



# Universidad de Oviedo

**PROGRAMA DE DOCTORADO: Investigación en Medicina**

**“Estatus de vitamina D en población infantil asturiana”**

**Zamir Francisco Pallavicini Rivera**



# Universidad de Oviedo

**PROGRAMA DE DOCTORADO: Investigación en medicina.**

**“Estatus de vitamina D en población infantil asturiana”**

**Zamir Francisco Pallavicini Rivera**

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Dra. María Agustina Alonso, co-directora de la tesis, por el tiempo dedicado al desarrollo de la misma, por los consejos dados en el momento oportuno y cuando todo me resultaba imposible; por escuchar mis dudas, preguntas e inquietudes en momentos cuando ella debía cumplir con sus funciones como pediatra dentro de sus horas laborales. Por la gran ayuda en la recolección de los resultados de las analíticas, por compartir su experiencia investigadora, la que para mí fue muy enriquecedora e importante para llegar hasta el final de éste trabajo y cumplir mis objetivos.

Al Dr. Fernando Santos, co-director de la tesis doctoral, por su apoyo incondicional desde el primer momento que solicite su aceptación en una de las líneas de investigación de las que el mismo lleva la dirección. Por haberme permitido desarrollar mi tesis en el departamento de pediatría, gracias por haber compartido su aptitud, experiencia, metodología y conocimientos en el campo de la investigación cuando yo empiezo mi carrera investigadora.

Al Dr. Pablo Martínez Cambor por su ayuda en relación al análisis estadístico, al igual que Tania Iglesias; con la ayuda de ambos y con su atención prestada pude realizar los análisis estadísticos necesarios para la presentación de mis datos en tablas y gráficos.

Al Dr. Julián Rodríguez, coordinador del servicio de urgencia de pediatría del Hospital Universitario Central de Asturias, quien colaboró durante todo el periodo de recolección de muestras. Y a los pediatras y residentes de pediatría, sin cuya ayuda no hubiera podido alcanzar una muestra de niños representativa.

A la Dra. Noelia Avello, médico del laboratorio de hormonas del Hospital Universitario Central de Asturias, por su colaboración en la determinación de 25OHD y PTH.

A la familia Argüelles Alonso por estar pendiente del desarrollo de mi tesis, lo que me motivó más a llevarla hasta el final, sobre todo cuando me preguntaban ¿Cuándo es la lectura de la tesis? Gracias por esa pregunta, porque me hacía poner más empeño.

Y por último, a todas las familias que aceptaron participar, por su comprensión, su interés y su paciencia a la hora de recabar datos en la entrevista telefónica.

<b>INDICE</b> -----	4
<b>1-INTRODUCCIÓN</b> -----	9
1.1 Perspectiva histórica -----	9
1.2 Metabolismo de la vitamina D -----	11
1.3 Mecanismo de acción de la vitamina D en la célula-----	14
1.4 Funciones de la vitamina D -----	15
1.5 Fuentes de vitamina D-----	20
1.6 Ingesta Dietética de Referencia -----	24
1.7 Clínica del raquitismo y deficiencia subclínica-----	26
1.8 Niveles de vitamina D -----	30
1.8.1 Umbral de suficiencia en vitamina D -----	30
1.8.2 Nivel de toxicidad de la vitamina D -----	36
1.9 Vitamina D y salud ósea -----	38
<b>2-HIPÓTESIS</b> -----	41
<b>3-OBJETIVOS</b> -----	42
<b>4-METODOLOGÍA</b> -----	43
4.1 Tipo de estudio -----	43
4.2 Población de estudio y selección de la muestra -----	43
4.3 Criterios de inclusión y exclusión -----	43

4.4 Descripción de técnicas y procedimientos -----	43
4.5 Operacionalización de las variables -----	45
4.6 Plan de análisis estadístico -----	49
4.7 Limitaciones y fortalezas del estudio -----	49
4.8 Aspectos éticos -----	50
4.9 Financiación -----	51
<b>5–RESULTADOS -----</b>	<b>52</b>
5.1 Características generales de la población a estudio -----	52
5.2 Prevalencia de la deficiencia en vitamina D-----	53
5.3 Niveles de 25OHD y PTH por grupo de edad y sexo -----	53
5.4 Correlación entre niveles de 25OHD y PTH por grupo de edad-----	53
5.5 Niveles de 25OHD en relación con hábitat de residencia -----	58
5.6 Niveles de 25OHD según la etnia -----	58
5.7 Niveles de 25OHD y PTH según estación del año -----	58
5.8 Niveles de 25OHD e ingesta de leche -----	60
5.9 Niveles de 25OHD en relación con exposición solar -----	62
5.10 Relación de los niveles de 25OHD y PTH con ÍMC-----	64
<b>6–DISCUSIÓN -----</b>	<b>65</b>
<b>7–CONCLUSIONES -----</b>	<b>85</b>

<b>8-BIBLIOGRAFÍA</b>	86
<b>9-ANEXOS</b>	109

## **ABREVIATURAS:**

**AAP:** Academia Americana de Pediatría

**ALP:** Fosfatasa alcalina.

**AI:** Ingesta adecuada (Adequate intake)

**BMC:** Contenido mineral óseo

**BMD:** Densidad mineral ósea

**BPEG:** Bajo peso para la edad gestacional

**DBP:** Proteína transportadora de vitamina D (Vitamin D binding protein)

**DEXA:** Densitometría ósea (Dual-Energy X-ray absorptiometry)

**EAR:** Requerimiento promedio estimado (Estimated average requirement)

**ECA:** Ensayo clínico aleatorizado

**EI UL:** Límite de aporte máximo tolerable (Tolerable upper intake limit)

**ESPGHAN:** Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition).

**FGF23:** Factor de crecimiento de fibroblastos 23 (Fibroblast growth factor 23)

**GC:** Grupo Control

**IC95:** Intervalo de confianza del 95%.

**IG:** Grupo de intervención



**IMC:** Índice de masa corporal

**IOM:** Instituto de Medicina de la Academia Nacional de las Ciencias (Institute of Medicine)

**n:** Número de casos

**PAEG:** Peso adecuado para la edad gestacional

**PEEG:** Peso elevado para la edad gestacional

**PN:** Peso al nacimiento

**PTH:** Hormona paratiroidea

**r:** Coeficiente de correlación de Pearson

**RANKL:** Ligando de receptor activador para el factor nuclear  $\kappa$  B (Receptor activator for nuclear factor  $\kappa$  B ligand)

**RDA:** Aporte diario recomendado (Recommended Dietary Allowance)

**RN:** Recién nacido

**RUV:** Radiación ultravioleta

**UL:** Nivel más alto (Upper level)

**VDR:** Receptor de la vitamina D (Vitamin D receptor)

**25OHD:** 25-hidroxivitamina D o calcidiol

**1,25(OH)<sub>2</sub>D:** 1-25-dihidroxivitamina D o calcitriol

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Perspectiva histórica:

Existen referencias de las deformidades óseas infantiles propias del raquitismo en escritos que datan de los siglos I y II.<sup>(1)</sup> Médicos de la época como Sorano y Galeno atribuyeron su etiología a la falta de cuidados e higiene; las descripciones permiten constatar la existencia de la enfermedad ya en este momento, pero hasta el siglo XVII no se recoge una clara descripción del raquitismo, coincidente con la expansión epidémica de la enfermedad en países poco soleados del norte de Europa, como Inglaterra, en alguno de cuyos condados fue claramente endémica (Dorset y Somerset). La primera descripción clínica de la enfermedad fue atribuida a Daniel Whistler, médico inglés<sup>(2, 3)</sup> que en su época de estudiante publica una monografía titulada: *“Disputa médica inaugural sobre la enfermedad de los niños ingleses que es popularmente llamada raquitismo”*,<sup>(1)</sup> muy cuestionada no obstante por los historiadores en cuanto a su originalidad.<sup>(1, 2)</sup> En 1650, Francis Glisson, médico de Cambridge, publica *“De Rachitide”*, tratado en latín basado en la clínica y los exámenes post mórtem. Con un tono científico en la descripción clínica de la enfermedad, pero teñido por el misticismo en la búsqueda de la etiología,<sup>(2)</sup> recoge que no es hereditario ni contagioso, y postula tratamientos propios de la época como la extracción de malos humores o el entablillado de las extremidades afectadas.<sup>(2)</sup>

El inicio de la Revolución Industrial en Inglaterra coincide con la expansión del raquitismo, adquiriendo un carácter epidémico. La escasez de luz solar en los países del Norte de Europa, la polución industrial y el hacinamiento de mujeres y niños en talleres y minas hacen que la enfermedad se propague rápidamente.<sup>(4, 5)</sup> A principios del siglo XX, el 96% de autopsias de niños revelaba evidencia histopatológica de

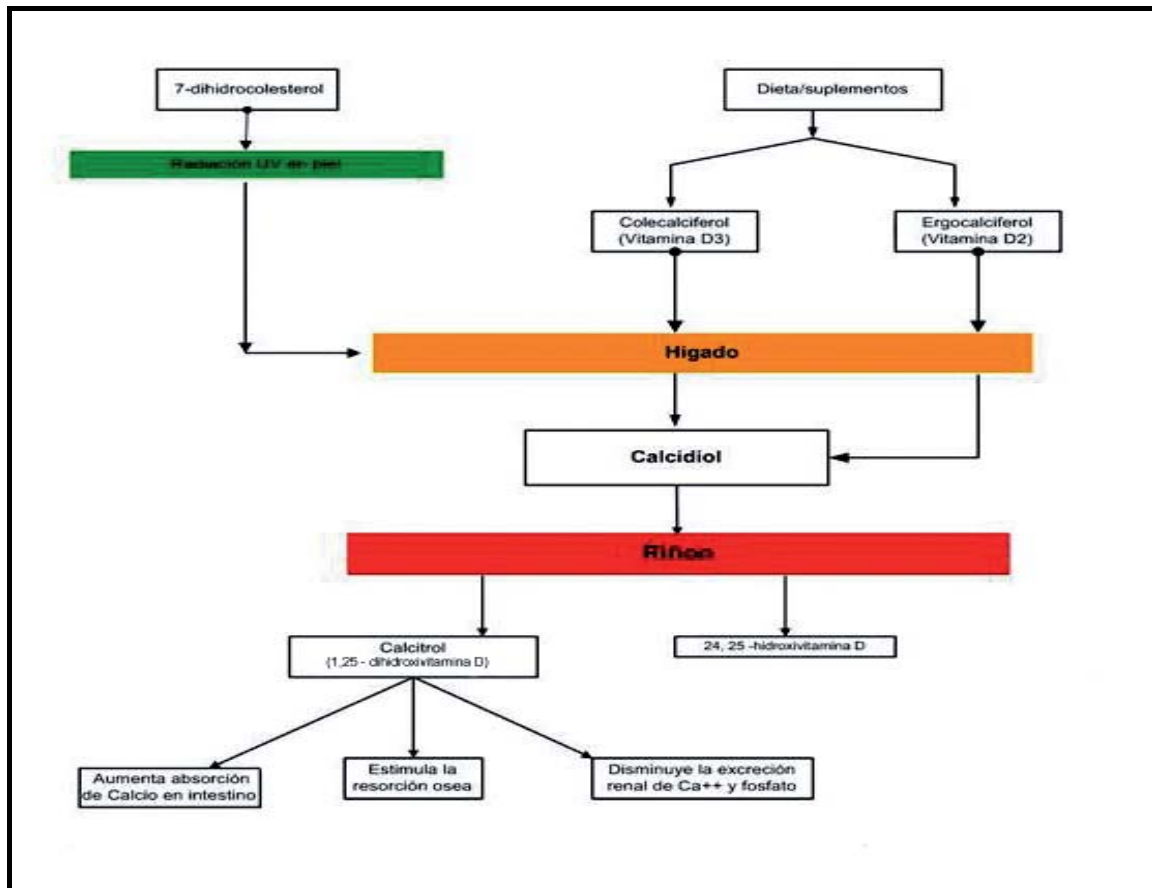
raquitismo,<sup>(2, 3)</sup> pero la etiología exacta del mismo seguía siendo desconocida. Esta época supuso grandes progresos en el conocimiento de la enfermedad desde el punto de vista bioquímico y radiológico, y empezaron a perfilarse terapias relacionadas con algunos alimentos y con la radiación ultravioleta (RUV).<sup>(2, 3)</sup> En 1918, Mellamby y colaboradores previnieron esta enfermedad en perros privados previamente de luz, administrándoles aceite de hígado de bacalao, pero erróneamente atribuyeron esta acción a la vitamina A del aceite.<sup>(6)</sup> En la Universidad de Baltimore, continuando en esta línea de experimentos y eliminando por medios físicos esta vitamina del aceite, comprobaron que si bien desaparecía el efecto curativo de la nictalopía, continuaba siendo útil para prevenir el raquitismo; el nutriente responsable, desconocido en ese momento, fue denominado vitamina D. El efecto protector de la RUV sobre el raquitismo se comprobó con la administración experimental a ratas, de alimentos y piel pelada previamente irradiados. En 1924, Steenbock patentó este proceso y los niños empezaron a recibir leche y pan irradiados, controlándose parcialmente la inminencia de una enfermedad epidémica.<sup>(7)</sup> Otros investigadores (Huldschinsky, Hess, Unger) en años sucesivos, insistieron en la capacidad curativa de la RUV, exponiendo a niños enfermos a la luz solar y lámparas artificiales, constatando resultados positivos en la mineralización.<sup>(2)</sup> En la búsqueda de la sustancia exacta activada por la luz, varios equipos de investigadores (Steenbock y Black; Hess, Weinstock y Helman; Tosenheim y Webster) confirmaron que ésta se encontraba en la fracción de grasas animales y vegetales de alto contenido en moléculas esterólicas.<sup>(4)</sup> Windaus, químico alemán que recibió en 1928 el Premio Nobel de Química por su *“Investigación de la estructura de esteroides y su incumbencia con las vitaminas”*, descubrió que el ergosterol era la probable sustancia precursora de la vitamina D en los alimentos,

aislando al año siguiente tres formas: D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> (derivados de esteroides vegetales irradiados) y D<sub>3</sub> (de piel irradiada). Hacia 1931 se definió con éxito la composición química de la D<sub>2</sub> (ergocalciferol) que se obtuvo de su molécula precursora (ergosterol), y en 1936 se sintetizó el 7-dehidrocolesterol y por irradiación se convirtió en vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol). Tres décadas después se demostró que la vitamina D<sub>3</sub> es producida en la piel por la luz ultravioleta, y ello hizo posible su síntesis y su adición a los alimentos. Entre 1968-71 se aisló la 25-hidroxivitamina D (25OHD), metabolito hepático, y dos años después el metabolito renal: 1-25 dihidroxivitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D], posteriormente reclasificado como hormona, ya que desde el riñón llega al intestino y otros órganos para producir su efecto.<sup>(4)</sup> El menor coste en la producción de la vitamina D<sub>2</sub> hizo que ésta fuera la forma primariamente utilizada en la fortificación de alimentos como la leche y el pan en los Estados Unidos y Europa, posteriormente sustituida por la D<sub>3</sub> cuando pudo ser obtenida fácilmente de la lanolina en la lana de oveja. La fortificación de alimentos conllevó un gran avance en la resolución de un importante problema de salud, si bien ésta no fue definitiva.<sup>(8)</sup>

## **1.2 Metabolismo de la vitamina D:**

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D es la principal hormona esteroidea que interviene en la regulación de la homeostasis mineral. La RUV, mediante un proceso fotoquímico, da lugar a la formación en la piel de vitamina D a partir del 7-dehidrocolesterol.<sup>(9-12)</sup> La vitamina D de origen vegetal se encuentra en forma de vitamina D<sub>2</sub>, y la procedente de animales como vitamina D<sub>3</sub>; las dos tienen una actividad biológica equivalente y se activan con la misma eficacia por medio de enzimas de hidroxilación en el ser humano.<sup>(9, 12)</sup> Desde su lugar de absorción en el intestino se incorporan a los quilomicrones y se absorben en el sistema linfático, igual que la vitamina D

sintetizada en la piel. A partir de aquí entran en la circulación donde se unen a su proteína transportadora, "Vitamin D Binding Protein" (DBP), y a las lipoproteínas. La vitamina D es liberada en el hígado donde sufre una hidroxilación en el C-25 mediada por la D-25-hidroxilasa, enzima semejante a las del citocromo P450, que se encuentra en la mitocondria y los microsomas (también conocida como CYP27A1, CYP3A4, CYP2R1 y CYP2J3). La 25OHD es la principal forma circulante de vitamina D y permite determinar su estatus, ya que tiene una vida media larga (unas 2 semanas) y su síntesis hepática no se conoce que esté hormonalmente controlada. Sus niveles sanguíneos se correlacionan con el hiperparatiroidismo secundario, el raquitismo y la osteomalacia.<sup>(10-12)</sup> La hidroxilación final necesaria para la formación de hormona activa ocurre en el riñón. La 25OHD transportada por la DBP se une a la membrana plasmática de la célula del túbulo renal y es liberada en el interior de la célula donde tiene lugar la 2ª hidroxilación, mediada por la 1 $\alpha$ -hidroxilasa, que da lugar a 1,25(OH)<sub>2</sub>D, forma biológicamente activa de la vitamina D (Figura 1). La 1 $\alpha$ -hidroxilasa es estimulada por la hormona paratiroidea (PTH), en tanto que el calcio, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D, y el factor de crecimiento de los fibroblastos 23 (FGF23), inhiben su actividad.<sup>(4)</sup> La hipofosforemia actúa como un potente estímulo de la producción renal de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, de forma que en situaciones de deficiencia de vitamina D, con niveles bajos de fósforo en sangre deberíamos encontrar niveles de 1,25(OH)<sub>2</sub>D elevados.



**Figura 1. Metabolismo de la vitamina D.** Tomado y modificado de Holick MF.<sup>(13)</sup>

El aumento de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  hace que se eleven en el suero los niveles de calcio y fosfato. La existencia de un control estricto implica cambios recíprocos en la síntesis y degradación de la misma. Compuestos de vitamina D son catabolizados en el riñón principalmente por oxidación de la cadena lateral, en la que desempeña un papel importante la enzima vitamina D-24-hidroxilasa. La oxidación de la cadena lateral de  $25\text{OHD}$  y  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  se inicia en el C-24, seguido del C-23 y una división de la cadena lateral; cada paso de oxidación produce pérdida de actividad biológica. La división de la cadena lateral de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  obtiene como producto final el ácido calcitrico, biológicamente inerte.<sup>(38)</sup> Se han descrito otras vías del metabolismo de la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ .<sup>(14)</sup>

### 1.3 Mecanismo de acción de la vitamina D en la célula:

La  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ejerce sus efectos biológicos mediante su unión a un receptor de alta afinidad (VDR) que actúa como un factor de transcripción activado por ligando que regula una amplia variedad de procesos.<sup>(9, 13, 14)</sup> Su unión a las secuencias de los ADN diana en forma de heterodímero con el receptor de retinoide X (RXR) da como resultado la inducción o represión del gen. El VDR pertenece a la subfamilia que incluye los receptores de hormona tiroidea, los receptores retinoides y los activados del proliferador de peroxisomas. Únicamente se ha aislado un receptor de vitamina D. Su afinidad por la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  es 3 veces mayor que por los demás metabolitos de la vitamina D, los cuales, en circunstancias fisiológicas, no estimulan las acciones dependientes del receptor. En situaciones de toxicidad, los niveles elevados de  $25\text{OHD}$  originan hipercalcemia al interactuar directamente con el receptor de vitamina D y desplazar a la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  de su proteína transportadora, lo que conlleva una mayor biodisponibilidad del metabolito activo.<sup>(12, 15-17)</sup> El VDR se expresa en una amplia gama de células y tejidos, pero las acciones moleculares de la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  se han estudiado más en los tejidos que intervienen en la regulación de la homeostasis mineral. Esta hormona es un inductor importante de la calbindina  $9\text{K}$ , proteína fijadora de calcio que se expresa en el intestino y parece desempeñar un papel importante en el transporte activo de éste a través del enterocito.<sup>(18-21)</sup> Los dos principales transportadores de calcio expresados en los epitelios intestinales (ECaC e ICaC) también responden a la vitamina D. Al inducir la expresión de éstos y otros genes en el intestino delgado, la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  aumenta la eficiencia de la absorción intestinal de calcio.<sup>(22-24)</sup> El receptor de vitamina D regula la expresión de varios genes en los osteoblastos, estimula la síntesis de osteocalcina y osteopontina e inhibe la producción de colágeno tipo I, péptido relacionado con la PTH, y

sialoproteína ósea.<sup>(25)</sup> La 1,25(OH)<sub>2</sub>D, al igual que la PTH, induce la expresión del receptor del factor nuclear ligando B (RANLK), lo que favorece la diferenciación del osteoclasto y aumenta su actividad. En las glándulas paratiroides, la activación del VDR ejerce efectos antiproliferativos y suprime la transcripción del gen de la PTH. Estos efectos de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D sobre las glándulas paratiroides justifican en parte los tratamientos orientados a prevenir y tratar el hiperparatiroidismo relacionado con la insuficiencia renal.<sup>(25)</sup>

El VDR también se expresa en tejidos y órganos que no intervienen en la homeostasis mineral. Es notable la observación de que la 1,25(OH)<sub>2</sub>D influye sobre la proliferación de varios tipos de células, como condrocitos, queratinocitos,<sup>(26, 27)</sup> células del cáncer mamario, y células del cáncer prostático entre otras.<sup>(12, 28-31)</sup> La participación del VDR en múltiples vías de señalización intracelular que regulan proliferación y muerte celular sugieren un papel del VDR en la etiología del cáncer.<sup>(9, 29-31)</sup> Estudios in vitro indican que el efecto proliferativo o antiproliferativo de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D puede ser dependiente de su concentración en el medio. La relevancia fisiológica de estas acciones está por definir.

#### **1.4 Funciones de la vitamina D:**

La vitamina D desempeña un papel importante en el desarrollo del esqueleto, mantenimiento de la salud ósea y el funcionamiento neuromuscular.<sup>(32)</sup>

Función principal: La vitamina D aumenta las concentraciones séricas de calcio por tres mecanismos:

a) Es capaz de inducir las proteínas implicadas en la absorción intestinal de calcio. Además, estimula la absorción intestinal de fosfato.



b) Moviliza calcio desde el hueso. La vitamina D estimula los osteoblastos para producir la activación de RANKL lo que a su vez activa la osteoclastogénesis y los osteoclastos de descanso de la resorción ósea.

c) Estimula la reabsorción de calcio en el túbulo renal distal.

Un nivel sérico bajo de calcio hace que la vitamina D estimule los enterocitos para aumentar su absorción intestinal y la de fosfato. Si las concentraciones plasmáticas de calcio no responden, las glándulas paratiroides continúan segregando PTH, lo que aumenta la producción de vitamina D para movilizar el calcio de los huesos (Figura 2).

