclature of the so-called accessory food factors (vitamins) *Biochem J* 1920; 14: 660.
91. Neuman WF, Neuman MW. *The chemical dynamics of bone mineral*. Chicago: Univ. of Chicago press, 1958.
92. Neuman WF. On the of vitamin D in calcification. *Am Med Assoc Arch Pathol* 1958; 66: 204-209.
93. Shipley PG, Kramer BG, Howland J. Calcification of rachitic bones in vitro. *Am. J. Diseases Children* 1925; 30: 37-39.
94. Shipley PG, Kramer BG, Howland J. Studies upon calcification in vitro. *Biochem. J.* 1926; 20: 379-387.
95. Hess AF, Unger LJ, Pappenheimer AM. Experimental rickets in rats III. The prevention of rickets in rats by exposure to sunlight. *J Biol Chem* 1922; 50: 77-81.
96. *JBC Classics J Biol Chem* 2002; 277: e1-e2.
97. Steenbock H, Black A. The induction of growth-promoting and calcifying properties in a ration by exposure to ultraviolet light. *J Biol Chem* 1924; 61: 405-422.
98. Steenbock H, Kletzien SWF, Halpin JG, The reaction of the chicken to irradiated ergosterol and irradiated yeast as contrasted with natural vitamin D in fish liver oil. *J Biol Chem* 1923; 97: 249-264.
99. Askew FA, Bourdillon RB, Brucer HM, Jenkins GC, Webster TA. The distillation of vitamin D. *Proc Roy Soc (London) Ser B* 1931; 107: 76-90.
100. The distillation of vitamin D. *Proc. Roy. Soc. (London)*, ser. 1931; B107: 76-90.
101. Windaus A, Linsert O, Lüttringhaus, Weidlich G. Über das krytallisierte vitamin D2. *Justis Liebigs. Ann Chem* 1932; 492: 226-241.
102. Windaus A. Über das antirachitish wirksame bestrahlungsprodukt aus 7-dehydro-cholesterin. *Z. phisyol. Chem.* 1936; 241: 100-103.
103. Schenck F. Über das kristallisierte vitamin D3. *Naturwissenschaften* 1937; 25: 159.

104. Cruickshank EM, Kodicek E. Vitamin D balance and distribution in rats given a massive dose of ergocalciferol. *Biochem. J.* 1953; 54: 337-343.
105. Cruickshank EM, Kodicek E, Armitage P. The vitamin D content of tissues of rats given ergocalciferol. *Biochem. J.* 1954; 58: 172-175.
106. Kodicek E. The biosynthesis of C-labelled ergocalciferol. *Bochem. J.* 1955; 60: xxv.
107. Mautalen C, Fuller Albright. Un tributo al padre de las osteopatías metabólicas a 100 años de su nacimiento. *Diagnóstico en osteología* 2000; 2: 4-6.
108. Kolb F. My year with Fuller Albright (1950-1951). *The endocrinologist* 1999; 9: 127-142.
109. Axelrod L. Bones, stones and hormones: the contribution of Fuller Albright. *New Engl J. Med* 1970; 283: 964-970.
110. Means JH: Ward 4: The mallinckrodt research ward of the Massachusetts general Hospital. Cambridge, Harvard University press; 1958; 121-187.
111. Bartter FC (Guest Editor). Fuller Albright Issue. *Metabolism*; 1962; 11: 1-167.
112. Drake TG, Albright F, Bauer W, Castleman B. Choric idiopathic Hypoparathyroidism, report of six cases with autopsy findings in one. *Ann. Int. Med.* 1939; 12: 1751-1765.
113. Albright F, Consolazio WV, Coombs FS, Sulkowitch HW, Talbott JH. Metabolic studies and therapy in a case of nephrocalcinosis with rickets and dwarfism, *Bull. Johns Hopkins Hop.* 1940; 66: 7-33.
114. Albright F, Burnett CH, Parsons W, Reifenstein EC, Roos A. Osteomalacia and late rickets. The various etiologies met in the United States with emphasis on that resulting from specific form of renal acidosis, the therapeutic indications for etiological sub-group and the relation-ship between Osteomalacia and Milkman's Syndrome, *Medicine.* 1946; 25: 399-479.
115. Albright F, Burnett CH, Smith PH et al. Pseudohypoparathyroidism an example of "Seabright-Bantam syndrome: report of three cases". *Endocrinology* 1942; 30: 922-932.
116. Albright F, Forbes AP, Henneman PH. Pseudo-pseudohypoparathyroidism. *Trans Assoc AM Physician.* 1952; 65: 337-350.
117. Klinefelter HF, Reifenstein EF, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, espermatogenesis without a Leydigism, and increased excretion of follicle-stimulation hormone. 1942; 2: 615.
118. Albright F. Cushing's syndrome: pathologic physiology, in relationship to the adronogenital syndrome, and its connection with the problem of the reaction on the body to injurious agents ("alarm reaction" of Selye). *Harvey Lecture* 1942-1943; 38: 123-186.
119. Albright F, Bloomberg E, Smith PH. Postmenopausal osteoporosis. *Trans Assoc AM Physician* 1940; 4: 298.
120. Albright F. Hypovitaminosis of all fat-soluble vitamins due to Steatorrhea, report of case. *New Engl J Med* 1940; 223: 239-241.
121. Albright F, Drake TG, Sulkowitche HW. Renal osteitis fibrosa cystica; report of a case with discussion of metabolic aspects. *Bull Johns Hopkins Hops* 60; 377-399.
122. Albright F, Butler AM, Bloomberg E. Rickets resistant to vitamin D therapy. *1937 AM J Dis. Child* 1937; 54: 529-547.
123. Albright F, Butler A, Hampton AO, Smith P. Syndrome characterized by fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction with precocious puberty in females. *New Engl J med* 1937; 216: 727-746.
124. Albright F, Smith PH, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1941; 116: 2465.
125. Bilezikian J. Estrogens and postmenopausal osteoporosis was Albright after all? (Editorial). *J Bone Miner Res.* 1998; 13: 774-776.
126. Goldblatt H, Soames KN. A study of rats on a normal diet irradiated daily by the mercury vapor quartz lamp or kept in darkness. *Biochem* 1922; 53: 293.
127. Hess AF, Weinstock M. Antirachitic properties imparted to inert fluids and to green vegetables by ultra-violet irradiation. *J Biol Chem* 1924; 62: 301-313.
128. Orr W, Holt LE, Wilkens L, Boone FH. The calcium and phosphorus metabolism in rickets with special reference to ultraviolet ray therapy. *Am. J. Diseases Children* 1923; 26: 362-372.
129. Harris LJ. Vitamins. *Ann. Res. Biochem.* 1994; 3: 247-294.
130. Nicolaysen R. Studies upon mode of action if vitamin D. II. Influence of vitamin D on the faecal output of endogenous calcium and phosphorus in the rat. *Biochem. J* 1937; 31: 107-121.
131. Nicolaysen R. Studies upon the mode of action of vitamin D III. The influence of vitamin D on the absorption of calcium and phodphorus in the rat. *Biochem J* 1937; 31: 122-129.
132. Nicolaysen R. Studies upon the mode of action of vitamin D IV. The absorption of calcium chloride, xylose and sulphate from isolated loops of the small intestine of calcium chloride from the abdominal cavity the rat. *Biochem J* 1938; 31: 323-328.
133. Nicolaysen R. Studies upon the mode of action of vitamin D V. The absorption of phosphates from isolated loops of the small intestine rat. *Biochem J* 1967; 31: 1086-1088.
134. Nicholaysen R. The absorption of calcium. *Acta Physiol Scand.* 1943; 6: 201-209.
135. Nicolaysen R, EEG-Larsen N. The biochemistry and physiology of vitamin D. *Vitamins Hormones* 1953; 11: 29-60.
136. Nicolaysen R, EEG-Larsen N. The mode of action of vitamin D. In: *Ciba Found. Symp. Bone structure and Metabolism*, edited by G.W.E. Wolstenholme and C.M.O. Connor. Boston: Litle, Brwn 1956; 175-186.
137. Nicolaysen R, EEG-Larsen N, Malm OJ. Physiology calcium metabolism. *Physiol Rev.* 1953; 33: 424-444.

138. Wilson TH, Wiseman G. The use of sacs of the everted small intestine for the study of the transference of substances the mucosal to serosal surface. *J Physiol (London)* 1954; 123: 116-125.
139. Schachter D, Rosen SM. Active transport of Ca⁴⁵ by the small intestine and its dependence on vitamin D. *Am J Physiol* 1959; 196: 357-362.
140. Omdahl JL, DeLuca HF. Regulation of vitamin D metabolism and function. *Physiological Reviews* 1973; 53: 327-372.
141. Wasserman RH, Kallfelz FA, Comar CL. Active transport of calcium by rat duodenum in vivo. *Science* 1961; 133: 883-884.
142. Wasserman RH, Taylor AN. The non-essentiality of sodium ions for intestinal calcium transport. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 1963; 114: 479-482.
143. Schachter D. Vitamin D and the active transport of calcium by the small intestine. In: *The Transfer of Calcium and Strontium Across Biological Membranes*, edited by R.H. Wasserman. New York: Academic, 1963; 197-210.
144. Harrison HE, Harrison H. Transfer of calcium Ca⁴⁵ across intestinal wall in vitro in relation to action of vitamin D and cortisol. *Am J Physiol* 1960; 199: 265-271.
145. Harrison HE, Harrison H. Intestinal transport of phosphate: action of vitamin D, calcium and potassium. *Am J Physiol* 1961; 20: 1007-1012.
146. Krawitt EL, Schedl HP. In vivo calcium transport by rat small intestine. *Am J Physiol* 1968; 214: 232-236.
147. Rasmussen H. the influence of parathyroid function upon the transport of calcium in isolated sacs of rat small intestine. *Endocrinology* 1959; 65: 517-519.
148. Wasserman RH, Kallfelz. Vitamin D₃ and unidirectional fluxes across rachitic chick duodenum. *Am J Physiol* 1962; 203: 221-224.
149. Ussing HH. Some aspects of the application of tracers in permeability studies. *Advan. Enzymol.* 1952; 13: 21-65.
150. Walling MW, Rothman SS. Phosphate dependent, carrier-mediated active transport of calcium by rat intestine. *Amm. J Physiol.* 1969; 217: 1144-1148.
151. Walling MW, Rothman SS. Apparent increase in carrier affinity intestinal calcium transport following dietary calcium restriction. *Am J Physiol.* 1970; 245: 5007-5011.
152. Martin DL, DeLuca HF. Influence of sodium on calcium transport by the rat small intestine. *Am J Physiol.* 1969; 216: 1351-1359.
