

ORIGINAL

Parámetros de laboratorio en centenarios y nonagenarios de Castilla y León

Francisco Javier Martín-Gil^{a,*}, Beatriz Calvo-Antón^a, Ana Isabel Cerón-Fernández^b, María del Carmen Ramos-Sánchez^a y Ángel San-Miguel-Hernández^a

^a Laboratorio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

^b Unidad Geriátrica, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

Recibido el 2 de agosto de 2012; aceptado el 10 de diciembre de 2012

Disponible en Internet el 13 de marzo de 2013

PALABRAS CLAVE

Longevos;
Intervalos de
referencia;
Parámetros de
laboratorio

Resumen

Introducción: Los estudios enfocados a la determinación de parámetros de referencia para análisis bioquímicos en individuos longevos son escasos. Para cubrir esta deficiencia se aportan los relativos a parámetros bioquímicos séricos en centenarios y nonagenarios de nuestro área geográfica.

Material y métodos: Dos grupos de individuos longevos procedentes de consultas del Hospital Universitario Río Hortega (Valladolid, España) han sido seleccionados: 30 centenarios y 80 nonagenarios sanos. Como grupo control se han sido incluidos 110 adultos sanos. Los parámetros de laboratorio han sido determinados

utilizando sistemas automatizados. Para el análisis de las diferencias significativas entre las medias ha sido utilizado un análisis de varianza a fin de determinar si los niveles medios de 20 parámetros eran diferentes en los dos grupos anteriores. Adicionalmente, ha sido realizado un análisis factorial para ubicar variables y casos en gráficos 3 D.

Resultados: En individuos centenarios han sido observadas diferencias significativas para las concentraciones séricas de proteínas totales, colesterol, alanino-aminotransferasa, gamma-glutamiltransferasa y ácido fólico (disminuidas respecto a controles) y para las de urea, ácido úrico, homocisteína y ferritinina (aumentadas). En nonagenarios solo han sido encontradas diferencias significativas para urea (aumentada), proteínas totales y colesterol (disminuidas). En centenarios ha sido hallado un alto coeficiente de correlación ($r^2 = 0,86$) al asociar la fosfatasa alcalina a la bilirrubina. Para ambos colectivos las concentraciones séricas de homocisteína y vitamina B12 han correlacionado inversamente ($r^2 = 0,88$).

Conclusión: En nonagenarios, para todas las determinaciones excepto urea, proteínas totales y colesterol, pueden utilizarse como valores de referencia los de los adultos sanos. En centenarios, las significativas variaciones frente a controles que aparecen para la mitad de las determinaciones estudiadas y en especial para los parámetros urea, ácido úrico, proteínas totales, colesterol, alanino-aminotransferasa, gamma-glutamil transferasa, homocisteína, ácido fólico y ferritinina hacen aconsejable disponer de intervalos propios.

© 2012 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: montealeku@gmail.com (F.J. Martín-Gil).

KEYWORDS
Elderly;
Reference ranges;
Laboratory
parameters

Biochemistry parameters in nonagenarians and centenarians in Castile y León (Spain)

Abstract

Introduction: There are few studies aimed at determining reference parameters for biochemistry analyses in the elderly. An attempt was made to define these by measuring serum biochemistry parameters in centenarians and nonagenarians on our geographic area.

Materials and methods: Two groups of elderly individuals from the Hospital Universitario Río Hortega (Valladolid, Spain) were selected: 30 healthy centenarians and 80 nonagenarians. Control group included 110 healthy normal adults. Laboratory parameter levels were determined using automated systems. Data were analysed for significance using a blocked analysis of variance from the above groups to determine if the mean levels of 20 parameters were different. In addition, a factorial analysis has been conducted so as to locate variables and cases in 3D graphs.

Results: Significant differences were observed for serum total proteins, cholesterol, alanine-aminotransferase, gamma-glutamyl transferase and folic acid levels, being reduced in centenarians compared to the control group, whereas urea, uric acid, homocysteine and ferritin levels were found to be significantly increased. In nonagenarians, the only significant differences compared to the control subjects were for, urea (increased), total proteins and cholesterol (decreased). In the centenarians of our population, a high coefficient ($r^2 = 0,86$) was found for the relationship between alkaline phosphatase and bilirubin. Among the elderly homocysteine correlated inversely with serum vitamin B12 ($r^2 = 0,88$).

