

## Estado nutricional de vitamina D en pre escolares chilenos de zonas australes

CATALINA LE ROY<sup>1</sup>, MARCO REYES<sup>2</sup>, JOSÉ MIGUEL GONZÁLEZ<sup>2</sup>, FRANCISCO PÉREZ-BRAVO<sup>3,a</sup>, CARLOS CASTILLO-DURÁN<sup>1</sup>

### Vitamin D nutrition in Chilean pre-school children living in extreme latitudes

**Background:** Sunlight exposure is the main factor for adequate vitamin D (VitD) nutrition; in extreme latitudes there is an increased risk for its deficiency. **Aim:** To study VitD nutritional status in pre-school children living in austral latitudes of Chile. **Subjects and Methods:** A blood sample was obtained from 60 pre-school healthy children (aged 2 to 5 years, 24 males), attending to public day-care centers in Coyhaique (45° 35' S), during March (time 1) and September (time 2). 25OHD, parathyroid hormone (PTH), calcium, phosphate and alkaline phosphatases (PA) were measured. Information about weather conditions during three months prior to the sample withdrawal was gathered. **Results:** Forty nine percent of children had a normal weight and 11% were overweight. Five children with unreliable 25OHD levels were excluded from analysis. At time 1, 25OHD levels were  $21.6 \pm 14.5$  ng/mL (7.9-71.1). Sixty four percent of children had values  $< 20$  ng/mL (deficiency). At time 2, the figures were  $21.5 \pm 13.2$  ng/mL (9.4-68.5) and 67.3% of children were deficient. PTH, serum calcium, phosphate and PA were normal. Prior to time 1, the UV radiation index (UVI) was high to extreme (91.3%), with 3.3 and 73% of sunny and cloudy days, respectively. Mean minimal and maximal temperatures were 7 and 17.3°C respectively. Prior to time 2 the IUV was low in 100% of days; with 15.2 and 60.9 of sunny and cloudy days, respectively. Mean minimal and maximal temperatures were 0.3 and 6.7°C respectively. No association of 25OHD with the other metabolic parameters was found. **Conclusions:** Chilean pre-school children living in austral latitudes have a high rate of vitamin D deficiency, throughout the year, with no association with PTH, calcium, phosphate or PA. Further research is required to study vitamin D deficiency in other latitudes and magnitude of sunlight exposure. (Rev Med Chile 2013; 141: 435-441).

**Key words:** Child, preschool; Chile; Sunlight; Vitamin D.

La vitamina D (vitD) tiene un rol determinante en el metabolismo óseo, a través de sus funciones en absorción intestinal y reabsorción renal de calcio. Su deficiencia produce inadecuada mineralización ósea siendo su presentación más grave el raquitismo en niños y osteomalacia en adultos<sup>1,2</sup>. Con la disminución epidemiológica de raquitismo asociada a malnutrición y formas de vida de hace algunas décadas parecía que la deficiencia de vitD estaba superada; sin embargo, en esta última década han reaparecido publicaciones,

siendo frecuente esta deficiencia asociada a: primeros años de vida, tercera edad, coloración oscura de la piel, ingesta insuficiente de vitD, exposición solar reducida y lactancia materna prolongada<sup>3-9</sup>.

La alimentación habitual no permite cumplir los requerimientos de esta vitamina, sólo se pueden alcanzar con el aporte farmacológico o parcialmente por la ingesta de algunos alimentos suplementados (fórmulas lácteas, cereales de desayuno) variando su suplementación entre los diferentes países así como su frecuencia de consumo<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Pediatría Campus Centro Facultad de Medicina Universidad de Chile.

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría Hospital Regional de Coyhaique.

<sup>3</sup>Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

<sup>a</sup>Bioquímico.

Financiamiento: Financiado parcialmente por la Rama de Nutrición de la Sociedad Chilena de Pediatría.

Recibido el 25 de abril de 2012, aceptado el 19 de noviembre de 2012.

