



Original/*Pediatría*

Deficiencia de vitamina D en escolares y adolescentes con un estado nutricional normal

Teodoro Durá-Travé^{1,2,3}, Fidel Gallinas-Victoriano², María Jesús Chueca Guindulain^{2,3} y Sara Berrade-Zubiri^{2,3}

¹Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. ²Unidad de Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario de Navarra. ³Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdisNA), España.

Resumen

Objetivo: analizar la prevalencia de la deficiencia de vitamina D a lo largo de un año natural en una población pediátrica con un estado nutricional normal.

Material y métodos: estudio transversal clínico y analítico (calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, calcidiol y hormona paratiroidea) en 413 sujetos (entre 3,1 y 15,4 años): 227 escolares (96 varones y 131 mujeres) y 186 adolescentes (94 varones y 92 mujeres), de raza caucásica y estado nutricional normal, durante el año 2014. Para definir la deficiencia de vitamina D se han aplicado los criterios de la Sociedad Americana de Endocrinología.

Resultados: los niveles de calcidiol eran más bajos en primavera ($25,96 \pm 6,64$ ng/ml) y alcanzaban su máximo nivel en verano ($35,33 \pm 7,51$ ng/ml); mientras que los de PTH eran más bajos en verano ($27,13 \pm 7,89$ pg/ml) y alcanzaban su máximo nivel en otoño ($34,73 \pm 15,38$ pg/ml). La prevalencia de deficiencia de vitamina D era del 14,3% en verano y del 75,3% en primavera. En 8 casos (1,9%) existían cifras de PTH compatibles con hiperparatiroidismo secundario. Existía una correlación negativa entre calcidiol y PTH ($p < 0,01$). No existía correlación entre IMC y calcidiol.

Conclusión: en la población pediátrica con una situación nutricional normal existe una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en los meses de otoño e invierno y, especialmente, en primavera, y habría que considerar la necesidad de administrar suplementos vitamínicos y/o ingerir mayores cantidades de sus fuentes dietéticas naturales.

(Nutr Hosp. 2015;32:1061-1066)

DOI:10.3305/nh.2015.32.3.9316

Palabras clave: Deficiencia de vitamina D. Estado nutricional. Niños. Adolescentes. Estación. Calcidiol.

VITAMIN D DEFICIENCY AMONG CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH NORMAL NUTRITIONAL STATUS

Abstract

Objective: to analyze the prevalence of vitamin D deficiency throughout a natural year in a pediatric population with normal nutrition status.

Material and methods: cross sectional clinical and analytical study (calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, calcidiol and parathyroid hormone) in 413 caucasian individuals (aged 3.1 to 15.4 years): 227 school children (96 males and 131 females) and 186 adolescents (94 males and 92 females), all of them in a normal nutrition status, during the year 2014. Vitamin D deficiency was defined according to the United States Endocrine Society guidelines.

Results: calcidiol levels were lower during spring (25.96 ± 6.64 ng/ml) and reached its maximum level in summer (35.33 ± 7.51 ng/ml); PTH levels were lower in summer (27.13 ± 7.89 pg/ml) and reached maximum level in autumn (34.73 ± 15.38 pg/ml). Vitamin D deficiency prevalence was 14.3% in summer and 75.3% in spring. PTH levels were compatible with secondary hyperparathyroidism in 8 individuals (1.9%). There was a negative correlation between calcidiol and PTH levels ($p < 0.01$). There was not a correlation between body mass index (BMI) and calcidiol.

Conclusion: the pediatric population in normal nutrition status shows a high prevalence of vitamin D deficiency during the months of autumn and winter and, especially, in spring; the addition of vitamin supplements and/or an increase in the ingestion of their natural dietary sources should be considered.

(Nutr Hosp. 2015;32:1061-1066)

DOI:10.3305/nh.2015.32.3.9316

Key words: Vitamin D deficiency. Children. Nutritional status. Adolescents. Calcidiol. Season.

Correspondencia: Teodoro Durá Travé.