Conclusion: With the exceptions of urea, total proteins and cholesterol, reference values of healthy adults can also generally be used for the nonagenarians group. In the centenarians, due to the significant changes compared to the control group for half of the assayed parameters, in particular, urea, uric acid, total proteins, cholesterol, alanine-aminotransferase, gamma-glutamyl transferase, homocysteine, folic acid and ferritin, it is recommended to have specific reference intervals for these.

© 2012 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Como resultado de los requerimientos para la mejora del laboratorio clínico (The Clinical Laboratory Improvement Amendments) de 1988¹ todos los laboratorios clínicos deben establecer sus propios intervalos de referencia, así como los valores críticos de sus determinaciones analíticas, los cuales han de ser incluidos en los informes que se comunican a los clínicos. Aunque se disponen de suficientes estudios que fraccionan los intervalos de referencia según la edad, muy pocos estudios han sido realizados para segmentos de población por encima de 90 años. El establecimiento de intervalos de referencia fidedignos para nonagenarios y centenarios está obstaculizado por disfunciones propias de la edad, la alta frecuencia de ciertos estados de enfermedad en la vejez y las causas de variación que resultan de diferencias en estilos de vida y hábitos dietarios dentro de la población estudiada. La provisión de intervalos de referencia para estos sujetos longevos requiere definir qué individuos por encima de 90 años son «normales» y encontrar participantes para dicho estudio².

Nuestro objetivo en el presente trabajo es determinar si existen diferencias significativas entre sujetos nonagenarios y centenarios respecto al grupo control en cuanto a las concentraciones séricas de 20 parámetros bioquímicos.

Material y métodos

Dos grupos de sujetos longevos procedentes de nuestra área geográfica han sido reclutados en nuestro laboratorio del

Hospital Universitario Río Hortega (Valladolid) en el primer semestre de 2012: un grupo A de centenarios sanos ($n = 30$; intervalo de edades: 100-110 años) y un grupo B de nonagenarios sanos ($n = 80$; intervalo de edades: 90-99 años). Como grupo control han sido incluidos 110 adultos normales sanos (grupo C; intervalo de edades: 20-87 años). Los criterios de inclusión y exclusión de los grupos de estudio y control se han ajustado a los criterios del protocolo Eurage Senieur².

La relación varones/mujeres en los grupos A, B y C han sido 4:1, 3:1 y 2:1, respectivamente.

Las muestras a examen han sido sueros procesados en el mismo día de la extracción.

Los parámetros de laboratorio objeto de estudio han sido: glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, proteínas totales, colesterol, triglicéridos, bilirrubina total, aspartato-aminotransferasa (AST), alanino-aminotransferasa (ALT), gamma-glutamil transferasa (GGT), fosfatasa alcalina (ALP), calcio total, homocisteína, ácido fólico, vitamina B12, ferritina, tirotropina (TSH), tiroxina libre (T4L) y transferrina.

Las concentraciones de homocisteína y transferrina han sido determinadas utilizando los sistemas Immage 800 (Beckman Coulter) y Architect (Abbott), respectivamente. Las concentraciones del resto de los parámetros de laboratorio han sido medidas utilizando el sistema UniCell Dxl 800 (Izasa).

Para el análisis de significatividad de diferencias entre medias se ha utilizado un análisis de varianza ANOVA. Adicionalmente, mediante el programa SPSS v.15, se ha realizado un análisis factorial con componentes principales como método de extracción para estudiar variables y casos.

Tabla 1 Valores bioquímicos séricos para centenarios (A), nonagenarios (B), grupo control más joven (C) y población general de un área del noroeste peninsular