153. Martin DL, DeLuca HF. Calcium transport and the role of vitamin D. *Arch. Biochem. Physiol.* 1969; 134: 139-148.
154. Adams TH, Norman AW. Studies on the mechanism of action of calciferol. I. Basic parameters of vitamin D mediated calcium transport. *J Biol. Chem.* 1970; 245: 4421-4431.
155. Wasserman RH, Taylor AN, DeLuca F. Vitamin D₃ - induced calcium-binding protein in chick intestinal mucosa. *Science* 1966; 152: 791-793.
156. Wasserman RH, Corradino RA, Taylor AN. Vitamin D-dependent calcium-binding protein: purification and some properties. *J. Biol. Chem.* 1968; 243: 3978-3986.
157. Wasserman RH, Taylor AN. Vitamin D-dependent calcium-binding protein: response to some physiological variables. *J. Biol. Chem.* 1968; 243: 3987-3993.
158. Wasserman RH. Calcium transport by the intestine: a model and comment on vitamin D action. *Calcified Tissue Res.* 1968; 2: 301-313.
159. Wasserman RH. Interaction of vitamin D-dependent calcium-binding protein with lysolecithin: possible relevance to calcium transport. *Biochim. Biophys. Acta* 1970; 203: 176-179.
160. Wasserman RH, Corradino RA, Taylor AN. Binding proteins from animals with possible transport function. *J. Gen. Physiol.* 1969; 54: 1145-1175.
161. Wasserman RH, Taylor AN. Evidence for a vitamin D₃-induced calcium-binding protein in new world primates. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 1971; 136: 25-28.
162. Mac Gregor RR, Hamilton JW, Cohn DV. The induction of calcium binding protein biosynthesis in intestine by vitamin D₃. *Biochim. Biophys Acta* 1970; 222: 482-490.
163. Martin AL, Melancon MJ Jr., DeLuca HF. Vitamin D stimulated, calcium-dependent adenosine triphosphatase from brush borders of rat small intestine. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 1969; 35: 819-823.
164. Haussler MR, Nagode LA, Rasmussen H. Induction of intestinal brush border alkaline phosphatase by vitamin D and identity with Ca-ATPase. *Nature* 1970; 228: 1199-1201.
165. Taylor AN, Wasserman RH. Correlations between the vitamin D-induced calcium binding protein and intestinal absorption of calcium. *Federation Proc.* 1969; 28: 1834-1838.
166. Taylor AN, Wasserman RH. Immunofluorescent localization of vitamin D-dependent calcium-binding protein. *J. Histochem. Cytochem.* 1970; 18: 107-115.
167. Fairbanks BW, Mitchell HH. The relation between calcium retention and the store of calcium in the body with particular reference to the determination of calcium requirements. *J Nutr.* 1936; 11: 551-572.
168. Rottensten KV. CLXXI. The effect of body stores on the efficiency of calcium utilization. *Biochem J.* 1938; 32: 1285-1292.
169. Norman DA, Fordtran JS, Brinkley LJ, Zerwekh JE, Nicar MJ, Strowig SM, Pack CYC. Jejunal and ileal adaptation to alterations in dietary calcium. Changes in calcium and magnesium absorption and pathogenic role of parathyroid hormone ad 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Clin Invest* 1981; 67: 1599-1603.
170. Sakhaee K, Baker S, Zerwekh J, Poindexter J, García-Hernández PA, Pak CYC. Limited risk of kidney stone formation during long-term calcium citrate supplementation in nonstone forming subjects. *J Urol* 1994; 152: 324-327.
171. Blunt JW, DeLuca HF, Schnoes HK. 25-hydroxycholecalciferol. A biologically active metabolite of vitamin D₃. *Biochemistry* 1968; 7: 3317-3222.
172. Lawson DEM, Wilson PW, Kodicek E. Metabolism of vitamin D. A new cholecalciferol metabolite, involving loss of hydrogen at C-1, in chick intestinal nuclei. *Biochem. J.* 1969; 115: 269-277.
173. Lawson DEM, Fraser DR, Kodicek E, Morris HR, Williams DH. Identification of 1,25 dihydroxycholecalciferol, a new kidney hormone controlling calcium metabolism. *Nature* 1971; 130: 228-230.
174. Holick MF, Schnoes HK, DeLuca F. Identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol, a form of vitamin D₃ metabolically active in the intestine. *Proc. Natl. Acad. Sci. US* 1971; 68: 803-804.
175. Norman AW, Mytle JF, Midgerr RJ, Nowicki HG, Williams V, Popjak G. 1,25-dihydroxycholecalciferol: Identification of the proposed active form of vitamin D₃ in the intestine. *Science* 1971; 173: 51-54.

176. Holick MF. Vitamin D: Photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications In: Primer on the of mineral metabolism. Third edition. Editor Murray J Favus, chapter 13, 74-81, Lippincott. Raver, Philadelphia. New York.
177. Rapado Errazti A, Díaz-Curiel M. Hipovitaminosis D en España. Editado por FHOEMO, capítulo 1; 1-13.
178. DeLuca H. The vitamin D story: A collaborative effort of basic science and clinical medicine. *Fed Proc Am Soc Wxper Biol* 1988; 2: 224-236.
179. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 1889; 320: 981-991.
180. Holick MF. Vitamin D: New horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 619-630.
181. Holick MF. Vitamin D: Photobiology, metabolism, and clinical applications. In: DeGroot L, Besser H, Burger HG et al. (eds.). *Endocrinology*, 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia, 1995; 990-1013.
182. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet radiation. *Lancet* 1989; 4: 1104-1105.
183. Theiler R, Balthasar Stahelin H, Kranzlin M et al. Influence of physical mobility and season on 25-hydroxyvitamin D-parathyroid hormone interaction and bone remodeling in the elderly. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 673-379.
184. MacLaughlin JA, Anderson RR, Holick MF. Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D3 and its photoisomers in human skin. *Science* 1982; 216: 1001-1004.
185. Tian XQ, Chien TC, Matsuoka LY et al. Kinetic and thermodynamic studies of the conversion of previtamin D3 in human skin. *J Biol Chem* 1993; 268: 14888-14892.
186. Tian XQ, Cehn TC, Lu Z et al. Characterization of the translocation process of vitamin D3 from the skin into the circulation. *Endocrinology* 1994; 135: 655-661.
187. Malick MF, Tian XQ, Allen M. Evolutionary importance for the membrane enhancement of the production of vitamin D3 in the skin poikilothermic animals. *Proc Nat Acad Sci USA* 1995; 92: 3124-3126.
188. Matsuoka LY, Ide L, Worstman J et al. Sunscreen suppresscutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1165-1168.
189. Matsuoka LY, Worstman J, Hanifan N et al. Chronic sunscreen use decreases circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D: a preliminary study. *Arch Derm* 1988; 124: 1802-1804.
190. Clemens TL, Henderson SL, Adams JS et al. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesize vitamin D3. *Lancet* 1982; 1: 74-76.
191. MacLaughlin J, Holick MF. Again decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest* 1985; 76: 1536-1538.
192. Holick MF. Vitamin D in health and prevention of metabolic bone diseases. In *Osteoporosis: Diagnostic and Therapeutic Principles*. Edited by Rosen C. Totowa, NJ: Humana Press 1996; 29-43.
193. Need H, Morris A, Horowitz H et al. Effects of skin thickness age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 882-885.
194. Weick MT. A history of rickets in the United States. *Am J Clin Nutr* 1967; 20: 1234-1241.
195. Harrison HE. The disappearance of rickets. *Am J Public Health* 1966; 56: 734-737.
196. Bachrach S, Fisher J, Parks JS. An outbreak of vitamin D deficiency rickets in a susceptible population. *Pediatrics* 1979; 64: 871-877.
197. Feldman KW, Marcuse EK, Springer DA. Nutritional rickets. *Am Fam Physician* 1990; 42: 1311-1318.
198. Rudolf M, Arulanantham K, Greenstein RM. Unsuspected nutritional rickets. *Pediatrics* 1980; 66: 72-76.
199. Leerbeck E, Sondergaard H. The total content of vitamin D in human milk and cow's milk. *Br J Nutr* 1980; 44: 7-12.
200. Reeve LE, Chesney Rw, DeLuca HF. Vitamin D of human milk; identification of biologically active forms. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 122-126.
201. Edidin DV, Levitsky LL, Schey W, Dumbovic N, Campos A. Resurgence of nutritional rickets associated with breast-feeding and special dietary practices. *Pediatrics* 1980; 65: 232-235.
202. O'Connor P. Vitamin D-deficiency rickets in two breast-feed infants who were not receiving vitamin D supplementation. *Clin Pediatr* 1977; 16: 361-363.
203. Eugster EA, Sane KS, Brown DM. Minnesota rickets. Need for a policy change to support vitamin D supplementation. *Minnesota Med* 1996; 79: 29-32.
204. Pugliese MT, Blumberg DL, Hludzinski J, Kay S. Nutritional rickets in suburbia. *J Am Coll Nutr* 1998; 17: 637-641.
205. Sills IN, Skuza KA, Horlick MNB, Schwartz MS, Rapaport R. Vitamin D deficiency rickets. Reports of its demise are exaggerated. *Clin Pediatr* 1994; 33: 491-493.
206. Binet A, Kooh SW. Persistence of vitamin D- deficiency rickets in Toronto in the 1990s. *Can J Public Health* 1996; 87: 227-230.
207. Ryan AS. The resurgence of breast-feeding in the United States. *Pediatrics* 1997; 99: e12.
208. Rosenberg KD, McMurrie C, Kerker BS, Na Y, Graham EH. Breast-feeding initiation in New York City, 1979 to 1996. *Am J Public Health* 1988; 88: 1850-1852.
209. Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN Jr., Charlton PA, Calikoglu AS, Davenport ML. Nutritional rickets in African American breast-feed infants. *Journal Pediatrics* 2000; 137: 153-157.
210. Hartman JJ. Vitamin D deficiency rickets in children: prevalence and need for community education. *Orthop Nurs* 2000; 19: 63-68.
211. Bolck BH, Grant CC, McNeil AR et al. Characteristics of children with florid vitamin D deficiency rickets in the Auckland region in 1988. *NZ Med J* 2000; 113: 374-376.
212. Biser-Rohhbaugh A, Haddley-Miller N. Vitamin D deficiency in breast-fed toddlers. *J Pediatr Orthop* 2001; 21: 508-511.
213. Bishop N. Rickets today-children still need milk and sunshine. *N Engl Med* 1999; 341: 602-604.
214. Holick MF. Vitamin D requirements for humans of all ages: new increased requirements for women and men 50 years and older. *Osteoporos* 1998; 8: S25-S29.