Departamento de Pediatría.
Complejo Hospitalario de Navarra.
Av. Irunlarrea, 4. 31008 Pamplona.
E-mail: tduratra@cfnavarra.es

Recibido: 28-V-2015.

Aceptado: 21-VI-2015.

Introducción

La vitamina D (colecalfiferol) es una prohormona sintetizada básicamente en la piel bajo la influencia de la irradiación solar que requiere de una doble hidroxilación, hepática (calcidiol) y renal (calcitriol), para su activación funcional. La exposición a la radiación ultravioleta tipo B induce la síntesis endógena de vitamina D a partir del 7-dehidrocolesterol epidérmico siendo ésta la principal fuente de vitamina D, mientras que menos del 10% derivaría de fuentes dietéticas naturales¹⁻³. En el hemisferio norte a partir de los 37° de latitud y, especialmente, durante los meses más fríos del año la oblicuidad con que los rayos solares inciden sobre la atmósfera terrestre da lugar a que la irradiación ultravioleta B disminuya en un 80-100%; de tal modo que la radiación solar sería incapaz de inducir una síntesis efectiva de vitamina D y explicaría las variaciones estacionales del contenido orgánico de vitamina D⁴⁻⁷. Por tanto, las causas de deficiencia de vitamina D generalmente estarán relacionadas bien con agentes físicos que bloqueen la exposición a la radiación solar (pigmentación cutánea, filtros solares, etc.), bien con variables geográficas, tales como tiempo de insolación, contaminación atmosférica y altitud, así como la latitud y estación del año^{2,3}.

Los niveles séricos de calcidiol constituyen el mejor indicador de las reservas orgánicas de vitamina D, aunque existe cierta controversia respecto a los límites que definen su normalidad^{1,8-10}. La deficiencia de vitamina D conlleva una menor absorción de calcio dietético, incrementándose la secreción de hormona paratiroidea (PTH) para mantener una calcemia normal, al activar la hidroxilación renal de calcidiol, aumentar la reabsorción renal de calcio y, en última instancia, inducir una actividad osteoclástica y, en consecuencia, un mayor riesgo de pérdida de densidad mineral ósea¹. Además de su contribución al metabolismo óseo, la vitamina D cumple un amplio espectro de funciones biológicas relacionadas con la proliferación, diferenciación y metabolismo celulares, lo que justificaría el interés de la monitorización de su contenido orgánico^{4,11}.

El objetivo del presente trabajo consiste en analizar la prevalencia de hipovitaminosis D a lo largo de un año natural en una población pediátrica con un estado nutricional normal y residente en una región del norte de España.

Material y métodos

Estudio transversal en un grupo de 413 sujetos (190 varones y 223 mujeres), con edades comprendidas entre 3,1 y 15,4 años. Entre enero y diciembre del año 2014 se les realizó una valoración clínica y extracción sanguínea para estudio analítico en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Complejo Hospitalario de Navarra. Los pacientes fueron divididos en dos grupos

etarios: grupo escolar (entre 3,1 y 10,0 años) constituido por 227 sujetos (96 varones y 131 mujeres) y grupo adolescente (entre 10,01 y 15,4 años) constituido por 186 sujetos (94 varones y 92 mujeres).

Se trataba de sujetos sanos y de raza caucásica e hijos de padres caucásicos de origen español, residentes en la Comunidad de Navarra. Fueron excluidos todos aquellos que hubieran recibido suplementos de vitamina D en los últimos 12 meses o tuvieran patologías crónicas que pudieran condicionar el crecimiento, la composición corporal, la ingesta de alimentos o la actividad física. Asimismo, para ser incluidos en el estudio era *conditio sine qua non* que su situación nutricional fuera normal; es decir, el índice de masa corporal (IMC) debía oscilar entre -2,0 (percentil 3) y +1,0 (percentil 85) desviaciones estándar (Z-score).

