

Prevención del raquitismo y la deficiencia de vitamina D en lactantes, niños y adolescentes

Carol L. Wagner, MD, Frank R. Greer, MD, y la Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition

En Estados Unidos entre lactantes continúa documentándose el raquitismo atribuible a la ingesta insuficiente de vitamina D y a la disminución de la exposición a la luz solar. También suscita preocupación la deficiencia de vitamina D en niños más mayores y adolescentes. Puesto que las fuentes dietéticas naturales de esta vitamina son limitadas y, en un individuo dado, no se determina fácilmente la exposición adecuada a la luz solar para la síntesis cutánea y, por otra parte, puede aumentar el riesgo de cáncer de piel, se han revisado las recomendaciones para garantizar unos niveles adecuados de la vitamina incluidos todos los lactantes, incluso los alimentados exclusivamente al pecho, y los niños más mayores y adolescentes. En la actualidad se recomienda que todos los lactantes y niños, incluidos los adolescentes, ingieran una cantidad diaria mínima de 400 UI de vitamina D empezando poco después del nacimiento. La recomendación actual sustituye la previa que indicaba una ingesta mínima de 200 UI/día de vitamina D iniciada en los 2 primeros meses después del nacimiento y continuada durante la adolescencia. Estas directrices revisadas para la ingesta de vitamina D en lactantes, niños y adolescentes sanos se basan en las pruebas procedentes de los nuevos ensayos clínicos y los antecedentes históricos de la administración sin riesgos de 400 UI/día de vitamina D en la población pediátrica y adolescente. Las nuevas pruebas respaldan el papel potencial de la vitamina D en el mantenimiento de la inmunidad natural y la prevención de enfermedades, como la diabetes y el cáncer. En último término, los nuevos datos podrían clarificar lo que constituye una suficiencia o deficiencia de vitamina D.

INTRODUCCIÓN

El presente informe reemplaza el informe clínico de 2003 de la American Academy of Pediatrics¹ (AAP),

Todas las declaraciones apoyadas por la American Academy of Pediatrics expiran automáticamente 5 años después de su publicación a menos que sean confirmadas, revisadas o retiradas antes o en este momento.

Las recomendaciones de este informe no indican un curso exclusivo del tratamiento o del procedimiento a seguir. Teniendo en cuenta las circunstancias individuales pueden estar indicadas las variaciones.

que recomendaba una ingesta diaria de 200 UI/día de vitamina D para todos los lactantes (iniciada en los 2 primeros meses tras el nacimiento), niños y adolescentes. La nueva ingesta diaria recomendada de vitamina D es de 400 UI/día para todos los lactantes, niños y adolescentes, iniciada en los primeros días de vida.

FUNDAMENTO

El raquitismo atribuible a deficiencia de vitamina D es un proceso prevenible con una ingesta nutricional suficiente de esta vitamina²⁻⁶. Pese a estos conocimientos, en Estados Unidos y en otros países occidentales, continúan documentándose casos de la enfermedad en lactantes, que son atribuibles a una ingesta insuficiente y a una disminución de la exposición a la radiación solar, en particular con lactantes alimentados exclusivamente al pecho y aquellos cuya piel es de pigmentación más oscura^{4,7-14}. Sin embargo, el raquitismo no se limita a los primeros meses de vida y a la primera infancia, según lo evidenciado por los casos de la enfermedad debidos a una deficiencia nutricional de la vitamina, descrita en adolescentes¹⁵.

El raquitismo es un ejemplo de deficiencia extrema de vitamina D, con una incidencia máxima entre los 3 y 18 meses de edad. La deficiencia acontece meses antes de que la enfermedad sea evidente en la exploración física y también puede presentarse en forma de tetania o convulsiones hipocalcémicas¹⁶⁻¹⁸, detención/estancamiento del crecimiento, letargo, irritabilidad y una predisposición a las infecciones respiratorias durante los primeros meses de vida¹⁶⁻²². En una revisión retrospectiva de niños que presentaban deficiencia de vitamina D en el Reino Unido¹⁶, se describieron dos tipos de presentación. La primera fue una hipocalcemia sintomática (incluidas convulsiones) desarrollada durante los períodos de crecimiento rápido, con mayores demandas metabólicas, mucho antes de la presencia de cualquier hallazgo físico o prueba radiológica de la deficiencia de la vitamina. La segunda presentación clínica fue la de una enfermedad más crónica, con raquitismo y/o disminución de la mineralización ósea y normocalcemia o hipocalcemia asintomática. (Para una revisión más completa del raquitismo nutricional y su tratamiento, consúltese la publicación reciente *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* sobre el tema)²³.