Correspondencia a:  
Dra. Catalina Le Roy Olivos  
Departamento de Pediatría  
Campus Centro Facultad de Medicina Universidad de Chile.  
E-mail: catalinaleroy@yahoo.es

La exposición solar de la piel es un mecanismo imprescindible en el metabolismo de la vitD, por el rol de la radiación ultravioleta B (UVB) en la activación de precursores de vitD de la epidermis, siendo la principal vía de su síntesis<sup>10</sup>.

Las comunidades que viven en latitud  $> 40^\circ$  norte o sur son grupos reconocidos de riesgo de deficiencia de vitD, principalmente a fines de invierno<sup>3,7</sup>. En escolares de Ushuaia (latitud  $55^\circ$  S, Argentina) se ha encontrado que las concentraciones de 25hidroxi-vitD (25OHD) a fines de invierno son menores que en el resto de Argentina, en promedio de 9,3 ng/mL que está en el rango de deficiencia<sup>11</sup>. Otro estudio en niños entre 5 y 14 años en Nueva Zelanda (latitud  $35^\circ$ - $47^\circ$  Sur) mostró un promedio de 20 ng/mL, siendo mayor la deficiencia en invierno y en etnias con coloración oscura de la piel<sup>7</sup>. En niños entre 6 y 21 años de Filadelfia, Estados Unidos de Norteamérica (latitud  $40^\circ$  N) las concentraciones promedio de 25OHD fueron de 28 ng/mL y en rango de deficiencia ( $< 20$  ng/mL) estaba en 26% de ellos; los factores asociados fueron: coloración oscura de la piel, muestras tomadas en invierno e ingestas de vitD menores a 200 UI/día<sup>12</sup>. También se ha descrito deficiencia de 25OHD en niños que viven en latitudes no extremas<sup>13</sup>.

Hay diferencias en la definición de deficiencia entre diferentes publicaciones, lo que hace difícil la comparación entre los trabajos. Los puntos de corte de 25OHD actualmente aceptados están relacionados con marcadores de salud ósea, definiendo como normales  $\geq 30$  ng/mL, insuficiencia entre 20 a  $< 30$  ng/mL y deficiencia  $< 20$  ng/mL<sup>14</sup>; no está claro si estos puntos de corte son aplicables para estudiar el riesgo de otras condiciones clínicas asociadas a deficiencia de vitD.

Chile tiene una reconocida extensión en latitud; a partir de la ciudad de Valdivia (latitud  $39^\circ$  Sur), la menor exposición al sol pudiera participar en el riesgo de deficiencia de vitD<sup>15</sup>. En Chile no contamos con estudios del estado nutricional de vitD en población pediátrica.

El objetivo del presente estudio fue evaluar el estado nutricional de vitD en pre-escolares chilenos de zonas australes y su asociación con el clima.

## Material y Método

### Sujetos

Se seleccionaron niños de 2 a 5 años de jardines infantiles de la Junta Nacional de Jardines Infan-

tiles (JIJUNJI) de nivel socio-económico bajo de la ciudad de Coyhaique, Chile, latitud  $45^\circ 35'$ S.

Los criterios de inclusión fueron: nacidos de término, aparentemente sanos, residencia en Coyhaique más de 1 año previo a la primera muestra y no haber ido más al norte de esa latitud durante los últimos 6 meses. Los criterios de exclusión fueron: presentar enfermedades crónicas, haber recibido suplementos de vitaminas o minerales en los últimos 6 meses previo a la toma de muestra 1 o durante el estudio.

Para el cálculo de tamaño muestral el universo teórico sujeto a riesgo de acuerdo con información del hemisferio norte estaría dado por los niños que viven desde la zona de Valdivia al sur<sup>15</sup>, cuya población pediátrica menor de 5 años, según censo y proyecciones al año 2007<sup>16</sup> era de 107.358. Asumiendo un nivel de confianza de 90% y según datos de Ushuaia (Argentina)<sup>11</sup> una frecuencia de deficiencia de vitD de 52% a fines de invierno, con un mínimo esperable de 40%, se requerían 65 sujetos.