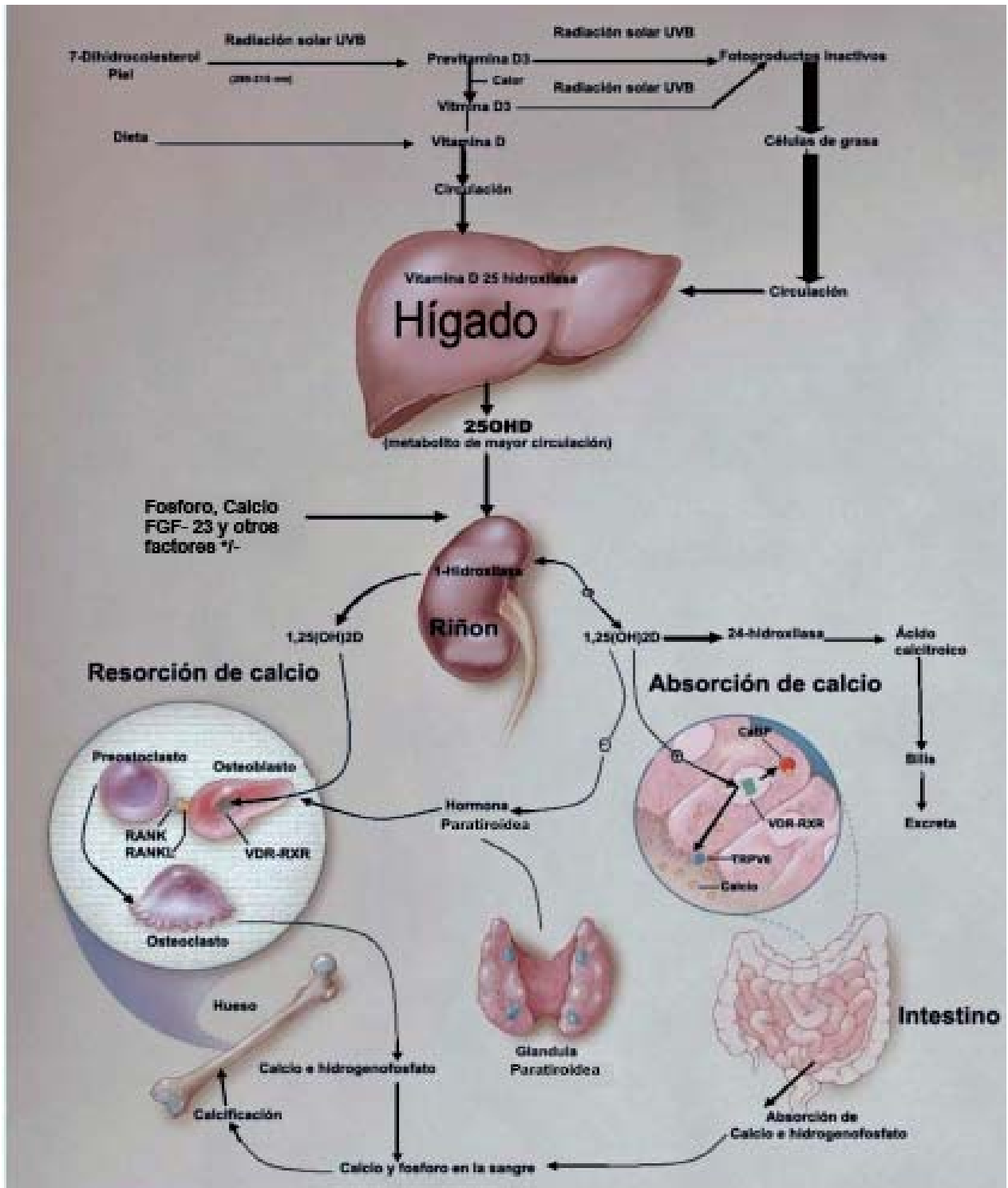


Figura 2: Síntesis y metabolismo de la vitamina D y su papel en la regulación del calcio, fósforo y metabolismo óseo. Tomado y modificado de Holick MF.<sup>(10)</sup>

## Otras funciones (no calcémicas) de la vitamina D:

El VDR está presente no sólo en los tejidos que regulan el metabolismo del calcio en el suero, incluyendo intestino delgado, las células óseas y de riñón, sino también en prácticamente todos los tejidos y células del cuerpo, incluyendo cerebro, colon, mama, próstata, páncreas, corazón, piel, músculo esquelético, monocitos y linfocitos T y B.<sup>(4, 13)</sup> Estudios epidemiológicos parecen sugerir una asociación de la deficiencia en vitamina D con determinados tipos de cáncer,<sup>(33, 34)</sup> sin embargo, otros trabajos recientes avalados por el Instituto Nacional del Cáncer en Estados Unidos, no confirman esta asociación.<sup>(35)</sup> Se ha sugerido que la hipovitaminosis D en los niños podría aumentar el riesgo de diabetes mellitus tipo 2, de resistencia a la insulina y de disfunción de los islotes de células  $\beta$ .<sup>(36)</sup> Li et al encontraron que la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  es un eficaz regulador de la producción de renina, interviniendo así en el control de la presión arterial.<sup>(37)</sup> A mediados de los años 80 se descubrió que el calcitriol interviene en la modulación del sistema inmune y esta función inmunoreguladora sugirió su implicación en enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple, la enfermedad de Crohn o la diabetes mellitus.<sup>(38-42)</sup> Aunque estas publicaciones generan gran interés, la posibilidad de variables de confusión no puede ser excluida. En modelos multivariante, calculando el riesgo atribuible, parece que para algunos tipos de cáncer existe relación con el déficit de vitamina D, pero será necesario esperar estudios prospectivos a largo plazo que examinen los efectos de la suplementación en la prevención de enfermedades inmunológicas y tumores.<sup>(42)</sup> El Instituto de Medicina de Estados Unidos (IOM), tras una reciente revisión acerca de las necesidades de vitamina D y calcio en la población general, señala que si bien los beneficios de la vitamina D en la salud ósea son claros, existe escasa evidencia de estos en otros aspectos de la salud.<sup>(43)</sup> Otras agencias que han

revisado los estudios basados en la evidencia científica no han podido tampoco concluir que exista en la actualidad evidencia de calidad alta o moderada respecto a la vinculación de la vitamina D en el cáncer, los parámetros cardiovasculares o la mortalidad global.<sup>(44)</sup> Un ensayo clínico actualmente en curso en Estados Unidos (VITAL), pretende evaluar el efecto de la suplementación con 2.000 UI/día de vitamina D frente a placebo, durante 5 años, y en población adulta, en la prevalencia de cáncer, enfermedad cerebrovascular y cardíaca y diabetes.<sup>(45)</sup>

## 1.5 Fuentes de vitamina D:

Además de la síntesis endógena, principal fuente de la misma, el ser humano puede recibir vitamina D de los alimentos que de forma natural la contienen o de suplementos dietéticos y farmacológicos.

Es poco común encontrar esta vitamina de forma natural en los alimentos, (Tabla1)<sup>(10)</sup> pero éstos pueden ser fortificados siguiendo la normativa propia de cada país. En España ocurre con la leche, cereales, pan, mantequilla y algunos postres lácteos así como los alimentos infantiles (fórmulas adaptadas, yogurt, cereales). A principio de la década de 1950, en Gran Bretaña se produjo un brote de hipercalcemia en neonatos debido a la fortificación de la leche con vitamina D y como resultado la mayoría de países europeos prohibieron o restringieron la fortificación. En Estados Unidos, la leche y el zumo de naranja están fortificados con vitamina D<sub>3</sub>, mientras que la mayoría de los suplementos vitamínicos y farmacéuticos contienen vitamina D<sub>2</sub>.<sup>(8)</sup> Datos preliminares sugieren que algunas carnes de aves de corral, cerdo y res pueden contener pequeñas cantidades de vitamina D por la fortificación del alimento del animal.<sup>(13)</sup> Hay que tener en cuenta que el método utilizado para cocinar los alimentos puede tener efectos significativos en el contenido de vitamina D. Por ejemplo, freír pescado reduce la vitamina D activa en un 50% mientras que prepararlo al horno no afecta su contenido. Además, en lo que respecta a los peces, los pescados criados en granja pueden tener un mayor contenido de vitamina D que aquellos criados libremente. La mayoría de fuentes naturales de vitamina D no son comúnmente consumidas por los niños, por ello se discute ampliamente la necesidad de fortificar los alimentos con vitamina D, sobre todo si la exposición al sol es inadecuada.<sup>(46)</sup>

**Tabla 1. Fuentes de vitamina D.**

Fuente	Cantidad de vitamina D (UI)
<b>Natural-</b>	
Salmón	
Fresco salvaje (99 g)	≈ 600-1000
Fresco cultivado (99 g)	≈ 100-250
En lata (99 g)	≈ 300 – 600
Sardinias en lata (99 g)	≈ 300
Caballa en lata (99 g)	≈ 250
Atún enlatado(99 g)	≈ 230
Aceite de hígado de bacalao (1 cucharadita)	≈ 400 – 1000
Yema de huevo	≈ 20
RUV-B (0,5 dosis mínima que produce eritema) †	≈ 300
<b>Alimentos fortificados-</b>	
Leche (100 ml)	≈ 40
Zumo de naranja (250 ml)	≈ 100
Fórmulas infantiles (100 g)	≈ 310
Yogur (100 g)	≈ 32
Mantequilla (100 g)	≈ 50
Margarina (100 g)	≈ 300
Queso “petit suisse”(100 g)	≈ 112
Cereales (100 g)	≈ 80

† *Acerca de dosis mínima de eritema. 0,5 de la RUV- B sería absorbida después de un promedio de 5-10 minutos de exposición (en función de la hora del día, estación, latitud y sensibilidad de la piel) de los brazos y las piernas dirigidas a la luz del sol.*

*Modificado de Holick MF.<sup>(10)</sup>*

Aunque la leche es considerada la fuente principal de vitamina D dentro de los alimentos, tres estudios<sup>(47-49)</sup> demostraron que menos del 20% de las muestras de

leche evaluadas en Estados Unidos y Canadá contenían la cantidad de vitamina D reseñada en el etiquetado; y en el 14% de las muestras de leche descremada ésta no era detectable.<sup>(47-50)</sup> En países europeos es más frecuente la fortificación de la margarina y cereales que la leche.<sup>(13)</sup>

*La leche materna es el mejor alimento durante los primeros seis meses de vida.* Este axioma reconocido unánimemente por todos los organismos y sociedades científicas (OMS, UNICEF, AAP...) no ha evitado la controversia sobre su capacidad para satisfacer las necesidades de vitamina D de los lactantes. La vitamina D contenida en la leche materna en promedio es de 22 UI/L (rango: 15-50 UI/L).<sup>(51)</sup> Se han publicado casos de raquitismo en bebés alimentados con pecho de forma exclusiva y prolongada y que permanecen largos periodos de tiempo sin exposición a la luz del sol,<sup>(52-54)</sup> confluendo pues más de un factor de riesgo en estos casos.

La fuente principal de vitamina D proviene del efecto de la RUV (longitud de onda de 290-315 nm) sobre la piel, constituyendo su síntesis endógena.<sup>(13, 33, 46, 55, 56)</sup> La exposición breve y casual de la cara, brazos y manos a la luz solar, se cree equivalente a la ingestión de 200 UI de vitamina D; si se repite la exposición corporal total, aumenta la concentración en el plasma de 25OHD tanto como la ingesta diaria a largo plazo de 10.000 UI de vitamina D.<sup>(55)</sup> Los protectores solares pueden disminuir la síntesis cutánea de vitamina D. Paradójicamente, en zonas muy soleadas, es común encontrar deficiencia de vitamina D, probablemente porque las temperaturas excesivas impiden la exposición en las horas centrales del día, más idóneas para su producción.<sup>(57, 58)</sup> Se han descrito múltiples factores que afectan la síntesis cutánea de vitamina D: pigmentación cutánea, latitud, polución ambiental, la hora del día o la estación del año.<sup>(59, 60)</sup> Se cuestiona el uso excesivo de protectores solares y la evitación del sol para disminuir el riesgo de cáncer de piel, al menos en

personas de piel oscura, debido al riesgo incrementado de disminución en la síntesis de vitamina D.<sup>(46, 61)</sup> Se ha observado que la población de color negro y en menor grado los hispanos americanos, tienen una mayor incidencia con respecto a caucásicos de insuficiencia de vitamina D.<sup>(10, 59, 62-65)</sup>

No existe ninguna revisión sistemática que aclare si hay un nivel de exposición solar suficiente y seguro para mantener un óptimo estatus de vitamina D.<sup>(66)</sup> Conseguir un adecuado balance beneficio/riesgo con la luz del sol y cuantificar el tiempo necesario de exposición ha sido objetivo de múltiples estudios.<sup>(4, 67, 68)</sup> En cualquier caso, incluso los autores más predispuestos a recomendar la suplementación, reconocen que la exposición al sol puede proporcionar una cantidad adecuada de vitamina D sin riesgo de cáncer de piel<sup>(10)</sup> y el Instituto de Medicina de la Academia Nacional de las Ciencias en su último *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*<sup>(69)</sup> recoge que si bien las encuestas de alimentación en USA revelan que el aporte de vitamina D por la ingesta no alcanza la cantidad deseable, los niveles de vitamina D de los estadounidenses son en la mayoría adecuados por la síntesis endógena.

La fortificación de alimentos se ha convertido en una de las principales fuentes de vitaminas y minerales. No está claro que repercusión tiene en la salud ósea el aumento de niveles de 25OHD que se produce tras la fortificación de los alimentos, en estudios efectuados en adultos.<sup>(66, 70)</sup> Por otra parte, estudios pediátricos concluyen que el tipo de alimentación (fortificada o no) no afecta a los niveles de 25OHD de los lactantes, en controles realizados a los 3 meses.<sup>(71)</sup>



## 1.6 Ingesta dietética de referencia:

La Ingesta Dietética de Referencia (IRD) tiene como objetivo servir de guía y proporcionar la base para el desarrollo de las directrices sobre nutrición. En los últimos años han proliferado en la literatura médica controvertidos mensajes acerca de los beneficios del calcio y la vitamina D, y sobre la cantidad de vitamina D necesaria para una salud ósea y general óptima. Para ayudar a aclarar esta cuestión, los gobiernos de EE.UU y Canadá solicitaron al IOM evaluar los datos actuales sobre los resultados de salud asociados con el calcio y la vitamina D. El Comité encargado de tal revisión ha emitido recientemente su informe final con una actualización de estos valores de referencia y de evidencia científica al respecto. (Tabla 2). Estos valores son ampliamente utilizados por los organismos gubernamentales en el establecimiento de normas para las comidas escolares o en el etiquetado de información nutricional de los alimentos.

La evidencia científica indica que el calcio y la vitamina D juegan un papel clave en la salud ósea,<sup>(72)</sup> pero su consumo excesivo no está exento de efectos secundarios; los primeros datos de intoxicación por vitamina D datan de 1928-1932. La hipervitaminosis D conduce a hipercalcemia y finalmente a la calcificación de tejidos blandos con el resultante daño renal y cardiovascular.<sup>(69)</sup> No se ha demostrado que niveles altos de vitamina D confieran mayores beneficios, y de hecho se han relacionado con problemas de salud, desafiando el concepto de que “más es mejor”.

**Tabla 2.** Ingesta Dietética de Referencia para la vitamina D. Tomado y modificado de Ross AC et al.<sup>(69)</sup>

<u>Vitamina D</u>			
<u>Grupos de edad</u>	EAR	RDA	UL
	( UI/día)	(UI/día)	(UI/día)
0 - 6 meses	*	*	1.000
6 - 12 meses	*	*	1.500
1 - 3 años	400	600	2.500
4 - 8 años	400	600	3.000
9 -13 años	400	600	4.000
14 - 18 años	400	600	4.000

EAR (Estimated Average Requirements): necesidades medias estimadas. RDA (Recommended Dietary Allowances): aporte diario recomendado. UL (Upper Level): nivel máximo tolerable.\*Para lactantes de 0-12 meses, la ingesta adecuada (AI) es de 400UI/día.

Una revisión de la nutrición adecuada en la infancia realizada por el Instituto Internacional de Ciencia en Europa no incluyó información de España y de otros países europeos por limitaciones metodológicas y falta de datos;<sup>(73)</sup> no obstante, un estudio que evaluó el estado nutricional de la población española de 2 a 24 años describió que el 100% del grupo de 2-5 años tenía una ingesta insuficiente de vitamina D, según un enfoque de probabilidad.<sup>(74)</sup> Otros dos estudios previos en la población española revelaron una ingesta inadecuada para ciertas vitaminas y

minerales (incluida la vitamina D) en grupos específicos de población (mujeres de edad fértil, embarazadas, niños, adolescentes y ancianos institucionalizados).<sup>(75, 76)</sup>

### **1.7 Clínica del raquitismo y deficiencia subclínica:**

La deficiencia de vitamina D es la causa más común de raquitismo. En esta situación disminuye la absorción eficiente de calcio y fósforo de la dieta.<sup>(4)</sup> El raquitismo es un déficit de mineralización del tejido osteoide del hueso en crecimiento, caracterizado por una matriz ósea en la que no se depositan adecuadamente las sales minerales condicionando un hueso débil y afectando a la placa epifisaria de crecimiento. En el adulto este proceso se denomina osteomalacia.<sup>(46, 77)</sup> Bioquímicamente, el raquitismo carencial puede dividirse en tres etapas sucesivas que se resumen en la Tabla 3. Algunos autores distinguen entre deficiencia, depleción, insuficiencia, suficiencia y toxicidad refiriéndose al estatus de vitamina D, sin llegar a un consenso acerca de qué significan realmente desde el punto de vista bioquímico, radiológico o clínico cada uno de ellos, y tampoco sobre las cifras de 25OHD que establecen los límites para cada situación en la edad pediátrica. El diagnóstico va a depender de la presencia de síntomas y/o signos clínicos, de alteraciones en parámetros bioquímicos y hallazgos en la radiografía ósea.<sup>(46)</sup>

**Tabla 3. Manifestaciones bioquímicas en el déficit de vitamina D.**<sup>(46)</sup>

Déficit	Ca <sup>++</sup> Plasma	PO <sub>4</sub> Plasma	ALP Plasma	PTH Plasma	25OHD Plasma	1,25(OH) <sub>2</sub> D Plasma
Leve	N/↓	N/↓	↑	↑	↓	N
Moderado	N/↓	↓	↑↑	↑↑	↓↓	↑
Severo	↓↓	↓↓	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓	↑/N/↓

**N:** normal; ↑: aumento; ↓: disminución. **ALP:** fosfatasa alcalina. **Ca:** calcio. **PO<sub>4</sub>:** fosfato

El raquitismo, histológicamente, se caracteriza por la falta de mineralización del tejido osteoide, desorganización de las células del cartílago de crecimiento, alargamiento de la zona de maduración e irregularidad de la unión.<sup>(78)</sup> Los síntomas pueden variar desde irritabilidad y retraso en el desarrollo locomotor hasta dolor óseo. Los signos incluyen ensanchamiento de las muñecas y los tobillos, genu varo o valgo (Figura 4), ampliación de las prominencias de las uniones costocondrales (rosario costal), retraso del cierre de las fontanelas, craneotabes y abombamiento frontal, retraso en la erupción de los dientes y esmalte dental de mala calidad. Si la deficiencia de vitamina D se produce en el útero o en la primera infancia se incrementa el riesgo de caries. El raquitismo también puede estar asociado con crecimiento deficiente y mayor susceptibilidad a las infecciones. En períodos de crecimiento acelerado con aumento de la demanda de calcio, el paciente puede presentar hipocalcemia incluso antes de la desmineralización ósea o antes de que aparezcan los signos radiológicos de raquitismo si los aportes no son adecuados.<sup>(79-</sup>

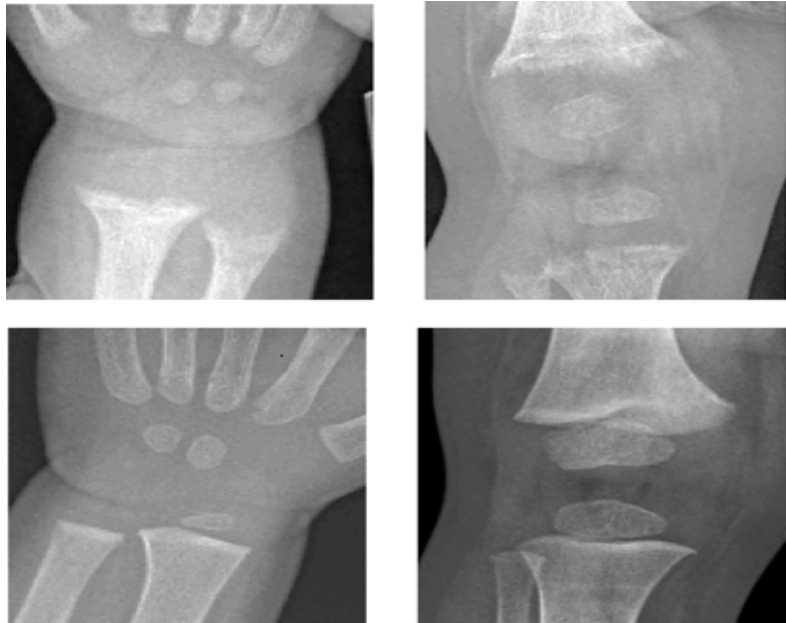
<sup>81)</sup> Bajos niveles de 25OHD originan disminución en la producción de 1,25(OH)<sub>2</sub>D y

en la absorción de calcio y ello ocasiona un aumento de la secreción de PTH. A largo plazo, el déficit de vitamina D y el hiperparatiroidismo secundario darán lugar a lesiones óseas radiológicas, deformidades esqueléticas e hipocrecimiento.<sup>(80, 82, 83)</sup>

Los niños con deficiencia de vitamina D y con hipocalcemia presentan ciertas características clínicas, como: episodios de apnea, estridor o sibilancias, hipotonía, debilidad muscular e hiperreflexia. La deficiencia severa de vitamina D se puede asociar también con miocardiopatía, que se normalizaría con el tratamiento.<sup>(84)</sup>



**Figura 4.** Genu varo marcado en niño con raquitismo. Imagen cedida por el Prof. Dr. Fernando Santos. Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias.



**Figura 5.** Las radiografías superiores muestran ausencia de mineralización en los huesos del carpo y las metáfisis en copa. Las inferiores corresponden a los mismos huesos una vez realizado el tratamiento. Tomado de Misra M. <sup>(46)</sup>

Las alteraciones en los parámetros bioquímicos van a depender de la intensidad del déficit, incluyendo: hipofosfatemia, hipocalcemia, hiperfosfatasa, aumento de PTH y niveles bajos de 25OHD, mientras que los niveles de 1-25(OH)<sub>2</sub>D pueden llegar a elevarse porque el hiperparatiroidismo secundario produce un aumento de la actividad de la 1-alfa-hidroxilasa. Los niveles de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina no son suficientemente sensibles para la detección del déficit leve de vitamina D pero siempre son anormales en el déficit moderado o severo (25OHD <10ng/ml); la determinación de PTH puede detectarlo en cualquier grado según trabajos efectuados en adultos.<sup>(85)</sup>

## 1.8 Niveles de vitamina D:

### 1.8.1 Umbral de suficiencia en vitamina D.

Este es uno de los apartados más controvertidos en lo que respecta a la vitamina D en población pediátrica. Han sido varios los marcadores funcionales que se han intentado utilizar como referencia para definir el umbral de suficiencia. El nivel de seguridad por encima del cual no habría raquitismo ni ningún otro signo de deficiencia en vitamina D fue el sustentado desde 1997 por el IOM. Estudios efectuados en China, EEUU y Noruega apoyan este concepto, pero otros trabajos a lo largo del mundo no, y probablemente no se puede definir una cifra umbral por debajo de la cual nunca se presentaría el raquitismo. Algunos estudios encuentran casos de raquitismo con concentraciones plasmáticas de 25OHD  $\geq$  20 ng/ml, existiendo no obstante el factor de confusión del aporte de calcio en la dieta. En cualquier caso, algunos autores sostienen que este parámetro no es útil como referencia única para establecer un umbral de suficiencia en niños.<sup>(66, 86, 87)</sup> La correlación inversa entre los niveles de 25OHD y PTH se ha constatado y es utilizada en adultos para definir 20 ng/ml como el umbral de deficiencia y 30 ng/ml el de suficiencia.<sup>(88)</sup> Algún estudio en adolescentes encuentra hallazgos similares,<sup>(89-92)</sup> pero no es así en lactantes y niños. Diversos estudios mencionan otros umbrales,<sup>(45, 90, 93)</sup> y los hallazgos son diversos: correlación inversa pero no significativa (Dawodu, 2003),<sup>(94)</sup> medias de PTH ligeramente más altas en lactantes amamantados y con cifras más bajas de calcidiol sin significación estadística (Cabezuelo, 2007),<sup>(53)</sup> niveles de PTH significativamente elevados en lactantes deficientes y una correlación inversa con la 25OHD definida por los propios autores de significación “borderline” (Ziegler, 2006),<sup>(95)</sup> niveles de PTH sin diferencia significativa en grupos con niveles de 25OHD significativamente diferentes (Greer 1982 y 1989; Park

1998),<sup>(96-98)</sup> o correlación inversa y significativa entre PTH y 25OHD en RN (Zeghoud, 1997).<sup>(99)</sup> Un estudio realizado en lactantes en nuestro medio no encontró correlación significativa.<sup>(93)</sup> Un reciente trabajo efectuado en población adulta (20-60 años) plantea una correlación dependiente de la edad, con umbrales que varían en función de ésta; de ahí la importancia de realizar estudios en niños y no extrapolar directamente los resultados de adultos.<sup>(100)</sup> Hay poca información disponible sobre el nivel de 25OHD óptimo para mantener el metabolismo óseo normal en niños mayores y adultos jóvenes.<sup>(43, 101)</sup> Igualmente los pocos ensayos clínicos realizados al respecto que han evaluado el contenido y la densidad mineral ósea en lactantes suplementados y no suplementados no han encontrado correlación entre un determinado nivel con mejoría de la mineralización. En una reciente revisión basada en la evidencia de los estudios que han analizado la relación de los niveles de 25OHD con resultados en salud ósea (densidad y contenido mineral óseo y prevención de fracturas) no encuentra una evidencia consistente para una asociación entre estos parámetros, concluyendo que faltan estudios en lactantes y niños, que es preciso homogeneizar la metodología de los test de vitamina D y evitar la gran variabilidad inter e intraensayo para poder establecer comparaciones entre estudios, y que existe un importante sesgo en cuanto a la cuantificación del calcio en la dieta.<sup>(70)</sup>

La Academia Nacional de las Ciencias recoge en su Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D de 2011<sup>(69)</sup> que aunque el nivel sérico de 25OHD no está validado para determinar el nivel de suficiencia puede servir como referencia y concluye que es razonable considerar 20 ng/ml como el umbral para casi toda la población. Para los lactantes ha establecido la cifra de Adequate Intake (AI) considerando este umbral entre 16 y 20 ng/ml.<sup>(69)</sup> La 25OHD se ha medido en niños



< 1 año en Estados Unidos <sup>(60)</sup> pero pocos estudios la han determinado en el grupo de 1-5 años. El porcentaje encontrado de lactantes y niños  $\leq$  11 años con niveles de 25OHD < 11ng/ml fue  $\leq$  1%<sup>(60)</sup>.