La vitamina D está presente en dos formas: D₂ (ergocalciferol, sintetizada por los vegetales) y D₃ (colecalciferol, sintetizada por los animales).

TABLA 1. Deficiencia de vitamina D: estadios y signos clínicos

1. Estadios de deficiencia de vitamina D
Estadio I Disminución del nivel de 25-OH-D, lo que da lugar a hipocalcemia y eufosfatemia; los niveles de 1,25-OH ₂ -D pueden aumentar o no se modifican
Estadio II Los niveles de 25-OH-D siguen disminuyendo; la PTH actúa para mantener los niveles de calcio a través de una desmineralización ósea; el paciente permanece eucalcémico e hipofosfatémico y se observa un ligero aumento de la concentración de fosfatasa alcalina ósea
Estadio III Deficiencia grave de 25-OH-D con hipocalcemia, hipofosfatemia, y aumento de la concentración de fosfatasa alcalina; en los huesos se observan signos manifiestos de desmineralización
2. Signos clínicos de deficiencia de vitamina D
• La absorción intestinal de calcio dietético disminuye desde un 30%-40% a un 10%-15% en caso de deficiencia
• La baja concentración de 25-OH-D desencadena la liberación de PTH en lactantes más mayores, niños y adolescentes en una relación inversa no observada típicamente en lactantes de menor edad; el aumento de PTH media la movilización ósea del calcio, lo que se traduce en una disminución de la masa ósea y aumento del riesgo de fracturas
• Raquitismo Aumento de tamaño del cráneo, articulaciones de huesos largos y caja torácica; curvatura columna vertebral y fémures; debilidad muscular generalizada
• Osteomalacia y osteopenia
• Función inmunitaria anormal con mayor vulnerabilidad a las infecciones agudas y a otros estados patológicos de latencia prolongada (v. más adelante)
3. Procesos patológicos latentes potenciales asociados a deficiencia de vitamina D
• Disfunción del sistema de inmunidad natural Las acciones inmunomoduladoras pueden incluir: – Estimulador potente del sistema inmunitario natural con una acción a través de los receptores de tipo <i>toll</i> en los monocitos y macrófagos – Disminución del umbral para enfermedades de latencia prolongada, como los cánceres (incluida la leucemia y cáncer de color, próstata y mama), psoriasis, diabetes mellitus y enfermedades autoinmunes (esclerosis múltiple, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico)

PTH: parathormona.

ferol, sintetizada por los mamíferos). Para el ser humano, la principal fuente es la vitamina D₃ a través de la síntesis en la piel cuando las radiaciones ultravioletas (UV)-B en la longitud de onda de 290-315 nm convierten el 7-dihidrocolesterol en previtamina D₃. A través del calor de la piel, ésta se convierte en vitamina D₃, que se une a la proteína de unión, fijada a la vitamina D, y es transportada hasta el hígado y convertida en 25-hidroxivitamina D (25-OH-D) por la acción de la 25-hidroxilasa. La 25-OH-D, el indicador nutricional de la vitamina D, experimenta una segunda hidroxilación en el riñón y otros tejidos convirtiéndose en 1,25-dihidroxivitamina D (1,25-OH₂-D). La vitamina D es una importante prehormona cuyos metabolitos activos (25-OH-D y 1,25-OH₂-D) participan en numerosos procesos metabólicos, además de la integridad ósea y la homeostasia del calcio²⁴. A partir de Hathcock et al²⁵, Holick²⁶, Webb²⁷, y Misra et al²³ se dispone de revisiones más detalladas de la fisiología y metabolismo de esta vitamina.

Es importante mencionar que, para evaluar los niveles de esta vitamina, la determinación de la concentración de 1,25-OH₂-D en lugar de 25-OH-D puede dar lugar a conclusiones erróneas, porque las concentraciones de la primera serán normales o incluso altas frente a una deficiencia de vitamina D como consecuencia de un hiperparatiroidismo secundario (tabla 1). La prevención de su deficiencia y la obtención de una ingesta adecuada tanto de la vitamina como de calcio durante la infancia pueden reducir el riesgo de osteoporosis al igual que de otros procesos patológicos de latencia prolongada que se han asociado con estados de deficiencia en adultos²⁸⁻³¹.