Valoración clínica

Las valoraciones de peso y talla fueron realizadas en ropa interior y descalzos. El peso se midió con una báscula Año-Sayol con un intervalo de lectura de 0 a 120 kg y una precisión de 100 g, y la talla con un estadiómetro de pared Holtain de 60 a 210 cm, con un intervalo de precisión de 0,1 cm. Se ha calculado el índice de masa corporal (IMC) con la fórmula: peso (en kilogramos)/talla² (en metros). Los valores de los Z-score de los IMC se calcularon con el programa Aplicación Nutricional de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (disponible en <http://www.gastroinf.es/nutritional/>), tomándose como referencia las tablas de crecimiento de Ferrández et al (Centro Andrea Prader, Zaragoza 2002).

Estudio analítico

Se determinaron en condiciones basales (ayunas) las concentraciones plasmáticas de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina mediante metodologías estandarizadas. El calcidiol se determinó mediante radioinmunoanálisis y la PTH por quimioluminiscencia. Según los niveles de calcidiol se definieron las siguientes situaciones: (a) deficiencia de vitamina D cuando los niveles eran inferiores a 20 ng/mL, (b) insuficiencia de vitamina D cuando los niveles oscilaban entre 20 y 29 ng/mL y (c) suficiencia de vitamina D cuando los niveles alcanzaban o superaban los 30 ng/mL. Se definió como hipertiroidismo secundario cuando los niveles séricos de PTH superaban los 65 pg/mL.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como porcentajes (%) y medias (M) con sus desviaciones estándar (DE). El análisis estadístico (estadística descriptiva, T de Student, ANOVA, Chi al cuadrado, correlación de Pear-

son y regresión logística) fue realizado mediante el programa informático Statistical Packages for the Social Sciences versión 20.0 (Chicago, Illinois, USA). La significación estadística fue asumida cuando el valor de *p* era inferior a 0.05.

En todos los casos los padres y/o tutores legales fueron informados y dieron su consentimiento verbal para la participación en el estudio.

Resultados

De la totalidad de extracciones realizadas los valores medios plasmáticos de calcidiol y PTH eran de 28 ± 7.6 ng/mL y 30.58 ± 15.48 pg/mL, respectivamente. En 174 casos (42,4%) los niveles de calcidiol superaban los 30 ng/ml (suficiencia de vitamina D), en 184 (44,9%) oscilaban entre 20 y 29 ng/ml (insuficiencia de vitamina D) y en 52 (12,7%) eran inferiores a 20 ng/ml (deficiencia de vitamina D). Tan solo se constató un caso de deficiencia severa de calcidiol (<10 ng/ml) en una extracción realizada a un varón adolescente en el mes de noviembre. Asimismo, en 8 casos (1,9%) los niveles de PTH superaban los 65 pg/mL (hiperparatiroidismo). En ningún caso se observaron valores de hipo/hipercalcemia o hipo/hiperfosforemia.

En la tabla I se exponen y comparan los valores medios de las características clínicas y determinaciones

bioquímicas en relación con el sexo. Los valores medios de PTH eran significativamente superiores ($p < 0,05$) en el sexo femenino, mientras que los valores medios de fosfatasa alcalina eran significativamente superiores en el sexo masculino ($p < 0,05$); no existiendo diferencias significativas entre la edad, situación nutricional, calcio, fósforo y calcidiol entre ambos sexos.

En la tabla II se exponen y comparan los valores medios de las características clínicas y determinaciones bioquímicas en relación con los grupos de edad. Los niveles de calcidiol eran significativamente superiores ($p < 0,05$) en el grupo de escolares; no existiendo diferencias significativas entre la situación nutricional, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y PTH entre ambos grupos de edad.

En la tabla III se exponen y comparan los valores medios de las determinaciones bioquímicas en relación con las estaciones del año. Los niveles de calcidiol más bajos correspondían a la primavera ($25,96 \pm 6,64$ ng/ml) y alcanzaban su máximo nivel en el verano ($35,33 \pm 7,51$ ng/ml); mientras que los niveles de PTH más bajos correspondían al verano ($27,13 \pm 7,89$ pg/ml) y alcanzaban su máximo nivel en el otoño ($34,73 \pm 15,38$ pg/ml).