Una revisión realizada por un grupo de investigadores de los EE.UU y Canadá para justificar la Ingesta Dietética de Referencia y sus directrices, en la que se incluyeron estudios recientes con información para lactantes, niños y adolescentes concluyó que tanto éstos como los antiguos realizados en lactantes y niños objetivaban concentraciones medias de 25OHD entre 12-20 ng/ml.<sup>(102)</sup> Otra revisión de los trabajos publicados en USA en los últimos 10 años que determinan niveles séricos de 25OHD en niños sanos concluye que no hay una definición consistente de hipovitaminosis D. El rango de deficiencia se encuentra entre 5-12 ng/ml y de insuficiencia entre 10-32 ng/ml (Tabla 5). Con tal variedad de criterios, la prevalencia de hipovitaminosis D se estima entre 1-78%.<sup>(103)</sup> Considerando la importancia del nivel óptimo de 25OHD en las distintas etapas de la vida, en la Tabla 4 se muestran los distintos niveles de 25OHD y su relación con la salud.

El Centro de Medicina Basada en la Evidencia de la Universidad de Ottawa en un informe realizado a instancias de la Agency For Healthcare Research and Quality que sintetiza la literatura sobre salud ósea y vitamina D plantea la posibilidad de que la alta prevalencia de déficit publicada puede obedecer al uso de un umbral más alto al utilizado años atrás.<sup>(66)</sup>

**Tabla 4. Nivel de 25OHD en suero y su implicación con la salud.**<sup>(33)</sup>

25OHD (ng/ml)	25OHD (nmol/L)	Implicación con la Salud
< 20	<50	Deficiencia
20–32	50–80	Insuficiencia
32–100	80–250	Suficiencia
54–90	135–225	Normal en países soleados
> 100	>250	Exceso
>150	>325	Intoxicación

Tomado y modificado de: Hollis BW,<sup>(88, 104, 105)</sup> Heaney RP,<sup>(106)</sup> Vieth R,<sup>(107)</sup> Hanley DA.<sup>(108)</sup>

Estudios realizados en otros países del mundo con determinación de niveles de 25OHD en niños ofrecen gran variabilidad al comparar los puntos de corte utilizados, con rango < 20 ng/ml para la deficiencia y entre 20–32 ng/ml para la insuficiencia o nivel subóptimo.<sup>(53, 90, 91, 95, 103, 109-115)</sup> Tabla 5. Los laboratorios de referencia de nuestro país ofrecen habitualmente un rango de normalidad para los niveles de 25OHD de 10-50 ng/ml.<sup>(116)</sup>

**Tabla 5. Criterios utilizados en distintos estudios de investigación para definir el estatus de la vitamina D de acuerdo a las concentraciones séricas de 25OHD.<sup>(103)</sup>**

<b>Autores/Año</b>	<b>País</b>	<b>Edad</b>	<b>Deficiencia (ng/ml)</b>	<b>Insuficiencia (ng/ml)</b>	<b>Suficiencia (ng/ml)</b>
Dawodu A.et al 2003	Arabia Saudí	Lactantes	<b>&lt; 10</b>		
Lapatsanis et al. 2005	Grecia	3-18 años	<b>&lt; 10</b>		
Lee et al. 2007	Estados Unidos	RN y madres	<b>&lt; 12</b>		
Bodnar et al 2007	Estados Unidos	RN	<b>&lt; 15</b>	<b>15-32</b>	<b>&gt;32</b>
Ziegler et al 2006	Canadá	Lactantes	<b>&lt; 11</b>		
Weng et al 2007	Estados Unidos	6-21 años	<b>&lt; 30</b>		
Willis et al 2007	Estados Unidos	4-8 años	<b>&lt;20</b>	<b>20-32</b>	<b>&gt;32</b>
Stein et al 2006	Estados Unidos	4-8 años	<b>&lt;11</b>		<b>&gt;20</b>
Kemp et al 2007	Estados Unidos	1-8 años	<b>&lt; 16</b>		
Cabezuelo y col 2007	España	Lactantes	<b>&lt;10</b>		
Cabezuelo y col 2005	España	Lactantes	<b>&lt;9</b>		<b>&gt;15</b>
Gessner et al 2003	Estados Unidos	6-23 meses	<b>&lt; 15</b>	<b>15-25</b>	<b>&gt;25</b>
Thomson et al 2004	Australia	4-10 meses	<b>&lt;12</b>	<b>12-25</b>	<b>&gt;25</b>
Rockell et al 2005	Nueva Zelanda	5-14 años	<b>&lt;7</b>	<b>7-15</b>	<b>&gt;15</b>
Roth et al 2005	Canadá	2-16 años	<b>&lt;10</b>	<b>10-20</b>	<b>&gt;20</b>

En adultos, estudios que relacionan la deficiencia de vitamina D con otros marcadores (principalmente su correlación inversa con la PTH) han llevado a establecer como límite para la deficiencia niveles de 25OHD < 20 ng/ml y de insuficiencia entre 20-32 ng/ml.<sup>(117-119)</sup> No hay datos disponibles para extrapolar este concepto a la población infantil y así lo reconoce incluso la Academia Americana de Pediatría (AAP) que en el año 2008 ha modificado las recomendaciones de aporte diario de vitamina D basándose en este concepto.<sup>(77)</sup> La escasez de trabajos con determinaciones de 25OHD y PTH en recién nacidos (RN) y lactantes, así como la falta de estandarización en los métodos de laboratorio y de rigor de muchos trabajos que no recogen datos importantes como la ingesta de calcio en la dieta, hacen necesarios estudios adicionales para poder definir el umbral de 25OHD por encima del cual la PTH no aumenta, sugiriéndose actualmente que podría estar en algún lugar por encima de 10,8 ng/ml.<sup>(66)</sup> Para definir funcionalmente la deficiencia, insuficiencia y deficiencia de vitamina D en lactantes y niños pequeños se necesitan ensayos aleatorios controlados con ingesta de vitamina D > 400 UI/día, según algunos autores.<sup>(120)</sup>

Ningún estudio encuentra evidencia para un umbral de 25OHD asociado con la absorción intestinal del calcio; el bajo aporte de éste en la dieta puede conllevar cifras de 25OHD más bajas. Estudios en lactantes afroamericanos que viven en USA y en niños de India o Pakistán residentes en el Reino Unido han demostrado que el bajo aporte de calcio dietético aumenta la 1- $\alpha$  hidroxilación de la 25OHD para mantener niveles más altos de 1-25(OH)<sub>2</sub>D y que estos niños han respondido a un aumento del aporte de calcio en la dieta. En estos casos, cifras en rango normal o normal-bajo de vitamina D podrían ser insuficientes y predisponer a estos niños al

raquitismo al estar aumentados sus requerimientos. Algunos autores sugieren que el rango de suficiencia de vitamina D sea adaptado según el aporte de calcio en la dieta. <sup>(121, 122)</sup> Es más común encontrar publicaciones que establecen la deficiencia de 25OHD en niveles <20 ng/ml y la deficiencia severa en niveles <10 ng/ml. <sup>(69, 120)</sup> Probablemente es ingenuo pensar en un umbral de deficiencia común para todas las poblaciones del mundo y todos los grupos de edad. <sup>(86)</sup> El comité de nutrición de ESPGHAN <sup>(87)</sup> reconociendo las dificultades para establecer un umbral en niños, propone para fines científicos y clínicos el uso pragmático de 20 ng/ml como umbral de suficiencia y por debajo de 10 ng/ml como deficiencia severa.

### **1.8.2 Nivel de toxicidad de la vitamina D.**

Se han encontrado pocos datos sobre eventos adversos en los lactantes y niños. Las anomalías bioquímicas como la hipercalcemia y la hipercalciuria fueron los hallazgos más frecuentes. <sup>(70)</sup> La mayoría de ensayos realizados en adultos que pretenden evaluar los efectos secundarios con dosis altas de vitamina D no están adecuadamente diseñados ni autorizados para detectar éstos por pequeño tamaño de muestra o cortos periodos de exposición. No existen trabajos en niños por razones éticas obvias. En escasos estudios en los que se investigó la presencia de toxicidad en niños que recibieron tratamiento por raquitismo/deficiencia de vitamina D con dosis únicas y altas, se detectó hipercalcemia con > 150.000 UI. <sup>(123)</sup> Zeghoud et al. en 1994 detectaron un incremento significativo de la concentración de calcio sérico 2 semanas después de administrar 600.000 UI en dosis única a lactantes a término con deficiencia, mientras que 200.000 UI no tuvieron este efecto. <sup>(124)</sup> Los síntomas descritos por intoxicación con vitamina D varían con la edad del paciente, la concentración sérica de calcio y la duración de la hipercalcemia. Si el nivel de

calcio sérico es inferior a 12 mg/dl se considera leve, 12-14mg/dl es considerada moderada y >14mg/dl como hipercalcemia grave. La mayoría de casos con hipercalcemia leve–moderada suelen ser asintomáticos.<sup>(125)</sup> Recientemente, el IOM estimó el límite máximo tolerable de vitamina D teniendo en cuenta la dosis oral de mantenimiento que no causaría hipercalcemia, hipercalciuria o calcificación ectópica, considerando éste en 1000 UI/día para lactantes hasta 1 año de edad, 2500 UI/día de 1-3 años, 3000 UI/día de 3–8 años y 4000 UI/día a partir de los 9 años.<sup>(125)</sup> La dosis letal media de vitamina D se estima en 21 mg/Kg (840.000UI/Kg),<sup>(126, 127)</sup> y la sobredosis afecta a todos los órganos y sistemas. Los síntomas de toxicidad derivan del depósito de cristales de fosfato cálcico en los tejidos<sup>(128)</sup> y ello ocurre a partir de un producto  $\text{Ca-P} > 60 \text{mg}^2/\text{dl}^2$ .<sup>(129)</sup> El primer signo es la hipercalciuria y posteriormente la sintomatología derivada de la hipercalcemia (anorexia, náuseas, vómitos, debilidad, hipotonía, estreñimiento y alteración de la función renal que puede llevar a hipertensión), que podría aparecer según estudios en adultos con cifras de 25OHD > 150 ng/ml.<sup>(130)</sup> Dado que la vitamina D es lipofílica (se almacena en los tejidos grasos), los efectos de toxicidad pueden persistir  $\geq 2$  meses; después se elimina por mecanismos exógenos.<sup>(126)</sup> Los niveles de 25OHD que definen el umbral de toxicidad no están plenamente definidos, manejándose cifras entre 100-200 ng/ml para adultos, según autores.<sup>(131-133)</sup> No hay evidencia al respecto en pediatría.

El límite superior de la normalidad también ha sido cuestionado. Personas expuestas profesionalmente a una gran cantidad de sol pueden presentar niveles de 100-125 ng/ml.<sup>(8, 13)</sup> Niveles en sangre >150–200 ng/ml son probablemente tóxicos.<sup>(8)</sup>

## 1.9 Vitamina D y salud ósea:

La evidencia respecto a las consecuencias funcionales de los niveles de vitamina D en la salud ósea y la eficacia de la suplementación es conflictiva; pocos estudios en lactantes relacionan los niveles séricos de 25OHD con la densidad mineral ósea (BMD), y algunos que intentan evaluarlo presentan un importante factor de confusión ya que la mayoría han sido realizados en países con aporte de calcio dietético muy bajo.<sup>(66)</sup> Los resultados de 7 estudios efectuados en menores de 12 meses intentan relacionar la concentración de 25OHD con la salud ósea en este grupo de edad; <sup>(96, 98, 99, 120, 134-136)</sup> tres son ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y cuatro, estudios casos-control. En los 3 ECA la salud ósea se evaluó a través de la PTH y el contenido mineral óseo (BMC). Ninguno midió BMD o presencia de fracturas. Los cuatro estudios observacionales incluyeron BMC, BMD, PTH o fracturas. Ni los ECA ni los estudios observacionales ofrecieron datos relativos a la cantidad de calcio y vitamina D de la dieta y no se controlaron los factores de confusión; sólo uno tuvo en cuenta factores estacionales. Uno de los ECA<sup>(96)</sup> estudió el BMC en el radio distal de los niños y encontró una elevación transitoria a las 12 semanas de edad en lactantes con cifras de 25OHD más elevadas (suplementados), pero esta diferencia no fue significativa a las 26 semanas pese a seguir teniendo cifras más altas de 25OHD frente al grupo placebo. Un segundo ECA del mismo autor no encontró diferencias a los 3 meses en el BMC de un grupo de lactantes amamantados y suplementados frente a otro no suplementado y a los 6 meses el grupo control tuvo un BMC absoluto más alto. <sup>(97)</sup> Un estudio de casos-control que analizó el BMC y BMD en la espina lumbar de RN sanos encontró una correlación negativa de éstos con los niveles de 25OHD al nacimiento en un estudio de regresión simple, pero que no persistió tras un análisis de regresión múltiple que

tuvo en cuenta la edad gestacional y el aporte de calcio dietético. <sup>(135)</sup> Namgung encontró una positiva relación entre los niveles de 25OHD y el BMC corporal total en RN sanos siendo un 8% más elevado el BMC en los nacidos en verano respecto a los del invierno. <sup>(136)</sup> Park (Corea, 1998) no encontró diferencias significativas al comparar el BMD en la espina lumbar en neonatos amamantados o con fórmula fortificada y los niveles de 25OHD no se correlacionaron con el BMC en la espina lumbar. <sup>(98)</sup> De los estudios que utilizaron como referencia de salud ósea la PTH, los dos ECA no encontraron diferencias significativas en los niveles de PTH entre dos grupos de lactantes (suplementado y placebo) pese a tener niveles de 25OHD significativamente diferentes. <sup>(96, 97)</sup> En otro ECA, la PTH disminuyó en todos los grupos desde el nacimiento a los 3 meses mientras que los niveles de 25OHD se elevaron con la administración de suplementos de vitamina D y todos los niños que tuvieron niveles de PTH altos tenían niveles de 25OHD < 12ng/ml. <sup>(99)</sup> Un estudio que evaluó la presencia de fracturas durante el nacimiento y los niveles de 25OHD y PTH no encontró ningún caso de éstas. <sup>(134)</sup> Akcakus (Turkia, 2006) comparó el BMC y el BMD en RN a término con diferente peso al nacimiento, evaluó las relaciones entre micronutrientes involucrados en el desarrollo esquelético (calcio, fósforo, 25OHD) y encontró que los índices óseos se incrementaron significativamente con la edad gestacional y el peso al nacimiento pero no se correlacionaron con los niveles de 25OHD de los lactantes ni sus madres. <sup>(137)</sup> Otros trabajos en niños mayores que determinaron el estatus de vitamina D y su relación con el BMC no han encontrado que la concentración de 25OHD fuera positivamente asociada con un BMC más alto. <sup>(66, 138)</sup>

Las intervenciones nutricionales y los suplementos deben ser investigados, una opinión que ha sido apoyada por varios expertos. Actualmente la evidencia



disponible no apoya el uso de suplementos de vitamina D para mejorar la salud ósea en niños sanos con niveles normales de vitamina D, pero se sugiere que la suplementación puede tener utilidad clínica en niños con déficit de vitamina D ya que proporciona beneficios para la masa ósea máxima.<sup>(139)</sup> Muchos estudios se han centrado en evaluar el status de vitamina D en niños que sufren diversas enfermedades<sup>(138, 140-145)</sup> pero pocos lo han evaluado en niños sanos.<sup>(91, 112, 146-148)</sup> En Asturias, un estudio previo realizado en lactantes analizó niveles de vitamina D en población sana, comparando un grupo de niños con profilaxis y otro sin ella<sup>(93)</sup>, pero no hay ningún estudio que haya evaluado el estatus de vitamina D en todo el rango de edad pediátrica.

## 2. HIPOTESIS

La gran cantidad de trabajos publicados sobre deficiencia en vitamina D en población general y especialmente en zonas geográficas con menor insolación sugieren que la prevalencia de déficit en vitamina D en población infantil de Asturias (latitud 43°N) puede ser elevada. Por el contrario, las temperaturas cálidas de la zona durante todo el año que facilitan el mejor aprovechamiento de la luz solar, la fortificación de alimentos, y el adecuado control de la alimentación infantil hacen prever que los niveles de vitamina D sean adecuados en la mayoría de la población infantil.

El presente estudio plantea que la determinación de la concentración sérica de 25OHD en una muestra amplia de niños atendidos durante un periodo de tiempo en una unidad de urgencias pediátricas y la relación de esta concentración con distintas variables bioquímicas, demográficas y nutricionales permitirá valorar el estatus de vitamina D en población infantil asturiana y obtener algunas conclusiones sobre los factores que determinan o condicionan este estatus.

### **3. OBJETIVOS**

**Objetivo general:** Conocer el estatus de vitamina D en la población infantil asturiana de 0 -13 años.

**Objetivos específicos:**

1. Conocer los niveles plasmáticos de 25OHD y saber si difieren en función de edad, sexo, hábitat de residencia, estación del año, índice de masa corporal y consumo de lácteos.
2. Conocer la relación de las concentraciones séricas de 25OHD y PTH en la población infantil asturiana.

## **4. METODOLOGIA**

**4.1 Tipo de estudio:** Estudio clínico, transversal y descriptivo.

**4.2 Población de estudio y selección de la muestra:** La población de estudio fueron los niños de 0-13 años que acudieron al Servicio de Urgencias de Pediatría del Hospital Universitario Central de Asturias entre julio de 2009 y marzo de 2011 y que requirieron una extracción de sangre venosa periférica por su motivo de consulta.

### **4.3 Criterios de inclusión y exclusión:**

Inclusión-

- Niños de 0 a 13 años residentes en el Principado de Asturias.
- Aceptación de los padres a participar y firmar el consentimiento informado.

Exclusión-

- Al inicio: Negativa de los padres a participar.
- Durante el estudio: Muestra inadecuada de sangre para la determinación de los parámetros analíticos.

### **4. 4 Descripción de las técnicas y procedimientos importantes:**

Recogida de información-Tras entregar a los progenitores la hoja informativa del estudio y una vez aceptada la participación y firmado el consentimiento, se procedió a la extracción de 1,5 ml de sangre venosa periférica adicional para la determinación de 25OHD y PTH. Los resultados de la analítica fueron informados posteriormente.

Por vía telefónica se realizó en cada caso una entrevista sistematizada. Esta se efectuó siempre por la misma persona (doctorando), y su duración aproximada fue de 10 minutos. Los datos a recabar en la misma formaron parte de un fichero informático donde se almacenaron hasta el final del estudio para el análisis conjunto de los mismos (Anexo 1).

Técnica de laboratorio utilizada- Por circunstancias imprevistas del laboratorio de referencia la determinación de 25OHD se realizó mediante dos metodologías:

- Hasta agosto de 2010 por el "*Principio del procedimiento Roche*": ensayo competitivo con una duración total de 18 minutos. Al aplicar una corriente eléctrica se produce una reacción quimioluminiscente. Los controles que se utilizaron eran de tres niveles de concentración, aproximadamente 20, 30 y 40 ng/ml (el valor cambio con cada lote de control) y los coeficientes de variación interensayo de 8.1, 3.6 y 5.6% respectivamente.
- Desde agosto de 2010 la técnica fue el "*Principio del procedimiento Liaison*": inmunoensayo competitivo directo por quimioluminiscencia para la determinación cuantitativa de 25OHD. Como controles se utilizaron dos niveles con concentraciones de 17 y 55 ng/ml (el valor diana cambia con cada lote de control) y coeficientes de variación interensayo de 5.7 y 6.2% respectivamente.

Los parámetros de normalidad del laboratorio fueron 10-68 ng/ml para ambos métodos utilizados en la determinación 25OHD.

La determinación de PTH intacta se realizó por electroquimioluminiscencia, en un analizador modular E170 de *Roche Diagnostics*, con un coeficiente de variación intermedio para la precisión <20%. El rango de normalidad del laboratorio fue 15 –

65 pg/ml. Todas las determinaciones fueron realizadas en la sección de Hormonas del Servicio de Bioquímica del Hospital Universitario Central de Asturias.

Recogida de datos- En la entrevista telefónica efectuada a los padres se recogió información sobre datos personales, demográficos, antecedentes maternos y perinatales, antecedentes personales del niño y datos actuales de somatometría y enfermedades, ingesta de vitaminas, encuesta dietética breve y exposición solar.

Variables del estudio-

- Niveles de 25OHD
- Niveles de PTH
- Edad
- Sexo
- Hábitat
- Ingesta de lácteos y pescado: azul y/o blanco.
- Estación del año
- Índice de masa corporal (IMC)

**4.5 Operacionalización de las variables:** Tabla 6.

**Tabla 6. Operacionalización de variables**

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>CATEGORÍA Y CODIFICACIÓN</b>
Niveles óptimos 25OHD	Niveles de 25OHD $\geq$ 20ng/ml <sup>(10, 92, 101, 149-154)</sup>	Cuantitativa continúa	Deficiente severo < 10ng/ml (1) Deficiente < 20ng/ml (2) Óptimo $\geq$ 20ng/ml(3)
Niveles óptimos de PTH	Niveles de PTH entre 15-65 pg/ml.	Cuantitativa continúa.	15 –65 pg/ml (1)
Grupos de edad	Se definieron 3 grupos de edad: 0 a 2 años 2 años + 1 día a 6 años (2–6) > 6 años	Cuantitativa continúa.	0 – 2 años (1) 2– 6 años (2) > 6 años (3)
Sexo	Masculino y femenino.	Cualitativa nominal dicotómica.	Mujer (1) Varón (2)
Hábitat	Urbano y rural.	Cualitativa nominal dicotómica.	Rural (1) Urbana (2)
IMC	Peso (Kg) / Talla (m) <sup>2</sup> . Obesidad: IMC>P97 para niños y niñas. Sobrepeso: IMC $\geq$ P80 en niños y $\geq$ P85 en niñas. <sup>(155)</sup>	Cuantitativa continúa	Normal (1) Sobrepeso (2) Obesidad (3)

**Tabla 6. Operacionalización de variables**

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>CATEGORIA Y CODIFICACIÓN</b>
Etnia	Europea Hispana (padres autóctonos); Europea del Este (padres eslavos); Asiática (padres del continente asiático); Hispana Americana (padres de América, de habla hispana); Europea (padres del resto de Europa excluyendo los países eslavos); Africana (padres procedentes de África) y Otros (ninguna de las anteriores).	Cualitativa nominal	Europea Hispana (1) Europea del Este (2) Asiática (3) Hispana Americana (4) Gitana (5) Africana (6)
Ingesta de Leche	La cantidad de leche en mililitros ingerida por día.	Cuantitativa continúa.	< 500 ml /día (1) ≥ 500 ml / día (2)



**Tabla 6. Operacionalización de variables**

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>CATEGORIA Y CODIFICACIÓN</b>
Exposición al sol	Horas de exposición solar/día. Ninguna $\leq 2$ horas/día $> 2$ horas/día.	Cuantitativa continúa.	Ninguna (1) 0-2 horas / día (2) $> 2$ horas / día (3)
Estación del año	En el momento de la realización del análisis: primavera-verano (abril-septiembre) otoño-invierno (octubre a marzo).	Cualitativa nominal	Primavera-verano (1) Otoño-invierno (2)
Ingesta de huevo	Unidades consumidas de huevo por semana.	Cuantitativa nominal	Ninguna (9) 1 -3 huevos por semana (1) $\geq 4$ huevos por semana (2)
Ingesta de pescado	Consumo de pescado/semana	Cuantitativa nominal.	Ninguna (9) 1 – 3 veces por semana (1) $\geq 4$ veces por semana (2)

#### **4.6 Plan de análisis estadístico:**

El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS versión 9.0. Se utilizaron los estadísticos descriptivos usuales para representar las características generales de los participantes (sexo, edad, domicilio, etnia, exposición al sol, IMC); esto es, media y desviación típica para las variables continuas y frecuencias relativas y absolutas para las categóricas. La media de concentraciones de suero de 25OHD y PTH fueron calculadas. Las variables consideradas continuas se describieron utilizando la media y con ella se describieron los niveles de deficiencia, insuficiencia y nivel óptimo de vitamina D. Las diferencias entre las variables continuas en los diferentes grupos (edad, sexo, deficiencia de vitamina D) se contrastaron mediante la prueba no paramétrica de Mann-Whitney (dos grupos) o Kruskal-Wallis (más de dos grupos). Para contrastar la independencia entre las variables categóricas se usó el test exacto de la Chi-2 (equivalente al test exacto de Fisher cuando las tablas son de 2x2). La relación entre los niveles de PTH y 25OHD se estudió mediante una gráfica de dispersión. Además, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson (r) entre estas variables por grupos de edad. Valores de  $p \leq 0,05$  fueron considerados estadísticamente significativos.