215. Bell NH, Greene A, Epstein S et al. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in blacks *J Pediatr* 1985; 76: 470-473.
216. Krall E, Sahyoun N, Tannenbaum S et al. Effect of vitamin D intake on season variations in parathyroid hormone

- secretion in postmenopause women. *N Engl J Med* 1989; 321: 1777-1783.
217. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: Consequences for Bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2000; 22: 477-501.
 218. Kauppinen Makeline R, Tahtela R, Loyttynieni EA et al. High prevalence of hypovitaminosis D in Finnish medical in-and outpatients. *J Intern Med* 2001; 249: 559-563.
 219. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998; 351: 805-806.
 220. Harris SS, Soteriades E, Stina Coolidge JA et al. Vitamin D insufficiency and Hyperparathyroidism in a low Income, Multiracial, Elderly Population. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 85: 125-130.
 221. Thomas KK, Lloyd Jones DH, Thadhani RI et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338: 777-783.
 222. Dawson-Hughes B, Harris S, Krall EA et al. Rates of bone loss in postmenopausal women randomly assigned to one of two dosages of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 1140-1145.
 223. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and the cutaneous synthesis of vitamin D3. Exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 373-376.
 224. Webb AR, DeCosta BR, Holick Mf. Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D3 by causing its photodegradation. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 882-887.
 225. Chen TC. Photobiology of vitamin D. In *Vitamin D-Physiology Molecular Biology and Clinical Applications*. Edited by Holick Mf, Totowa NJ. Humana Press 1999; 17-37.
 226. Holick MF. Evolution biologic functions and recommended dietary allowances for vitamin D. In *Vitamin D-Physiology Molecular Biology and Clinical applications*. Edited by Holick MF, Totowa NJ. Humana Press 1998; 1-16.
 227. Holick MF. Biologic effects of light: historical and new perspectives. In: *Biologic Effects of Light*. Edited by Holick MF and Jung EG. Boston Kluwer Academic Publisher 1999; 11-32.
 228. Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994. Vitamin D: new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 619-630.
 229. Holick MF. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action and clinical applications. In *primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 3rd ed. Edited by MJ Favus. Philadelphia: Lippincott Raven, 1999; 92-98.
 230. Lund B, Sorensen OH. Measurement of 25-hydroxyvitamin D in serum and its relation to sunshine age and vitamin D intake in the Danish population. *Scand J Clin Lab Invest* 1979; 39: 23-30.
 231. Reid IR, Gallagher DJA, Bosworth J. Prophylaxis against vitamin D deficiency in the elderly by regular sunlight exposure. *Age Ageing* 1985; 15: 35-40.
 232. Holick MF. Vitamin D: underappreciated D-light hormone that is important for skeletal and cellular health. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes* 2002; 9: 87-98.
 233. Chuck A, Todd J, Diffey B. Subliminal ultraviolet B irradiation for the prevention of vitamin D deficiency in the elderly: a feasibility study. *Photoderm Photoimmun Photomed* 2001; 17: 4, 168-171.
 234. Koutkia P, Chen TC, Lu Z et al. Treatment of vitamin D deficiency due to Crohn's disease with tanning bed ultraviolet B irradiation. *Gastroenterology* 2001; 121: 1485-1488.
 235. Huldschinsky K. Die Behandlungg der Rachitis durch Ultraviolet-bestrahlung. *Z. Orthop Chir* 1920; 39: 426-451.
 236. Holick MF, Shao Q, Liu WW, Chen TC. The vitamin D content of fortified milk and infant formula. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-1642.
 237. NO ESTA EN LA LISTA DE LAS REFERENCIAS
 238. Norman AW, DeLuca HF. The preparation of H³-vitamins D2 and D3 and their localization in the rat. *Biochemistry* 1963; 2: 1163-1168.
 239. Norman AW, DeLuca HF. Chromatographic separation of mixtures of vitamin D2, ergosterol, and tachysterol2. *Anal Chem* 1963; 35: 1247-1250.
 240. Lindberg O, Duffy JJ, Norman AW, Boyer PD. Characteristics of bound phosphohistidine labeling in mitochondria. *J Biol Chem* 1965; 240: 2850-2854.
 241. Norman AW, Bieber LL, Linderberg O, Boyer PD. Relationship of Ca²⁺ to "protein-bound" phosphate fractions of mitochondria. *J Biol Chem* 1965; 240: 2855-2862.
 242. Jensen EV, Jacobson HI. Basic guides to the mechanism of strogen action. *Recent Prog Horm Res* 1962; 18: 387-414.
 243. Toft D, Gorski J. A receptor molecule for strogens: Isolation from the rat uterus and preliminary characterization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1966; 55: 2574-2581.
 244. Edelman IS, Borgoroch R, Porter GA. On the mechanism of action of adosterone on sodium transport: The role of protein synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1963; 50: 1169-1180.
 245. Norman AW. The mode of action of vitamin D. *Biol Rev* 1968; 43: 97-137.
 246. Haussler MR, Myrtle JF, Norman AW. The association of a metabolite of vitamin D3 with intestinal mucosa chromatin, in vivo. *J Biol Chem* 1968; 243: 4055-4064.
 247. Myrtle JF, Haussler MR, Norman AW. Evidence for the biologically active form of cholecalciferol in the intestine. *J Biol Chem* 1970; 245: 1190-1196.
 248. Myrtle JF, Haussler MR, Norman AW. Evidence of biologically active form of cholecalciferol in the intestine; a nutrition classic. *Nutr Rev* 1991; 49: 302-305.
 249. Myrtle JF, Norman AW. Vitamin D: cholecalciferol metabolite highly active in promoting intestinal calcium transport. *Science* 1971; 171: 78-82.
 250. Norman AW, Myrtle JF, Midgett RJ, Nowicki HG, Williams V, Popjak G. 1 α , 25-Dihydroxycholecalciferol: identification of the prosed active form of vitamin D3 in the intestine. *Science* 1971; 173: 51-54.
 251. Lawson DEM, Fraser DR, Kodicek E, Morris HR, Williams DH. Identification of 1,25-dihydrocholecalciferol, a new kidney hormone controlling calcium metabolism. *Nature* 1971; 230: 228-230.

252. Holick MF, Schonoes HK, DeLuca HF. Identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol, a form of vitamin D3 metabolically active in the intestine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 803-804.
253. Haussler MR, Norman AW. Chromosomal receptor for a vitamin D metabolite. *Proc Natl Acad Sci* 1969; 62: 155-162.
254. Haussler MR, Norman AW. Chromosomal receptor for a vitamin D metabolite: A nutrition classic. *Nutr Rev* 1969; 43: 181-183.
255. Brickman AS, Coburn JW, Norman AW. Action of 1,25-dihydroxycholecalciferol, a potent, kidney-produced metabolite of vitamin D3, in uremic man. *New Engl J Med* 1972; 287: 891-895.
256. Brickman AS, Coburn JW, Massry SG, Norman AW. 1,25-dihydroxyvitamin D3 in normal man and patients with renal failure. *Ann Inter Med* 1974; 80: 161-168.
257. Narwid TA, Blount JF, Iacobelli JA, Uskokovic MR. Vitamin D3 metabolites III. Synthesis and X-ray analysis of 1 α ,25-dihydroxycholesterol. *Helv Chim Acta* 1974; 57: 780-789.
258. O'Malley BW, Schrader WT. The receptors of steroid hormones. *Sci Am* 1976; 234: 3243.
259. Walters MR, Hunziker W, Norman AW. Unoccupied 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors: nuclear/cytosol ratio depends on ionic strength. *J Biol Chem* 1980; 255: 6799-6805.
260. Hunziker W, Walters MR, Bishop JE, Norman AW. Studies on the mode of action of calciferol (XLVI) unoccupied and in vitro and in vivo occupied 1,25-dihydroxyvitamin D3 intestinal receptors. *J Biol Chem* 1983; 258: 8642-8648.
261. Welshons WV, Lieberman ME, Gorski J. Nuclear localization of unoccupied oestrogen receptors. *Nature* 1984; 307: 747-749.
262. King WJ, Greene GL. Monoclonal antibodies localize oestrogen receptor in the nuclei of target cells. *Nature* 1984; 307: 745-747.
263. Putkey JA, Spielvogel AM, Sauerheber RD, Dunlap CS, Norman AW. Studies on the mode of action of calciferol. XXXIX. Vitamin D-mediated intestinal calcium transport: effect of essential fatty acid deficiency and spin label studies of enterocyte membrane lipid fluidity. *Biochim Biophys Acta* 1982; 688: 177-190.
264. Putkey JA, Norman AW. Studies on the mode of action of calciferol (XLV) vitamin D: its effect on the protein composition and core material structure of the chick intestinal brush border membrane. *J Biol Chem* 1983; 258: 8971-8978.
265. Hunziker W, Siebert PD, King MW, Strucki P, Dugaiczky A, Norman AW. Molecular cloning of a vitamin D-dependent calcium-binding protein mRNA sequence from chick intestine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 4228-4232.
266. Nemere I, Leathers VL, Thompson BS, Luben RA, Norman AW. Redistribution of calbindin-D28k in chick intestine response to calcium transport. *Endocrinology* 1991; 129: 2972-2984.
267. Chritakos S, Norman AE. Studies on the mode of action calciferol XXIX-Biochemical characterization of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in chick pancreas and kidney cytosol. *Endocrinology* 1981; 108: 140-149.
268. Norman AW, Frankel BJ, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980; 209: 823-825.
269. Kadowaki S, Norman AW. Studies on the mode of action calciferol (XLIX) dietary vitamin D is essential for normal insulin secretion from the perfused rat pancreas. *J Clin Invest* 1984; 73: 759-766.
270. Cade C, Norman AW. Vitamin D3 improves impaired glucose-tolerance and insulin-secretion in the vitamin D-deficiency rat in vivo. *Endocrinology* 1986; 119: 84-90.
271. Kadowaki S, Norman AW. Studies on the mode of action of calciferol (LIX) time-course study of the insulin secretion after 1,25-dihydroxyvitamin D3 administration. *Endocrinology* 1985; 117: 1765-1771.
272. Cade C, Norman AW. Rapid normalization/stimulation by 1,25(OH)2-vitamin D3 of insulin and glucose tolerance in the vitamin D-deficient rat. *Endocrinology* 1987; 120: 1490-1499.
273. Wing RM, Okamura WH, Pirio MR, Sine SM, Norman AW. Vitamin D3; Conformations of vitamin D3, 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3, and dihydrotachysterol3. *Science* 1971; 186: 939-941.
274. Okamura WH, Norman AW, Wing RM. Vitamin D: concerning the relationship between molecular topology and biologic functions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974; 71: 4194-4197.