En la tabla IV se exponen y comparan la prevalencia de los niveles de calcidiol en relación con las estaciones del año. En el verano, niveles de calcidiol inferiores a 30 ng/mL se detectaban en el 14,3% de los casos

Tabla I
Características clínicas y bioquímicas según el sexo ($M \pm DE$)

	Mujeres (n=223)	Varones (n=190)	Total (n=413)	P
Edad (años)	9,61±3,03	10,06±3,25	9,82±3,13	0,152
IMC (Z-score)	-0,46±0,75	-0,44±0,82	-0,45±0,79	0,830
Calcio, mg/dL	9,99±0,34	9,96±0,37	9,98±0,35	0,408
Fósforo, mg/dL	4,52±0,56	4,68±0,56	4,59±0,56	0,105
F. Alcalina, IU/L	224,66±72,44	245,42±88,01	234,1±80,44	0,011
PTH, pg/mL	32,86±16,84	27,9±13,25	30,58±15,48	0,002
Calcidiol, ng/mL	27,77±7,68	28,28±7,71	28,0±7,69	0,503

Tabla II
Características clínicas y bioquímicas según los grupos de edad ($M \pm DE$)

	Grupo Escolar (n=227)	Grupo Adolescente (n=186)	P
Edad (años)	7,35±1,7	12,58±1,69	0,001
IMC (Z-score)	-0,42±0,82	-0,48±0,75	0,445
Calcio, mg/dL	10,0±0,38	9,95±0,32	0,139
Fósforo, mg/dL	4,72±0,51	4,44±0,59	0,100
F. Alcallina, IU/L	239,44±67,3	227,54±93,78	0,147
PTH, pg/mL	29,62±14,67	31,8±16,41	0,169
Calcidiol, ng/mL	28,8±7,56	27,02±7,75	0,019

Tabla III
Características bioquímicas según las estaciones del año (M±DE)

	Invierno (n=119)	Primavera (n=97)	Verano (n=84)	Otoño (n=113)	P
Calcio, mg/dL	10,04±0,35	10,0±0,33	9,94±0,29	9,92±0,39	0,135
Fósforo, mg/dL	4,58±0,55	4,51±0,5	4,69±0,65	4,62±0,58	0,292
F. Alcalina, IU/L	233,2±81,13	231,15±84,76	242,52±95,85	233,43±71,52	0,880
PTH, pg/mL	27,54±16,09	30,01±16,54	27,13±7,89	34,73±15,38	0,001
Calcidiol, ng/mL	27,49±7,67	25,96±6,64	35,33±7,51	26,96±6,82	0,001

Tabla IV
Prevalencia de hipovitaminosis D (deficiencia e insuficiencia) según las estaciones del año

Items	Invierno n (%)	Primavera n (%)	Verano n (%)	Otoño n (%)
Edad (años)	9,5±3,6	9,4±3,2	9,9±3,2	10,1±3,5
IMC (Z-score)	-0,45±0,8	-0,45±0,8	-0,38±0,7	-0,55±0,7
Deficiencia (<20 ng/ml)	23 (19,3%)	15 (15,5%)	3 (3,6%)	10 (8,8%)
Insuficiencia (20-30 ng/ml)	43 (36,1%)	59 (60,8%)	9 (10,7%)	63 (55,7%)
Suficiencia (>30 ng/ml)	53 (44,5%)	23 (24,7%)	72 (85,7%)	40 (35,4%)
Total	119	97	84	113

Chi²=63,922 (p<0,001)

(insuficiencia: 10,7% y deficiencia: 3,6%), mientras que en primavera se detectaban en el 75,3% de los casos (insuficiencia: 60,8% y deficiencia: 15,5%). No existían diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de los diferentes niveles de calcidiol entre ambos sexos y/o grupos etarios en cada una de las estaciones.

Existía una correlación estadísticamente significativa (p<0,01) entre los niveles de calcidiol y PTH (r=-0,336) y entre calcio plasmático y PTH (r=-0,236); así como entre la edad y los niveles de calcidiol (r=-0,204) y PTH (r=+0,210). No existía correlación estadísticamente significativa del IMC (Z-score) con el calcidiol (r=-0,006) y la PTH (r=0,049).