Parámetro	Grupo A		Grupo B		Grupo C		General
	Media	Intervalo	Media	Intervalo	Media	Intervalo	Intervalo
Glucosa, mg/dL	107	70-146	105	76-134	99	70-128	70-110
Urea, mg/dL	60	13-107	58	25-91	36	12-50	10-50
Creatinina, mg/dL	1,2	0,7-1,7	1,2	0,7-1,7	0,9	0,7-1,1	0,5-1,1
Ácido úrico, mg/dL	5,4	3,4-7,4	5,9	3,2-8,2	4,7	2,6-6,8	2,6-7,2
Proteínas totales, g/dL	6,5	5,9-7,1	6,4	4,5-8,6	7,1	6,0-8,2	6,0-8,5
Colesterol, mg/dL	163	126-200	169	131-207	184	120-248	110-200
Trigliceridos, mg/dL	97	60-134	109	48-170	110	32-188	30-170
Bilirrubina total, mg/dL	0,67	0,30-1,10	0,77	0,30-1,30	0,64	0,20-1,10	0,20-2,0
AST, U/L	18	6-30	23	14-32	23	5-41	1-50
ALT, U/L	13	4-22	18	7-29	23	4-42	1-50
GGT, U/L	23	0-56	46	0-92	35	1-69	1-70
ALP, U/L	78	56-100	99	39-139	93	20-166	35-190
Calcio, mg/dL	8,3	7,1-9,5	9,0	8,2-9,8	9,3	8,1-10,3	8,1-10,6
Homocisteína, mmol/L	25	22-28	14	12-17	14	0-28	0-10
Ácido fólico, ng/mL	4,4	2,0-6,8	6,8	2,9-10,7	6,1	3,1-9,1	3,0-17,5
Vitamina B12, pg/mL	342	234-450	330	200-460	384	170-600	180-970
Ferritina, ng/mL	159	11-307	113	10-216	100	0-200	7-300
TSH, mU/L	2,2	0,6-3,8	2,3	0,6-3,8	2,6	0,6-4,6	0,4-5,9
FT4, ng/dL	1,0	0,6-1,4	1,0	0,8-1,2	0,86	0,6-1,1	0,6-1,5
Transferrina, mg/dL	222	150-294	196	180-212	236	164-308	200-350

Resultados

En la tabla 1 se han recogido los valores medios y los intervalos de referencia para los diversos parámetros bioquímicos correspondientes a los 3 grupos estudiados (centenarios, nonagenarios y control). A efectos de comparación, en la tabla ha sido incluida una columna adicional con los intervalos de referencia que hemos venido utilizando en nuestro laboratorio para población general.

Para centenarios (grupo A) han sido observadas concentraciones séricas significativamente reducidas ($p < 0,001$) de proteínas totales, colesterol, ALT, GGT y ácido fólico respecto a las de los adultos control más jóvenes (grupo C), mientras las concentraciones séricas de urea, ácido úrico, homocisteína y ferritina se han encontrado significativamente aumentadas ($p < 0,001$) frente a los mismos adultos control.

En la comparación de nonagenarios (grupo B) respecto a los del grupo control (grupo C) solo han sido encontradas diferencias significativas ($p < 0,001$) para urea (aumentada), proteínas totales y colesterol (disminuidas).

El análisis de los componentes principales de los resultados ha permitido establecer como principales conjuntos de variables asociadas la urea, creatinina, ácido úrico y proteínas totales, por una parte, y el colesterol, triglicéridos y bilirrubina total, por otra, y el grupo de las enzimas AST, ALT y GGT (tabla 2). Dicha distribución ha servido de pauta para la organización de la discusión de resultados.

Adicionalmente, en los gráficos de las figuras 1-9 se ha representado la evolución con la edad (de 91 a 110 años) de los valores medios de los diversos parámetros analíticos.

Discusión

Glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, proteínas totales: las concentraciones séricas de glucosa tanto de los nonagenarios como de los centenarios permanecen prácticamente inalteradas respecto a las de los individuos adultos sanos. En el caso de la urea las concentraciones se encuentran significativamente elevadas para ambos colectivos de edad avanzada respecto al grupo control (centenarios: 60 mg/dL; nonagenarios: 58 mg/dL, individuos sanos: 36 mg/dL; $p < 0,001$). También se encuentran elevadas las

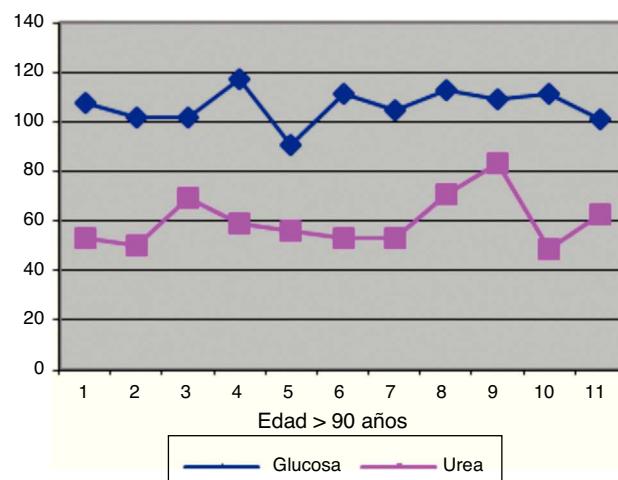


Figura 1 Evolución con la edad de los valores medios de glucosa y urea. Los valores están expresados en mg/dL.