La presencia de vitamina D como componente natural de los alimentos es limitada en la mayor parte de las dietas, y sólo está presente en cantidades relativamente sustanciales en los pescados azules y algunos aceites de pescado, el hígado y grasa de mamíferos marinos y yema de huevo de gallinas cuya alimentación incluye la vitamina³². En adultos, nuevas pruebas sugieren que desempeña un papel esencial en el mantenimiento de la in-

munidad natural³³ y se ha implicado en la prevención de ciertos estados patológicos, incluidas infecciones^{34,35}, enfermedades autoinmunes (esclerosis múltiple^{28,33,36,37}, artritis reumatoide³⁸), algunas formas de cáncer^{24,30,39-42} (mama, ovario, colorrectal y próstata) y diabetes mellitus de tipo 2⁴³⁻⁴⁵. Los resultados de los estudios prospectivos, observacionales, también sugieren que los suplementos de vitamina D administrados en los primeros meses de vida y en la primera infancia pueden reducir la incidencia de la de tipo 1⁴⁶⁻⁵⁰.

INGESTA DIARIA RECOMENDADA DE VITAMINA D PARA LACTANTES Y NIÑOS

En 1997, en asociación con el Institute of Medicine, el National Academy of Sciences Panel for Vitamin D recomendó una ingesta diaria de 200 UI vitamina D para prevenir su deficiencia en lactantes, niños y adolescentes sanos⁵¹. En un informe clínico previo¹ la AAP respaldó esta recomendación. Las directrices para lactantes, establecidas por la National Academy of Sciences, se basaban en datos procedentes principalmente de Estados Unidos, Noruega y China, que mostraban que una dosis de, como mínimo, 200 UI/día de vitamina D prevenía los signos físicos de deficiencia y mantenía una concentración de 25-OH-D de 27,5 nmol/l o superior* (11 ng/ml). Estas recomendaciones se efectuaron a pesar de los 50 años de experiencia clínica que demostraban que una dosis de 400 UI (la concentración medida en una cucharadita de aceite de hígado de bacalao) no sólo prevenía el raquitismo sino que también lo trataba⁵²⁻⁵⁵. Principalmente partiendo de la nueva información disponible en adultos, que relacionaba otros biomarcadores (parathormona [PTH], resistencia a la

*Las unidades universales de medida de la 25-OH-D y de la 1,25-OH₂-D son nmol/l. La conversión a ng/ml se efectúa dividiendo el valor expresado en nmol/l por 2,496. Por consiguiente, 80 nmol/l se convierten en 32 ng/ml.

insulina, mineralización ósea y estudios de absorción del calcio) con la deficiencia de esta vitamina, ha suscitado una preocupación cada vez mayor que la cantidad previa recomendada de 200 UI/día no sea suficiente como ingesta adecuada, ni siquiera en el caso de lactantes y niños^{53,56-61}.

Esta nueva información ha dado lugar a una definición de la deficiencia de vitamina D en adultos como una concentración sérica de 25-OH-D < 50 nmol/l y de insuficiencia de vitamina D como una concentración de 50-80 nmol/l^{25,26,62-67}. Sin embargo, hoy día, no se ha alcanzado un consenso con respecto a la concentración sérica que define una insuficiencia de la vitamina para lactantes y niños⁶⁶⁻⁶⁹. Aunque posiblemente no sería una definición precisa de lo que constituye una insuficiencia en ellos, se sabe que 200 UI/día no mantendrán concentraciones séricas de 25-OH-D > 50 nmol/l en lactantes, la concentración atribuida a la suficiencia de la vitamina en adultos^{62,67,70-74}. Por otra parte, se ha demostrado que una ingesta de 400 UI/día mantiene concentraciones séricas de 25-OH-D > 50 nmol/l en lactantes alimentados exclusivamente al pecho⁷³. También merece la pena mencionar que las formulaciones líquidas de vitaminas y de vitamina D exclusiva disponibles en Estados Unidos suministran 400 UI/día/gota o ml de solución, y no 200 UI/día.

EXPOSICIÓN A LA RADIACIÓN SOLAR Y VITAMINA D

Históricamente, la principal fuente de vitamina D se obtiene a través de la síntesis en la piel a partir del colesterol tras la exposición a la radiación UV-B. Durante los meses estivales, la exposición corporal total durante 10-15 min de un adulto de pigmentación clara generará 10.000-20.000 UI de vitamina D₃ en un plazo de 24 h; los individuos de pigmentación más oscura requieren 5-10 veces más exposición para generar cantidades similares⁷⁵⁻⁷⁸. Además del tiempo permanecido al aire libre, el grado de exposición UV disponible para la síntesis depende de muchos factores diferentes. Éstos incluyen el grado de pigmentación cutánea, masa corporal, el grado de latitud, estación, grado de nubosidad, grado de contaminación atmosférica, el conjunto de piel expuesta y el grado de protección frente a las radiaciones UV, incluida la ropa y filtros solares usados^{56,77,79-81}. En la Indoor Air Quality Act de 1989 se mencionaba que los norteamericanos permanecen una media del 93% de su tiempo en interiores⁸², lo que respalda la mayor prevalencia de concentraciones más bajas de 25-OH-D entre adultos de esta parte del mundo^{83,84}. Más recientemente, se ha descrito deficiencia de vitamina D (según lo definido por concentraciones de 25-OH-D < 25 nmol/l) entre niños en edad escolar y adolescentes, lo que refleja los cambios actuales del estilo de vida^{3,6,9,58,85-96}.