Las mujeres y el grupo de adolescentes presentaban un mayor riesgo de hipovitaminosis D respecto a los varones (OR:1.625, CI 95%: 1,05-2.49) y el grupo de escolares (OR:1.771, CI 95%: 1,13-2.75), respectivamente. Además, respecto al verano el riesgo de presentar hipovitaminosis D era significativamente mayor en otoño (OR:12.22, CI 95%: 5,23-28.5), invierno (OR:8.54, CI 95%: 3.66-19,9) y primavera (OR:19,72, CI 95%: 7.9-49.22)

Discusión

Este trabajo constituye el primer estudio que analiza la prevalencia de la deficiencia de vitamina D a lo largo de un año natural en una población pediátrica es-

pañola con una situación nutricional normal. Para que los resultados obtenidos pudieran ser comparables con los datos publicados se han aplicado los criterios de la Sociedad Americana de Endocrinología que considera que los niveles de calcidiol, dada su prolongada vida media (dos-tres semanas), serían el mejor indicador del contenido orgánico de vitamina D y, a su vez, establece como normalidad cuando sus niveles séricos alcanzan los 30 ng/ml y como hipovitaminosis D cuando no se supera dicha cifra, pudiéndose hablar de insuficiencia (entre 21 y 29 ng/ml) y deficiencia (menor de 20 ng/ml) de vitamina D^{1,9}.

Los resultados obtenidos sugieren que la edad y el sexo, aunque existía un mayor riesgo de presentar hipovitaminosis D en las mujeres y adolescentes tal como han descrito otros autores^{5-8,12-16}, no constituyen variables determinantes del contenido orgánico de vitamina D sino que éste más bien dependería fundamentalmente de la localización geográfica y/o características climáticas correspondientes al grupo poblacional que se pretenda analizar. Entre noviembre y febrero, en latitudes altas, el ángulo cenital solar es tan oblicuo que apenas alcanzan la superficie terrestre fotones ultravioletas de tipo B¹⁷. Navarra es una región española situada entre los 41°55'22 N (Cortes) y 43°16'42 N (Bera); y como característica meteorológica cabe resaltar que durante el año 2014 se registraron precipitaciones en el 47,6% y 31,8% de los días correspondientes a los meses más fríos (otoño e invierno) y a los más cálidos (primavera y verano),

respectivamente¹⁷. Es decir, además de su alta latitud geográfica, presenta una frecuencia de precipitaciones y/o nubosidad lo suficientemente importantes como para considerar que las variaciones cíclicas de calcidiol observadas a lo largo del año podrían explicarse por una presumiblemente ineficaz síntesis cutánea de vitamina D inducida por la radiación solar, tal y como han señalado diversos autores^{5-8,12,14,16,18}. De hecho, los resultados constatan que el contenido orgánico de vitamina D en los meses de verano era suficiente en el 85,2% de la población analizada, que en los meses de otoño e invierno disminuía sensiblemente (la hipovitaminosis D alcanzaba cifras del 64,3% y 55,8% en otoño y e invierno, respectivamente) y llegaba a su nadir en primavera, cuya prevalencia de hipovitaminosis D era del 75,9%.

La prevalencia del contenido orgánico de vitamina D considerado como suficiente en la totalidad de las extracciones realizadas de la población analizada era del 42,4%, mientras que el 44,9% y 12,7% restantes presentaban una insuficiencia o deficiencia de vitamina D, respectivamente. Estos resultados, aun pudiendo considerarse como unas cifras de hipovitaminosis D relativamente elevadas para una población presuntamente sana, son relativamente moderados respecto a otros estudios publicados^{6,7,13,15,19-23}; quizás probablemente debido a que en este caso se han excluido a los sujetos con sobrepeso/obesidad y a que sus participantes eran exclusivamente de origen caucásico, ya que es bien conocido como el mayor grado de pigmentación cutánea de distintas etnias suponen un mayor riesgo de hipovitaminosis D.