Los niños entre 2 y 5 años en Coyhaique son alrededor de 5.700; de ellos, los asistentes a los seis IJUNJI fueron 838 niños (datos aportados por Oficina JUNJI de Coyhaique, junio de 2009). Se efectuó una selección aleatoria (bolsa oscura con numeración para cada niño).

Se solicitó previamente el consentimiento informado a los padres.

### Métodos

Se consignaron: fecha de nacimiento, sexo, peso de nacimiento, antecedente de fractura en los últimos 6 meses con diagnóstico médico.

Se obtuvo el peso con el niño (a) con ropa mínima en una balanza SECA®, la talla se midió descalzo con un altímetro SECA®. Se realizó la evaluación nutricional por talla para la edad y peso para la talla utilizando los estándares antropométricos OMS 2006 según sexo y las normas del Ministerio de Salud de Chile<sup>17</sup>.

Se midió la presión arterial con un monitor de signos vitales Mindray VS800, comparándola con las tablas de presión arterial según género, edad y talla<sup>18</sup>.

De la Dirección Meteorológica de Chile, estación Teniente Vidal (Coyhaique), se obtuvo la información de 3 meses previo a cada muestreo de: precipitaciones (mm/día), temperaturas máxima y mínima (°C), fenómenos significativos (días

despejados, parciales, nublados, neblina, niebla, cubiertos, chubascos, lluviosos y nieve) e índice de radiación ultravioleta (IUV).

Se tomaron dos muestras (marzo y septiembre) de sangre (4 mL), de los cuales 2 mL se pusieron en tubo plástico sin anticoagulante, que se envió al laboratorio central del Hospital de Coyhaique para medición de calcemia, fosfemia, fosfatasas alcalinas (FA); los otros 2 mL se colocaron en tubo plástico con EDTA cubierto con papel aluminio que se centrifugó a 4.000 xG por 10 min, se congeló el plasma en tubo Ependorf a -20°C cubierto con papel aluminio, para procesamiento de 25OHD y paratohormona (PTH). Estas muestras se enviaron congeladas por vía aérea a Santiago al Laboratorio del Departamento de Nutrición de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, en donde se midió 25OHD y PTH (DiaSorin®), por métodos de radio inmuno análisis. Se consideraron valores normales de 25OHD entre 30-75 ng/mL, insuficiencia 20-29 ng/mL y deficiencia < 20 ng/mL. Para PTH se consideraron normales entre 10-55 pg/mL<sup>1</sup>. Todas las muestras se analizaron al finalizar el estudio.

**Análisis estadístico:** Los datos se vaciaron a una planilla EXCEL. Se efectuó pruebas de bondad de ajuste y de homogeneidad de varianzas para las variables continuas en estudio, se realizó estadística descriptiva paramétrica: promedios y desviación estándar (DE) y no paramétrica (mediana y límites). Se hicieron pruebas de hipótesis paramétricas (t-student) para analizar tendencias entre las toma de muestra 1 y 2 de las variables bioquímicas en estudio. Se utilizó el test de  $\chi^2$  para buscar asociación entre las variables categóricas. La asociación entre las variables continuas se estudió con el coeficiente de correlación de Pearson.

Este trabajo fue previamente aprobado por los Comités de Ética de Estudio en Humanos de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile y del Hospital Regional de Coyhaique.

## Resultados

Se estudiaron 60 preescolares, 5 niños se excluyeron por presentar valores de 25OHD fuera del rango de normalidad (82,9; 85,8; 90,3; 93,4 y 116,5 ng/mL). De la muestra 24 fueron varones (43,6%). La edad promedio fue de  $40,7 \pm 10,2$  meses (24-58). El peso de nacimiento fue de  $3.413 \pm 458$  g (2.180-4.320). El estado nutricional fue