Tabla 2 Matriz de componentes

	Componente						
	1	2	3	4	5	6	7
AST	0,775						
ALT	0,614						
GGT	0,571						
FOL							
UREA		-0,744					
CREA		-0,669					
URIC	0,541		-0,638				
PT			0,568				
TG				0,744			
CHOL				0,546			
BILT				-0,502			
TSH					-0,502		
FERR						0,602	
T4L							0,731
VB12							
FA							
Ca							
tHcy							
TRSF							
GLC							

concentraciones de creatinina y ácido úrico (1,2 mg/dL y 5,4 mg/dL, respectivamente, para centenarios, y 1,2 mg/dL y 5,9 mg/dL, respectivamente, para nonagenarios) respecto a controles (0,9 mg/dL y 4,7 mg/dL, respectivamente; $p < 0,01$). Otro es el caso de las proteínas totales que exhiben concentraciones reducidas (nonagenarios: 6,4 g/dL; centenarios: 6,5 g/dL) respecto a individuos sanos (7,1 g/dL) con diferencias suficientemente significativas ($p < 0,01$).

Cuando la comparación de los valores medios de los parámetros analíticos se realiza según décadas de edad (fig. 1) las distribuciones se mantienen en el margen de ± 1

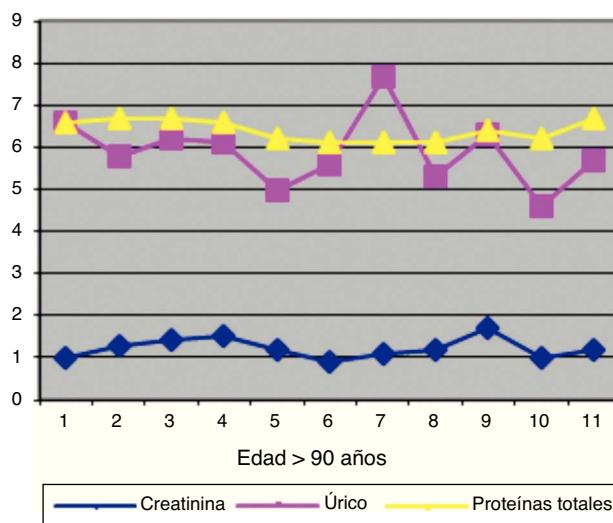


Figura 2 Evolución con la edad de los valores medios de creatinina, ácido úrico y proteínas totales. Los valores de creatinina y ácido úrico están expresados en mg/dL y los de proteinas totales en g/dL.

desviación estándar sin más variaciones a destacar que una cierta elevación de las concentraciones de urea en los últimos años de la vida.

Colesterol, triglicéridos y bilirrubina total: concerniente al colesterol y a los triglicéridos nuestros resultados para centenarios en relación con sujetos control (163 vs. 184 mg/dL para colesterol y 97 vs. 110 mg/dL para triglicéridos) solo difieren de los informados por Lio et al.³ para centenarios italianos por presentar, en nuestro caso, una menor significatividad en las diferencias entre medias. Para la totalidad de nuestra población longeva hemos puesto en evidencia recientemente, junto con otros autores^{4,5}, la fuerte asociación existente entre estos parámetros lipídicos y los genotipos apoE y hemos resaltado los efectos positivos que sobre el riesgo cardiovascular y la longevidad se

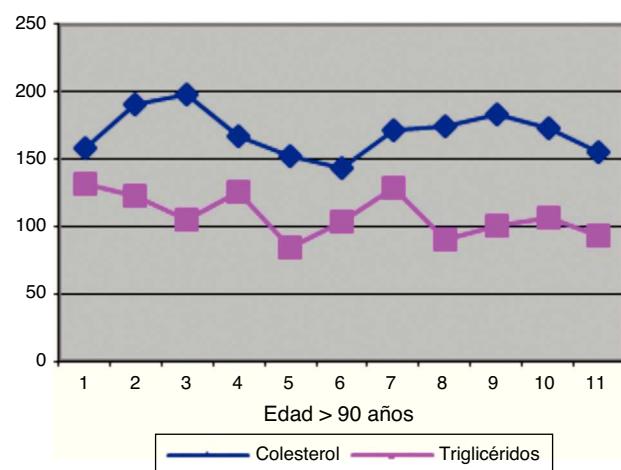


Figura 3 Evolución con la edad de los valores medios de colesterol y triglicéridos. Los valores están expresados en mg/dL.