275. Norman AW, Bishop JE, Song XD, Bula C, Okamura WH. Different shapes of the steroid hormone 1 α ,25(OH)2-vitamin D3act as agonist for two different receptors in the vitamin D endocrine system to mediate genomic and rapid responses. *Steroids* 2001; 66: 147-158.
276. Norman AW, Adams D, Collins ED, Okamura WH, Fletterick RJ. Three-dimensional model of the ligand binding domain of the nuclear receptor for 1 α ,25-dihydroxy-vitamin D3. *J Cell Biochem* 1999; 74: 323-333.
277. Henry HL, Midgett RJ, Norman WA. Studies on calciferol metabolism X: Regulation of 25-hydroxyvitamin D3-1-hydroxylase, in vivo. *J Biol Chem* 1974; 249: 7584-7592.
278. Henry HL, Norman WA: Studies on calciferol metabolism IX. Renal 25-hydroxyvitamin D3-1-hydroxylase. Involvement of cytochrome p-450 and other properties. *J Biol Chem* 1974; 249: 7529-7535.
279. Henry HL, Norman WA. Presence of renal 25-hydroxyvitamin-D-1-hydroxylase in species of all vertebrate classes. *Com Biochem Physiol* 1975; 50: 431-434.
280. Malluche HH, Henry HL, Meyer-Sabellek W, Sherman D, Massry SG, Norman AW. Effects and interactions of 24R,25(OH)2D3 and 1,25(OH)2D3 on bone. *Am J Physiol* 1980; 238: 494-498.
281. Norman AW, Henry HL, Malluche HH. 24R,25-Dihydroxyvitamin D3 and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 are both indispensable for calcium and phosphorus homeostasis. *Life Sci* 1980; 27: 229-237.
282. Henry HL, Norman AW. Vitamin D: Two dihydroxylated metabolites are required for normal chicken egg hatchability. *Science* 1978; 201: 835-837.
283. Seo EG, Einhorn TA, Norman AW. 24R,25-dihydroxyvitamin D3: An essential vitamin D3 metabolite for both normal bone integrity and healing of tibial fracture in chicks. *Endocrinology* 1997; 138: 3864-3872.
284. Kato A, Seo EG, Einhorn TA, Bishop JE, Norman AW. Studies on 24R, 25-dihydroxyvitamin D3: Evidence for a non-nuclear membrane receptor in the chick tibial fracture-healing callus. *Bone* 1998; 23: 141-146.

285. Nemre I, Yoshimoto Y, Norman AW. Studies on the mode of action of calciferol. LIV. Calcium transport in perfused duodena from normal chicks: enhancement with 14 min of exposure to $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃. *Endocrinology* 1984; 115: 1476-1483.
286. Nemere I, Dormanen MC, Hammond MW, Okamura WH, Norman AW. Identification of a specific binding protein for $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃, in basal-lateral membranes of chicks intestinal epithelium and relationship to transcaltachia. *J Biol Chem* 1994; 269: 23750-23756.
287. Norman AW, Okamura WH, Farach-Carson MC, Allewaert K, Branisteanu D, Nemere I, Muralidharan KR, Bouillon R. Structure-Function studies of $1,25$ -dihydroxyvitamin D₃ and the vitamin D endocrine system. $1,25$ -Dihydroxypentadeuterio-previtamin D₂ (as a 6-s-cis analog) simulates nongenomic but not genomic biologic responses. *J Biol Chem* 1993; 268: 13811-13819.
288. Barbour GL, Coburn JW, Slatopolsky E, Norman AW, Horst RL. Hypercalcemia in an anephric patient with sarcoidosis: evidence for extrarenal generation of $1,25$ -dihydroxyvitamin D. *New Engl J Med* 1981; 305: 440-443.
289. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. Synthesis in vitro of $1\alpha,25$ dihydroxyvitamin D₃ and $24, 25$ -dihydroxyvitamin D₃ by interferon- γ -stimulated normal human bone marrow and alveolar macrophages. *J Biol Chem* 1987; 262: 10931-10937.
290. Munker R, Norman AW, Koeffler HP. Vitamin D compounds: Effect on clonal proliferation and differentiation of human myeloid cells. *Clin Invest* 1986; 78: 424-430.
291. Norman AW, Zhou JY, Henry HL, Uskokovic MR, Koeffler HP. Structure-function studies on analogs of $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃: differential effects on leukemic cell growth, differentiation, and intestinal calcium absorption. *Cancer Res* 1990; 50: 6857-6864.
292. Zhou JY, Norman AW, Chen D, Sun G, Uskokovic MR, Koeffler HP. $1\alpha,25$ -Dihydroxy-16-ene-23-yne-vitamin D₃ prolongs survival time of leukemic mice, *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 3929-3932.
293. Norman AW, Litwack GL. *Hormones*. 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press 1997; 1-558.
294. Kodicek E. Metabolic studies on vitamin D. In: *Ciba Found. Symp. Bone Structure and Metabolism*, edited by G.W.E. Wolsteholme and C.M. O'Connor. Boston: Little, Brown, 1956; 161-174.
295. Kodicek E. The metabolism of vitamin D In: *Fourth Intern. Cong. Biochem. Vitamin Metabolism*. London: Pergamon, 1960; Vol. XI, 198-208.
296. Norman AW, Lund J, deLuca HF. Biologically active forms of vitamin D₃ in kidney and intestine. *Arch. Biochem. Biophys.* 1964; 108: 12-21.
297. Neville PF, DeLuca HF. The synthesis of ($1,2$ -³H)-vitamin D₃ and the tissue localization of a 0.25 μ x (10 IU) dose per rat. *Biochemistry* 1996; 5: 2201-2207.
298. Lund J, DeLuca HF. Biologically active metabolite of vitamin D₃ form bone, liver, and blood serum. *J. Lipid. Res.* 1966; 7: 739-744.
299. Lund J, De Luca HF, Horsting M. Formation of vitamin D esters in vivo. *Arch. Biochem. Biophys.* 1967; 120: 513-517.
300. Imrie MH, Neville AW, Snellgrove W, DeLuca HF. Metabolism of vitamin D₂ and vitamin D₃ in the rachitic chick. *Arch. Biochem. Biophys.* 1967; 20: 525-532.
301. DeLuca HF, Weller M, Blunt WJ, Neville PF. Synthesis, biological activity, and metabolism of 22, 23-³H-vitamin D₄. *Arch. Biochem. Biophys.* 1968; 124: 122-128.
302. Fraser DR, Kodicek E. Vitamin D esters: Their isolation and identification in rat tissues. *Biochem. J.* 1965; 96: 59P-60P.
303. Fraser DR, Kodicek E. The synthesis of vitamin D esters in the rat. *Biochem. J.* 1996; 100: 67P.
304. Fraser DR, Kodicek E. Unique biosynthesis by kidney of a biologically active vitamin D metabolite. *Nature.* 1970; 228: 764-766.
305. Morii H, Lund J, Neville PF, DeLuca HF. Biological activity of vitamin D metabolite. *Arch. Biochem. Biophys.* 1967; 120: 508-512.
306. Blunt J, DeLuca F, Schnoes HK. 25-hydroxycholecalciferol. A biologically active metabolite of vitamin D₃. *Biochemistry* 1968; 7: 3317-3322.
307. Blunt J, Tanaka Y, DeLuca F. The biological activity of 25-hydroxycholecalciferol, a metabolite of vitamin D₃. *Proc. Natl. Acad. Sci. US* 1968; 61: 1503-1506.
308. Blunt J, DeLuca F. The synthesis of 25-hydroxycholecalciferol. A biologically active metabolite of vitamin D₃. *Biochemistry* 1969; 8: 671-675.
309. Ponchon G, Kennan AL, DeLuca HF. "Activation" of vitamin D by the liver. *J Clin. Invest.* 1969; 48: 2023-2037.
310. Ponchon G, DeLuca HF. Metabolites of vitamin D₃ and their biologic activity. *J Nutr.* 1969; 99: 157-167.
311. Ponchon G, DeLuca HF. The role of the liver in the metabolism of vitamin D. *J Clin. Invest.* 1969; 246: 7748-7754.
312. Horsting M, DeLuca F. In vitro production of 25-hydroxycholesterol. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1969; 36: 251-256.
313. Haussler MR, Myrtle F, Norman W. The association of metabolite of vitamin D₃ with intestinal chromatin in vivo. *J Biol. Chem.* 1968; 243: 4055-4064.
314. Kodicek E. Turnover and distribution of vitamin D and its mode of action. In: *The transfer of calcium and strontium across biological membranes*, edited by R.H. Wasserman. New York: Academic 1963; 185-196.
315. Holick MF, DeLuca F. A new chromatographic system for vitamin D₃ and its metabolites: resolution of a new vitamin D₃ metabolite. *J Lipid Res.* 1971; 12: 460-465.
316. Holick MF, Schnoes HK, DeLuca F, Suda T, Cousins J. Isolation and identification of $1,25$ -dihydroxycholecalciferol. A metabolite of vitamin D active in intestine. *Biochemistry* 1971; 10: 2799-2804.
317. Holick MF, Garabedian M, DeLuca F. $1,25$ -dihydroxycholecalciferol: metabolite of vitamin D₃ active on bone in anephric rats. *Science* 1972; 176: 1146-1147.
318. Holick MF, Garabedian M, DeLuca F. The 5,6-trans isomers of cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol: substitutes for $1,25$ -dihydroxycholecalciferol in anephric animals. *Biochemistry* 1972; 11: 2715-2719.
319. Semmler EJ, Holick F, Schnoes HK, DeLuca HF. The synthesis $1\alpha,25$ -dihydroxycholecalciferol a metabolically active form of vitamin D₃. *Tetrahedron letters* 1972; 40: 4147-4150.
320. Haussler MR, Boyce W, Littledike W, Rasmussen H. A rapidly acting metabolite of vitamin D₃. *Proc. Natl. Acad. Sci. US* 1971; 68: 177-181.

321. Omdahl JL, Holick M, Suda T, Tanaka Y, DeLuca HF. Biological activity of 1,25-hydroxycholecalciferol. *Biochemistry* 1971; 10: 2935-2940.
322. Omdahl JL, Gray RW, Boyle IT, Knutson J, DeLuca HF. Regulation of metabolism of 25-hydroxycholecalciferol by kidney tissue in vitro by dietary calcium. *Nature (New Biol)* 1972; 237: 63-64.
323. Tanaka Y, DeLuca HF. Bone mineral mobilization active of 1,25-dihydroxycholecalciferol; a metabolite of vitamin D. *Arch. Biochem. Biophys.* 1971; 146: 574-578.
324. Tanaka Y, DeLuca HF, Omdahl J, Holick MF. Mechanism of action of 1,25-dihydroxycholecalciferol on intestinal calcium transport. *Proc. Natl. Acad. Sci. US* 1971; 68: 1286-1288.