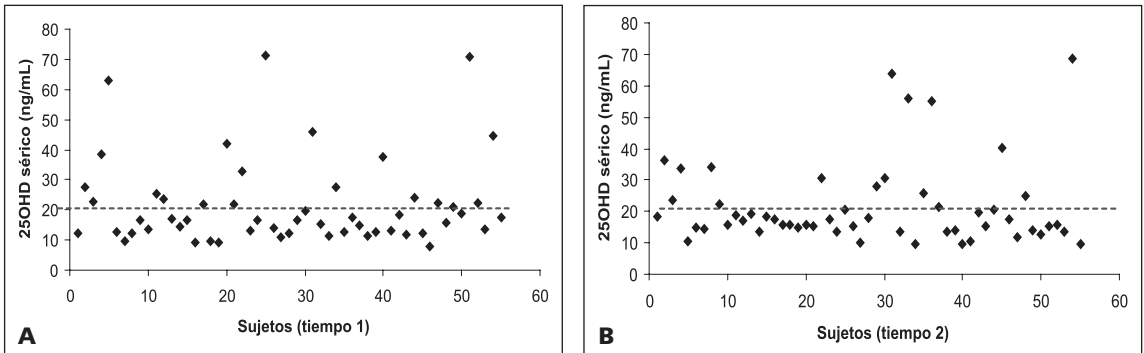
49% eutróficos, 27,3% sobrepeso, 10,9% obesos y 12,8% riesgo de desnutrición. La talla fue normal en todos.

En la primera muestra (marzo) los resultados fueron: calcemia  $9,8 \pm 0,3$  mg/dL, fosfemia  $5,1 \pm 0,4$  mg/dL, FA  $246,8 \pm 47,2$  UI/L, PTH  $15,2 \pm 9,1$  pg/mL (3,61-59,6). Estos resultados están dentro de la normalidad. Las concentraciones de 25OHD fueron  $21,6 \pm 14,5$  ng/mL (7,9-71,2), siendo normales en 9 niños (16,4%), insuficiente en 11 (20%) y deficientes en 35 (63,6%) (Figura 1a).

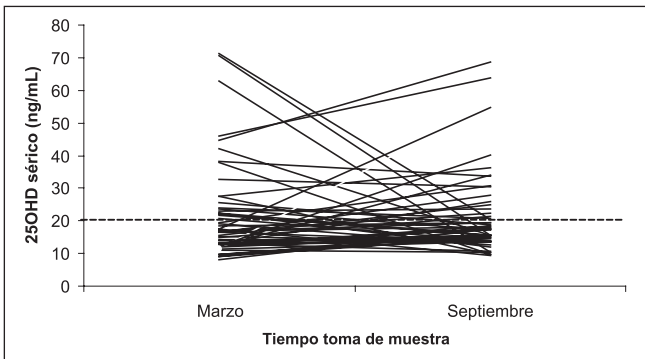
En la segunda muestra (septiembre) los resultados fueron: calcemia  $9,6 \pm 0,3$  mg/dL, fosfemia  $5,1 \pm 0,4$  mg/dL, FA  $247,2 \pm 49,2$  UI/L, todos dentro de la normalidad. La PTH fue de  $24,1 \pm 49,2$  pg/mL, (rango: 4,7 a 106,7 pg/mL), sólo este último valor salió del rango de normalidad con 25OHD en rango deficiente (9,4 ng/mL). La 25OHD fue de  $21,5 \pm 13,2$  ng/mL (9,4-68,6); siendo normales en 10 (18,2%) niños, insuficiente en 8 (14,5%) y deficiente en 37 (67,3%) (Figura 1b). No hubo una tendencia para cada niño entre las tomas 1 y 2 (Figura 2).