#### **4.7 Limitaciones y fortalezas del estudio:**

Limitaciones: Los niños incluidos en el estudio no fueron seleccionados al azar. Fueron considerados sanos en cuanto a la ausencia de patología crónica relevante, pero incluidos en un momento en el cuál consultaban en el servicio de urgencias de pediatría por algún problema relativo a la salud, habitualmente agudo. Los grupos no fueron homogéneos en cuanto a la edad, con un mayor predominio de niños entre 2-6 años.

Durante el proceso de envío de muestras al laboratorio para la determinación de 25OH tuvo lugar un cambio en la metodología de procesamiento de las mismas, si bien los rangos de referencias continuaron siendo los mismos.

Fortalezas: Se trata del primer estudio realizado en nuestra Comunidad que evalúa el estatus de vitamina D de la población infantil; siendo ésta una comunidad clásicamente considerada de riesgo de deficiencia, en la que ha persistido durante décadas la recomendación de suplementar farmacológicamente a determinados grupos de edad por el temor al raquitismo, objetivar estos datos en niños adquiere especial relevancia.

#### **4.8 Aspectos éticos:**

El estudio fue aprobado por el Comité Ético Regional del Principado de Asturias. Se comunicó el inicio del estudio a la Fiscalía de Menores de Asturias, adjuntando una copia de la carta de autorización por parte del Comité Ético. En todos los casos se solicitó consentimiento informado de los padres o tutores del niño antes de la inclusión en el estudio.

Los resultados del análisis de 25OHD y PTH fueron informados a sus padres por vía telefónica.

#### **4.9 Financiación:**

El estudio fue parcialmente financiado con una beca del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS). N° de expediente EC08/00238 del Instituto de Salud Carlos III. Investigadora principal: M<sup>a</sup> Agustina Alonso Álvarez.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Características generales de la población de estudio:

La muestra total fue de 288 niños (57,4% varones), predominantemente europeos, hispanos. El grupo de edad mayoritario fue el de 2-6 años (Tabla 7).

**Tabla 7. Características generales de la población a estudio**

<b>Características</b>	<b>n* (%)</b>	<b>[ IC95%]**</b>
<b>Sexo</b>	<b>n = 288</b>	
Varones	166 (57,6)	[51,9 – 63,3]
Mujeres	122 (42,4)	[37,6 – 48,1]
<b>Grupo de edad</b>	<b>n = 288</b>	
0 – 2 años	102 (35,4)	[29,9 – 40,9]
2 – 6 años	112 (38,9)	[33,3 - 44,5]
> 6 años	74 (25,7)	[20,6 – 30,7]
<b>Etnia</b>	<b>n= 276</b>	
Europea Hispana	239 (86,6)	[82,6 – 90,6]
Europea del Este	4 (1,5)	[0,3 - 3,6]
Asiática	1 (0,3)	[0,0– 2,0]
Hispanoamericana	20 (7,4)	[4,4-11,0]
Gitana	12 (4,2)	[2,2 – 7,4]
<b>Domicilio</b>	<b>n = 276</b>	
Urbano	212 (76,8)	[71,8 – 81,8]
Rural	64 (23,2)	[18,2 – 28,2]
<b>IMC</b>	<b>n = 276</b>	
Obeso	27 (9,5)	[6,27 – 13,5]
Sobrepeso	39 (14,2)	[10,1 – 18,3]
Normal	210 (76,3)	[71,3 - 81,4]

\*n= número de casos. \*\*IC: Intervalo de Confianza

## **5.2 Prevalencia de la deficiencia en vitamina D:**

La prevalencia global de deficiencia (<20ng/ml) fue de 15,6% y la de deficiencia severa (<10ng/ml) fue de 2,1%. En las Tablas 8 y 9 se describe la distribución por grupos de edad y sexo en ambos casos.

## **5.3 Niveles de 25OHD y PTH por grupos de edad y sexo:**

Son significativas las diferencias por grupo de edad en ambas variables ( $p < 0,005$ ) (Tabla 10).

No se han encontrado diferencias significativas en los niveles de 25OHD según el sexo; sin embargo la media de los niveles de PTH fue más elevada en los varones. Con respecto a la media de PTH por sexo y grupo de edad, la diferencia fue significativa en el grupo de 0–2 años (Tabla 11).

## **5.4 Correlación entre niveles de 25OHD y PTH por grupo de edad:**

El Coeficiente de Correlación de Pearson encontrado al analizar la correlación entre los niveles de 25OHD y PTH fue:  $-0,099$ . En el Grafico 1 se muestra la correlación por grupos de edad.

**Tabla 8. Prevalencia de deficiencia de vitamina D por sexo y grupo de edad**

<b>NIÑAS</b>			
<b>Grupo etario</b>	<b>Deficiente/total</b>	<b>%</b>	<b>IC95%</b>
0 - 2 años	4/42	9,5	[2,6-22,6]
2- 6 años	9/50	18	[8,5-31,4]
> 6 años	7/30	23,3	[9,9-42,3]
<b>Total</b>	<b>20/122</b>	<b>16,4</b>	<b>[9,8-23,0]</b>
<b>NIÑOS</b>			
<b>Grupo etario</b>	<b>Deficiente/total</b>	<b>%</b>	<b>IC95%</b>
0 - 2 años	3/60	5,0	[1,0-13,9]
2 - 6 años	9/62	14,5	[6,8-25,8]
> 6 años	13/44	29,5	[16,8-45,2]
<b>Total</b>	<b>25/166</b>	<b>15,1</b>	<b>[9,6-20,5]</b>
Comparación por sexo: p= 0,499			
<b><u>Prevalencia por grupo de edad</u></b>			
<b>Grupo etario</b>	<b>Deficiente/total</b>	<b>%</b>	<b>IC95%</b>
0 - 2 años	7/102	6,8	[2,8-13,6]
2 - 6 años	18/112	16,1	[9,2-22,9]
> 6 años	20/74	27,0	[17,4-38,6]
<b>Total</b>	<b>45/288</b>	<b>15,6</b>	<b>[11,4-19,8]</b>
Comparación por grupo de edad: p < 0,006			

**Tabla 9. Prevalencia de la deficiencia severa por grupo de edad.**

<b>Grupo de edad</b>	<b>Deficientes/total</b>	<b>%</b>	<b>IC95%</b>
0 - 2 años	1/102	0,9	[0,0-0,5]
2 - 6 años	3/112	2,6	[0,5-7,6]
> 6 años	2/74	2,7	[0,3-9,4]
<b>Total</b>	<b>6/288</b>	<b>2,1</b>	<b>[0,7-4,4]</b>

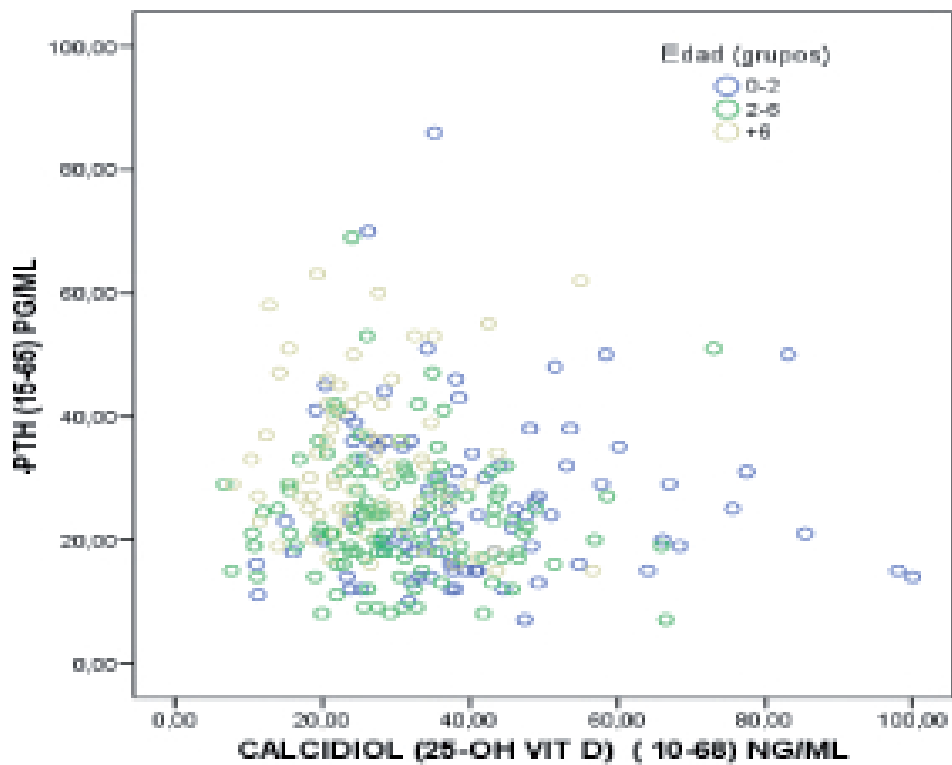
**Tabla 10. Media (DS) de 25OHD y PTH por grupo de edad**

<b>Grupo edad</b>	<b>MEDIA (DS)</b>	
	<b>25 OHD (ng/ml)</b>	<b>PTH (pg/ml)</b>
0-2 años	40,6 (17,6)	26,6 (13,6)
2 - 6 años	30,9 (12,0)	24,3 (11,9)
> 6 años	26,43 (9,9)	32,7 (12,1)
	<b>P&lt; 0,010</b>	<b>P&lt; 0,010</b>



**Tabla 11. Media (DS) de 25OHD y PTH por grupo de edad y sexo**

<b>25OHD (ng/ml)</b>				
	<b>0 -2</b>	<b>2 - 6</b>	<b>&gt; 6</b>	<b>Total</b>
Sexo	(p= 0,578)	(p= 0,773)	(p= 0,747)	(p= 0,460)
Masculino	41 (16,5)	31,0 (11,1)	26,0 (9,6)	33,1 (14,1)
Femenino	40 (19,4)	30,9 (13,2)	26,8 (10,3)	32,4 (15,4)
<b>PTH (pg/ml)</b>				
	<b>0 -2</b>	<b>2 - 6</b>	<b>&gt; 6</b>	<b>Total</b>
Sexo	(p= 0,024)	(p= 0,083)	(p= 0,662)	(p= 0,013)
Masculino	29,1 (14,7)	25,5 (12,3)	32,9 (11,7)	28,6 (13,3)
Femenino	22,5 (10,6)	22,6 (11,2)	32,4 (12,8)	25,3 (12,2)



**Grafico 1. Correlación entre niveles de 25OHD y PTH según grupo de edad.**  
**Correlación de Pearson: -0,033 (0 -2 años); -0,017 (2 -6 años) y -0,079 (> 6 años).**

### 5.5 Niveles de 25OHD en relación con hábitat de residencia:

La media de niveles de 25OHD no difirió de forma significativa en los niños de hábitat urbano y los de hábitat rural, resultando la media de 32,8 ng/ml para ambos. ( $p=0,906$ ).

### 5.6 Niveles de 25OHD según la etnia:

No hubo diferencia significativa en los niveles de 25OHD entre los distintos grupos étnicos (Tabla 12).

**Tabla 12. Media (DS) de 25OHD por grupo étnico.**

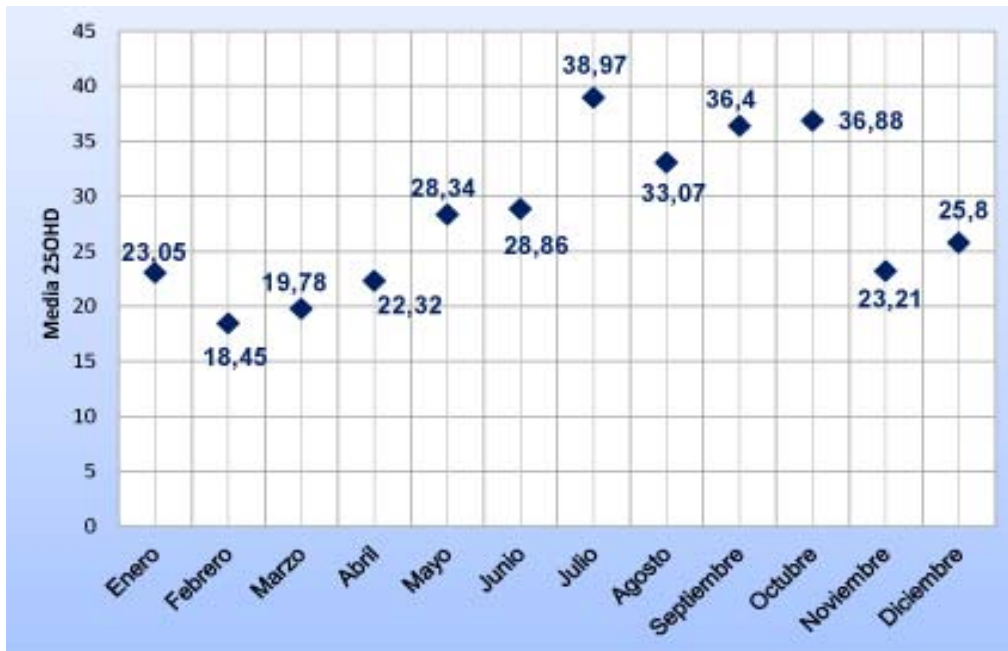
Etnia	25OHD (ng/ml)
Europea Hispana (n=239)	33,3 (14,6)
Europea del Este (n=4)	28,9 (16,6)
Asiática (n=1)	22,6
Hispano americana (n= 20)	24,3 (8,1)
Gitana (n= 12)	28,8 (15,2)
P= 0,072	

### 5.7 Niveles de 25OHD y PTH según la estación del año:

Los niveles de 25OHD fueron significativamente más altos en los meses de verano. En el caso de la PTH no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la estación del año (Grafico 2. Tabla 13).

**Tabla 13. Media (DS) de 25OHD y PTH por estación de año y grupo de edad**

<b>25OHD (ng/ml)</b>			
<b>Grupo de edad</b>	<b>Verano</b>	<b>Invierno</b>	<b>p</b>
0 – 2	48,4 (22,2)	36,5 (13,1)	0,028
2 - 6	35,5 (11,3)	28,7 (11,8)	0,002
> 6	30,0 (10,4)	24,5 (9,2)	0,014
<b>Total</b>	<b>38,2 (17,1)</b>	<b>30,1 (12,5)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>PTH (pg/ml)</b>			
0 – 2	30,0 (16,3)	24,7 (11,6)	0,179
2 - 6	24,7 (11,3)	24,1 (12,2)	0,526
> 6	34,7 (13,9)	31,6 (11,0)	0,397
<b>Total</b>	<b>29,2 (14,3)</b>	<b>26,2 (12,1)</b>	<b>0,250</b>



**Gráfico 2. Evolución de la media de 25OHD a lo largo del año**

### **5.8 Niveles de 25OHD e ingesta de leche:**

Los niños que, según la entrevista telefónica, ingerían < 500 ml de leche / día tuvieron una media de 25OHD de 33,9 ng/ml y aquellos que ingerían > 500 ml por día, de 29,1ng/ml (p= 0,013). Analizado este dato por grupo de edad la diferencia se mantuvo solamente en el grupo de 2-6 años (Tabla 14). No se encontró que los niños que tomaban menos leche tuvieran un mayor aporte de otros alimentos ricos en vitamina D, como puede ser el pescado y el huevo (Tabla 15).

**Tabla 14. Media (DE) de 25OHD en relación con cantidad diaria de leche**

Leche ml/día	25OHD (ng/ml)		
	0 - 2	2- 6	> 6
< 500	41,7 (18,1)	32,3 (11,7)	26,2 (10,6)
≥ 500	36,6 (15,1)	24,9 (11,7)	26,7 (8,4)
p	0,252	0,001	0,525

**Tabla 15. Relación entre la ingesta de leche y consumo de pescado y huevo**

<b>INGESTA DE PESCADO (p= 0,054)</b>				
	Ningún día	1 - 3 veces/semana	≥ 4 veces/semana	Total
<b>Ingesta de leche</b>	<b>n = 31</b>	<b>n = 187</b>	<b>n = 67</b>	<b>n = 276</b>
Ninguna	0,3%	1,4%	0%	2 %
Menos de 500 ml/día	10,8%	48,0%	17,2%	76 %
≥ 500 ml/día	0,0%	16,1%	5,9%	22 %
Total:	11,1%	65,5%	23,1%	100 %
<b>INGESTA DE HUEVO (p= 0,674)</b>				
	Ningún día	1 - 3 veces/semana	≥ 4 veces/semana	Total
<b>Ingesta de leche</b>	<b>n = 46</b>	<b>n = 194</b>	<b>n = 45</b>	<b>n = 276</b>
Ninguna	0 %	1,7%	0%	1,7 %
Menos de 500 ml/día	14,7 %	50,8%	10,8%	76,3 %
≥ 500 ml/día	1,7 %	15,4%	4,9%	22,0 %
Total	16,4 %	67,9 %	15,7 %	100%

### **5.9 Niveles de 25OHD en relación con exposición solar:**

Los niños con mayor exposición al sol tuvieron niveles de 25OHD más bajos (Tabla16), pero este dato no tuvo significación estadística. La exposición tuvo

relación con la edad y mayor exposición se asocia significativamente a mayor edad ( $p < 0,001$ ). Tabla 17.

**Tabla 16. Media de 25OHD en relación con tiempo de exposición solar.**

<b>Exposición sol</b>	<b>n</b>	
Sin exposición	27	37,9 ± 18,9
0 - 2 horas	98	32,9 ± 14,8
> 2 horas	146	31,5 ± 13,0
P = 0.779		

**Tabla 17. Distribución de niños según grupo de edad y horas de exposición solar. ( $p < 0,001$ )**

<b>Exposición sol</b>	<b>0 - 2 años</b>	<b>2 - 6 años</b>	<b>&gt; 6 años</b>	<b>Total</b>
	n/%	n/%	n/%	n/%
Sin exposición	19/21,5	7/6,1	1/1,5	27/9,9
0 - 2 horas	39/43,1	40/36,4	20/27,0	99/35,8
> 2 horas	32/35,4	65/57,5	53/71,5	150/54,3
<b>Total/ %</b>	90/100	112/100	74/100	276/100



### 5.10 Relación de niveles de 25OHD y PTH con Índice de Masa Corporal:

No se encontró diferencia significativa en los niveles de 25OHD y PTH en relación con el IMC (Tabla18).

**Tabla 18. Media (DS) de 25OHD y PTH en relación al IMC**

<b>IMC</b>	<b>25OHD(ng/ml)</b>	<b>PTH (pg/ml)</b>
Normal (n=210)	32,6 (15,2)	26,4 (12,8)
Sobrepeso (n=39)	29,7 (11,6)	31,2 (15)
Obesidad (n=26)	34,7 (12,1)	27,5 (8,5)
p	p= 0,379	p = 0,48

## 6. DISCUSION

La prevalencia de deficiencia en vitamina D en población pediátrica en Asturias era hasta el momento desconocida. También en España ya que ningún trabajo de investigación ha sido planteado hasta la actualidad con este objetivo, salvo excepciones en grupos concretos de población.<sup>(53, 93, 156-158)</sup> Este estudio tuvo como principal objetivo conocer los niveles de vitamina D en la población infantil asturiana y valorar una serie de factores hipotéticamente relacionados con estos. La prevalencia de deficiencia en vitamina D, considerada como tal cuando los niveles plasmáticos de 25OHD son  $\leq 20$  ng/ml,<sup>(10, 152)</sup> fue de un 15,6 % en niños de 0-13 años. Un 2,1 % de esta población tuvo niveles de 25OHD  $<10$  ng/ml, criterio utilizado previamente y aún en la actualidad en muchos trabajos como umbral de deficiencia<sup>(114, 159)</sup>.

Sin embargo, los niños incluidos en estos grupos de deficiencia no tuvieron niveles significativamente más altos de PTH que aquellos que no lo fueron. La correlación entre los niveles de 25OHD y PTH, ampliamente utilizada en estudios efectuados en adultos, sobre todo para definir el umbral de suficiencia de vitamina D,<sup>(88)</sup> si bien mostró una tendencia negativa, no fue significativa en nuestro caso.

En relación con la edad, los niveles de 25OHD fueron significativamente más altos en el grupo de lactantes (0-24 meses) que en los otros dos grupos de edad definidos en el estudio; sin embargo no se encontró significación estadística en la diferencia entre los niveles de 25OHD en los niños de 2-6 años y los mayores de 6 años. Parece obvio que la primera obedece a la pauta de profilaxis farmacológica de 402 UI/día recomendada en Asturias a todos los lactantes sanos durante los primeros 12-18 meses de vida.

La estación del año en la que los niveles de 25OHD fueron determinados fue relevante en los resultados, siendo los niveles de 25OHD significativamente más altos en los meses de “verano” (abril-septiembre). Tampoco en este caso los niveles de PTH presentaron diferencias significativas. El sexo, el hábitat de residencia, la etnia y el IMC no influyeron significativamente en los niveles de 25OHD. El estudio de la relación del estatus de vitamina D con la ingesta de determinados alimentos, como la leche o el pescado, como fuente exógena de vitamina D, fue realizado mediante encuesta de memoria a los padres, y los resultados fueron contradictorios.

Así, este trabajo ha permitido conocer el estatus de vitamina D de la población infantil asturiana y evaluar su relación con la edad y el resto de factores vinculados de forma repetida en la literatura con éste. Tiene especial interés el conocimiento de estos datos en una Comunidad cuya latitud es 43°N y donde desde hace más de tres décadas se realiza profilaxis farmacológica con vitamina D a todos los lactantes sanos.

### Consideraciones metodológicas

Un total de 310 niños de edades comprendidas entre 0-13 años fueron incluidos en el estudio durante un periodo de tiempo de 21 meses. En 34 de ellos no pudieron obtenerse todos los datos previstos. En 288 niños se consiguieron muestras de sangre adecuadas para las determinaciones analíticas consideradas (25OHD y PTH), y de éstos en 276 la entrevista telefónica fue satisfactoria y permitió recoger el resto de datos del protocolo inicial de estudio. La muestra de sangre fue inadecuada (hemolizada o insuficiente) en 21 niños; excepcionalmente un niño fue excluido por residir fuera de la Comunidad (error de inclusión). Los problemas con la muestra de sangre fueron bastante limitados dada la dificultad

técnica implícita en una punción venosa en niños (sobre todo en lactantes), la cual frecuentemente motiva hemólisis, que si bien puede no interferir para otras determinaciones, es muy sensible en el caso de las hormonas e invalida totalmente la muestra. Contar con personal entrenado en la Unidad de Urgencias Pediátricas ha minimizado este riesgo.