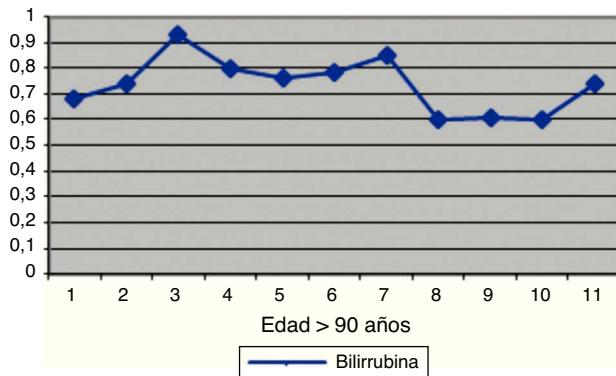


Figura 4 Evolución con la edad de los valores medios de bilirrubina total. Los valores están expresados en mg/dL.

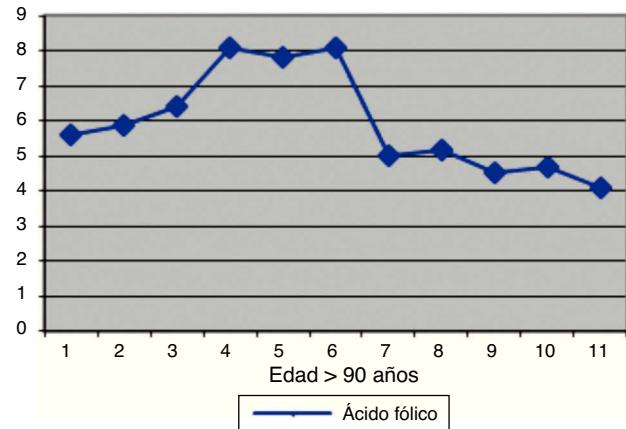


Figura 7 Evolución con la edad de los valores medios de ácido fólico. Los valores de ácido fólico están expresados en ng/mL.

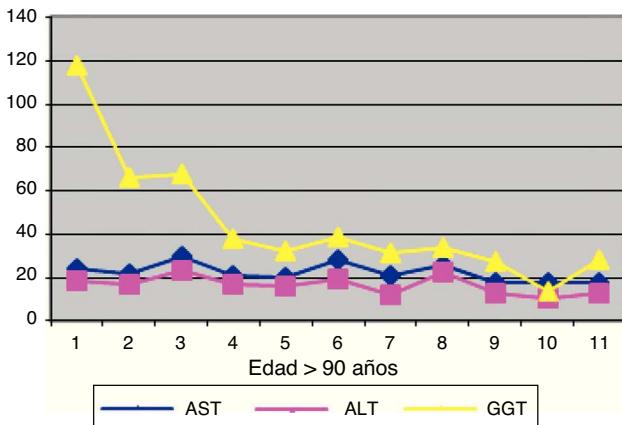


Figura 5 Evolución con la edad de los valores medios de AST, ALT y GGT. Los valores están expresados en U/L.

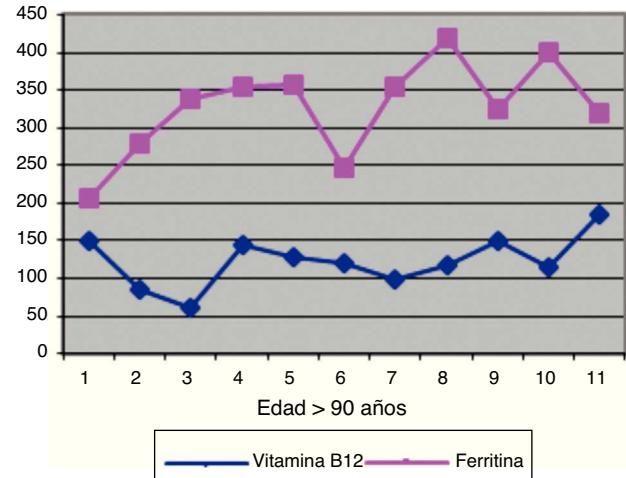


Figura 8 Evolución con la edad de los valores medios de vitamina B12 y ferratina. Los valores de vitamina B12 están expresados en pg/mL y los de ferratina en ng/mL.