Las condiciones meteorológicas de los 3 meses previos a la primera toma de muestra (marzo) fueron: el IUV estuvo en rango alto a extremo 82 (91,3%) de los días y bajo-moderado 8 (8,7%); la T° mínima promedio fue de 7°C y la máxima promedio fue de 17,3°C, con un rango entre 0,8-27°C. De los fenómenos significativos informados estuvo despejado 3 días (3,3%), parcial 21 (23,3%) y 66 días (73,3%) fueron descritos como nublado-neblina-niebla-cubierto-chubascos-lluvia y nieve. Hubo un promedio de 3,1 mm/día de precipitaciones. Los tres meses previos a la segunda toma de muestra (septiembre) presentó un IUV bajo el 100% de los días; la T° mínima promedio fue de 0,3°C y la máxima promedio fue 6,7°C, con un rango de -12,8 a 12,8°C. Los fenómenos significativos fueron 3 (3,3%) de los días despejados, 13 (14,3%) parcial y 75 (82,4%) nublado-neblina-niebla-cubierto-chubascos-lluvia y nieve. El promedio de precipitaciones fue de 4,9 mm/día (Tabla 1).

No hubo correlación entre las concentraciones plasmáticas de 25OHD y el resto de las mediciones de laboratorio como tampoco con el estado nutricional, sexo y factores climáticos. La presión arterial fue normal para todos los niños en ambas mediciones. Sólo una niña tuvo antecedente de fractura en antebrazo.



**Figura 1. A.** Concentraciones séricas de 25OH D en preescolares chilenos residentes en la ciudad de Coyhaique (latitud 45° Sur) (n = 55) en tiempo 1 (marzo). La línea punteada representa el límite por debajo del cual se define su deficiencia. **B.** Concentraciones séricas de 25OH D en preescolares chilenos residentes en la ciudad de Coyhaique (latitud 45° Sur) (n = 55) en tiempo 2 (septiembre). La línea punteada representa el límite por debajo del cual se define su deficiencia.



**Figura 2.** Variación de concentraciones séricas de 25OHD de cada sujeto entre los dos tiempos de medición (n = 55) (marzo y septiembre). La línea punteada representa el límite por debajo del cual se define su deficiencia.

**Tabla 1. Factores climáticos quincenales previo a tiempo de toma de muestra 1 y 2**

Período estudiado	Temperatura mínima promedio (°C)	Temperatura máxima promedio (°C)	Días despejados (%)	Radiación ultravioleta baja-moderada (% días)	25OHD < 20 ng/mL (% de sujetos)
1-15 diciembre	6,3	20,4	6,7	13,3	
16-31 diciembre	5,7	13,9	0	13	
1-15 enero	8,5	16,1	0	7	
16-31 enero	8,8	17,2	0	13	
1-14 febrero	6,7	14,8	0	7	
15-28 febrero	5,9	21,4	14,3	7	
Tiempo 1					63,6
1-15 mayo	4,1	11	0	100	
16-31 mayo	1,2	9	0	100	
1-15 junio	0,4	7,1	6,7	100	
16-30 junio	0	5,6	6,7	100	
1-15 julio	-1,7	3,5	6,7	100	
16-31 julio	-2,3	4	0	100	
Tiempo 2					67,3

Los resultados se hicieron llegar a los padres de cada niño y a las autoridades de los JIJUNJI, al Servicio de Pediatría y a la Dirección del Hospital de Coyhaique sugiriendo la suplementación con vitD.

## Discusión

En este grupo estudiado destaca que la mayoría de los niños presentó deficiencia de vitD, sin relación con los cambios climáticos durante el año. El 65,5% de los niños estaba en deficiencia a la cual debemos sumar 17,3% en rango de insuficiencia; esta situación difiere de otras poblaciones pediátricas estudiadas con similares condiciones de extrema latitud en las cuales se ha observado deficiencia principalmente a fines de invierno<sup>3,5-7,11,12</sup>.

Para una adecuada síntesis de vitD un factor importante es la exposición solar y la radiación UVB, es por esto que analizamos la asociación entre las concentraciones de 25OHD y los informes climáticos, no logrando encontrar una relación entre la magnitud de la deficiencia y las diferencias climáticas de los meses previos a cada toma de muestra. En el diseño de este trabajo no se obtuvo información del grado de abrigo corporal y de vida al aire libre que podrían determinar una menor exposición solar; en visitas directas por el equipo investigador a los JIJUNJI se observó que casi todas sus actividades se efectuaban al interior del establecimiento, pese a las mejores condiciones climáticas en verano.