325. Boyle I, Gray W, DeLuca F. Regulation by calcium of in vivo synthesis of 1,25-dihydroxycholecalciferol and 21,25-dihydroxycholecalciferol. *Proc. Natl. Acad. Sci. US* 1971; 68: 2131-2134.
326. Boyle I, Miravet R, Gray W, Holick F, DeLuca F. The response of intestinal calcium transport to 25-hydroxy and 1,25-dihydroxy vitamin D in nephrectomized rats. *Endocrinology* 1972; 90: 605-608.
327. Suda T, DeLuca HF, Schnoes HK, Ponchon G, Tanaka Y, Holick MF. 21,25-dihydroxycholecalciferol. A metabolite of vitamin D3 preferentially active on bone. *Biochemistry* 1970; 9: 2917-2922.
328. Suda T, DeLuca HF, Schnoes HK, Tanaka Y, Holick MF. 21,25-dihydroxycholecalciferol; a metabolite of vitamin D3 with intestinal calcium transport activity. *Biochemistry* 1870; 9: 4776-4780.
329. Suda T, Hallick RB, DeLuca HF, Schnoes HK. 21,25-dihydroxycholecalciferol3. Synthesis and biological activity. *Biochemistry* 1970; 9: 1651-1657.
330. Bouillon R, Carmeliet G, Daci E, Segaeert S, Verstuyf A. Vitamin D metabolism and action. *Osteoporosis Int.* 1998 (suppl); 8: S13-19.
331. Kato A, Seo EG, Einhorn TA, Norman AW. 24R,25-hydroxyvitamin D3, essential for the fracture healing process and has a receptor in the fracture healing callus. In: Norman AW, Bouillon R, Thomasset M, editors. *Vitamin D: chemistry, biology and clinical applications of the steroid hormone.* University of California-Riverside 1997; 645-646.
332. NO ESTÁ EN LA LISTA
333. Morris JG. Ineffective synthesis of vitamin D in kitters exposed to sun or UV light in reversed by an inhibitor of 7-dehydrocholesterol- Δ^7 -reductase. In: Norman AW, Bouillon R, Thomasset M, editors. *Vitamin D, Chemistry, biology and clinical applications of the steroid hormone.* University of California Riverside, 1997; 721-722.
334. Xu G, Salen G, Shefer S, Ness GC, Chen TS, Zhao Z, Tint GS. Reproducing abnormal cholesterol biosynthesis as seen the Smith-Lemli-Opitz syndrome inhibiting the conversion of 7-dehydrocholesterol in rats. *J Clin Invest* 1995; 95: 76-81.
335. Cunniff C, Kratz LE, Moser A, Natowicz MR, Kelley RI. Clinical and biochemical spectrum of patients with RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome abnormal cholesterol metabolism. *AM J Med Genet* 1997; 68: 263-269.
336. Okuda KI, Usui E, Ohyama Y. Recent progress in enzymology and molecular biology of enzymes involved in vitamin D metabolism. *J Lipid Res* 1995; 36: 1641-1652.
337. Leitersdorf E, Safadi R, Meiner V, Reshef A, Bjökhem I, Friedlander Y, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis in the Israeli Druze: molecular genetics and phenotypic characteristics. *Am J Hum Genet* 1994; 55: 907-915.
338. St.Arnaud R, Arabían A, Travers R, Glorieux FH. Abnormal intramembranous ossification in mice deficient for the vitamin D 24-hydroxylase gene. In: Norman AW, Bouillon R, Thomasset M, editors. *Vitamin D: chemistry biology clinical applications of the steroid hormone.* University of California-Riverside. 1997; 635-641.
339. Miller WL. Genetics of vitamin D biosynthesis and its disorders. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 15: 95-109.
340. Ohyma Y, Noshiro M, Okuda K. Cloning and expression of cDNA encoding 25-hydroxyvitamin D3 24-hydroxylase. *FEBS Letters* 1991; 278: 195-198.
341. Ohyma Y, Noshior M, Eggertsen G et al. Structural characterization of the gene encoding rat 25-hydroxyvitamin D3 24-hydroxylase. *Biochemistry* 1993; 32: 76-82.
342. Chen KS, DeLuca HF. Cloning of the human 1 α ,25-hydroxyvitamin D3-24-hydroxylase gene promoter and identification of two vitamin D-responsive elements. *Biochimica et Biophysica Acta* 1993; 90: 4543-4547.
343. Chen KS, DeLuca HF. Cloning of the human 1 α ,25-hydroxyvitamin D3-24-hydroxylase gene promoter and identification of two vitamin D-responsive elements. *Biochimica et Biophysica Acta* 1995; 1263: 1-9.
344. Norman Aw, Putkey JA, Nemere I. Intestinal calcium transport: pleiotropic effects mediated by vitamin D. *Fed Porc* 1982; 41: 78-83.
345. Wasserman RH, Fullmer CS, Shimura F. Calcium absorption and the molecular effects of vitamin D3. In: Kumar R (ed) *vitamin D: Basic and Clinical Aspects.* Nijhoff, Boston, 1984; 233-257.
346. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994; 367: 284-287.
347. Hustmyer FG, Peacock M, Hui S, Johnston CC, Christian J. Bone mineral density in relation to polymorphism at the vitamin D receptors on osteoclasts of calcium-deficient chicken despite demonstrable receptors on circulating monocytes. *J Clin Invest* 1986; 77: 312-314.
348. Norman AW. Intestinal calcium absorption a vitamin D-hormone-mediated adaptativo response. *Am J Clin Nurt* 1990; 51: 190-300.
349. Sánchez A, Puche R, Zenis, Oliver B, Galich AM, Maffei L, Plantalech L, Poudes G, Bregni C. Papel del calcio y de la vitamina D en la salud ósea (parte I) *REEMO* 2002;11: 201-217.
350. Silver J, Naveh-Many T, Mayer H, et al. Regulation by vitamin D metabolites of messenger RNA of parathyroid hormone in isolated parathyroid cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 4270-4273.
351. Norris KC. Secondary hyperparathyroidism: defining a model of optimal management. *Dial. Transplant* 1999; 28: 630-640.
352. Slatopolsky E. The role of calcium, phosphorus and vitamin D metabolism in the development of secondary hyperparathyroidisms. *Nephrol. Dial. Tranplant* 1998; 13: 3-8.

353. Silver J. Regulation of the parathyroid hormone gene by Ca^{2+} , phosphate and 1,25-dihydroxyvitamin D. *Nephrol. Dial. Transplant* 1998; 13: 40-44.
354. Friedman TC, Norris KC. The role of vitamin D in mild to moderate chronic kidney disease. *The Endocrinology & Metabolism* 2002; 13: 189-194.
355. Nishii Y, Okano T. History of the new vitamin D analogs: studies on 22-oxacalcitriol (OTC) and 2 α -(3-hydroxypropoxy) calcitriol (ED-71). *Steroids* 2001; 66: 137-146.
356. Holick MF, Schonoes HK, DeLuca HF, Suda T, Cousins RJ. Isolation and identification of 1, 25-dihydroxycholecalciferol. A metabolite of vitamin D active in intestine. *Biochemistry* 1971; 10: 2799-2804.
357. Brumbaugh PF, Haussler MR. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 receptor: Competitive binding of vitamin D analogs. *Life Sci* 1973; 13: 1737-1746.
358. Kream BE, Reynolds RD, Knutson JC, Eisman JA, DeLuca HF. Intestinal cytosol binders of 1 α , 25 dihydroxyvitamin D and 25 hydroxyvitamin D. *Arch Biochem Biophys* 1976; 176: 779-787.
359. Strumpf WE, Sar M, Reid FA, Tanaka Y, DeLuca HF. Target cells 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary and parathyroids. *Science* 1979; 206: 1188-1190.
360. Pike JW, Gooze LL, Hausler MR. Biochemical evidence for 1 α ,25-dihydroxyvitamin D receptor macromolecules in parathyroid, pancreas, pituitary and placental tissues. *Life Sci* 1980; 26: 407-414.
361. Abe E, Miyaura C, Sakagami C, Takeda H, Konno M, Yanazaki K, Yoshiki T, Suda T. Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 4990-4994.
362. Wovkulich PM, Batcho AD, Baggiolini EG, Boris A, Truitt G, Uskokovic MR. Synthesis of 1 α ,25-trihydroxy- Δ^2 -cholecalciferol, a potent inducer of cell differentiation. In: Norman AW, Schaefer K, Grigoleit HG, Herrath D, editors. *Vitamin D: Chemical Biochemical and clinical update*. Walter de Gruyter. Berlin, New York. 1985; 755-757.
363. Murayama E, Miyamoto K, Kubodera M, Mori T, Matsunaga I. Synthesis studies of vitamin D3 analogs. VIII. Synthesis of 22-oxavitamin D3 analogs. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1986; 34: 4410-4413.
364. Calverley MJ. Synthesis of MC903, a biologically active vitamin D metabolite. *Tetrahedron* 1987; 43: 4609-4619.
365. Perlman K, Kutner A, Prah J, Smith C, Inaba M, Schoes HK, DeLuca HF. 24-Homologated 1, 25-dihydroxyvitamin D3 compounds: Separation of calcium and cell differentiation activities. *Niochemistry* 1990; 29: 190-196.
366. Zhou JY, Norman AW, Chen D, Sun GW, Uskokovic MR, Koeffler HP. 1,25-dihydroxyvitamin-16-ene-23-yne-vitamin D3 prolongs survival time of leukemic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 3929-3932.
367. Abe J, Morikawa M, Miyamoto K, Kaiho S, Fukushima M, Miyaura C, Abe E, Suda T, Nishii Y. Synthesis analogues of vitamin D3 with an oxygen atom in the side chain skeleton. *FEBS Lett* 1987; 226: 58-62.
368. Binderup L, Bramm E. Effects of a novel vitamin D analogue MC903 on cell proliferation and differentiation in vitro and on calcium metabolism in vivo. *Biochem Pharmacol* 1988; 37: 889-895.
369. Okano T, Tsugawa N, Masuda S, Takeuchi A, Kobayashi T, Takita Y, Nishii Y. Regulatory activities of 2 β -(3-hydroxypropoxy)-1,25-dihydroxyvitamin D3, a novel synthetic vitamin D3 derivative, on calcium metabolism. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 163: 1444-1449.
370. Bouillon R, Okamura WH, Norman AW. Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. *Endocr Rev* 1995; 16: 200-207.