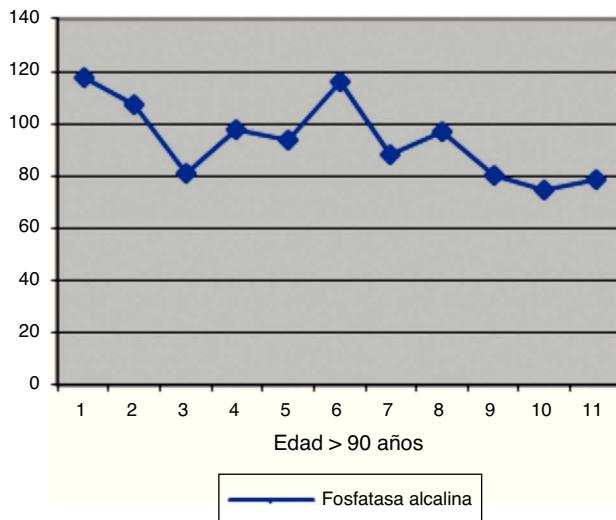


Figura 6 Evolución con la edad de los valores medios de fosfatasa alcalina. Los valores están expresados en U/L.

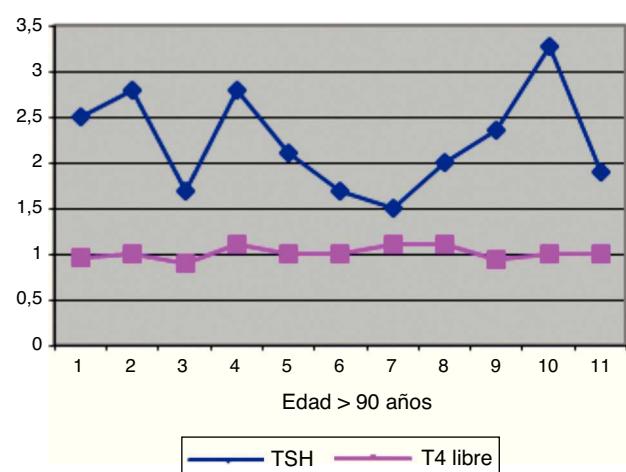


Figura 9 Evolución con la edad de los valores medios de TSH y T4 libre. Los valores de TSH están expresados en mU/L y los de T4 libre en ng/dL.

derivan de ser portador del genotipo E3/2 (este genotipo está presente en el 30% de los centenarios y el 23% de los nonagenarios).

Si bien en el estudio de Pinzani⁶ la bilirrubina total resultó significativamente reducida ($p < 0,01$) en centenarios ($0,54 \pm 0,2$ mg/dL) respecto a adultos sanos ($0,77 \pm 0,3$ mg/dL), nosotros encontramos valores ligeramente elevados en el grupo A ($0,67$ mg/dL) respecto a la población control ($0,64$ mg/dL) pero sin diferencias significativas.

En un examen de la variación de estos parámetros en relación con las décadas de edad (figs. 3 y 4) se observa una tendencia a la disminución, más constante en el caso de los triglicéridos que en el del colesterol y la bilirrubina total.

AST, ALT y GGT: en lo que concierne a las enzimas AST, ALT y GGT es preciso constatar que, si para el grupo B los valores de sus concentraciones séricas se muestran poco diferentes respecto a controles, cuando se trata del grupo A las diferencias de concentraciones con el grupo C resultan ser algo más significativas: AST (18 vs. 23 U/L, $p = 0,005$), ALT (13 vs. 23 U/L, $p < 0,005$) y GGT (23 vs. 35 U/L, $p < 0,005$).

La variación con la edad más significativa se produce para GGT (fig. 5).

ALP y calcio: en relación con las concentraciones medias de ALP nuestro resultado para centenarios (78 U/L) es significativamente inferior al de nonagenarios (99 U/L, $p < 0,001$) y controles (93 U/L, $p < 0,005$) en buen acuerdo con los publicados por Boyd et al.⁷ y Jernigan⁸ para personas de edad avanzada. No obstante, según otro estudio, el de Kelly⁹, los cambios en la función renal experimentados en el envejecimiento deberían dar lugar a niveles elevados de ALP y disminuidos para calcio (algunas veces atribuidas a la enfermedad de Paget¹⁰).

El gráfico recogido en la figura 6 relativo a la variación de las concentraciones de ALP con la edad evidencia la progresiva disminución de las concentraciones de la enzima que se han indicado.

El intervalo de referencia de calcio sérico para la población general fue establecido en 1992 por el Massachusetts General Hospital como 8,5-10,5 mg/dL y poco más tarde, en 1986, por el Medical Laboratory Observer como 9,0-10,5 mg/dL¹¹. Para nuestra población centenaria el intervalo obtenido es de 7,1-9,5 mg/dL y el valor medio de 8,3 mg/dL, resultado este que resulta escasamente diferente ($p = 0,01$) del valor control (9,3 mg/dL). No se han observado variaciones con la edad de este parámetro.