No hubo una relación con la IUUV ni con el porcentaje de días despejados y parciales con las concentraciones de 25OHD. La nubosidad es un factor estudiado que disminuye la radiación UVB<sup>19</sup>. En la zona estudiada los fenómenos significativos agrupados: nublados-neblina-niebla-cubiertos-chubascos-lluviosos-nieve, estuvieron presentes la mayoría de los días previos a los dos tiempos de muestreo, factor que pudiera explicarnos la deficiencia demostrada durante todo el año, sin variación estacional.

Una de las herramientas de prevención de la deficiencia de vitD es la fortificación de alimentos de consumo general o para grupos específicos. En Chile la fortificación alimentaria no ha incorporado la vitD como problema de salud pública. Hay pocos alimentos con cantidades adecuadas de vitD y a veces de consumo inhabitual (hígado de bacalao, salmón, fórmulas adaptadas)<sup>1</sup>. Siendo

difícil lograr las recomendaciones de vitD con la alimentación (400 UI/día en lactantes y 600 UI/día en el resto de las edades pediátricas), por lo que la exposición solar es un factor imprescindible para lograr un adecuado estado de vitD<sup>19</sup>.

En este trabajo no encontramos una correlación inversa de 25OHD con PTH como se ha encontrado en otros estudios<sup>5,12</sup>. Actualmente existe controversia en esta asociación o en su utilidad en estados iniciales de deficiencia de vitD<sup>21-24</sup>.

No se estudió el uso de bloqueadores solares, que es otro factor en deficiencia de vitD<sup>25,26</sup>. La recomendación universal para una adecuada síntesis de vitD es una exposición solar de al menos 5-10 min/día, entre las 10 AM y 15 PM durante las estaciones de primavera, verano y otoño, siendo necesario más tiempo en personas que viven en latitudes extremas y coloración oscura de la piel<sup>15,27,28</sup>.

Se han descubierto nuevos roles metabólicos y como modulador del sistema inmune para vitD asociando su deficiencia con enfermedades como diabetes mellitus 1 y algunos cánceres<sup>10,29-33</sup>. Estas enfermedades son multifactoriales y la participación de vitD se mantiene aún en estudio<sup>34</sup>.

Dentro de las potenciales herramientas profilácticas para enfrentar este riesgo de deficiencia de vitD están la práctica programada de exposición UVB durante los meses de invierno; en un grupo de la tercera edad en Noruega se logró mejorar las concentraciones de 25OHD<sup>35</sup>. Otra medida es la fortificación con vitD de algún alimento de alto consumo en la población objetivo (ej. leche de vaca), teniendo en consideración el riesgo de hipervitaminosis D asociado al modo de fortificación industrial y a un eventual consumo excesivo<sup>36</sup> y una tercera medida la suplementación con dosis elevadas de vitD periódica anual<sup>37-39</sup> tanto en población sana durante el primer año de vida como en niños con riesgo de desarrollar deficiencia. En niños de Ushuaia una dosis de 100.000-150.000 UI de vitD oral a principios de otoño mejoró los valores de 25OHD a fines de invierno sin llegar a deficiencia<sup>40,41</sup>. Para esta población preescolar una dosis anual pudiera ser insuficiente para mejorar esta deficiencia.

Una adecuada salud ósea depende de varios factores siendo uno de ellos la vitD; en prepúberes de diferentes latitudes se encontró diferencias en el contenido y densidad mineral ósea en aquellos que ingerían menos calcio<sup>42</sup>.

Nuestros resultados corresponden a un horizonte subclínico; el hallazgo de un solo caso de fractura no nos permite avanzar en los posibles efectos clínicos de esta deficiencia, más aún con un tamaño muestral insuficiente para estos análisis.