La correlación negativa entre los niveles plasmáticos de calcidiol y PTH ha sido descrita por distintos autores^{5-8,12,15,17}; sin embargo, las oscilaciones conjuntas existentes entre ambas hormonas a lo largo de un año natural han sido menos analizadas^{24,25}. En este trabajo se advierte como simultáneamente a las variaciones estacionales del calcidiol tienen lugar unas variaciones de PTH relativamente asíncronas respecto a los valores del calcidiol, lo que presuntamente permitiría mantener los niveles de calcio constantes a lo largo de todo el año, tal y como ocurría en este trabajo. De hecho, el mayor contenido orgánico de vitamina D se correspondía con los meses de verano –de mayor insolación– para descender paulatinamente durante los meses de otoño e invierno hasta alcanzar su nadir en la primavera. Y, en contraste, en los meses de verano los niveles de PTH eran mínimos, se incrementaban en los meses de otoño e invierno –salvando cierta variabilidad biológica– y alcanzaban sus valores máximos en los meses de primavera. A diferencia de otros autores^{5,6,26} apenas en 8 (3,4%) de los 236 casos con insuficiencia y/o deficiencia de vitamina D se evidenciaron cifras de PTH en rango de hiperparatiroidismo, y dado que en ningún caso existía hipercalcemia o hipocalcemia ni semiología ósea acompañante, podría considerarse que las variaciones estacionales del calcidiol y PTH obedecerían a una

fenómeno fisiológico de adaptación a las condiciones climáticas y geográficas que caracterizan a nuestra región.

Dado que las características geográficas condicionan significativamente el contenido orgánico de vitamina D y, en consecuencia, los niveles plasmáticos de PTH, podría resultar aventurado hacer comparaciones entre los distintos resultados aportados por los trabajos publicados procedentes de distintos países y/o condiciones geográficas, ya que siempre habría que considerar la latitud y, especialmente, el mes del año en el que se realizaron las extracciones. Es decir, no podemos hablar de un status de vitamina D en una determinada población sin hacer referencia a las variaciones estacionales ya que, tal y como ocurría en este caso, el riesgo de presentar una hipovitaminosis D estaba relacionado con la estación del año en que se hubieran realizado las extracciones.

La mayoría de las células y órganos (músculo, corazón, vasos sanguíneos, cerebro, mama, colon, próstata, páncreas, gónadas, piel, linfocitos B y T activados, etc.) contienen receptores de vitamina D y enzimas activadoras para sintetizar calcitriol que, en estas localizaciones, no estaría regulada por la PTH; lo que hace pensar sobre la importancia biológica que presumiblemente desempeñaran unos niveles séricos suficientes de calcidiol^{2,11}. En este sentido, su deficiencia crónica se ha relacionado con un mayor riesgo cardiovascular, así como de presentar enfermedades autoinmunes, endocrinas, infecciosas, psiquiátricas y/o neurológicas y diversos tipos de cánceres^{1,2,27,28}. Por tanto, dada la dificultad para mantener en la edad pediátrica un contenido orgánico suficiente de vitamina D a lo largo del año, habría que considerar la necesidad de administrar suplementos de vitamina D (600 IU/d) y/o ingerir mayores cantidades de sus fuentes dietéticas naturales (arenque, salmón, sardinas, atún, etc.) o bien de alimentos enriquecidos en vitamina D (lácteos, cereales etc.) durante los meses de invierno y primavera, tal y como han sugerido distintos autores^{1,5-7}.

Este trabajo adolece de una serie de limitaciones; por ejemplo, no se han llegado a analizar algunas variables que, en cierta medida, podrían condicionar el contenido orgánico de vitamina D, tales como las horas de exposición solar, el uso de filtros solares o la ingesta dietética de calcio y vitamina D. Sin embargo, las variaciones mensuales y/o estacionales del calcidiol y de la PTH son tan explícitas que caben pocas dudas acerca de su relación directa con las condiciones climáticas y/o geográficas.