En nuestro estudio hemos encontrado un inesperado e inédito alto coeficiente de correlación ($r^2 = 0,86$) para la asociación de ALP con la bilirrubina total que no es extensivo a otros segmentos de población (por ejemplo, para nonagenarios, $r^2 = 0,017$). Nuestro resultado para centenarios refuerza la sugerencia de Han et al.¹² sobre el beneficio en supervivencia que se obtiene cuando las concentraciones de bilirrubina son altas y los niveles de ALP son bajos.

Homocisteína, ácido fólico, vitamina B12 y ferritina: en acuerdo con los resultados de Ravaglia et al.¹³ hemos obtenido, para centenarios, concentraciones elevadas de homocisteína plasmática (25 mmol/L), bajas en folato sérico (4,4 ng/mL) y bajas en vitamina B12 sérica (342 pg/ml) que han resultado ser significativamente diferentes ($p < 0,01$) de las obtenidas para el grupo control. Las diferencias son radicales para el ácido fólico cuyas concentraciones medias para centenarios son un 30% menores que las obtenidas para el grupo control (4,4 vs. 6,1 ng/mL). Para la población de edad avanzada (nonagenarios y centenarios) la

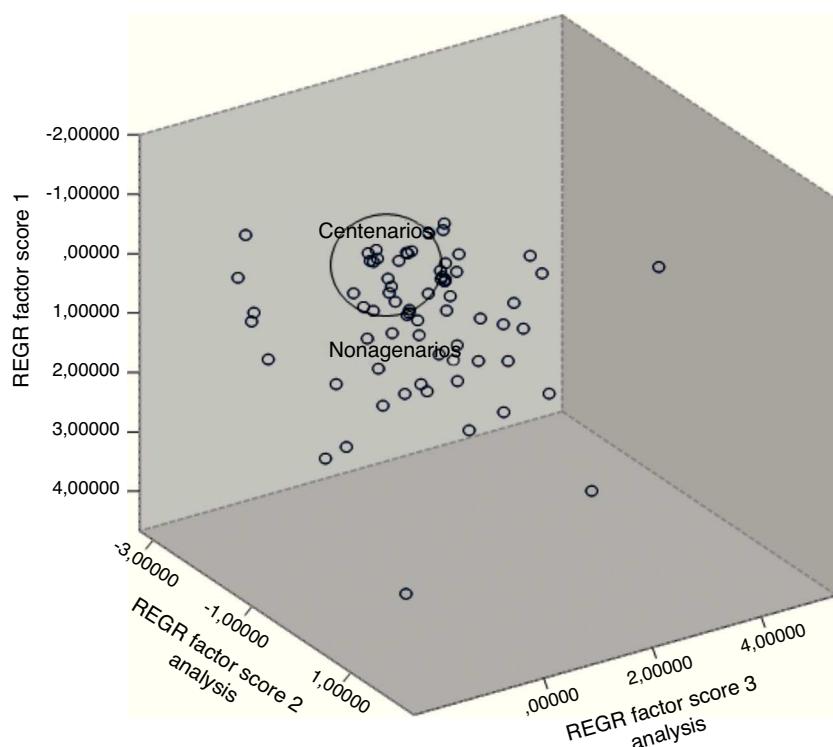


Figura 10 Gráfico de factores para la representación de casos.

homocisteína plasmática ha correlacionado inversamente tanto con la vitamina B12 sérica ($r^2 = 0,88$) como con el ácido fólico ($r^2 = 0,4$). La concentración media de ferritina sérica para centenarios ha sido 1,6 veces la obtenida para el grupo control (159 vs. 100 ng/mL).

Las variaciones de los resultados de ácido fólico, vitamina B12 y ferritina con la edad, ilustrados en las [figuras 7 y 8](#), han mostrado una tendencia descendente para las concentraciones del primero y ascendente para las de vitamina B12 y ferritina.

Parámetros tiroideos y transferrina: en la ancianidad varios cambios en la función tiroidea han sido descritos y atribuidos a la enfermedad tiroidea no concomitante. La extensión en la que el envejecimiento contribuye *per se* a estos cambios permanece por elucidar, siendo de lamentar la escasez de datos para individuos extraordinariamente longevos. Nuestros resultados son acordes a los informados por Mariotti et al.¹⁴ y Magri et al.¹⁵: la concentración media de TSH sérico en centenarios es significativamente más baja que la que se obtiene para controles ($p < 0,01$). Otro es el caso de T4L cuyas concentraciones son asimilables a las de normalidad en la población adulta.