371. Nakagawa N, Sowa Y, Kurobe M, Ozono K, Siu-Caldera ML, Reddy GS, Uskokovic MR, Okano T. Differentiation activities of 1 α ,25-dihydroxy-16-ene-vitamin D3 analogs and their 3-epimers on human promyelocytic leukemia (HL-60) cell differentiation and apoptosis. *Steroids* 2001; 66: 327-337.
372. Okano T, Nakagawa K, Tsugawa N, Ozono K, Kubodera N, Osawa A, Terada M, Mikami K. Singly dehydroxylated A-ring analogues of 19-nor-1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 and 22-nor-22-oxa-1 α ,25-dihydroxyvitamin D3: Novel vitamin D3 analogues with potent transcriptional activity but extremely low affinity for vitamin D receptor. *Biol Pharm Bull (Tokyo)* 1998; 21: 1300-1305.
373. Okano T, Nakagawa K, Kurobe M, Ozono K, Konno K, Fujishima T, Takayama H. Structure-specific control of apoptosis by novel 2-methyl-A-ring stereoisomers of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 in HL-60 cells. *Biochem Pharmacol* (in press).
374. Bouillon R. Increasing evidence for cooperative effects between 1 α ,25(OH) $_2$ D3 and other immunosuppressants. In: Suda T, editor. *International Bone Forum, Cancer, Inflammation and Bone*. Tokyo: Medical Culture 1998; 8-13.
375. Brown AJ, Ritter CR, Finch JL, Morrissey J, Martin KJ, Murayama E, Nishii Y, Slatopolsky E. The noncalcemic analogue of vitamin D, 22-oxacalcitriol, suppresses parathyroid hormone synthesis and secretion. *J Clin Invest* 1989; 84: 728-732.
376. Finch JL, Brown AJ, Mori T, Nishii Y, Slatopolsky E. Suppression of PTH and decreased action on bone are partially responsible for the low calcemic activity of 22-oxacalcitriol relative to 1, 25(OH) $_2$ D3. *J Bone Miner Res* 1992; 9: 835-839.
377. Dusso AS, Negrea L, Finch J, Kamimura S, Lopez-Hilker S, Mori T, Nishii Y, Brown AJ, Slatopolsky E. The effect of 22-oxacalcitriol on serum calcitriol. *Endocrinology* 1992; 130: 3129-3134.
378. Finch J, Brown AJ, Kubodera N, Nishii Y, Slatopolsky E. Differential effects of 1, 25(OH) $_2$ D3 and 22-oxacalcitriol on phosphate and calcium metabolism. *Kidney Int* 1993; 43: 561-566.
379. Denda M, Finch J, Brown AJ, Nishii Y, Kubodera N, Slatopolsky E. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 and 22-oxacalcitriol prevent the decrease in vitamin D receptor content in the parathyroid glands of uremic rats. *Kidney Int* 1996; 50: 34-39.
380. Nishii Y, Abe J, Sato K, Kobayashi T, Okano T, Tsugawa N, Slatopolsky E, Brown AJ, Dusso A, Raisz LG. Characteristic of two novel vitamin D3 analogs; 22-oxa-1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 [OTC] and 2 β -(3-hydroxypropoxy) 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 [ED-71]. In: Norman AW, Bouillon R, Thomasset M, editors. *Vitamin D: gene regulation, structure-function analysis and clinical application*. De Gruyter: Berlin, New York 1991; 289-297.
381. Yamada S, Yamamoto K, Masuno H, Ohta M. Conformation-function relationship of vitamin D: conformational analysis

- predicts potential side-chain structure. *J Med Chem* 1998; 41: 1467-1475.
382. Kobayashi T, Tsugawa N, Okano T, Masuda S, Takeuchi A, Kubodera N, Nishii Y. The binding properties, with blood proteins, and tissue distribution of 22-oxa-1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 in rats. *J Biochem (Tokyo)* 1994; 115: 373-380.
 383. Okano T, Tsugawa N, Masuda S, Takeuchi A, Kobayashi T, Nishii Y. Protein-binding properties of 22-oxa-1 α ,25-dihydroxyvitamin D3, a synthetic analogue of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3. *J Nutr Sci Vitaminol* 1989; 35: 529-533.
 384. Slatopolsky E, Finch J, Brown A. New vitamin D analogs. *Kidney International* 2003; 63: S83-S87.
 385. Bikle DD. Clinical counterpoint: vitamin D: New actions, new analogs, new therapeutic potential. *Endocrine Rev.* 1992; 13: 765-784.
 386. Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E. Selective vitamin D analogs and their.
 387. Slatopolsky E, Finch J, Ritter C et al. A new analog of Calcitriol, 19-nor-1,25(OH)2D2, suppresses parathyroid hormone secretion in uremic in the absence of hypercalcemia. *Am J Kidney Dis* 1995; 26(5): 852-860.
 388. Takahashi F, Finch JL, Denda M, et al. A new analogue of 1,25(OH)2D3, 19-nor-1,25(OH)2D2, suppresses PTH parathyroid gland growth in uremic rats without elevation of intestinal vitamin D receptor content. *Am J Kidney Dis* 1997; 30(1): 105-112.
 389. Martin KJ, Gonzales EA, Gellens M et al. 19-nor-1- α -25-dihydroxyvitamin D2 (Paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1427-1432.
 390. Maung HM, Elangovan L, Frazao JM, et al. Efficacy and side effects of intermittent intravenous and oral doxercalciferol (1 α -hydroxyvitamin D(2) in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. A sequential comparison. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 532-543.
 391. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 446-456.
 392. Drüeke TB. Paricalcitol as compared with calcitriol in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2003; 349: 496-499.
 393. Mehta RG, Mehta RR. Vitamin D and cancer. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2002; 13: 252-264.
 394. Schwartz GG, Whitlatch LW, Chen TC, Lokeshwar BL, Holick MF. Human prostate cells synthesize 1,25-dihydroxyvitamin D3 from 25-dihydroxyvitamin D3 Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 1998; 7: 391-395.
 395. Tangpricha V, Flanagan JN, Whitlatch LW, Tseng TT, Chen TC, Holt PR, Lipkin MS, Holick MF. 25-hydroxyvitamin D-1-alpha-hydroxylase in normal and malignant colon tissue. *Lancet* 2001; 357: 1673-1674.
 396. Cross HS, Baeris P, Hofer H, Bischof MG, Bajna E, Kriwanek S, Bonner E, Peterlik M. 25-hydroxyvitamin D3-1(hydroxylase and vitamin D receptor gene expression in human mucosa in elevated during early carcinogenesis. *Steroids* 2001; 66: 287-292.
 397. James SY, Williams MA, Kelsey SM, Newland AC, Colston KW. The role of vitamin D derivatives and retinoids in the differentiation of human leukemia cells. *Biochem Pharmacol* 1997; 54: 625-634.
 398. Park WH, Seol JG, Kim ES, Hyun JM, Jung CW, Lee CC, Binderup L, Koeffler HP, Kim BK, Lee YY. Induction of apoptosis by vitamin D3 analogue EB1089 in NCI-H929 myeloma cells via activation of caspase 3 and p38 MAP kinase. *Br. J Haematol* 2000; 109: 576-583.
 399. Suzuki S, Takenoshita S, Furukawa H, Tsuchiya A. Antineoplastic activity of 1,25(OH)D3 and its analogue 22-oxacalcitriol against human anaplastic thyroid carcinoma cell lines in vitro. *Int. J. Mol. Med.* 1999; 4: 611-614.
 400. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D, functions in the nervous system trend in *Endocrinology & Metabolism* 2002; 13: 100-105.
 401. Balabanova S et al. 25-Hydroxyvitamin D24-25 dihydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in human cerebrospinal fluid. *Klin Wochenschr* 1984; 62: 1086-1090.
 402. Pardridge WM, et al. Restricted transport of vitamin D and A derivatives through the rat blood-brain barrier. *J. Neurochem* 1985; 44: 1138-1141.
 403. Neveu I, et al. Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D3 by rat brain macrophages in vitro. *J Neurosci Res* 1994; 38: 214-220.
 404. Naveilhan P, et al. Expression of 25(OH) vitamin D3 24-hydroxylase gene in glial cells. *Neuro Report* 1993; 5: 255-257.
 405. Nemere I et al. Membrane receptors for steroid hormones: a case for specific cell surface binding sites for vitamin D metabolites and estrogens. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 1998; 248: 443-449.
 406. Rupprecht R et al. Neuroactive steroids: mechanism of action and neuropsychopharmacological perspectives. *Trends Neurosci* 1999; 22: 410-416.
 407. Zakon HH et al. The effect of steroid hormones on electrical activity of excitable cells. *Trends Neurosci* 1998; 21: 202-207.
 408. Lemire JM et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 prevents the in vivo induction of murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest* 1001; 87: 1103-1107.
 409. Matkovits T et al. Ligand occupancy is not required for vitamin D receptor and retinoid receptor-mediated transcriptional activation. *Mol Endocrinol* 1995; 9: 232-242.
 410. Pillai S, Bikle DD, Elias PM. 1,25-dihydroxyvitamin D production and receptor binding in human keratinocytes varies with differentiation. *J Biol Chem* 1987; 263: 5390-5395.
 411. Smith EL, Pincus SH, Donovac L, Holick MF. A novel approach for the evaluation and treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 516-528.
 412. Kragballe K. Treatment of psoriasis by the topical application of the novel vitamin D3 analogue MC 903. *Arch Dermatol* 1988; 125: 516-528.
 413. Provvedine DM, Tsoukaas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Sciences* 1983; 221: 118.
 414. Tanaka H, Abe E, Miyaura C, et al. 1,25-dihydroxycholecalciferol and human myeloid leukemia cell line (HL-60): The presence of cytosol receptor and induction of differentiation. *Biochem J* 1982; 204: 713-719.
 415. Koeffler HP, Hirjik J, Iti L. The Southern California Leukemia Group: 1, 25-dihydroxyvitamin D3: In vivo and in vitro

- effects on human preleukemic and cells. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 1399-1406.
416. Giuliani DL, Boland RL. Effects of vitamin D, metabolites on calcium fluxes in intact chicken skeletal muscle and myoblasts cultured in vitro. *Calcif Tissue Int* 1984; 36: 200-205.
 417. De Boland AR, Boland RL. Suppression of 1,25-dihydroxyvitamin D₃-dependent calcium transport by protein synthesis inhibitors and changes in phospholipids in skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta* 1985; 845: 237-241.
 418. Drittanti LN, de Boland AR, Boland RL. Changes in muscle lipid metabolism induce in vitro by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Biochim Biophys Acta* 1987; 918: 83-92.
 419. Sellés J, Boland RL. In vitro calcium transport properties of skeletal muscle mitochondria from vitamin D-deficient and 1,25-dihydroxyvitamin D₃-treated chicks. *Calcif Tissue Int* 1990; 47: 46-50.