Sólo en un 3,9% de casos fue imposible realizar la entrevista telefónica para la recogida de datos posterior a la inclusión; teniendo en cuenta que existió una demora variable, pero estimada en más de una semana tras la estancia del paciente en urgencias, consideramos que el éxito obtenido en cuanto a la colaboración de los familiares fue importante; en muchos casos, no obstante, se requirió la realización de varias llamadas de teléfono para completar la información requerida.

Si bien no se recoge en la literatura que el sexo sea una variable determinante en el estatus de vitamina D, la distribución por sexos de la muestra fue muy homogénea (57,6% varones), lo cual permitió un adecuado análisis estadístico de la influencia de esta variable en los parámetros de estudio; no así la etnia, ya que el 86,6% de los niños pertenecieron al grupo mayoritario (europea hispana) y el resto se dividió en otros cuatro pequeños porcentajes, siendo esto limitante para evaluar exhaustivamente diferencias atribuibles a la etnia; este hallazgo era esperable dada la distribución de la población en la zona de estudio, donde los grupos de población inmigrante no son tan llamativos como en las grandes ciudades del país ( Madrid, Barcelona). En Asturias solo un 5,34% de la población de 0-14 años era extranjera en el año 2010, según datos del Instituto Nacional de Estadística.

Por lo que respecta a la distribución de la muestra por grupos de edad, el mayor porcentaje correspondió a los niños preescolares (41,5% de niños entre 2 y 6

años de edad), dato más que esperado ya que la captación de los mismos se realizó en el área de urgencias de pediatría, y es este el grupo de edad que más consulta. Las infecciones respiratorias y gastrointestinales habituales en ellos motivan el mayor porcentaje de urgencias en todos los hospitales pediátricos. No obstante, también se han podido incluir en el estudio 74 niños mayores de 6 años, que constituye una muestra considerable y suficiente para el objetivo propuesto. Este es el rango de edad pediátrica en el que menos enfermedades agudas se producen y por ello la frecuentación en los servicios de urgencias de niños en este grupo de edad es menor.

Considerando la importancia de la estacionalidad sobre los niveles de 25OHD que se espera varíen sensiblemente en función de la producción endógena mediada por la luz solar, principal fuente de vitamina D para los seres humanos, se agruparon los meses del año en dos bloques, según la irradiación solar global esperada en esta Comunidad. Según datos publicados por la Agencia Estatal de Meteorología (AEMET) en el “Atlas de Radiación Solar de España”,<sup>(160)</sup> la media de irradiación solar global en Oviedo estaría en  $3,57 \text{ kWh}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{día}^{-1}$  (período de tiempo valorado: 1983-2005). Desglosando por meses esta media, desde abril a septiembre (ambos incluidos) la irradiación solar global estaría en cifras superiores a la media y el resto de meses del año por debajo de esta, siendo junio el mes de máxima irradiación en Oviedo y diciembre el de la mínima. Por esto se ha considerado periodo de “verano” el que comprende los meses de abril a septiembre y el resto “invierno” a la hora de valorar la influencia estacional en los niveles de 25OHD. El estudio comenzó en julio de 2009 y finalizó en marzo de 2011, y es por ello que el número de niños incluidos es mayor en el bloque de “invierno” (66,4%).

Un 77,4% de los niños incluidos en el estudio son de hábitat urbano. Este claro predominio frente al rural obedece a la ubicación del Hospital Universitario Central de Asturias, que se encuentra inmerso en la ciudad de Oviedo. Asturias es una Comunidad con bastante dispersión geográfica (ocho Áreas Sanitarias), pero ampliamente dotada de hospitales en la red pública (uno en cada Área Sanitaria). Cinco de estos hospitales dan cobertura a la gran mayoría del entorno rural de la Comunidad, mientras que el Hospital Universitario Central de Asturias, si bien es el hospital de referencia de la Comunidad atiende una población mayoritariamente urbana.

Los datos correspondientes a la estimación de la exposición solar diaria de cada niño se obtuvieron dentro del protocolo a cumplimentar en la entrevista telefónica, y como tal cuentan con el sesgo inherente a todos los datos obtenidos por encuesta de memoria. Sin embargo, no existe otra forma más objetiva de medir este parámetro cuando se trata de un estudio retrospectivo. Llama la atención en cualquier caso que el 90,1% de niños participantes se exponían al sol en un porcentaje de tiempo hipotéticamente al menos, suficiente, para obtener vitamina D de producción propia, dado que el tiempo estimado para ello es de unos 10-30 minutos 2 veces a la semana, entre las 10-15 horas<sup>(10)</sup> Algunos autores refieren que la exposición casual de cara y manos al mediodía es suficiente para obtener 400 UI de vitamina D en todas las latitudes casi todo el año y todo el año en algunas latitudes <sup>(161)</sup> Consideramos no obstante este parámetro como una limitación del estudio, al ser una estimación y por tanto subjetivo.

Según datos de la Encuesta de Salud Infantil de Asturias (Dirección General de Salud Pública), correspondientes al año 2009, la prevalencia global de obesidad en > 2 años, oscila entre 8,8-14,5% en función de los criterios diagnósticos que se

utilicen. El porcentaje de obesos de la muestra total de nuestro estudio fue de 9,5% encuadrándose en una cifra esperada; aumentó a 23,7% al agrupar niños obesos y con sobrepeso. Estos porcentajes permitieron evaluar la influencia del IMC en los niveles de 25OHD y PTH.

El objetivo principal del estudio fue evaluar el estatus de vitamina D en población infantil asturiana y el único criterio de exclusión contemplado al inicio del mismo fue la negativa de los padres a participar; por tanto la información sobre patología crónica se obtuvo en la entrevista telefónica posterior y no supuso la exclusión del estudio. En cualquier caso sólo 20 niños (7%) presentaron alguna patología crónica que pudiera ser relevante en relación con el metabolismo de la vitamina D, bien en sí misma (asma, diabetes mellitus insulino dependiente, epilepsia, enfermedad reumática y enfermedad celiaca) o por el uso de determinados fármacos en su tratamiento (corticoides, antiepilépticos), de acuerdo a la literatura actual.<sup>(162)</sup> Los niveles de 25OHD y PTH de estos niños fueron comparados con los del resto (sin patología crónica). La limitación de tamaño de la muestra no permitió obtener ninguna conclusión respecto al estatus específico de vitamina D en patologías crónicas, lo cual tampoco era un objetivo del estudio.

Finalmente, se obtuvieron 288 muestras de sangre válidas para determinar 25OHD y PTH, y a partir de estas fueron realizados los análisis estadísticos correspondientes.

### ***Evaluación de datos analíticos:***

#### **Porcentaje de niños con niveles séricos de 25OHD en rango de deficiencia-**

La prevalencia global de deficiencia en vitamina D, considerando como criterio diagnóstico de la misma el hallazgo exclusivo de unos niveles de 25OHD  $\leq$  20 ng/ml

(77, 87, 88, 163) fue de 15,3% en la población infantil asturiana (0-13 años); un 2,1 % tuvieron niveles < 10 ng/ml, concentración considerada actualmente por algunos autores y/o sociedades científicas como deficiencia severa <sup>(87)</sup>, pero por otros como criterio de deficiencia sin más apelativos.<sup>(164, 165)</sup> El establecimiento de un valor que defina el umbral de deficiencia en población pediátrica constituye la principal controversia en la literatura sobre el estatus de vitamina D en niños. De forma general se ha asumido la cifra de 20 ng/ml, extrapolada de estudios efectuados en adultos que utilizan como criterio para definirla la correlación inversa entre los niveles de 25OHD y PTH. Los niveles de PTH disminuyen al aumentar los niveles de 25OHD hasta llegar a una meseta; el nivel de calcidiol correspondiente al inicio de la meseta se establece como umbral de deficiencia y en población adulta corresponde a 20 ng/ml.<sup>(88)</sup> En el año 2008 la Academia Americana de Pediatría modificó las recomendaciones vigentes sobre profilaxis con vitamina D asumiendo esta concentración como nuevo umbral de deficiencia, y en base a ella estableció como recomendación el aporte de 400 UI/día a la población infantil, hasta la adolescencia. Se justificó esta recomendación en base a que un aporte de 200 UI/día (recomendación previa vigente desde el año 2003) no se consideró suficiente para alcanzar un estatus de vitamina D adecuado con niveles de 25OHD > 20 ng/ml en lactantes amamantados, pero reconociendo que no se disponen de datos suficientes que avalen la extrapolación de este dato a la población infantil.<sup>(77)</sup> En 2013, la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (EPSGHAN) admitiendo las dificultades para establecer un umbral en niños, propone para fines científicos y clínicos el uso pragmático de 20 ng/ml como umbral de suficiencia y por debajo de 10 ng/ml como deficiencia severa<sup>(87)</sup> En 2011, el Instituto de Medicina de la Academia Nacional de las Ciencias, en su Dietary Reference



Intakes para calcio y vitamina D propone como umbral de suficiencia para lactantes el intervalo 16-20 ng/ml.<sup>(69)</sup> La gran variedad de umbrales considerados en los trabajos de investigación <sup>(95, 110, 114, 116, 166)</sup> dificulta la comparación entre ellos y además da lugar a grandes diferencias en los porcentajes de prevalencia del déficit en vitamina D<sup>(103)</sup>. Muchos autores optan por ofrecer los datos considerando distintos umbrales posibles, objetivando lógicamente que la prevalencia oscila marcadamente en función de estos.<sup>(167)</sup> Siguiendo la corriente actual en la literatura sobre vitamina D parece necesario establecer los porcentajes de niños con concentraciones de 25OHD < 20 ng/ml y < 10 ng/ml, pero es probable que este dato aislado tenga una importancia relativa, dado que no se ha podido comprobar en niños la misma correlación inversa existente en adultos entre 25OHD y PTH.<sup>(45, 90, 93, 100, 168)</sup> Un estudio reciente con una importante muestra de adultos entre 20-60 años, aporta una novedad importante al objetivar que la concentración de 25OHD a la que se constata una inflexión de los niveles de PTH varía en función de la edad de forma que a mayor edad, mayor porcentaje de casos con PTH elevada para el mismo nivel de 25OHD<sup>(100)</sup>. Este hallazgo vuelve a cuestionar la idoneidad del uso de un umbral utilizado en adultos cuando los estudios se realizan en niños. La EPSGHAN comparte esta preocupación al considerar que existe sólo escasa evidencia respecto a la correlación de las concentraciones séricas de 25OHD con los “resultados en salud”, concluyendo que es difícil definir la deficiencia de vitamina D basada únicamente en las concentraciones séricas de éste <sup>(87)</sup>. Frank R. Greer, neonatólogo, y miembro de un importante Grupo de Investigación sobre Nutrición Humana, y más específicamente sobre metabolismo fosfocálcico, de la Universidad de Wisconsin-Madison recoge en una de sus múltiples publicaciones sobre vitamina D, que podría ser ingenuo pensar en la existencia de un único umbral de suficiencia

para un metabolito de síntesis endógena en la cual influyen una larga serie de factores: ambientales, genéticos y dietéticos .<sup>(86)</sup>

No hay en la actualidad ningún estudio publicado en España que ofrezca datos similares al que aquí se presenta, por ello no es posible establecer comparaciones con otras Comunidades del país, de ámbito geográfico diferente. En Europa existen algunos datos disponibles sobre las concentraciones de 25OHD en población pediátrica<sup>(110, 157, 168-179)</sup> El hallazgo en Asturias de solo un 15,3% de niños con niveles de 25OHD  $\leq$  20 ng/ml llama la atención cuando se compara con datos publicados en otros países, que ofrecen cifras de prevalencia mayores.<sup>(157, 170, 171, 175, 179)</sup> El 2,1 % de niños del estudio tuvieron niveles de 25OHD < 10 ng/ml. Otro trabajo de nuestro grupo que evaluó la necesidad de profilaxis con vitamina D en lactantes sanos de Asturias, encontró un 3% de niños no suplementados con niveles de 25OHD < 11 ng/ml.<sup>(93)</sup> Un 2% fue también la cifra encontrada por Stoian CA en Alberta (Canadá) en un estudio efectuado con niños de 2-13 años de edad, en el que se consideró deficiencia un nivel de 25OHD < 11 ng/ml<sup>(159)</sup>. Roth y colaboradores publican un 6% de niños entre 2-16 años, en Edmonton, con cifras de 25OHD < 11 ng/ml.<sup>(114)</sup> Probablemente Asturias, pese a tener una localización geográfica de riesgo de deficiencia en vitamina D por su latitud (43°N), al disfrutar de un clima templado durante todo el año, permite la exposición a la luz ultravioleta disponible, especialmente a mediodía, cuando ésta es más efectiva en la producción de vitamina D, ya que las temperaturas nunca son extremas y no impiden el paseo diario ni el juego de los niños de mayor edad en la calle durante las horas de sol. En otros países con muchas más horas de luz, como la franja del Mediterráneo, las elevadas temperaturas durante muchos meses del año obligan a la reclusión de niños y adultos en los domicilios, en lugares de sombra o al uso de vestimenta que

cubre casi toda la superficie corporal, impidiendo la síntesis cutánea de vitamina D.<sup>(110, 177)</sup>

### Influencia de la edad en los niveles séricos de 25OHD-

Analizando los niveles de 25OHD por grupos de edad, hemos constatado como era previsible por la profilaxis con vitamina D efectuada en lactantes en Asturias, valores significativamente más altos en los niños de 0-24 meses respecto al resto. Respecto a la prevalencia global de 15,3 %, en el grupo de 0-24 meses sólo un 6,8% de niños tuvieron niveles de 25OHD  $\leq$  20 ng/ml, siendo este porcentaje de 27% en el grupo  $>$  6 años y de 16,1% en los preescolares ( 24 meses-6 años). Este resultado está en consonancia con otros estudios que también objetivan disminución en los niveles de 25OHD con la edad.<sup>(167, 180, 181)</sup> Llama la atención, no obstante, el 27% encontrado en escolares asturianos cuando se compara con los datos del estudio realizado en Madrid por Rodríguez y colaboradores, que publica una cifra de 51% de deficiencia, considerada con este mismo criterio, en niños de 9-13 años.<sup>(157)</sup> No ocurrió así en 57 niñas prepuberales (7-10 años), en Córdoba, donde Rodríguez-Prada y colaboradores no encontraron en ningún caso niveles de 25OHD inferiores a 20 ng/ml. En este caso todas las muestras de sangre fueron obtenidas al principio del invierno.<sup>(157)</sup> La situación geográfica de Córdoba (latitud 37,8° S) no es comparable con la de Asturias y Madrid, y además todas las muestras fueron obtenidas tras los meses de mayor intensidad de radiación solar, con el efecto acumulativo de vitamina D que puede existir en ese caso, mientras que en nuestro estudio y en el de Madrid se realizaron análisis durante las cuatro estaciones del año. Un estudio realizado en niños de 6–36 meses en New Haven (Estados Unidos) por Carpenter y colaboradores<sup>170</sup> describe un 15 % de casos con niveles de 25OHD  $\leq$  20 ng/ml. Otros trabajos similares, en Estados Unidos<sup>154</sup> y Gran Bretaña<sup>155</sup>

encuentran cifras de prevalencia de niveles de 25OHD  $\leq$  20 ng/ml superiores al realizado en Asturias.

Un argumento habitualmente encontrado en la literatura sobre la tendencia a menores cifras de vitamina D en niños escolares y preadolescentes descansa en la tendencia progresiva a las actividades sedentarias, en el domicilio u otros lugares públicos y compartidos, privados de la luz del sol, que sirven como punto de encuentro para niños y jóvenes (telecentros, salas de juegos, cibercafés....). Los juegos informáticos y virtuales han desplazado en buena medida a las actividades al aire libre desde la primera infancia. Incluso las ludotecas en el caso de los más pequeños parecen sustituir a los parques naturales en las grandes ciudades. Todo ello perjudica la producción endógena de vitamina D, principal fuente de la misma. Por otra parte, la alimentación, si bien en general escasa en vitamina D de forma natural, constituye otra fuente de aporte que en los primeros años de la vida es mayor por el consumo de leche fortificada, cereales, yogurt y otros productos infantiles enriquecidos con vitamina D, estando además mucho más controlada que en la etapa preadolescente o adolescente. En este periodo los niños comen de forma más desordenada, con menor supervisión, y en la dieta no abundan frecuentemente los alimentos con mayor contenido en vitamina D como son el pescado graso y los lácteos.

#### Niveles séricos de PTH en la población de estudio-

Ampliando el concepto de deficiencia subclínica de vitamina D más allá de una cifra umbral para los niveles séricos de 25OHD, y teniendo en cuenta como se ha llegado a la determinación de este umbral en adultos, parece lógico analizar la relación existente entre los niveles séricos de 25OHD y los niveles de PTH. El

concepto real de deficiencia subclínica en vitamina D hace referencia a un nivel bajo de 25OHD asociado a elevación de los niveles séricos de PTH, indicando que estos aumentan reactivamente a unas concentraciones inadecuadamente bajas de 25OHD (4, 46, 131, 182) Como se comentó en la Introducción, aunque la 1,25(OH)<sub>2</sub>D es la forma activa de vitamina D de la que depende la regulación de la PTH, los niveles circulantes de 25OHD se consideran marcadores del estatus de vitamina D en el organismo ya que son muchos menos variables que los de 1,25(OH)<sub>2</sub>D y la producción de 25OHD depende directamente del aporte de vitamina. La evaluación conjunta de 25OHD y PTH permitiría diagnosticar el déficit carencial de vitamina D en cualquier grado.<sup>(85)</sup> En nuestro estudio, los niños que tuvieron concentraciones de 25OHD teóricamente en rango de deficiencia ( $\leq 20$  ng/ml) no tuvieron niveles significativamente más altos de PTH. Tampoco ocurrió esto cuando se analizaron los niveles de PTH en aquellos con 25OHD < 10 ng/ml.

Por otra parte, la media de concentraciones de PTH en los tres grupos etarios definidos en el estudio fue normal y baja incluso en relación a los valores de referencia del laboratorio. Sólo 4 niños de la muestra total tuvieron niveles de PTH > 65 pg/ml y los 4 tenían niveles de 25OHD > 20 ng/ml. Dos de ellos eran lactantes y los otros dos del grupo 2-6 años El estudio antes mencionado sobre profilaxis con vitamina D en lactantes sanos residentes en Asturias, encontró que los niveles séricos de 25OHD significativamente mayores en niños con profilaxis a los 3 y 6 meses, en comparación con otro grupo de lactantes sin profilaxis pero tampoco se asociaron a PTH sérica elevada y la correlación entre niveles de 25OHD y PTH fue sólo significativa, y muy débil, a los 3 meses.<sup>(93)</sup> En el presente estudio, la correlación entre los niveles de 25OHD y PTH, fue muy débil ( $r = -0,099$ ) y se mantuvo igual en todos los grupos de edad estudiados. Por todo ello cabe pensar

que considerar “deficientes” al 15,3% de los niños simplemente por presentar de forma aislada niveles de 25OHD  $\leq$  20 ng/ml, en ausencia de manifestaciones clínicas y/o bioquímicas objetivables, puede ser un concepto excesivo y escasamente justificable.

La importancia real de este hallazgo es desconocida en este momento, pero la gran abundancia de artículos publicados en los últimos años sobre nuevas funciones de la vitamina D relacionadas con la prevención de enfermedades inmunológicas, cáncer y otros desórdenes crónicos <sup>(10, 11, 27, 30, 36, 38-42, 162)</sup> ha generado una corriente de preocupación sobre el estatus de vitamina D poblacional, que ha motivado un creciente número de análisis de vitamina D en todos los grupos de población y una tendencia a considerar necesario el aumento de niveles de vitamina D de forma poco discriminada, considerando implícitamente que “más es mejor”. Trabajos recientes abogan por una mirada más reflexiva <sup>(45, 154, 183)</sup> invitando a una actitud más crítica a la espera de ensayos clínicos que puedan aclarar aspectos aún confusos como la propia definición de deficiencia. El análisis de niveles de 25OHD y PTH en esta muestra de niños asturianos, creemos que permite también una lectura prudente y no alarmista del estatus de vitamina D en esta población pediátrica.

#### Niveles de 25OHD y PTH en función del sexo-

No existieron diferencias significativas en las concentraciones de 25OHD en función del sexo, como era de esperar y de acuerdo a la literatura consultada. <sup>(114, 167, 180, 184)</sup>. Respecto a la PTH, los valores medios fueron significativamente más altos en los varones, en el grupo de 0-2 años. Este es un dato que consideramos

casual y sin ningún significado clínico, en base a todo lo comentado previamente sobre la correlación y el análisis general de los niveles de la PTH.

#### Niveles de 25OHD y PTH en función del hábitat de residencia-

No se encontró diferencia significativa en los niveles de 25OHD y PTH entre los niños con domicilio en zona urbana y los de zona rural. Si bien la muestra fue predominantemente urbana (76,8%) permitió el análisis estadístico de los datos. La hipótesis de que los niños en zonas rurales, donde los rayos de sol llegan mejor a la superficie terrestre en la longitud de onda adecuada, que en la ciudad, con edificios más altos y polución más intensa, tendrían un mejor estatus en vitamina D, no parece confirmarse en nuestro medio. Probablemente los hábitos de juego de los niños son similares en ambos medios y por otra parte, las ciudades de Asturias disponen de amplias zonas verdes y las estructuras urbanas no son demasiado elevadas ni agrupadas; en absoluto comparable a las grandes ciudades.

#### Niveles de 25OHD y PTH en las distintas etnias-

Si bien el estudio de los niveles de vitamina D en distintos grupos étnicos tiene interés en sí mismo, la distribución de nuestra muestra no permitió una evaluación exhaustiva ya que el 87% de niños fueron de etnia europea hispana y el 13% restante se dividieron en otros cuatro grupos. La media de niveles de 25OHD en los distintos grupos étnicos no fue de todas formas significativamente diferente. Se recoge en la literatura la influencia de la pigmentación cutánea, los hábitos nutricionales, la forma de vestir y la cultura en cuanto a exposición solar, en el estatus de la vitamina D de los distintos grupos étnicos. En nuestro país presentan especial riesgo de deficiencia de vitamina D e incluso de raquitismo los niños inmigrantes de piel negra y los asiáticos <sup>(185-187)</sup> y precisamente en nuestro estudio

no participó ningún niño africano y sólo 1 asiático. En EEUU se ha notificado,<sup>(167)</sup> (Estados Unidos) que los niños hispanoamericanos y negros tienen más riesgo de presentar niveles de 25OHD < 30 ng/ml y Ward en Canadá<sup>(188)</sup> menciona una elevada prevalencia de raquitismo en niños de piel oscura. Sería preciso una muestra con una representación mayor y homogénea de distintas etnias para evaluar esta variable.

#### Niveles de 25OHD y PTH y estacionalidad-

Los niveles de 25OHD fueron significativamente más altos en los meses incluidos en la etiqueta “verano” (abril-septiembre, ambos incluidos) y este es un hallazgo que se corresponde con la teórica mayor irradiación solar en Asturias en ese periodo de tiempo (habitualmente máxima en el mes de junio<sup>(160)</sup> y sigue apoyando el concepto de que la principal fuente de vitamina D para el ser humano es la producción endógena mediada por la luz del sol en la adecuada longitud de onda (280-320 nm)<sup>(10, 69, 161)</sup> Los niveles de PTH sin embargo no fueron significativamente diferentes en verano/invierno, y cabe pensar que las variaciones estacionales no tienen entidad suficiente como para originar un cambio llamativo en los niveles de PTH.

Resultados en consonancia se han descrito por Absoud, Stoian y Ostergard<sup>(159, 178, 180)</sup> quienes describen marcadas diferencias entre los meses de mayor (verano) y menor (invierno) irradiación solar. Se describe en la literatura la práctica ausencia de síntesis cutánea de vitamina D, en los meses de invierno, en zonas geográficas con latitud > 42°N <sup>(165)</sup> pero la vitamina D sintetizada durante la época estival puede ser almacenada en depósitos grasos y utilizada en los meses



de invierno <sup>(10)</sup> En nuestra Comunidad, sólo en febrero y marzo la media de 25OHD en los niños de la muestra estudiada fue < 20 ng/ml (18,45 ng/ml y 19,75 ng/ml respectivamente). En esos meses las medias de PTH fueron 25,58 pg/ml y 20,52 pg/ml respectivamente.