Entre los centenarios las concentraciones de transferrina, un marcador nutricional, son acordes con las observados por Magri et al.¹⁵ en cuanto resultan significativamente más bajas que las obtenidas para controles ($p < 0,01$).

En resumen, si bien la función tiroidea parece estar bien preservada hasta la novena década de la vida cuando se trata de sujetos sanos, una reducción de las concentraciones de TSH parece evidente en el envejecimiento extremo ([fig. 9](#)). Este descenso de las concentraciones de TSH en centenarios puede estar relacionada bien con una reducción dependiente de la edad en la actividad 5'-desiodasa o con cambios importantes de marcadores nutricionales como la transferrina.

Valoración global de resultados: a la vista del gráfico de factores para casos recogido en la [figura 10](#) (construido con la totalidad de los datos analíticos del estudio) el colectivo de centenarios se muestra como un *cluster* suficientemente diferenciado del resto de los individuos de edad avanzada y, por consiguiente, susceptible de recibir una consideración analítica particular.

Conclusiones

Los valores de referencia para adultos sanos pueden también ser utilizados para el grupo de nonagenarios, salvo cuando se trata de las determinaciones de urea, creatinina y ácido úrico, significativamente incrementadas en la población longeva. En centenarios las significativas variaciones frente a controles que aparecen para la mitad de las determinaciones estudiadas, y en especial para urea, ácido úrico,

proteínas totales, colesterol, ALT, GGT, homocisteína, ácido fólico y ferritina, hacen aconsejable disponer de intervalos propios.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA '88). CLIA Contact Information. New Mexico Division of Health Improvement. [consultado 15 Feb 2013]. Disponible en: <http://dhi.health.state.nm.us/clia/index.php>
2. Lighthart GJ, Corberand JX, Fournier C, Galanaud P, Hijmans W, Kennes B, et al. Admission criteria for immunogerontological studies in man: the SENIEUR protocol. Mech Ageing Dev. 1984;28:47-55.
3. Lio D, Malaguarnera M, Maugeri D, Ferlito L, Bennati E, Scola L, et al. Laboratory parameters in centenarians of Italian ancestry. Exp Gerontol. 2008;43:119-22.
4. Martín-Gil FJ, Ramos-Sánchez MC, Cerón-Fernández AI, Arranz-Peña ML. Longevidad y genotipo apoE 2/3 en una familia de Tierra de Campos. Rev Clín Esp. 2010;10:481-2.
5. Miyata M, Smith JD. Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and beta-amyloid peptides. Nat Genet. 1996;14:55-61.
6. Pinzani P, Petrucci E, Orlando C, Stefanescu A, Antonini MF, Serio M, et al. Reduced serum antioxidant capacity in healthy centenarians. Clin Chem. 1997;43:855-6.
7. Boyd JL, Delost ME, Holcomb JP. Calcium, phosphorus, and alkaline phosphatase values of elderly subjects. Clin Lab Sci. 1998;11:223-7.
8. Jernigan JA, Gudat JC, Blake JL, Bowen L, Lezotte DC. Reference values for blood findings in relatively fit elderly persons. J Am Geriatr Soc. 1980;28:308-14.
9. Kelly A, Munan L, PetitClerc C, Plante G, Billon B. Patterns of change in selected serum parameters of middle and later years. J Gerontol. 1979;34:37-40.
10. McLennan WJ, Caird FI, Macleod CC. Diet and bone rarefaction in old age. Age Ageing. 1972;1:131-40.
11. Coodelay EL. What is Normal Aging, Part XXI - Correlation of Laboratory Values with Aging. Geriatr Med Today. 1986;5:29-39.
12. Han SS, Na KY, Chae DW, Kim YS, Kim S, Chin HJ. Survival benefit of high serum bilirubin and low alkaline phosphatase in older adults. J Am Geriatr Soc. 2010;58:1413-5.
13. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Vettori C, Grossi G, Bargossi AM, et al. Elevated plasma homocysteine levels in centenarians are not associated with cognitive impairment. Mech Ageing Dev. 2001;121:251-61.
14. Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, Bartalena L, Sansoni P, Fagnoni F, et al. Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians. J Clin Endocrinol Metab. 1993;77:1130-4.
15. Magri F, Muzzoni B, Cravello L, Fioravanti M, Busconi L, Camozzi D, et al. Thyroid function in physiological aging and in centenarians: possible relationships with some nutritional markers. Metabolism. 2002;51:105-9.