 420. Boland RL. Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocr Rev* 1986; 7(4): 434-446.
 421. Boland RL, de Boland AR, Ritz E, Hasselbach W. Effects of 1,25-dihydroxycholecalciferol on sarcoplasmic reticulum calcium transport in stratum ed chicks. *Calcif Tissue Int* 1983; 35: 190-194.
 422. Boland AR, Albornoz L, Boland RL. The effects of cholecalciferol in vivo protein and lipids of skeletal muscle from rachitic chicks. *Calcif Tissue Int* 1983; 35: 795-803.
 423. De Boland AR, Gallego S, Boland RL. Effects of vitamin D₃ on phosphate and calcium transport across and composition skeletal muscle plasma cell membranes. *Biochim Acta* 1983; 733: 264-273.
 424. Boland R, Norman AW, Ritz E, Hasselbach W. Presence of a 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in chick skeletal muscle myoblasts. *Biochem Res Commun* 1985; 128: 305-309.
 425. Zanello SB, Boland RL. Detection of calbindin D-9K and vitamin D receptor expression in chick muscle. *An Asoc Quim Argent* 1993; 81(2-3): 189-195.
 426. Drittanti LN, de Boland AR, Boland RL. Stimulation of calmodulin synthesis proliferating myoblasts by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Mol Cell Endocrinol* 1990; 74: 143-153.
 427. Boland RL, Zanello SB, Marinissen MJ. Acción de la vitamina D en el músculo. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas* 1995; 4: 31-33.
 428. Hughes DB. Vitamin D calcium: Recommenden intake for bone health. *Osteoporosis Int* 1998; 8: S30-S34.
 429. Standing Committee on the scientific evaluation of dietary reference intakes, Institute of Medicine. Dietary reference intakes: calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, DC. National academy Press, 1997.
 430. Spender H, Kramer L, Lesniak M, DeBartolo M, Norris C, Osis D. Calcium requirements in humans: report of original data and a review. *Clin Orthop* 1984; 184: 270-280.
 431. Malm OJ. Calcium requirement and adoption in adult men. *Scand J Clin Lab Invest* 1958; 10(36): 1-280.
 432. National Institute of health. Consensus development panel on optimal calcium intake. *JAMA* 1994; 272: 1942-1948.
 433. Heaney RP, Recker RR, Saville PD. Calcium balance and calcium metabolism, bone metabolism and calcium balance. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 254-263.
 434. Sánchez A, Puche R, Zenis, Oliver B, Galich AM, Maffei L, Plantalech L, Poudes G, Bregni C. Papel del calcio y de la vitamina D en la salud ósea (parte II) *REEMO* 2003; 12: 14-29.
 435. Kovacs C. Calcium and bone metabolism in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2344-2348.
 436. Prentice A, Yan L, Jarjou L, Diva B, Laskey MA, Stirling DM, et al. Vitamin D status does not influence the breast-milk calcium concentration of lactating mothers accustomed to a low calcium intake. *Acta Paediatr* 1997; 86: 1006-1008.
 437. Kovacs C, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium and lactation. *Endocrine Rev* 1997; 18: 832-872.
 438. Zeni S, Portela ML. Estado nutricional con respecto al calcio en la Argentina. *Arch Latinoam Nutr* 1988; 38: 209-218.
 439. García M, Langni S, Leal G, et al. Perfil bioquímico nutricional con respecto al calcio y vitamina A en un grupo de gestantes del gran Buenos Aires (resumen). *Arch Latinoam Nutr* 1994; 44: 20.
 440. Lee WTK, Leung SSF, Ng MY, et al. Bone mineral content of two populations of Chinese children with different calcium intakes. *Bone Miner* 1993; 23: 195-206.
 441. Pettifor JM. Dietary calcium deficiency. En: Rickets Glorieux F, editor. *Nestlé Nutrition Workshop Series (21)*. New York: Raven Press 1991; 123-143.
 442. Oliveri M, Mautalen C, Alonso A, Velásquez H, Trouchet HA, Porto R, et al. Estado nutricional de vitamina D en madres y neonatos de Ushuaia y Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 1993; 53: 3125-320.
 443. Oliveri MB, Ladizesky M, Mautalen CA. Seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in Ushuaia (Argentina), the southernmost city the world. *Bone Miner* 1993; 20: 88-108.
 444. Olliveri MB, Cassinelli H, Ayala M, Mautalen CA. Vitamin D prophylaxis in children with a single dose of 150,000 UI of vitamin D. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50: 807-810.
 445. Oliveri MB, Wittich A, Mautalen C, et al. Peripheral bone mass is not affected by winter vitamin D deficiency in children and young adults from Ushuaia. *Calcif Tissue Int* 2000; 67: 220-224.
 446. Lloyd T, Martel JK, Rollings N, et al. The effect of calcium supplementation and increase in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992; 327: 82-87.
 447. Bonjour JP, Carrie AL, Ferrari S, et al. Calcium enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Clin Invest* 1997; 99: 1287-1294.
 448. Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, et al. Critical years and stanges of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol* 1993; 73: 555-563.
 449. Lee WTK, Leung SSF, Leung DMY, Cheng JCY. A follow-up study on the effects of calcium supplements withdrawal and puberty on bone acquisition of children. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 71-77.
 450. Gigimoto T, Kanatani M, Kano H, et al. OGF-I mediates the stimulatory effect of high calcium concentration on osteoblastic cell proliferation. *Am J Physiol* 1994; 266: E709-E716.
 451. Peacock NH, Eximan JA, Hopper JL, et al. Genetic determinants of bone mass adult women: a reevaluation of the twin model and the potential importance of gene interaction on heritability estimate. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 561-567.
 452. Carnevale V, Modoni S, Pileri M, et al. Longitudinal evaluation of vitamin D status in healthy subjects from

- southern Italy: seasonal and gender differences. *Osteoporos Int* 2001; 12: 1026-1030.
453. Zitterman A, Scheld K, Sthele P. Seasonal variations in vitamin D status and calcium absorption do not influence bone turnover in young women. *Eur J Clin Nutrition* 1998; 52: 501-506.
 454. Wishart JM, Horowitz M, Need AG, et al. Relations between calcium intake, calcitriol, polymorphisms of the vitamin D receptor gene, and calcium absorption in premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 798-802.
 455. Kinyamu HK, Gallagher JC, Prah J, et al. Association between intestinal vitamin D receptor, calcium absorption, and serum, 1,25-dihydroxyvitamin D in normal young and elderly women. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 922-928.
 456. Bolscher MT, Netelenbos JC, Barto R, van Burner LM, Van der Vijgh WJF. Estrogen regulation of intestinal calcium absorption in the intact and ovariectomized adult rat. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1197-1202.
 457. Thomas LM, Xu X, Norfleet AM, Watson CS. The presence of functional estrogen receptors in intestinal epithelial cells. *Endocrinology* 1993; 132: 426-430.
 458. Bernard M, Aguado P, Sánchez M, Martínez E. Polimorfismo del gen del receptor de la vitamina D y masa ósea. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas* 1997; 6: 185-189.
 459. Jensen EV, Sujuri T, Kawashima T, Stumpf WE, Jungblut PW, Desombre ER. A two step mechanism for the interaction of estradiol with rat uterins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968; 59: 632-637.
 460. Welshons WV, Lieberman ME, Gorski J. Nuclear localization of unoccupied oestrogen receptors. *Nature* 1984; 307: 747-753.
 461. Beato M. Gene regulation by steroid hormones. *Cell* 1989; 56: 335-344.
 462. Morrison NA, Qu JC, Tokita A, Kelly PJ, Croft L, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Prediction of bone density by vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994; 367: 284-287.
 463. Smith D, Johnston W, Won Kang K, Christian J, Johnston CJ. Genetics factors intermingling bone mass. *J Clin Invest* 1973; 52(2): 8002-8008.
 464. Kelly PJ, Hopper JL, Macaskill GT, Pocock NA, Sambrook PN, Eisman JA. Genetic factors in bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 808-813.
 465. Seeman E, Hopper JL, Bach LA, Cooper ME, Parkinson E, McKay J, Jerums G. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1989; 20: 554-558.
 466. Fraser DR. vitamina D. *Lancet* 1995; 345: 104-107.
 467. González Macías J, Riancho JA. El sol, vitamina D, osteoporosis y la cara oculta de la luna. *Med Clin* 1996; 106: 60-62.
 468. Martínez ME, Del Campo MT, Sánchez Calin MT, García JA, Sánchez-Cabezudo MJ, García-Cimbrelo E, Munuera L. Evidencia de depleción de vitamina D en pacientes ancianos con fractura de cadera en Madrid. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas* 1993; 2(SB): 33.
 469. Martínez ME, Del Campo MT, Sánchez-Cabezudo MJ, et al. Relation between calcidiol serum levels and bone mineral density in postmenopausal women with low bone density. *Calcif Tissue Int*
 470. Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ, Eisman JA. Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: Vitamin D receptor gene polymorphisms and circulating osteocalcin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 6665-6669.
 471. Vitterlinder AG, Pols H, et al. A large-scale population-based study of the association of vitamin D receptor gene polymorphism with bone mineral density. *J Bone Min Res* 1996; 11: 1241-1248.
 472. Yamagata A, Mijamura T, Lijima S, Asaka A, Sasaki M, Kato J, Koizume K. Vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in healthy Japanese women. *Lancet* 1994; 344: 1027.
 473. Hustmyer FG, Peacock M, Hui S, Johnston CC, Christian J. Bone mineral density in relation to polymorphisms at the vitamin D receptor gene locus. *J Clin Invest* 1994; 94: 2130-2134.
 474. Garnerio P, Borel O, Sonay-Rendu E, Delmas PD. Vitamin D receptor polymorphisms do not predict bone turnover and bone mass in healthy premenopausal women. *J Bone Min Res* 1995; 10: 1283-1288.
 475. Gallagher JC, Kinyamu HK, Knezetic JA, Ryschon KL. Creighton University. Omaha. Vitamin D receptor in premenopausal women. *ASBMR XVIII Annual Meeting* 1996; 480: 210.
 476. Recker RR, Rogers I, White S, Johnson ML, Lappe JM, Kimmel DB. Creighton, Omaha, San Antonio. Vitamin D receptor (VDR) genotype influence on bone mass in transmenopausal women. *ASBMR 18th annual Meeting* 1996; 481: 210.
 477. Houston LA, Grant FA, Reid DM, Ralston SH. Vitamin D receptor polymorphisms, bone mineral density, and osteoporotic vertebral fracture: studies in a UK population. *Bone* 1996; 18: 249-252.
 478. Sosa M, Torres A, Salido E, Domínguez M, Martín N, Castro R. Vitamin D receptor alleles in the Canary islands. *ASBMR XVIII Annual Meeting* 1996; 483: 210.