#### Niveles de 25OHD en relación con la exposición solar-

La exposición “sensible” al sol (en brazos y piernas, de 5 – 30 minutos, dependiendo de la hora del día, estación, latitud y pigmentación de la piel, entre 10 AM y 3 PM dos veces por semana) es suficiente para mantener los niveles de vitamina D en concentraciones normales y evitar la deficiencia <sup>(10, 189)</sup> La Academia Americana de Dermatología ha señalado que la mayoría de las personas obtienen suficiente vitamina D a través de la exposición incidental durante las actividades diarias y que la máxima producción de vitamina D ocurre tras una breve exposición a la luz ultravioleta, (2 – 5 minutos de exposición a medio día para una persona de piel clara que vive en Nueva York o Boston, por ejemplo) <sup>(190, 191)</sup>. En los niños mayores de forma general, se recomienda la exposición al sol del medio día sin protección durante 10 – 15 minutos al día durante la primavera, el verano y el otoño<sup>(192)</sup> No obstante persiste el debate sobre cuanto sol es suficiente e inocuo para obtener un adecuado balance beneficio-riesgo.

Muchos estudios recogen la asociación entre la deficiencia de vitamina D y la baja exposición cutánea a la radiación ultravioleta<sup>(92, 193)</sup> Paradójicamente, en este estudio, la media de 25OHD fue más alta en el grupo de niños menos expuestos al sol (0-24 meses), aunque este dato careció de significación estadística. Como ya se ha comentado, probablemente este hallazgo tiene relación con la suplementación farmacológica que reciben muchos de los niños en ese grupo de edad. Por otra

parte se ha constatado que los niños > 6 años (grupo con niveles medios de 25OHD más bajos) tienen tiempos mayores de exposición solar, lo cual a priori parece contradictorio. La exposición solar fue obtenida por estimación de los padres, en la entrevista telefónica, y es por ello un dato altamente susceptible de sesgo de información.

#### Niveles de 25OHD e ingesta de alimentos que contienen vitamina D-

Son pocos los alimentos que de forma natural contienen vitamina D y éstos no son además consumidos con mucha frecuencia por los niños, con la excepción de la leche sobre todo en los primeros años de la vida. Al evaluar la relación de los niveles de 25OHD con la ingesta media de leche, (dato obtenido también por entrevista telefónica a los padres), se ha constatado que paradójicamente el grupo de niños que teóricamente ingerían más leche (> 500ml/día) tuvieron niveles de 25OHD significativamente más bajos que aquellos que tomaban < 500ml/día, y esta diferencia ocurrió a expensas del grupo de edad comprendido entre 2-6 años. Este es un resultado inesperado y contrario a las conclusiones ofrecidas por otros investigadores que publican un importante factor protector de la ingesta diaria de leche para prevenir la deficiencia en vitamina D<sup>(148, 194, 195)</sup> y no disponemos de una explicación definitiva para este dato. Ante tal hallazgo se comprobó si estos niños que ingieren menos leche toman más pescado o huevo (alimentos ricos en vitamina D), pero no fue así. Es probable que para aclarar este hallazgo fuera necesario un estudio multivariante más complejo, incluyendo todos los posibles factores genéticos y ambientales relacionados con el estatus de vitamina D, pero no fue posible por falta de datos complementarios sobre otras variables. De nuevo, la inseguridad de la información recogida por encuesta limita la validez y significado de este hallazgo.

Otro estudio que investigó la ingesta de vitamina D en 903 niños (7-11 años) de diez ciudades españolas, concluyó que la ingesta de vitamina D es inadecuada en este grupo de población dado que el consumo de los alimentos que son la principal fuente de vitamina D (leche, cereales, pescado y huevo) suele ser inferior a lo recomendado<sup>(158)</sup>.

Las recomendaciones actuales respecto al aporte de vitamina D en lactantes y niños indican un aporte de al menos 1 litro diario de leche fortificada, y en adolescentes un aporte dietético similar que asegure 400UI/día de vitamina D, aconsejando si no se alcanzan estas cantidades la suplementación farmacológica con 400 UI/día.<sup>(196, 197)</sup> En nuestro estudio los niños que no alcanzan esta recomendación tienen niveles de vitamina D superiores a los que ingieren más leche. Todos los niños entrevistados recibían algún producto lácteo diario (yogurt, queso), y sólo dos lactancia materna exclusiva. No constituyó un objetivo del estudio ahondar más en los aspectos nutricionales de los niños participantes.

#### Niveles de 25OHD e Índice de Masa Corporal-

Hay estudios que relacionan el IMC con el nivel de 25OHD, encontrando una relación inversa entre ambos<sup>(148, 184, 198)</sup> pero otros ofrecen resultados contradictorios<sup>(199-201)</sup> o no concluyentes<sup>(152)</sup> En la población general de Oslo (Noruega) el equipo de investigación de Lagunova, encuentra que 1 de cada 3 mujeres y 1 de cada 2 hombres con IMC  $\geq$  40 tiene deficiencia de 25OHD<sup>(202)</sup> Una hipótesis alternativa plantea la posibilidad de que sean los niveles bajos de 25OHD los que conduzcan a obesidad<sup>(203)</sup>, pero estudios que han evaluado los niveles de vitamina D en niños obesos sometidos a dieta durante un año, han constatado un aumento de éstos, lo que sugiere que los bajos niveles de vitamina D serían una

consecuencia de la obesidad y no una causa<sup>(204)</sup> En los niños asturianos de 6-13 años no se encontró relación significativa entre los niveles de 25OHD y el IMC. Este análisis no se efectuó en lactantes y preescolares dada la dificultad para el diagnóstico de obesidad en estos grupos de edad. Un estudio realizado por Roth y colaboradores concluyó que el riesgo de deficiencia en vitamina D podría ser más alto en niños mayores ya que la ingesta de ésta no se incrementa en suficiente proporción con el aumento de la masa corporal<sup>(114)</sup>

#### Niveles de 25OHD y PTH en niños con enfermedad crónica-

No constituyó un objetivo del estudio la evaluación del estatus de vitamina D en niños con patología crónica, pero ésta tampoco fue un motivo de exclusión. 20 niños (7% del total) tuvieron algún diagnóstico de enfermedad crónica (asma en 14 casos) y en ellos la media de los niveles de 25OHD y PTH no fue significativamente diferente a la del resto de niños, si bien dos niños con asma bronquial tuvieron niveles <20 ng/ml, pero con niveles séricos de PTH normales. Ninguno de los niños asmáticos utilizaba de forma crónica medicación. En una corte de 121 niños de 2-6 años de zona urbana, y con asma bronquial se encontraron niveles insuficientes de 25OHD sin correlación con el número de horas al aire libre.<sup>(205)</sup>

En resumen, en el presente estudio un 15,3% de niños de 0-13 años tuvieron niveles séricos de 25OHD  $\leq$  20 ng/ml, y un 2,1% < 10 ng/ml. Estas bajas concentraciones no se asociaron a valores elevados de PTH. Los lactantes fueron el grupo de edad con niveles más elevados de 25OHD en probable relación con la vitaminoprofilaxis que se lleva a cabo en la Comunidad. En los meses de verano las concentraciones de 25OHD fueron significativamente más altas, sin diferencia significativa en los valores de PTH. El sexo, el hábitat de residencia, y el IMC no

tuvieron relación con los niveles de 25OHD. Respecto a la influencia sobre el estatus de vitamina D de la exposición solar y de la ingesta dietética los resultados fueron de dudosa fiabilidad.

## 7. CONCLUSIONES

Acerca de la evaluación del estatus de vitamina D en población infantil asturiana, este estudio permite concluir:

1. Un 15 % de niños entre 0-13 años tienen concentraciones séricas de 25OHD iguales o inferiores al límite considerado por muchos autores como indicativo de deficiencia (20 ng/ml). Este porcentaje disminuye al 2 % si como umbral de deficiencia de vitamina D se considera una concentración de 25OHD < 10 ng/ml.
2. Una concentración sérica de 25OHD no se asocia obligadamente con manifestaciones clínicas aparentemente relacionadas ni con elevación de la PTH. No se ha podido demostrar una correlación inversa significativa entre los niveles circulantes de 25OHD y PTH.
3. Las concentraciones séricas de 25OHD son más altas en niños menores de 2 años, posiblemente por la administración de suplementos farmacológicos de vitamina D.
4. Los niveles circulantes de 25OHD no están influenciados por el sexo, por el índice de masa corporal ni por el lugar de residencia pero sí por la estación del año, siendo más altos en los meses de mayor irradiación solar.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Still GF. The History of Pediatrics. The progress of the Study of Children up to the end of the XVIIIth Century. London, United Kingdom: Oxford University press: Humphrey Milford; 1931.
2. Rajakumar K. Vitamin D, cod-liver oil, sunlight, and rickets: a historical perspective. *Pediatrics*. 2003;112(2):e132-5.
3. Hess AF. Rickets Including Osteomalacia and Tetany. Philadelphia 1929.
4. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2062-72.
5. Ruhrah J. Pediatrics of the past. New York: Paul B - Hoeber Inc; 1925.
6. Mellamby, T. The part played by an "accessory factor" in the production of experimental rickets. *J Physiol*. 1918;52:11-4.
7. McCollum EF, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. Studies on experimental rickets; and experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. 1922;53:11-4.
8. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009;19(2):73-8.
9. Raimondi S, Johansson H, Maisonneuve P, Gandini S. Review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk. *Carcinogenesis*. 2009;30(7):1170-80.
10. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.
11. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):491S-9S.

12. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, et al. Principios de Medicina interna. 17<sup>a</sup> ed. Mexico: McGraw-Hill Harrison; 2009. 11761-74 p.
13. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(3):353-73.
14. Ishizuka S, Norman AW. Metabolic pathways from 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> to 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-26,23-lactone. Stereo-retained and stereo-selective lactonization. *J Biol Chem.* 1987;262(15):7165-70.
15. Vieth R. The mechanisms of vitamin D toxicity. *Bone Miner.* 1990;11(3):267-72.
16. Shephard RM, Deluca HF. Plasma concentrations of vitamin D<sub>3</sub> and its metabolites in the rat as influenced by vitamin D<sub>3</sub> or 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> intakes. *Arch Biochem Biophys.* 1980;202(1):43-53.
17. Pettifor JM, Bikle DD, Cavaleros M, Zachen D, Kamdar MC, Ross FP. Serum levels of free 1,25-dihydroxyvitamin D in vitamin D toxicity. *Ann Intern Med.* 1995;122(7):511-3.
18. Christakos S, Gill R, Lee S, Li H. Molecular aspects of the calbindins. *J Nutr.* 1992;122(3 Suppl):678-82.
19. Christakos S, Gabrielides C, Rhoten WB. Vitamin D-dependent calcium binding proteins: chemistry, distribution, functional considerations, and molecular biology. *Endocr Rev.* 1989;10(1):3-26.
20. Feher JJ. Facilitated calcium diffusion by intestinal calcium-binding protein. *Am J Physiol.* 1983;244(3):C303-7.
21. Bronner F, Pansu D, Stein WD. An analysis of intestinal calcium transport across the rat intestine. *Am J Physiol.* 1986;250(5 Pt 1):G561-9.



22. Fleet JC, Schoch RD. Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2010;47(4):181-95.
23. Cui M, Zhao Y, Hance KW, Shao A, Wood RJ, Fleet JC. Effects of MAPK signaling on 1,25-dihydroxyvitamin D-mediated CYP24 gene expression in the enterocyte-like cell line, Caco-2. *J Cell Physiol.* 2009;219(1):132-42.
24. Song Y, Peng X, Porta A, Takanaga H, Peng JB, Hediger MA, et al. Calcium transporter 1 and epithelial calcium channel messenger ribonucleic acid are differentially regulated by 1,25 dihydroxyvitamin D3 in the intestine and kidney of mice. *Endocrinology.* 2003;144(9):3885-94.
25. Haussler MR, Haussler CA, Jurutka PW, Thompson PD, Hsieh JC, Remus LS, et al. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. *J Endocrinol.* 1997;154 Suppl:S57-73.
26. Bikle DD. The vitamin D receptor: a tumor suppressor in skin. *Discov Med.* 2011;11(56):7-17.
27. Trémezaygues L, Reichrath J. From the bench to emerging new clinical concepts: Our present understanding of the importance of the vitamin D endocrine system (VDES) for skin cancer. *Dermatoendocrinol.* 2011;3(1):11-7.
28. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 Suppl):1689S-96S.
29. Lowe LC, Guy M, Mansi JL, Peckitt C, Bliss J, Wilson RG, et al. Plasma 25-hydroxy vitamin D concentrations, vitamin D receptor genotype and breast cancer risk in a UK Caucasian population. *Eur J Cancer.* 2005;41(8):1164-9.

30. Townsend K, Banwell CM, Guy M, Colston KW, Mansi JL, Stewart PM, et al. Autocrine metabolism of vitamin D in normal and malignant breast tissue. *Clin Cancer Res.* 2005;11(9):3579-86.
31. McKay JD, McCullough ML, Ziegler RG, Kraft P, Saltzman BS, Riboli E, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and breast cancer risk: results from the National Cancer Institute Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(1):297-305.
32. Bordelon P, Ghetu MV, Langan RC. Recognition and management of vitamin D deficiency. *Am Fam Physician.* 2009;80(8):841-6.
33. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev.* 2005;10(2):94-111.
34. Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer.* 2002;94(6):1867-75.
35. Helzlsouer KJ, Committee VS. Overview of the Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol.* 2010;172(1):4-9.
36. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(5):820-5.
37. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002;110(2):229-38.
38. Spina C, Tangpricha V, Yao M, Zhou W, Wolfe MM, Maehr H, et al. Colon cancer and solar ultraviolet B radiation and prevention and treatment of colon cancer in mice with vitamin D and its Gemini analogs. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;97(1-2):111-20.

39. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(3):362-71.
40. Yan J, Feng J, Craddock N, Jones IR, Cook EH, Goldman D, et al. Vitamin D receptor variants in 192 patients with schizophrenia and other psychiatric diseases. *Neurosci Lett.* 2005;380(1-2):37-41.
41. Raghuwanshi A, Joshi SS, Christakos S. Vitamin D and multiple sclerosis. *J Cell Biochem.* 2008;105(2):338-43.
42. Gandini S, Raimondi S, Gnagnarella P, Doré JF, Maisonneuve P, Testori A. Vitamin D and skin cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2009;45(4):634-41.
43. Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Washington, DC: National Academy Press, 1997 [citado: 12 Abril 2012]. Disponible en: [http://fnic.nal.usda.gov/nal\\_display/index.php?info\\_center=4&tax\\_level=4&tax\\_subject=256&topic\\_id=1342&level3\\_id=5141](http://fnic.nal.usda.gov/nal_display/index.php?info_center=4&tax_level=4&tax_subject=256&topic_id=1342&level3_id=5141).
44. Ontario HQ. Clinical utility of vitamin d testing: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2010;10(2):1-93.
45. Shaw NJ, Mughal MZ. Vitamin D and child health: part 2 (extraskelatal and other aspects). *Arch Dis Child.* 2013;98(5):368-72.
46. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M, Society DaTCotLWPE. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics.* 2008;122(2):398-417.
47. Chen TC, Shao A, Heath H, Holick MF. An update on the vitamin D content of fortified milk from the United States and Canada. *N Engl J Med.* 1993;329(20):1507.

48. Holick MF, Shao Q, Liu WW, Chen TC. The vitamin D content of fortified milk and infant formula. *N Engl J Med.* 1992;326(18):1178-81.
49. Tanner JT, Smith J, Defibaugh P, Angyal G, Villalobos M, Bueno MP, et al. Survey of vitamin content of fortified milk. *J Assoc Off Anal Chem.* 1988;71(3):607-10.
50. Holick MF. Vitamin D and bone health. *J Nutr.* 1996;126(4 Suppl):1159S-64S.
51. Leerbeck E, Søndergaard H. The total content of vitamin D in human milk and cow's milk. *Br J Nutr.* 1980;44(1):7-12.
52. Gartner LM, Greer FR, Pediatrics SoBaCoNAAo. Prevention of rickets and vitamin D deficiency: new guidelines for vitamin D intake. *Pediatrics.* 2003;111(4 Pt 1):908-10.
53. Cabezuelo Huerta G, Vidal Micó S, Abeledo Gómez A, Frontera Izquierdo P. Niveles de 25-Hidroxivitamina D en lactantes. Relación con lactancia materna. *An Pediatr (Barc).* 2007;66(5):491-5.
54. Daaboul J, Sanderson S, Kristensen K, Kitson H. Vitamin D deficiency in pregnant and breast-feeding women and their infants. *J Perinatol.* 1997;17(1):10-4.
55. Haddad JG. Vitamin D--solar rays, the Milky Way, or both? *N Engl J Med.* 1992;326(18):1213-5.
56. Hollis BW, Wagner CL, Drezner MK, Binkley NC. Circulating vitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D in humans: An important tool to define adequate nutritional vitamin D status. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103(3-5):631-4.
57. Pettifor JM. Vitamin D and/or calcium deficiency rickets in infants and children: a concern for developing countries? *Indian Pediatr.* 2007;44(12):893-5.
58. Sedrani SH. Low 25-hydroxyvitamin D and normal serum calcium concentrations in Saudi Arabia: Riyadh region. *Ann Nutr Metab.* 1984;28(3):181-5.

59. Alpert PT, Shaikh U. The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine systems. *Biol Res Nurs*. 2007;9(2):117-29.
60. Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):558S-64S.
61. Lo CW, Paris PW, Holick MF. Indian and Pakistani immigrants have the same capacity as Caucasians to produce vitamin D in response to ultraviolet irradiation. *Am J Clin Nutr*. 1986;44(5):683-5.
62. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(1):18-28.
63. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med*. 2009;169(6):626-32.
64. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int*. 2005;16(7):713-6.
65. Hewison M, Zehnder D, Chakraverty R, Adams JS. Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1 alpha-hydroxylase. *Mol Cell Endocrinol*. 2004;215(1-2):31-8.
66. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2007(158):1-235.
67. Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants. *J Pediatr*. 1985;107(3):372-6.

68. Ho ML, Yen HC, Tsang RC, Specker BL, Chen XC, Nichols BL. Randomized study of sunshine exposure and serum 25-OHD in breast-fed infants in Beijing, China. *J Pediatr*. 1985;107(6):928-31.
69. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D: what dietetics practitioners need to know. *J Am Diet Assoc*. 2011;111(4):524-7.
70. Cranney A, Weiler HA, O'Donnell S, Puil L. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):513S-9S.
71. Delvin EE, Salle BL, Claris O, Putet G, Hascoet JM, Desnoulez L, et al. Oral vitamin A, E and D supplementation of pre-term newborns either breast-fed or formula-fed: a 3-month longitudinal study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(1):43-7.
72. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Valle HBD. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamina D 2011 [citado: 04 de Agosto 2011]. Disponible en: [http://www.nap.edu/catalog.php?record\\_id=13050](http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13050).
73. Lambert J, Agostoni C, Elmadfa I, Hulshof K, Krause E, Livingstone B, et al. Dietary intake and nutritional status of children and adolescents in Europe. *Br J Nutr*. 2004;92 Suppl 2:S147-211.
74. Serra-Majem L, Ribas-Barba L, Pérez-Rodrigo C, Bartrina JA. Nutrient adequacy in Spanish children and adolescents. *Br J Nutr*. 2006;96 Suppl 1:S49-57.
75. Aranceta J, Serra-Majem L, Pérez-Rodrigo C, Llopis J, Mataix J, Ribas L, et al. Vitamins in Spanish food patterns: the eVe Study. *Public Health Nutr*. 2001;4(6A):1317-23.

76. Ortega RM, Mena MC, Faci M, Santana JF, Serra-Majem L. Vitamin status in different groups of the Spanish population: a meta-analysis of national studies performed between 1990 and 1999. *Public Health Nutr.* 2001;4(6A):1325-9.
77. Wagner CL, Greer FR, Breastfeeding AAOPSo, Nutrition AAOPCo. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008;122(5):1142-52.
78. Mankin HJ. Rickets, osteomalacia, and renal osteodystrophy. Part II. *J Bone Joint Surg Am.* 1974;56(2):352-86.
79. Narchi H, El Jamil M, Kulaylat N. Symptomatic rickets in adolescence. *Arch Dis Child.* 2001;84(6):501-3.
80. Ladhani S, Srinivasan L, Buchanan C, Allgrove J. Presentation of vitamin D deficiency. *Arch Dis Child.* 2004;89(8):781-4.
81. Moncrieff MW, Lunt HR, Arthur LJ. Nutritional rickets at puberty. *Arch Dis Child.* 1973;48(3):221-4.
82. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001;22(4):477-501.
83. Mølgaard C, Michaelsen KF. Vitamin D and bone health in early life. *Proc Nutr Soc.* 2003;62(4):823-8.
84. Uysal S, Kalayci AG, Baysal K. Cardiac functions in children with vitamin D deficiency rickets. *Pediatr Cardiol.* 1999;20(4):283-6.
85. Hashemipour S, Larijani B, Adibi H, Sedaghat M, Pajouhi M, Bastan-Hagh MH, et al. The status of biochemical parameters in varying degrees of vitamin D deficiency. *J Bone Miner Metab.* 2006;24(3):213-8.

86. Greer FR. Defining vitamin D deficiency in children: beyond 25-OH vitamin D serum concentrations. *Pediatrics*. 2009;124(5):1471-3.
87. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, et al. Vitamin D in the Healthy European Paediatric Population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(6):692-701.
88. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr*. 2005;135(2):317-22.
89. Pettifor JM. Rickets and vitamin D deficiency in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34(3):537-53, vii.
90. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(6):531-7.
91. Gordon CM, Feldman HA, Sinclair L, Williams AL, Kleinman PK, Perez-Rossello J, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy infants and toddlers. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(6):505-12.
92. Rajakumar K, Fernstrom JD, Janosky JE, Greenspan SL. Vitamin D insufficiency in preadolescent African-American children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2005;44(8):683-92.
93. Alonso A, Rodríguez J, Carvajal I, Prieto MA, Rodríguez RM, Pérez AM, et al. Prophylactic vitamin D in healthy infants: assessing the need. *Metabolism*. 2011;60(12):1719-25.
94. Dawodu A, Agarwal M, Hossain M, Kochiyil J, Zayed R. Hypovitaminosis D and vitamin D deficiency in exclusively breast-feeding infants and their mothers in



summer: a justification for vitamin D supplementation of breast-feeding infants. *J Pediatr*. 2003;142(2):169-73.

95. Ziegler EE, Hollis BW, Nelson SE, Jeter JM. Vitamin D deficiency in breastfed infants in Iowa. *Pediatrics*. 2006;118(2):603-10.

96. Greer FR, Searcy JE, Levin RS, Steichen JJ, Steichen-Asche PS, Tsang RC. Bone mineral content and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in breast-fed infants with and without supplemental vitamin D: one-year follow-up. *J Pediatr*. 1982;100(6):919-22.

97. Greer FR, Marshall S. Bone mineral content, serum vitamin D metabolite concentrations, and ultraviolet B light exposure in infants fed human milk with and without vitamin D2 supplements. *J Pediatr*. 1989;114(2):204-12.

98. Park MJ, Namgung R, Kim DH, Tsang RC. Bone mineral content is not reduced despite low vitamin D status in breast milk-fed infants versus cow's milk based formula-fed infants. *J Pediatr*. 1998;132(4):641-5.

99. Zeghoud F, Vervel C, Guillozo H, Walrant-Debray O, Boutignon H, Garabédian M. Subclinical vitamin D deficiency in neonates: definition and response to vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(3):771-8.

100. Valcour A, Blocki F, Hawkins DM, Rao SD. Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):3989-95.

101. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int*. 2005;16(7):713-6.

102. Yetley EA, Brulé D, Cheney MC, Davis CD, Esslinger KA, Fischer PW, et al. Dietary reference intakes for vitamin D: justification for a review of the 1997 values. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(3):719-27.