En conclusión, en la población pediátrica sana y con una situación nutricional normal existe una alta prevalencia de hipovitaminosis D preferentemente en los meses de otoño e invierno y, especialmente, en la primavera. Dada la dificultad para mantener un contenido orgánico suficiente de vitamina D a lo largo del año, habría que considerar la necesidad de administrar suplementos vitamínicos y/o ingerir mayores cantidades de sus fuentes dietéticas naturales.

Referencias

1. Palermo NE, Holick MF. Vitamin D, bone health, and other health benefits in pediatric patients. *J Pediatr Rehabil Med.* 2014; 7: 179-92.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357: 266-281.
3. Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: A global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88: 720-55.
4. 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: 373-378.
5. Karagüzel G, Dilber B, Çan G, Ökten A, Değer O, Holick MF. Seasonal vitamin D status of healthy schoolchildren and predictors of low vitamin D status. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58: 654-60.
6. Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, Gori M, Carlone G, Erba P, Massimetti G, Federico G, Saggese G. Vitamin D status and predictors of hypovitaminosis D in Italian children and adolescents: a cross-sectional study. *Eur J Pediatr.* 2013; 172: 1607-17.
7. Weng FL, Shults 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.
8. 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: 513-519.
9. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 1911-30.
10. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Drug and Therapeutics Committee of the LawsonWilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: Review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics.* 2008; 122: 398-417.
11. Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-light-ful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes.* 2002; 9:87.
12. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Choucair M, Salamoun M, Hajj Shahine C, Kizirian A, Tannous R. et al. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics.* 2001; 107: E53.
13. Gutiérrez Medina S, Gavela-Pérez T, Domínguez-Garrido MN, Gutiérrez-Moreno E, Rovira A, Garcés C, Soriano-Guillén L. The influence of puberty on vitamin D status in obese children and the possible relation between vitamin D deficiency and insulin resistance. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015; 28: 105-10.
14. Stein EM, Laing EM, Hall DB, Hall DB, Hausman DB, Kimlin MG, Johnson MA, Modlesky CM, Wilson AR, Lewis RD. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in girls aged 4-8 y living in the southeastern United States. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83: 75-81.
15. Harkness L, Cromer B. Low levels of 25-hydroxy vitamin D are associated with elevated parathyroid hormone in healthy adolescent females. *Osteoporos Int.* 2005; 16: 109-113.
16. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004; 158: 531-537.
17. Webb A, 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: 373-8.
18. 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: 124-130.
19. González-Gross M, Valtueña J, Breidenassel C, Moreno LA, Ferrari M, Kersting M, D Henauf S, Gottrand F, Azzini E, Widhalm K, Kafatos A, Manios Y, Stehle P; HELENA Study Group. Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. *Br J Nutr.* 2012; 107: 755-64.
20. Harkness LS, Cromer BA. Vitamin D deficiency in adolescent females. *J Adolesc Health.* 2005; 37: 75e1-5.
21. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-1004. *Pediatrics.* 2009; 124: 362-70.
22. Bener A, Al-Ali M, Hoffmann GF. Vitamin D deficiency in healthy children in a sunny country: associated factors. *Int J Food Sci Nutr.* 2009; 60: 60-70.
23. Turer CB, Lin H, Flores G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. *Pediatrics.* 2013; 131: e152-61.
24. 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: 971-974.
25. Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM, Gunn SK, Gundberg CM, Carpenter TO. Relationships among vitamin D levels, parathyroid hormone, and calcium absorption in young adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 5576-5581.
26. Hossein-nezhad AS, Holick MF. Optimize dietary intake of vitamin D: An epigenetic perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012 Nov; 15(6): 567-79.
27. Muscogiuri G, Mitri J, Mathieu C, Badenhoop K, Tamer G, Orio F, Mezza T, Vieth R, Colao A, Pittas A. Mechanisms in endocrinology: vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease. *Eur J Endocrinol.* 2014; 171: 101-110.
28. Navarro-Valverde C, Quesada-Gomez JM. Vitamin D, determinant of bone and extrabone health. Importance of Vitamin D supplementation in milk and dairy products. *Nutr Hosp.* 2015; 31 (Supl. 2): 18-25.