 479. Keen RW, Major PJ, Lanchbury JS, Spector TD. Vitamin D receptor gene polymorphisms and bone loss. *Lancet* 1995.
 480. Krall EA, Parry P, Lichter JB, Dawson-Hughes B. Vitamin D receptor alleles and rates of bone loss: influences of years since menopause and calcium intake. *J Bone Min Res* 1995; 10: 978-998.
 481. Kroger H, Mahonen A, Ryhanen S, Turunen AM, Alhava E, Maenpaa P. Vitamin D and receptor genotypes and bone mineral density. *Lancet* 1995; 345: 1239.
 482. Gross C, Eccleshall RT, Malloy PJ, Villa ML, Marcus R, Feldman D. The presence of a polymorphism at the translation initiation site of the vitamin D receptor gene is associated with low bone mineral density in postmenopausal Mexican-American women. *J Bone Min Res* 1996; 11: 1805-1855.
 483. Ferrari S, Rizzoli R, Chevalley T, Slosman D, Eximan JA, Bonjour JP. Vitamin D receptor gene polymorphisms and the rate of change of lumbar spine bone mineral density in elderly men and women. *Lancet* 1995; 345: 423-424.
 484. Melthus H, Kindmark A, Amér S, Wilén B, Lindh E, Ljunghall S. Vitamin D receptor genotypes in osteoporosis. *Lancet* 1994; 344: 949-950.
 485. Riggs BL, Nguyen TV, Melton LJ III et al. *J Bone Min Res* 1995; 10: 991-996.
 486. Buck C, Llopis A, Nájero E, Terris M. El desafío de la epidemiología. Problemas y lecturas seleccionadas. *Organi-*

- zación Panamericana de Salud, Publicación Científica No. 505, 1989; 3-17.
487. Lind J. A treatise of the scurvy in three parts, containing an Inquiry into Nature, causes and cure of that Disease, together with a critical and chronological view of what has been published on the subject. Edimburgo, Sans, Murray and Cochran, 1753.
 488. Casal Gaspar. De la afección que en esta provincia se llama vulgarmente mal de la rosa. Memorias de la historia natural y médica de Austria, 1762. Escuelas Tipográficas de Hospicio, 1900.
 489. Hipócrates. Extracto de Hipócrates. Airs, waters, Places. W.S.H Jones (ed) Cambridge, Harvard University Press, 1948.
 490. Snow J. On the adulteration of bread as a cause of rickets. *International Journal of Epidemiology* 2003; 32: 336-337.
 491. Dunnigan MG, Henderson JB. An epidemiological model on privational rickets and osteomalacia. *Proc Nutr Soc* 1997; 56: 939-956.
 492. Paneth N. Commentary: Snow rickets. *International Journal of epidemiology* 2003; 32: 341-343.
 493. Hardy A. Commentary: Bread and alum, syphilis and sunlight: rickets in the nineteenth century. *International Journal of Epidemiology* 2003; 32: 337-340.
 494. Chadwick E. Report to Her Majesty's Principal secretary of State for the Home Department, From the Poor Law Commissioners on an Inquiry into the Sanitary Condition of the Labouring Population of Great Britain; with Appendices. London: HMSO 1842; 369.
 495. Merei AS. On the infantile development, and rickets. London: John Churchill, 1855; 158.
 496. West C. Lectures on the diseases on infancy on childhood. London: Longman, Green 1854; 802.
 497. Brimblecombe J. The big smoke. A history of air pollution in London since medieval times: London: Routledge, 1987; 30, 63.
 498. Brock WH. Justus von Leibig. The chemical gatekeeper. Cambridge: Cambridge University Press, 1997, p. x.
 499. Hassall AH. Food and its adulterations. Reports of the analytical sanitary Longman, revised edition 1855.
 500. Hassall AH. Food and its adulterations. London: Longman, Brown, Green and Longmans 1855; IX, XIII, XV-XI; 159-160.
 501. Hirsch A. Handbook of geographical and historical pathology. London: New Sydenham Society 1886; 6: 732-742.
 502. Bloom WL, Flinchum D. Osteomalacia with pseudofractures caused by the ingestion of aluminium hydroxide. *JAMA* 1960; 174: 1327-1330.
 503. Lotz M, Zisman E, Bartter FC. Evidence for a phosphorus-depletion syndrome in man. *New Engl J Med* 1968; 278: 409-415.
 504. Alfrey AC, Le Gendre GR, Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminium intoxication. *New Engl J Med* 1976; 294: 184.
 505. Dunn PM, Francis Glisson (1597-1677) and the "discovery" of rickets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998; 78: F154-F155.
 506. Munk W. The rol of Royal College of Physicians of London. London RCP, 1878; vol I.
 507. Glisson F. Anatomia hepatitis, London 1654.
 508. Hamlin C. Could you starve to death in England in 1839? The Chadwick-Farr controversy and the loss of social in public health. *Am J Public Health* 1995; 85: 856-866.
 509. Hamlin C. Public Health and social justice in the age of Chadwick: Britain, 1800-1854. Cambridge University Press, 1998.
 510. Bynum Wf. Science and the practise of the medicine in the Nineteenth century. Cambridge: Cambridge University Press 1994.
 511. Petersen J. The medical proffesion in mid-victorian London. Berkeley and London: University of California Press, 1978.
 512. *British Medical Journal* 1889; i: 14.
 513. Mozolowski W. Jędrzej Sniadecki: on the cure of rickets. *Nature* 1939; 143: 121.
 514. Fedotoff. De oleo Jecoris Aselli, Diss. Leipsic, 1842.
 515. Pliny. *Nat Hist Lib Vol.* 32, p 27.
 516. Bennett. Treatise on the Oleo Jecoris Aselli, Edinburgh, 1848.
 517. Percival's Essays, 1790; 4: 360.
 518. Hufeland's Journal Vol. 56, p. 128.
 519. Schenck. *J d prac Heilk*, Vol. 55, p. 31, part 60.
 520. Dunn PM. Professor Armand Trousseau (1801-67) and the treatment of rickets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: F155-F157.
 521. Trousseau A. Lectures on clinical medicine deliveral at Hôtel-Dieu, Paris. 3rd Edn. 1868. translated by Sir Jol Cormarck, London: New Sydenham Society, 1872.
 522. Mayer J. Armand Trousseau and the arrow of time. *Nutrition Reviews* 1957; 15: 321-323.
 523. Parry JS. Remarks on the pathological anatomy causes and treatment of rickets. *Am J Med Sci* 1872; 63: 305-329.
 524. Owen I. Geographical distribution of rickets, acute and sub-acute rheumatism chorea, cancer and urinary calculus in the British islands. *Brit Med J* 1889; i: 113-116.
 525. Snow IM. An explanation of the great frequency of rickets among Neapolitan children in American cities. *Arch Pediatr* 1895; 12: 18-34.
 526. Chealdle WR. A discussion on rickets I *Brit Med J* 1888; i: 1145-1148.
 527. Hutchinson R. Rickets-treatment. *Repts Soc Study Dis Childr* 1907; 7: 71-75.
 528. Park EA. The etiology of rickets. *Physiol Rev* 1923; 3: 106-163.
 529. McCollum EV, Simmonds N, Becker E, Shipley PG. An experimental demonstration of a vitamin which promotes calcium deposition. *J Biol Chem* 1922; 53: 293-312.
 530. Estvelt RP, Schnoes HK, DeLuca HF. Vitamin D3 from rat skin irradiated in vitro with ultraviolet light. *Arch Biochem Biophys* 1978; 188: 282-286.
 531. Hume EM, Smith HH. The effect of air, which has been exposed to the radiations of the mercury-vapour quartz lamp, in promoting to growth of rats, fed on a diet deficient in fat-soluble vitamins. *Biochem J* 1923;17: 364-372.
 532. Hume EM, Smith HH. The effect of irradiation of the environment with ultra-violet light upon the growth and calcification of rats, fed on a diet deficient in fat-soluble vitamins: the part played by irradiated sawdust. *Biochem J.* 1924; 18: 1334-1345.
 533. Hume EM, Simth HH. The effect of irradiation the environment with ultra-violet light upon the growth and calcification of rats, fed on a diet deficient in fat-soluble vitamins: the part played by irradiated sawdut II. *Biochem J* 1926; 20: 335-339.

534. Nelson Em, Steenbook H. Observations bearing on the alleged induction of growth-promoting properties in air by irradiation with ultra-violet light. *J Biol Chem* 1925; 62: 575-593.
535. Carpenter KJ, Zhao L. Forgotten mysteries in the early history of vitamin D. 1999; 923-927.
536. Holick MF, Richtand NM. Isolation and identification of previtamin D3 from the skin of rats exposed to ultraviolet irradiation. *Biochemistry* 1979; 18: 1003-1008.
537. Kugelmars IN, McQuarrie I. The photoactivity of substances curative of rickets and the photolysis of the oxy-products by ultraviolet radiation. *Science* 1924; 60: 272-274.
538. Weick MT. A history of rickets in the United States. *Am J Clin Nutr* 1967; 20: 1234-1241.
539. Dunn PM. Sir Leonard Parsons of Birmingham (1879-1950) and antenatal pediatrics. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86: F65-F67.
540. Smellie JM. Obituary: Sir Leonard Gregory Parsons. *Arch Dis Child* 1951; 20: 1-3.
541. Neale AV. Sir Leonard Parsons (1879-1950) *J Pediatr* 1956; 48: 530-538.
542. Parsons LG. Some recent advances in our knowledge of rickets and allied diseases. Ingleby Lectures. *Lancet* 1928; ii: 433-8, 485-9.
543. Dent CE. Rickets (and osteomalacia), nutritional and metabolic (1919-1969) *Proc Roy Soc Med* 1979; 63: 22-35.
544. Fuun Recklinhausen. Untersuchungen über Rachitis und osteomalacie. Jena 1910.
545. JL Dick .Rickets. A study of Economic conditions and their effects on the Health of the Nation, London. 1922.
546. Bloomberg MW. The treatment of persistent rickets *Am J Dis Child* 1927; 34: 624-633.
547. Prader A, Illih R, Weierli E. Eine besondere form der primare vitamin D resitenden Rachitis mit Hypocalcemi und autosomal-dominantem Erbgang: Die hereditaere pseudomangel Rachitis. *Helv Paediatr Acta* 1961; 16: 452.
548. Fraser D, Kooh SW, Kind HP et al. Pathogenesis hereditary vitamin D-dependent rickets: An inborn error of vitamin D metabolism involving defective conversion of 25-hydroxyvitamin D to 1 α ,25-dihydroxyvitamin D. *N Engl J Med* 1973; 289: 817.