103. Rovner AJ, O'Brien KO. Hypovitaminosis D among healthy children in the United States: a review of the current evidence. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008;162(6):513-9.
104. Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(5):717-26.
105. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 Suppl):1752S-8S.
106. Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 Suppl):1706S-9S.
107. Vieth R. Why the optimal requirement for Vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90(1-5):575-9.
108. Hanley DA, Davison KS. Vitamin D insufficiency in North America. *J Nutr.* 2005;135(2):332-7.
109. Rockell JE, Green TJ, Skeaff CM, Whiting SJ, Taylor RW, Williams SM, et al. Season and ethnicity are determinants of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in New Zealand children aged 5-14 y. *J Nutr.* 2005;135(11):2602-8.
110. Lapatsanis D, Moulas A, Cholevas V, Soukagos P, Papadopoulou ZL, Challa A. Vitamin D: a necessity for children and adolescents in Greece. *Calcif Tissue Int.* 2005;77(6):348-55.
111. Cabezuelo Huerta G, Abeledo Gómez A, Frontera Izquierdo P. [Vitamin D deficiency in a lactating mother and severe rickets in her child]. *An Pediatr (Barc).* 2005;63(6):561-2.

112. Gessner BD, Plotnik J, Muth PT. 25-hydroxyvitamin D levels among healthy children in Alaska. *J Pediatr*. 2003;143(4):434-7.
113. Thomson K, Thompson K, Morley R, Grover SR, Zacharin MR. Postnatal evaluation of vitamin D and bone health in women who were vitamin D-deficient in pregnancy, and in their infants. *Med J Aust*. 2004;181(9):486-8.
114. Roth DE, Martz P, Yeo R, Prosser C, Bell M, Jones AB. Are national vitamin D guidelines sufficient to maintain adequate blood levels in children? *Can J Public Health*. 2005;96(6):443-9.
115. Canadian Paediatric Society. Vitamin D supplementation: recommendations for Canadian mothers and infants. *Pediatr Child Health* 2007;12:583-98 [citado: 16 de Abril 2012]. Disponible en: <http://www.cps.ca/english/publications/Paediatrics> and ChildHealth/.
116. Unzueta GM. Determinaciones analíticas: calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, parathormona, vitamina D. En: Riancho MJA, González MJ. *Manual Práctico de Osteoporosis y Enfermedades del Metabolismo Mineral*. 4ª ed. Madrid: Oriente;2004. 59 - 64 p.
117. Pardes H. New York-Presbyterian and GE. *N Engl J Med*. 2005;352(5):515.
118. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr*. 2003;22(2):142-6.
119. Need AG. Bone resorption markers in vitamin D insufficiency. *Clin Chim Acta*. 2006;368(1-2):48-52.
120. Greer FR. 25-Hydroxyvitamin D: functional outcomes in infants and young children. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):529S-33S.

121. Pettifor JM. Vitamin D &/or calcium deficiency rickets in infants & children: a global perspective. *Indian J Med Res.* 2008;127(3):245-9.
122. DeLucia MC, Mitnick ME, Carpenter TO. Nutritional rickets with normal circulating 25-hydroxyvitamin D: a call for reexamining the role of dietary calcium intake in North American infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3539-45.
123. Cesur Y, Caksen H, Gündem A, Kirimi E, Odabaş D. Comparison of low and high dose of vitamin D treatment in nutritional vitamin D deficiency rickets. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003;16(8):1105-9.
124. Zeghoud F, Ben-Mekhbi H, Djeghri N, Garabédian M. Vitamin D prophylaxis during infancy: comparison of the long-term effects of three intermittent doses (15, 5, or 2.5 mg) on 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Am J Clin Nutr.* 1994;60(3):393-6.
125. Ozkan B, Hatun S, Bereket A. Vitamin D intoxication. *Turk J Pediatr.* 2012;54(2):93-8.
126. Barrueto F, Wang-Flores HH, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. Acute vitamin D intoxication in a child. *Pediatrics.* 2005;116(3):e453-6.
127. Dorman DC. Toxicology of selected pesticides, drugs, and chemicals. Anticoagulant, cholecalciferol, and bromethalin-based rodenticides. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1990;20(2):339-52.
128. Office of Dietary Supplements, National Institutes of Health. Dietary supplement fact sheet: vitamin D. 2011 [citado: 5 de Abril 2012]. Disponible en: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/vitamind.asp>.
129. Brancaccio D TC, Gallieni M, Panichi V. *Inflammation, CRP, calcium overload and a high calcium-phosphate product: a "liaison dangereuse."* *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:201-203 [Citado: 04 de Abril 2012]. Disponible en:

[http://ndt.oxfordjournals.org/content/17/2/201.full?ijkey=be9cf44e38f4cf8d20b1cd06735dfe63648b086e&keytype2=tf\\_ipsecsha](http://ndt.oxfordjournals.org/content/17/2/201.full?ijkey=be9cf44e38f4cf8d20b1cd06735dfe63648b086e&keytype2=tf_ipsecsha).

130. Holick MF. The role of vitamin D for bone health and fracture prevention. *Curr Osteoporos Rep*. 2006;4(3):96-102.
131. Morris HA. Vitamin D: a hormone for all seasons--how much is enough? *Clin Biochem Rev*. 2005;26(1):21-32.
132. Heaney RP. The Vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97(1-2):13-9.
133. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(1):204-10.
134. Okonofua F, Menon RK, Houlder S, Thomas M, Robinson D, O'Brien S, et al. Parathyroid hormone and neonatal calcium homeostasis: evidence for secondary hyperparathyroidism in the Asian neonate. *Metabolism*. 1986;35(9):803-6.
135. Bouglé D, Sabatier JP, Bureau F, Laroche D, Brouard J, Guillois B, et al. Relationship between bone mineralization and aluminium in the healthy infant. *Eur J Clin Nutr*. 1998;52(6):431-5.
136. Namgung R, Tsang RC, Lee C, Han DG, Ho ML, Sierra RI. Low total body bone mineral content and high bone resorption in Korean winter-born versus summer-born newborn infants. *J Pediatr*. 1998;132(3 Pt 1):421-5.
137. Akcakus M, Koklu E, Budak N, Kula M, Kurtoglu S, Koklu S. The relationship between birthweight, 25-hydroxyvitamin D concentrations and bone mineral status in neonates. *Ann Trop Paediatr*. 2006;26(4):267-75.

138. Buisson AM, Kawchak DA, Schall J, Ohene-Frempong K, Stallings VA, Zemel BS. Low vitamin D status in children with sickle cell disease. *J Pediatr*. 2004;145(5):622-7.
139. Winzenberg TM, Powell S, Shaw KA, Jones G. Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(10):CD006944.
140. Sentongo TA, Semaao EJ, Stettler N, Piccoli DA, Stallings VA, Zemel BS. Vitamin D status in children, adolescents, and young adults with Crohn disease. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(5):1077-81.
141. Grey V, Lands L, Pall H, Drury D. Monitoring of 25-OH vitamin D levels in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30(3):314-9.
142. Feranchak AP, Sontag MK, Wagener JS, Hammond KB, Accurso FJ, Sokol RJ. Prospective, long-term study of fat-soluble vitamin status in children with cystic fibrosis identified by newborn screen. *J Pediatr*. 1999;135(5):601-10.
143. Greenway A, Zacharin M. Vitamin D status of chronically ill or disabled children in Victoria. *J Paediatr Child Health*. 2003;39(7):543-7.
144. Choudhary A, Chou J, Heller G, Sklar C. Prevalence of vitamin D insufficiency in survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(7):1237-9.
145. Rippel C, South M, Butt WW, Shekerdemian LS. Vitamin D status in critically ill children. *Intensive Care Med*. 2012;38(12):2055-62.
146. Lebrun JB, Moffatt ME, Mundy RJ, Sangster RK, Postl BD, Dooley JP, et al. Vitamin D deficiency in a Manitoba community. *Can J Public Health*. 1993;84(6):394-6.
147. Cheng S, Tylavsky F, Kröger H, Kärkkäinen M, Lyytikäinen A, Koistinen A, et al. Association of low 25-hydroxyvitamin D concentrations with elevated parathyroid

hormone concentrations and low cortical bone density in early pubertal and prepubertal Finnish girls. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(3):485-92.

148. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics.* 2009;124(3):e362-70.

149. Willis CM, Laing EM, Hall DB, Hausman DB, Lewis RD. A prospective analysis of plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations in white and black prepubertal females in the southeastern United States. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(1):124-30.

150. Dong Y, Pollock N, Stallmann-Jorgensen IS, Gutin B, Lan L, Chen TC, et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels in adolescents: race, season, adiposity, physical activity, and fitness. *Pediatrics.* 2010;125(6):1104-11.

151. Sullivan SS, Rosen CJ, Halteman WA, Chen TC, Holick MF. Adolescent girls in Maine are at risk for vitamin D insufficiency. *J Am Diet Assoc.* 2005;105(6):971-4.

152. Rajakumar K, Fernstrom JD, Holick MF, Janosky JE, Greenspan SL. Vitamin D status and response to Vitamin D(3) in obese vs. non-obese African American children. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(1):90-5.

153. Bordelon P, Ghetu MV, Langan RC. Recognition and management of vitamin D deficiency. *Am Fam Physician.* 2009;80(8):841-6.

154. Glade MJ. Vitamin D: health panacea or false prophet? *Nutrition.* 2013;29(1):37-41.

155. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, Ferrández A, López-Siguero JP, Sánchez E, et al. Spanish growth studies 2008. New anthropometric standards. *Endocrinol Nutr.* 2008;55(10):484-506.

156. Ramírez-Prada D, de la Torre MJ, Llórente-Cantarero FJ, Pérez-Navero JL, Gil-Campos M. [Evaluation of solar exposure, intake and physical activity in relation

with vitamin D serum status in Spanish prepubertal girls]. *Nutr Hosp.* 2012;27(6):1993-8.

157. Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, López-Sobaler AM, Ortega RM. Vitamin D status in a group of Spanish schoolchildren. *Minerva Pediatr.* 2011;63(1):11-8.

158. Ortega Anta RM, González-Rodríguez LG, Jiménez Ortega AI, Estaire Gómez P, Rodríguez-Rodríguez E, Perea Sánchez JM, et al. [Insufficient intake of vitamin D in spanish schoolchildren: determinants of the problem and basis for its improvement]. *Nutr Hosp.* 2012;27(5):1437-43.

159. Stoian CA, Lyon M, Cox RG, Stephure DK, Mah JK. Vitamin D concentrations among healthy children in Calgary, Alberta. *Paediatr Child Health.* 2011;16(2):82-6.

160. Sancho A, J. M, Riesco M, J, Jiménez AC, Sáncnez, de Cos E, C, Montero C, J, et al. Atlas de Radiación Solar en España, utilizando datos del SAF de clima de EUMETSAT. 2012 [Citado: Mayo 12 2013]. Disponible en: [www.aemet.es/documentos/es/servicios climáticos/datos climatológicos/atlas\\_radiación\\_solar/atlas\\_de\\_radiación\\_24042012.pdf](http://www.aemet.es/documentos/es/servicios_climáticos/datos_climatológicos/atlas_radiación_solar/atlas_de_radiación_24042012.pdf).

161. Webb AR, Engelsen O. Ultraviolet exposure scenarios: risks of erythema from recommendations on cutaneous vitamin D synthesis. *Adv Exp Med Biol.* 2008;624:72-85.

162. Battault S, Whiting SJ, Peltier SL, Sadrin S, Gerber G, Maixent JM. Vitamin D metabolism, functions and needs: from science to health claims. *Eur J Nutr.* 2013;52(2):429-41.

163. Martínez SV, Moreno V, J.M, Dalmau SJ. Recomendaciones de ingesta de calcio y vitamina D: Posicionamiento del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. *An.Pediatr*2012. p. 57e1-e8.



164. Pearce SH, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ*. 2010;340:b5664.
165. Consensus Vitamin D position statement. The British Association of Dermatologists, Cancer Research UK, Diabetes UK, the Multiple Sclerosis Society, the National Heart Forum, the National Osteoporosis Society and the Primary Care Dermatology 2010 [Citado: 12 Julio 2013]. Disponible en: [http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/prod\\_consump/groups/cr\\_common/@nre/@sun/documents/generalcontent/cr\\_052628.pdf](http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/prod_consump/groups/cr_common/@nre/@sun/documents/generalcontent/cr_052628.pdf).
166. Langlois K, Greene-Finestone L, Little J, Hidiroglou N, Whiting S. Vitamin D status of Canadians as measured in the 2007 to 2009 Canadian Health Measures Survey. *Health Rep*. 2010;21(1):47-55.
167. Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? *Pediatrics*. 2009;124(5):1404-10.
168. Das G, Crocombe S, McGrath M, Berry JL, Mughal MZ. Hypovitaminosis D among healthy adolescent girls attending an inner city school. *Arch Dis Child*. 2006;91(7):569-72.
169. Akman AO, Tumer L, Hasanoglu A, Ilhan M, Caycı B. Frequency of vitamin D insufficiency in healthy children between 1 and 16 years of age in Turkey. *Pediatr Int*. 2011;53(6):968-73.
170. Andersen R, Mølgaard C, Skovgaard LT, Brot C, Cashman KD, Chabros E, et al. Teenage girls and elderly women living in northern Europe have low winter vitamin D status. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59(4):533-41.

171. Andersen R, Mølgaard C, Skovgaard LT, Brot C, Cashman KD, Jakobsen J, et al. Pakistani immigrant children and adults in Denmark have severely low vitamin D status. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62(5):625-34.
172. Ginty F, Cavadini C, Michaud PA, Burckhardt P, Baumgartner M, Mishra GD, et al. Effects of usual nutrient intake and vitamin D status on markers of bone turnover in Swiss adolescents. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58(9):1257-65.
173. Grindulis H, Scott PH, Belton NR, Wharton BA. Combined deficiency of iron and vitamin D in Asian toddlers. *Arch Dis Child.* 1986;61(9):843-8.
174. Guillemant J, Le HT, Maria A, Allemandou A, Pérès G, Guillemant S. Wintertime vitamin D deficiency in male adolescents: effect on parathyroid function and response to vitamin D3 supplements. *Osteoporos Int.* 2001;12(10):875-9.
175. Lawson M, Thomas M. Vitamin D concentrations in Asian children aged 2 years living in England: population survey. *BMJ.* 1999;318(7175):28.
176. Lehtonen-Veromaa MK, Möttönen TT, Nuotio IO, Irjala KM, Leino AE, Viikari JS. Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(6):1446-53.
177. Lippi G, Montagnana M, Targher G. Vitamin D deficiency among Italian children. *CMAJ.* 2007;177(12):1529-30; author reply 30.
178. Østergård M, Arnberg K, Michaelsen KF, Madsen AL, Krarup H, Trolle E, et al. Vitamin D status in infants: relation to nutrition and season. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(5):657-60.
179. Stellinga-Boelen AA, Wieggersma PA, Storm H, Bijleveld CM, Verkade HJ. Vitamin D levels in children of asylum seekers in The Netherlands in relation to season and dietary intake. *Eur J Pediatr.* 2007;166(3):201-6.

180. Absoud M, Cummins C, Lim MJ, Wassmer E, Shaw N. Prevalence and predictors of vitamin D insufficiency in children: a Great Britain population based study. *PLoS One*. 2011;6(7):e22179.
181. Ford JA, Colhoun EM, McIntosh WB, Dunnigan MG. Rickets and osteomalacia in the Glasgow Pakistani community, 1961-71. *Br Med J*. 1972;2(5815):677-80.
182. Heaney RP. Lessons for nutritional science from vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(5):825-6.
183. Sattar N, Welsh P, Panarelli M, Forouhi NG. Increasing requests for vitamin D measurement: costly, confusing, and without credibility. *Lancet*. 2012;379(9811):95-6.
184. Mark S, Gray-Donald K, Delvin EE, O'Loughlin J, Paradis G, Levy E, et al. Low vitamin D status in a representative sample of youth from Québec, Canada. *Clin Chem*. 2008;54(8):1283-9.
185. Cabot DA, Martínez-Baylach J, Trabazo d, Castillo. M, Voss M, Díez MR. Raquitismo carencial: formas de presentación diferentes para una misma entidad fisiopatogénica emergente. 2012;70(5):121-5 [Citado: 20 Mayo 2013] Disponible en: [http://www.actapediatrica.com/index.php/secciones/notas-clinicas/item/download/974\\_2e52e5e650bb191b561565dd130fd1e7](http://www.actapediatrica.com/index.php/secciones/notas-clinicas/item/download/974_2e52e5e650bb191b561565dd130fd1e7).
186. Ojeda L, Ros MA, Tomás C, Alcón JJ, Ardit J. [Nutritional rickets in a 5 month-old child. A rare disease in Spain]. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72(3):225-7.
187. Yeste D, Carrascosa A. [Nutritional rickets in childhood: analysis of 62 cases]. *Med Clin (Barc)*. 2003;121(1):23-7.
188. Ward LM, Gaboury I, Ladhani M, Zlotkin S. Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada. *CMAJ*. 2007;177(2):161-6.

189. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem.* 2003;88(2):296-307.
190. Lim HW, Carucci JA, Spencer JM, Rigel DS. Commentary: A responsible approach to maintaining adequate serum vitamin D levels. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(4):594-5.
191. American Academy of Dermatology; AAD Association. Vitamin D and UV exposure. 2007 [Citado: Mayo 4 2013]. Disponible en : [www.aad.org/members/media/doc/Vitamin%20D%20and%20UV%20Exposure%202007%20-%20FINAL.doc](http://www.aad.org/members/media/doc/Vitamin%20D%20and%20UV%20Exposure%202007%20-%20FINAL.doc).
192. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on 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(2):373-8.
193. Al-Othman A, Al-Musharaf S, Al-Daghri NM, Krishnaswamy S, Yusuf DS, Alkharfy KM, et al. Effect of physical activity and sun exposure on vitamin D status of Saudi children and adolescents. *BMC Pediatr.* 2012;12:92.
194. Houghton LA, Gray AR, Szymlek-Gay EA, Heath AL, Ferguson EL. Vitamin D-fortified milk achieves the targeted serum 25-hydroxyvitamin D concentration without affecting that of parathyroid hormone in New Zealand toddlers. *J Nutr.* 2011;141(10):1840-6.
195. El Hayek J, Egeland G, Weiler H. Vitamin D status of Inuit preschoolers reflects season and vitamin D intake. *J Nutr.* 2010;140(10):1839-45.
196. Casey CF, Slawson DC, Neal LR. Vitamin D supplementation in infants, children, and adolescents. *Am Fam Physician.* 2010;81(6):745-8.

197. Greer FR. Issues in establishing vitamin D recommendations for infants and children. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 Suppl):1759S-62S.
198. Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism.* 2008;57(2):183-91.
199. Salo A, Logomarsino JV. Relationship of vitamin D status and cardiometabolic risk factors in children and adolescents. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2011;9(1):456-62.
200. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, Freedman RJ, Semega-Janneh M, Reynolds J, et al. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1196-9.
201. Lenders CM, Feldman HA, Von Scheven E, Merewood A, Sweeney C, Wilson DM, et al. Relation of body fat indexes to vitamin D status and deficiency among obese adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(3):459-67.
202. Lagunova Z, Porojnicu AC, Lindberg F, Hexeberg S, Moan J. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. *Anticancer Res.* 2009;29(9):3713-20.
203. Foss YJ. Vitamin D deficiency is the cause of common obesity. *Med Hypotheses.* 2009;72(3):314-21.
204. Reinehr T, de Sousa G, Alexy U, Kersting M, Andler W. Vitamin D status and parathyroid hormone in obese children before and after weight loss. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(2):225-32.
205. Bose S, Breyse PN, McCormack MC, Hansel NN, Rusher RR, Matsui E, et al. Outdoor exposure and vitamin D levels in urban children with asthma. *Nutr J.* 2013;12(1):81.

**9. Anexo:**

**ANEXO I**

**PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS**

Nº: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

**1- DATOS PERSONALES:**

Nombre y Apellido: \_\_\_\_\_

Nombre de padre o madre: \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento: \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_

**2- DATOS DEMOGRAFICOS:**

Edad: \_\_\_\_\_

Raza/Etnia de Padre y madre:

- |                        |                          |
|------------------------|--------------------------|
| 1- Europea Hispana ( ) | 2- Europea del este ( )  |
| 3- Asiática ( )        | 4- Hispana americana ( ) |
| 5- Europea ( )         | 6- Africano ( )          |
| 7- Otros ( )           |                          |

Población de Residencia: 1- Rural ( ) 2- Urbana ( )

**3- ANTECEDENTES PERSONALES DE LA MADRE: (Hasta 12 meses).**

Antecedente de enfermedades: 1 - Si \_\_\_\_\_ 2- No. \_\_\_\_\_

Describir:

---

Enfermedades durante el embarazo: 1- Si \_\_\_\_\_ 2- No. \_\_\_\_\_

Describir: \_\_\_\_\_

Medicamentos durante el embarazo: 1- Si \_\_\_\_\_ 2- No. \_\_\_\_\_

Describir:

---

Vitaminas durante el embarazo: 1- Si \_\_\_\_\_ 2- No. \_\_\_\_\_

Describir: \_\_\_\_\_

#### **4- ANTECEDENTES PERINATALES:**

Semanas de Gestación: \_\_\_\_\_

Tipo de parto:

1-Natural ( ) 2- Instrumental ( ) 3- Cesárea ( )

Somatometria neonatal: Peso: \_\_\_\_\_ Longitud: \_\_\_\_\_

Perímetro Cefálico: \_\_\_\_\_

#### **5- DATOS ACTUALES DEL NIÑO:**

Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_

##### **5. 1 ALIMENTACIÓN**

**Menores de 2 años:**

Tipo de Lactancia: 1- Lactancia Materna ( ) 2- Formula artificial ( ) 3 – Leche entera ( ) 4- Leche Desnatada ( ) 5- Leche semidesnatada ( )

Cantidad por día: \_\_\_\_\_

Marca: \_\_\_\_\_

\*Si el niño toma lactancia materna, preguntar si la madre toma vitaminas actualmente.

Describir: \_\_\_\_\_

¿Ingiere el niño cereal? 1- SI ( ) 2- No ( )

Cantidad (Cucharas o cacitos) \_\_\_\_\_/Día.

Marca del cereal: \_\_\_\_\_

¿Otros Alimentos?

Yogurt: \_\_\_\_/ día, Pescado: \_\_\_\_\_/semana,

Huevo: \_\_\_\_\_/Semana.

**Mayores de 2 años:**

¿Ingiere Leche? 1- Si ( ) 2- No ( )

Cantidad: \_\_\_\_\_/ Día, Marca: \_\_\_\_\_

¿Otros lácteos?



Yogurt: \_\_\_\_\_ / Día; Petit: \_\_\_\_\_ / Día; Queso: \_\_\_\_\_ /Semana,

Margarina: \_\_\_\_\_ / Semana.

¿Otros Alimentos?

Pescado: 1- Blanco ( ) 2- Azul ( ) 3- Ambos ( )

Frecuencia por semana: \_\_\_\_\_

Huevo: 1- Si ( ) 2- No ( ) Numero por semana. \_\_\_\_\_

¿Vegetarianos? 1- Si: ( ) 2- No ( )

¿Consumo de harinas integrales: Pan integral, Cereales integrales, Galletas integrales?

1- Si ( ) 2- No ( )

## **5.2: ENFERMEDADES DEL NIÑO:**

**CRONICAS:** (Enfermedades relacionadas al aparato digestivo Ej: Celiaca, Enfermedad inflamatoria intestinal, Intestino Cortos, Fibrosis quística de páncreas, Enfermedades Renales, Enfermedades Endocrinológicas)

Describir:

---

### **AGUDAS:**

Describir: \_\_\_\_\_

FARMACOS: ¿Actualmente utiliza el niño algún fármaco? Corticoides, Antiepilépticos.

Describir: \_\_\_\_\_

### **5.3: VITMINAS:**

#### **Menores de 2 años:**

¿Profilaxis de Vitamina D? (Preparado comercial, dosis, tiempo de tratamiento)

Describir:

\_\_\_\_\_

Otras Vitaminas:

Describir:

\_\_\_\_\_

#### **Mayores de 2 años:**

¿Toma actualmente o recientemente vitamina?

Describir:

\_\_\_\_\_

### **6- EXPOSICIÓN SOLAR:**

¿Cuántas horas al día pasa el niño en la calle?

\_\_\_\_\_

¿Usa protectores solares? ¿Los usa diariamente, o solo cuando van a la playa o a la montaña?