Concluimos que la mayoría de los niños preescolares chilenos de zonas australes estudiados presentan deficiencia de vitD a través del año, siendo factores importantes la menor exposición solar y el clima propio de su latitud extrema; esto pudiera deberse en parte a la escasa actividad al aire libre y/o la poca superficie corporal expuesta por el abrigo utilizado. La recomendación de suplementación de vitD en lactantes es igual para todo Chile, sin considerar los factores analizados ni otras edades; tampoco se ha trabajado en fortificaciones de alimentos con vitD con una visión de salud pública. Se requieren más estudios para delimitar las poblaciones en riesgo de desarrollar esta deficiencia, el manejo de su prevención y los posibles efectos de su deficiencia e intervenciones en otras enfermedades asociadas.

**Agradecimientos:** Agradecemos la colaboración del equipo de enfermería del Servicio de Pediatría del Hospital de Coyhaique y del personal de los JIJUNJI-Coyhaique estudiados.

## Referencias

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
- Lips P, M van Schoor N. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 585-91.
- Kemp FW, Neti P, Howell R, Wenger P, Louria D, Bogden JD. Elevated blood lead concentrations and vitamin D deficiency in winter and summer in young urban children. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 630-5.
- Ladhani S, Srinivasan L, Buchanan C, Allgrove J. Presentation of vitamina D deficiency. *Arch Dis Child* 2004; 89: 781-4.
- Oliveri MB, Ladizesky M, Mautalen CA, Alonso A, Martínez L. Seasonal variations of 25 OH vitamin D and parathyroid hormone in Ushuaia (Argentina), the southernmost city of the world. *Bone Miner* 1993; 20: 99-108.
- Robinson PD, Högl W, Craig ME, Verge CF, Walker JL, Piper AC, et al. The re-emerging burden of rickets: a decade of experience from Sydney. *Arch Dis Child* 2006; 91: 564-8.
- Rockell JE, Green TJ, Skeaff CM, Whitting 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: 2602-8.
- Seth A, Marwaha RK, Singla B, Aneja S, Mehrotra P, Sastry A et al. Vitamin D nutritional status of exclusively breastfed infants and their mothers. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22: 241-6.
- M. Van Schoor N, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 671-80.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1678S-88S.
- Oliveri MB, Ladizesky M, Somoza J, Martínez L, Mautalen C. Winter serum levels of 25-hydroxyvitamin D in Ushuaia and Buenos Aires. *Medicina (B. Aires)* 1990; 50: 310-4.
- Weng FL, Schults J, Leonard MB, Stallings VA, Zemel BS. Risk factors for low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in otherwise healthy children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 150-8.
- Santos BR, Mascarenhas LP, Satler F, Boguszewski MC, Spritzer PM. Vitamina D deficiency in girls from south Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. *BMC Pediatr* 2012; 12: 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: 18-28.
- Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D<sub>3</sub>: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D<sub>3</sub> synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 373-8.
- Instituto Nacional de Estadísticas, Chile. Compendio estadístico 2009. Estadísticas demográficas. [http://www.inec.cl/canales/menu/publicaciones/compendio\\_estadistico/pdf/2009/1\\_2\\_estadisticas\\_demograficas.pdf](http://www.inec.cl/canales/menu/publicaciones/compendio_estadistico/pdf/2009/1_2_estadisticas_demograficas.pdf). Contacto: 25 de julio de 2009.
- Ministerio de Salud Chile. Guía de alimentación del niño (a) menor de 2 años. Guía de alimentación hasta la adolescencia. 2005. Departamento de Nutrición y Ciclo Vital. División de Prevención y control de Enfermedades. [www.redsalud.gov.cl/archivos/alimentosynutricion/estrategiaintervencion/Guia\\_guia\\_adolescencia.pdf](http://www.redsalud.gov.cl/archivos/alimentosynutricion/estrategiaintervencion/Guia_guia_adolescencia.pdf) . Contacto: 25 de julio de 2009.
- Update on the 1987 Task Force report from the national high pressure education program. National high blood pressure education program working group on Hyper-