\_\_\_\_\_

## ANEXO II

### HOJA INFORMATIVA

**“Evaluación del status de vitamina D en población infantil asturiana de 0-13 años”.**

Oviedo, 2009

Estimados padres:

El motivo de la presente carta es invitarles a participar en un estudio de investigación que se está desarrollando en Asturias y cuyo objetivo es evaluar los niveles de vitamina D, en la población infantil asturiana.

La fuente principal de vitamina D para el ser humano es la producción en el propio organismo a partir de la acción de la luz ultravioleta sobre sus precursores en la piel; también procede de alimentos que de forma natural la contienen o que han sido suplementados con ella, y en algunos casos por el aporte de preparados vitamínicos.

La función principal de la vitamina D es el mantenimiento del metabolismo del calcio y el fósforo (salud ósea), pero en los últimos años se ha relacionado también su deficiencia con la aparición de determinadas enfermedades en la vida adulta (diabetes, algunos tipos de cáncer, enfermedades inmunológicas). Por ello es de especial interés conocer los niveles de vitamina D en la población infantil en nuestro medio.

El objetivo de este estudio es conocer si la población pediátrica asturiana presenta unos niveles sanguíneos adecuados de vitamina D. Para ello es preciso una muestra de sangre de 15cc, con la cual realizaremos la determinación de su metabolito activo

(25-OHD) y de la hormona paratiroidea (PTH), relacionada bioquímicamente con éste.

Dado que a su hijo(a) se le va a efectuar una extracción de sangre por su problema actual, solicitamos su autorización para obtener 15cc de sangre para este fin. Esto no va a implicar ninguna técnica ni molestia adicional para su hijo. Esta muestra de sangre no será utilizada para ningún otro fin.

Así mismo en el plazo de unos días recibirá una llamada de teléfono para la recogida de algunos datos de interés relacionados con el tema, por medio de una breve entrevista telefónica para la cual también solicitamos su autorización.

Agradeciendo su colaboración reciban un cordial saludo.

## ANEXO III

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo D. \_\_\_\_\_

Padre/Madre de: \_\_\_\_\_

Por el presente documento, autorizo la participación de mi hijo en el estudio **“Evaluación del status de vitamina D en la población infantil asturiana de 0-13 años”**.

Previamente he sido informado de los objetivos del mismo, y he recibido información respecto al uso de la muestra de sangre obtenida, que únicamente será utilizada para este fin. Comprendo que la participación en el estudio es voluntaria.

La confidencialidad de los datos obtenidos para la investigación será mantenida en todo momento y bajo ningún concepto la identidad de las personas estudiadas será divulgada, aun en caso de la publicación de los resultados del estudio. Los datos del proyecto serán tratados con absoluto respeto a la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre).

Fdo.: Médico colaborador

Fdo.:Padre/Madre/Tutor

Fecha: \_\_\_\_\_

## Anexo IV

**Tabla de base de datos de participantes del estudio**

Nº	Sexo	Edad	Domicilio	Raza/Etnia	IMC	Obesidad/ sobrepeso/ peso- normal	PTH (15- 65)	25OHD ( 10-68)	Leche ml/día	Verano/Invierno
1	2	11	2	1	15,6157049	1	15	98,0	1	7
2	2	4	2	1	16,1868424	1	23	36,2	2	7
3	2	5	2	1	17,8359096	1	35	60,2	1	7
4	2	0,3	1	1	16,0199359	1	50	58,4	1	7
5	1	3	2	1	15,8442734	1	24	51	1	8
6	1	2	2	1	16,1868424	1	25	25,2	2	11
7	2	0,3	2	1	14,9633488	1	32	53,1	1	12
8	2	1,6	2	1	20,2461506	1	25	22,3	2	12
9	2	6	2	1	15,1935526	1	16	54,8	1	10
10	1	2	1	1	16,9094693	1	35	27,5	1	4
11	2	2	2	1	17,5770687	1	14	34,6	1	7
12	2	6	2	1	16,6666667	1	15	41	1	8
13	2	5	2	1	16	1	24	28	2	8
14	1	3	2	1	15,2249135	1	14	23,3	2	10
15	1	4	2	1	14	1	29	6,7	2	11
16	1	13	2	5	17,2222222	1	22	45,6	1	12
17	1	10	2	1	18,0802104	1	18	28,3	1	1
18	1	3	2	1	15,9143519	1	38	48,1	1	12
19	2	2	2	5	15,8559527	1	70	26,2	1	2
20	2	13	2	1	17,169615	1	38	53,6	1	2
21	2	3	2	1	20,0498802	1	24	19,5	2	2
22	2	0,3	2	4	15,7871972	1	39	24,3	1	2
23	2	2	2	1	16,8	1	24,5	12	2	2
24	1	0,2	2	2	19,53125	2	48	51,5	1	7

Nº	Sexo	Edad	Domicilio	Raza/Etnia	IMC	Obesidad/ sobrepeso/ peso- normal	PTH (15-65)	25OHD ( 10-68)	Leche ml/día	Verano/Invierno
25	1	4	2	1	18,43044	2	46	38,1	1	8
26	1	1,4	2	1	18	2	11	21,9	2	12
27	2	1,1	2	1	20,3703704	3	41	36,4	2	12
28	2	3	1	1	15,6157049	1	28	35,9	2	7
29	2	0,3	2	1	13,6455042	1	20	56,9	2	7
30	2	1	2	1	17,2335601	1	17	44,3	2	7
31	2	9	2	1	16,6204986	1	22	47,8	2	7
32	2	3	2	1	15,3591682	1	43	38,5	2	7
33	1	2,11	2	1	14,8760331	1	13	43	2	7
34	1	4	2	1	16,6089965	1	24	41	2	7
35	2	3	2	1	17,92	1	18	36,1	2	7
36	1	4	2	1	16,646849	1	15	43,6	2	7
37	1	5	1	1	14,8760331	1	27	58,6	2	7
38	2	2	2	1	17,3484295	1	53	43,9	1	8
39	2	2	2	1	17,558299	1	15	56,6	2	8
40	2	9	2	1	14,9659864	1	27	39,5	2	9
41	2	2,9	2	1	17,4380243	1	8	41,8	2	9
42	1	3	2	1	14,4044321	1	23	45,7	2	10
43	1	9	2	1	17,2839506	1	25	34,4	2	10
44	2	5	2	1	15,8163265	1	18	43,4	2	10
45	2	5	2	1	15,4195011	1	16	51,4	2	10
46	1	3	2	1	16,3265306	1	25	30	2	10
47	2	2	2	1	18,4676366	1	45	22,3	2	12
48	1	12	1	1	18,3654729	1	41	22,4	2	1
49	1	2	2	1	15	1	8	29,2	2	12

Nº	Sexo	Edad	Domicilio	Raza/Etnia	IMC	Obesidad/ sobrepeso/ peso- normal	PTH (15-65)	25OHD ( 10-68)	Leche ml/día	Verano/Invierno
50	1	5	2	1	21,6441207	1	21	21,7	2	1
51	2	3	2	1	15,6184923	1	31	24,8	2	2
52	2	8	1	1	15,3407846	1	21	19,5	2	3
53	2	7	2	1	18,877551	1	26	28	2	3
54	2	3	2	1	19,3877551	1	29	15,8	2	3
55	2	0,11	2	1	18,3784919	1	46	20,7	2	3
56	2	6	1	1	14,4044321	1	47	34,9	2	3
57	2	6	2	4	22,7731864	1	29	21,6	2	3
58	2	2,9	2	1	17,1745152	1	22	24,6	2	4
59	2	13	2	1	14,8896293	1	33	16,9	2	4
60	2	10	1	1	18,7327824	1	36	20,6	2	4
61	1	11	1	1	18,906901	1	46	29,4	2	5
62	2	2,4	2	1	16,0493827	1	9	27,4	2	5
63	2	6	1	1	14,8148148	1	19	68,4	2	4
64	2	3	2	1	14,9584488	1	9	30,9	2	6
65	1	11	2	1	15,9722222	1	53	26	2	6
66	1	1	2	1	13,8888889	1	29	29,3	2	5
67	2	1,3	2	5	16,3265306	1	13	36,1	2	5
68	2	3	2	1	17,92	1	21	25,8	2	7
69	2	3	2	1	15,6988264	1	14	100	1	7
70	2	8	1	1	14,2222222	1	50	24,2	0	7
71	2	3	2	1	17,92	1	34	27	2	8
72	2	5	2	1	17,8571429	1	20	37	2	8
73	1	9	2	1	20,8116545	1	42	28	2	8
74	1	8	2	1	18,7304891	1	26	37	2	8
75	2	2	1	1	16,5680473	1	17	41	2	8



Nº	Sexo	Edad	Domicilio	Raza/Etnia	IMC	Obesidad/ sobrepeso/ peso- normal	PTH (15-65)	25OHD ( 10-68)	Leche ml/día	Verano/Invierno
76	1	4	2	1	21,2874265	1	32	34	2	9
77	1	8	2	1	17,7221172	1	26	26	2	9
78	2	3	1	1	16	1	22	31	2	10
79	2	13	2	1	19,0249703	1	42	24	2	8
80	2	2	2	1	16,6437098	1	37	26,1	2	9
81	1	0,4	1	4	17,7777778	1	41	19,1	1	10
82	1	3	2	1	15,3846154	1	16	38	2	10
83	1	2,6	2	1	15	1	21	21,4	2	11
84	2	10	2	1	16,4609053	1	39	34,7	2	11
85	2	11	1	1	16,0697888	1	25	23,5	2	11
86	1	6	2	1	16,1451247	1	41	21,9	2	11
87	2	9	2	1	16,9306703	1	27	18,7	2	11
88	1	2,4	2	1	15,9674844	1	51	34,2	1	11
89	2	13	2	1	17,5770687	1	27	49,2	2	11
90	2	3,1	1	1	14,6484375	1	19	21,8	2	11
91	1	2	2	1	15,7	1	42	33	2	11
92	1	2	2	1	14,785506	1	14	30,5	2	11
93	1	8	2	1	15,7335069	1	10	31,7	2	11
94	1	3	2	5	14,81	1	22	19,7	2	11
95	1	1,1	1	1	14,5329634	1	15	39,4	2	12
96	1	2,6	2	4	21,3333333	1	37	12,4	2	12
97	1	4	1	5	16,066482	1	20	27,8	2	12
98	2	6	2	1	15,625	1	19	48,3	1	12
99	1	3,11	2	1	17,3469388	1	15	40,7	1	12
100	1	4,6	2	1	20	1	43	25,5	2	12
101	1	4	2	1	19,3877551	1	25	18,1	2	12

Nº	Sexo	Edad	Domicilio	Raza/Etnia	IMC	Obesidad/ sobrepeso/ peso- normal	PTH (15-65)	25OHD ( 10-68)	Leche ml/día	Verano/Invierno
102	1	7	1	1	16,5289256	1	30	31,8	2	12
103	2	3	1	1	17,2839506	1	23	23,9	2	12
104	2	10	2	1	18,8605619	1	36	27,4	2	12
105	1	9	1	1	16	1	21	28,4	2	12
106	2	4	1	1	16,1249685	1	30	28,6	2	12
107	1	1,6	2	1	17,2839506	1	24	47,6	2	12
108	2	2,6	1	5	15,7024793	1	14	11,2	2	1
109	2	1,6	2	2	15,0903499	1	25	24,1	2	1
110	2	11	2	1	14,283241	1	34	43,7	2	1
111	1	8	2	1	18,2615047	1	24	33,4	1	1
112	2	0,3	1	1	14,5833333	1	24	26,7	2	1
113	1	1	1	1	18,3654729	1	7	47,4	1	1
114	2	7	1	1	18,0937943	1	23	23,2	2	1
115	1	1	1	1	17	1	34	20,6	2	1
116	1	5	1	1	16,2760417	1	19	31,3	2	1
117	1	4	1	5	15,9722222	1	19	14	2	12
118	1	1,4	2	1	15,8442734	1	17	46,6	2	12
119	2	2	2	1	15,7024793	1	12	26,2	2	12
120	1	2	1	1	16,5289256	1	31	31,3	2	12
121	2	2	2	1	16,3265306	1	14	19	2	12
122	1	5	2	1	16,6204986	1	30	35,1	1	12
123	2	8	2	1	16,3265306	1	36	32	1	1
124	2	12	2	1	14,2857143	1	27	11,3	2	3
125	2	7	2	1	15,1909722	1	15	7,7	2	3
126	2	11	1	1	17,0918367	1	34	19,4	2	2
127	2	4	2	1	15,1466837	1	33	10,4	2	2

Nº	Sexo	Edad	Domicilio	Raza/Etnia	IMC	Obesidad/ sobrepeso/ peso- normal	PTH (15-65)	25OHD ( 10-68)	Leche ml/día	Verano/Invierno
128	2	2,6	2	1	16,7800454	1	32	36,1	1	1
129	2	9	2	1	14,0495868	1	18	23,8	2	2
130	2	2	2	1	14,768431	1	9	32,8	2	2
131	2	10	2	1	15,5124654	1	29	15,4	2	2
132	1	7	1	1	16,3831128	1	28	34,3	1	2
133	1	1	2	4	15,8698671	1	20	18,8	2	1
134	2	9	1	1	18,5185185	2	29	57,8	2	7
135	1	1	2	1	23,1376691	2	55	42,5	2	7
136	1	8	2	1	17,8359096	2	23	43,2	2	9
137	1	2	2	1	19,8347107	2	32	31	2	12
138	1	3	2	1	20,7028622	2	17	20,9	2	2
139	2	7	2	1	21,8564306	2	29	40	2	9
140	1	12	2	4	19,3771626	2	12	38	1	9
141	2	3	2	1	19,4444444	2	32	29,5	2	11
142	1	11	2	1	19,1306196	2	24	27,2	2	11
143	1	10	2	1	20,8333333	2	30	18,3	2	11
144	2	4	2	1	18,5185185	2	21	37	2	11
145	1	2	2	1	19,2474048	2	23	15	2	11
146	1	1,9	2	1	21,7777778	2	23	11,5	2	12
147	2	9	2	1	18,5185185	2	17	38,8	2	12
148	1	5	2	5	19,9298469	2	29	7,8	2	1
149	1	6	2	1	18,6666667	2	31	38,3	2	11
150	1	13	1	1	18	2	33	24,5	2	12
151	2	8	1	1	19,5300763	2	51	15,5	2	12
152	1	1,5	2	5	23,3905101	2	27	16,9	2	12
153	2	0,4	2	1	18,1818182	2	23	33	2	2

Nº	Sexo	Edad	Domicilio	Raza/Etnia	IMC	Obesidad/ sobrepeso/ peso- normal	PTH (15-65)	25OHD ( 10-68)	Leche ml/día	Verano/Invierno
154	2	2	2	1	18	2	22	38	2	2
155	2	1,1	2	1	25,3968254	3	32	45	2	7
156	2	2	2	1	22,2222222	3	20	33,6	2	7
157	2	1	2	1	20,7612457	3	31	77,5	2	9
158	2	4	1	1	24,7130102	3	25	43,3	2	10
159	2	2,6	2	1	20,1994698	3	21	47,2	2	10
160	2	3	2	1	24,4446806	3	28	24,8	2	4
161	2	3	2	1	27,4556213	3	32	23,2	2	4
162	2	4	2	1	19,9021757	3	35	35,6	2	5
163	2	2	2	1	20,2003198	3	24	26,6	2	7
164	2	3	2	1	21,0526316	3	37	25	2	8
165	2	3	2	1	23,8330046	3	36	28,6	2	11
166	2	2	1	1	19,7530864	3	27	37	2	11
167	2	2	1	1	21,4030916	3	40	23,4	2	11
168	1	6	2	1	21,875	3	16	37,5	2	12
169	1	3	2	1	21,8658892	3	42	21,7	2	12
170	1	1,6	1	1	22,22	3	36	30,6	2	12
171	2	2	2	1	21,9726563	3	12	37,4	1	1
172	1	3	2	1	20,7270408	3	21	21	2	12
173	2	1,9	2	4	25,0771605	3	25	37	1	3
174	1	14	2	4	20,4444444	3	28	37,4	2	2
175	1	1	2	1	15,9478306	1	24	33,3	2	7
176	2	2,6	2	1	17,5	1	19	65,9	2	7
177	2	1	2	1	17,2495274	1	34	40,3	2	7
178	2	2	2	1	16,4365549	1	21	85,4	1	8
179	2	2	2	1	17,7009579	1	19	38,7	2	8

Nº	Sexo	Edad	Domicilio	Raza/Etnia	IMC	Obesidad/ sobrepeso/ peso- normal	PTH (15-65)	25OHD ( 10-68)	Leche ml/día	Verano/Invierno
180	1	14	1	1	14,5329634	1	31	42,8	2	9
181	2	13	1	1	15,2777778	1	27	34,5	2	9
182	2	2	2	1	15,2777778	1	25	48,9	2	9
183	2	2	2	1	17,4190739	1	19	28,7	2	9
184	2	3	2	1	16,9760072	1	25	75,6	2	10
185	1	3	2	1	21,3599146	1	36	30,5	2	10
186	1	4	2	1	15,2249135	1	17	37,5	2	10
187	1	0,4	1	1	15,9122085	1	33	33,5	2	11
188	2	3	2	4	16,5680473	1	28	15,6	2	12
189	2	1	2	1	17,92	1	19	16,4	2	1
190	2	3	2	1	13,8888889	1	21	15,6	2	2
191	1	1	2	1	17,5418742	1	12	45,7	2	3
192	1	8	2	2	16,2249865	1	36	26,5	2	3
193	2	3	2	1	15	1	8	19,9	2	3
194	2	10	2	1	15,2219196	1	58	12,8	2	4
195	2	12	2	4	16,4101403	1	36	24,2	2	4
196	2	9	1	1	19,2	1	47	14,2	2	4
197	1	2	2	1	16,5333333	1	20	66,1	2	5
198	2	5	2	1	14,619883	1	25	14	2	5
199	2	2	2	1	15,2777778	1	24	30,2	2	6
200	2	7	2	1	16,6204986	1	20	27	0	7
201	1	5	1	5	16,8	1	16	26,5	1	12
202	1	8	2	1	17,3430454	1	18	29,8	2	7
203	1	5	2	1	19,0249703	1	60	27,6	2	7
204	1	3	2	1	15,6135866	1	18	32,2	1	8
205	1	1	1	1	18,3673469	1	14	33,1	1	9

Nº	Sexo	Edad	Domicilio	Raza/Etnia	IMC	Obesidad/ sobrepeso/ peso- normal	PTH (15-65)	25OHD ( 10-68)	Leche ml/día	Verano/Invierno
206	2	1	2	1	17,3010381	1	69	24	0	8
207	2	8	1	1	17,7095632	1	19	34	1	8
208	2	1,7	2	1	17,1875	1	44	28,4	1	9
209	1	3	2	1	16,3593099	1	30	35,8	2	11
210	2	7	1	1	15,1228733	1	15	33,5	2	11
211	2	3	1	1	14,785506	1	7	66,5	2	11
212	2	1	2	1	16,6351607	1	16	21,9	2	11
213	1	10	2	1	14,5	1	12	25,3	2	11
214	1	5	2	1	18,147448	1	17	31,2	2	11
215	1	1,6	1	1	15,0306394	1	12	32,5	2	10
216	1	2	2	1	17,8782257	1	32	44	2	11
217	2	1	2	4	23,8751148	3	63	19,3	2	11
218	2	6	2	1	19,0519738	1	28	24,1	2	12
219	1	3	2	1	15,1084711	1	30	42	2	12
220	1	2	2	1	17,2335601	1	17	41,8	2	12
221	2	10	2	1	16,1868424	1	18	27,5	2	12
222	2	1,2	2	5	14,8148148	1	26	48,8	1	12
223	2	2	2	1	17,7656494	1	24	26,7	2	12
224	2	1	2	1	15,3045608	1	21	31,5	2	12
225	2	2	2	1	17,4190739	1	12	44,5	2	12
226	2	4	2	1	14,5772595	1	21	10,5	2	1
227	1	4	2	2	15,3061224	1	11	11,3	1	1
228	1	11	1	1	16	1	15	37,7	1	1
229	1	3	2	1	15,2777778	1	18	34	2	1
230	2	3	2	1	16,0618679	1	21	30,5	2	1
231	1	1	1	1	16,1564626	1	16	22,8	2	1

Nº	Sexo	Edad	Domicilio	Raza/Etnia	IMC	Obesidad/ sobrepeso/ peso- normal	PTH (15-65)	25OHD ( 10-68)	Leche ml/día	Verano/Invierno
232	1	2	1	1	16,25	1	25	46,1	1	1
233	2	1	2	1	17,7777778	1	26	33,3	2	12
234	1	7	2	4	15	1	18	24,5	2	12
235	2	9	1	1	17,3430454	1	22	24,3	2	12
236	1	7	2	1	15,9838031	1	38	21,2	2	12
237	2	5	2	1	14,8760331	1	19	10,8	2	12
238	1	0,7	1	1	16,3966049	1	18	43,3	1	1
239	1	8	2	1	20,4381656	1	40	21,4	2	12
240	2	0,8	2	1	14,8891967	1	12	23,7	1	12
241	1	2,6	2	1	17,0601071	1	15	64,1	1	12
242	2	5	1	1	15,5124654	1	19	23,7	2	12
243	1	14	2	1	15,308642	1	9	25,6	2	1
244	1	4	1	1	15,2249135	1	13	32,2	1	1
245	2	1	1	1	16	1	18	35,3	1	3
246	2	1	2	1	16,0229381	1	45	20,4	1	2
247	1	1	2	1	15,5936734	1	62	55	2	2
248	1	4	2	1	15,7	1	51	7,3	2	2
249	1	4	2	4	17,7777778	1	86	35,2	1	9
250	1	0,9	2	4	16,0230732	1	35	30,9	1	1
251	2	3	2	1	15,8541419	1	18	16	1	1
252	1	3	2	1	15,2249135	1	16	11,1	2	2
253	2	3	2	1	16	1	21	35,1	1	2
254	2	1	1	1	26,6389178	2	53	32,5	2	7
255	1	0,8	2	1	21,4285714	2	53	35,1	2	10
256	2	10	2	1	19,1243768	2	27	43,7	2	10
257	2	3	2	4	18,8365651	2	29	35,9	2	10

Nº	Sexo	Edad	Domicilio	Raza/Etnia	IMC	Obesidad/ sobrepeso/ peso- normal	PTH (15-65)	25OHD ( 10-68)	Leche ml/día	Verano/Invierno
258	1	1	2	4	17,3430454	2	18	28,4	2	1
259	2	1	2	1	18,75	2	18	33,9	2	4
260	2	1,6	1	1	26,446281	2	42	20,7	2	11
261	1	0,4	2	1	19,4444444	2	30	21,5	2	11
262	2	8	2	4	20,2546296	2	33	25,5	2	11
263	2	0,5	1	1	19,3337299	2	31	26,7	2	11
264	1	12	2	1	19,53125	2	29	6,7	2	11
265	2	5	2	1	19,8347107	2	17	25,8	2	1
266	2	11	2	1	18,0555556	2	36	19,5	2	12
267	2	4	2	1	18,7421908	2	24	25,6	2	12
268	1	0,5	2	4	21,1327134	3	20	28,2	2	4
269	2	8	1	1	20,8246564	3	25	28	2	8
270	2	0,3	1	1	21,0526316	3	18	46,4	2	12
271	2	1	2	5	23,1043898	3	13	49,2	1	12
272	2	4	2	3	20,861678	3	31	22,6	2	12
273	2	9	1	1	16,1868424	1	50	83,1	2	7
274	1	5	2	4	16	1	20	20	2	8
275	2	3	2	1	19,1306196	2	28	44	0	9
276	2	7	1	4	17,7	1	19	65,9	2	7
277	2	3					27	61,2		10
278	2	9					20	37,3		11
279	2	2					33	14,5		11
280	1	2					39	22,5		11
281	2	0,8					24	32,2		11
282	1	0,6					70	21,9		11
283	2	4					16	42,4		11



<b>Nº</b>	<b>Sexo</b>	<b>Edad</b>	<b>Domicilio</b>	<b>Raza/Etnia</b>	<b>IMC</b>	<b>Obesidad/ sobrepeso/ peso- normal</b>	<b>PTH (15-65)</b>	<b>25OHD ( 10-68)</b>	<b>Leche ml/día</b>	<b>Verano/Invierno</b>
284	2	3					23	8		2
285	1	11					28	35,9		1
286	2	1					36	28,1		2
287	1	3					34	11,3		2
288	1	1					37,3	20		5