- tension control in children and adolescents. *Pediatrics* 1996; 98: 649-58.
19. Engelsen O, Brustad M, Aksnes L, Lund E. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photob* 2005; 81: 1287-90.
  20. Aloia JF. The 2011 report on dietary reference intake for vitamin D: Where do we go from here? *J Clin Endoc Metab* 2011; 96: 2987-96.
  21. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 6-18.
  22. Greer FR. 25-Hydroxyvitamin D: functional outcomes in infants and young children. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88: 529S-33S.
  23. Sai AJ, Walters RW, Fang X, Gallagher JC. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone and bone health. *J Clin Endocrin Metab* 2011; 96: 436-46.
  24. Willett AM. Vitamin D status and its relationship with parathyroid hormone and bone mineral status in older adolescents. *Proc Nutr Soc* 2005; 64: 193-203.
  25. American Academy of Pediatrics, Committee on Environmental Health. Ultraviolet light: a hazard to children. *Pediatrics* 1999; 104: 328-33.
  26. Matsuoka LY, Wortsman J, Hollis BW. Use of topical sunscreen for the evaluation of regional synthesis of vitamin D3. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 772-5.
  27. Webb AR, Engelsen O. Calculated ultraviolet exposure levels for a healthy vitamin D status. *Photochem Photobiol* 2007; 82: 1697-703.
  28. Clemens TR, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesis vitamin D. *Lancet* 1982; 1 (8263): 74-6.
  29. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008; 93: 512-7.
  30. Panierakis C, Goulielmos G, Mamoulakis D, Petraki E, Papavasiliou E, Galanakis E. Vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes in Crete, Greece. *Clin Immun* 2009; 133: 276-81.
  31. Mohr SB, Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Ricordi C. Is there a role of vitamin D deficiency in type 1 diabetes in children? *Am J Prev Med* 2010; 39: 189-90.
  32. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-3.
  33. Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I. Vitamin D across the life cycle: physiology and biomarkers. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 500S-6S.
  34. Hypponen E. Vitamin D and increasing incidence of type 1 diabetes-evidence for an association? *Diab Obes Metab* 2010; 12: 737-43.
  35. Chel VGM, Ooms ME, Pavel S, De Grujil F, Brand A, Lips P. Prevention and treatment of vitamin D deficiency in Dutch psychogeriatric nursing home residents by weekly half-body UVB exposure after showering: a pilot study. *Age Ageing* 2011; 40: 211-4.
  36. Jacobs CH, Holick MF, Shao Q, Chen T-C, Hola IA, Kolodny JM et al. Hypervitaminosis D associated with drinking milk. *New Engl J Med* 1992; 326: 1173-7.
  37. Lagomarsino E, Arnaiz P, Vial PC, Heusser FR, Cantwell MA, Johnson MC, et al. Efecto de dos formas de suplementación con vitamina D en el crecimiento y metabolismo óseo del lactante. *Rev Chil Pediatr* 1996; 67: 219-23.
  38. Markestad T, Hesse V, Siedenhuner M, Jahreis G, Aksnes L, Plenert W, et al. Intermittent high-dose vitamin D prophylaxis during infancy: effect on vitamin D metabolites, calcium, and phosphorus. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 652-8.
  39. Zeghoud F, Ben-Mekhbi H, Djeghri N, Garabedian 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: 393-6.
  40. Oliveri B, Cassinelli H, Mautalen C, Ayala M. Vitamin D prophylaxis in children with a single dose of 150.000 IU of vitamin D. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50: 807-10.
  41. Tau C, Ciriani V, Scaiola E, Acuña M. Twice single doses of 100,000 IU of vitamin D in winter is adequate and safe for prevention of vitamin D deficiency in healthy children from Ushuaia, Tierra Del Fuego, Argentina. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007; 103: 651-4.
  42. Oliveri MB, Wittich A, Mautalen C, Chaperon A, Kizlansky A. Peripheral bone mass is not affected by winter vitamin D deficiency in children and young adults from Ushuaia. *Calcif Tissue Int* 2000; 67: 220-4.