Multitud de factores afectan a la síntesis cutánea²⁷, el más importante de los cuales es el grado de pigmentación cutánea, lo que hace difícil determinar cuál es la exposición solar adecuada para un lactante o niño dado⁹⁷⁻⁹⁹. Además, para limitar la exposición a la radiación UV, en 1998, los Centers for Disease Control and Prevention, con el respaldo de muchas organizaciones, incluida la AAP y la American Cancer Society, lanzaron una campaña de salud pública para aumentar la concienciación del gran público sobre la exposición a la radiación solar y los riesgos de diversos cánceres de piel¹⁰⁰.

Hoy día, pruebas epidemiológicas indirectas sugieren que la edad a la que se inicia la exposición directa a la radiación solar es incluso más importante que la exposición total durante la vida en la determinación del riesgo de cáncer de piel¹⁰¹⁻¹⁰⁵. Entre los dermatólogos, suscitan un activo debate los riesgos y potenciales beneficios de la exposición a la radiación solar y/o los suplementos orales de la vitamina^{97,99,106}; sin embargo, la inmensa mayoría estaría de acuerdo con las directrices actuales de la AAP para reducir la exposición a la radiación solar, que incluyen el consejo de que los lactantes menores de 6 meses de edad no se expongan a la directa. Aunque la AAP alienta la actividad física y el tiempo permanecido al aire libre, se prefieren las actividades de los niños que reducen a un mínimo la exposición a la radiación solar, y, cuando se encuentren al aire libre, han de usar ropa protectora, al igual que filtros solares¹⁰⁵. En el seguimiento de estas directrices, son necesarios suplementos de vitamina D durante los primeros meses de vida, infancia y adolescencia.

EMBARAZO, VITAMINA D Y FETO

Los expertos del Institute of Medicine en 1997⁵¹ y los investigadores que publicaron una revisión Cochrane en 2002¹⁰⁷ llegaron a la conclusión de que apenas estaban disponibles datos sobre las necesidades de vitamina D de la mujer embarazada, a pesar del hecho de que sus concentraciones séricas determinan en gran parte los niveles en el feto y el recién nacido. En caso de ingesta y exposición a la radiación solar limitadas, puede producirse una deficiencia en la embarazada, como se ha documentado en diversos estudios¹⁰⁷⁻¹¹³.

La investigación reciente ha demostrado que en hombres y en mujeres no embarazadas, por cada 40 UI/día de vitamina D ingeridas durante un período de 4-5 meses las concentraciones de 25-OH-D circulante se incrementarán en alrededor de 0,70 nmol/l^{114,115}, lo que coincide con los resultados de la investigación previa efectuada en mujeres embarazadas. En dichos estudios, según lo predecible por la cinética de la vitamina, los suplementos de 1.000 UI/día prescritos a mujeres embarazadas dieron lugar a un incremento de 12,5-15,0 nmol/l de las concentraciones circulantes de 25-OH-D tanto en suero materno como en suero de cordón umbilical comparado con mujeres de control que no recibieron suplementos¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Las concentraciones maternas de 25-OH-D variaron desde una media de alrededor de 25 nmol/l en el período basal hasta $65 \pm 17,5$ nmol/l a los 230 días de embarazo en el grupo de las que recibieron 1.000 UI/día durante el último trimestre. En comparación, las concentraciones de 25-OH-D fueron de $32,5 \pm 20,0$ nmol/l en el grupo de control que no recibió suplementos. Estos datos sugieren que, para obtener concentraciones de 25-OH-D > 50 nmol/l en mujeres embarazadas, es necesario prescribir dosis que superen las 1.000 UI/día¹⁰⁸⁻¹¹⁵. Para los médicos que atienden a la población pediátrica, el significado de estos hallazgos es que, cuando una mujer con deficiencia da a luz, en el recién nacido también se detectará.

Es importante destacar que las mujeres con una pigmentación cutánea más oscura o que apenas se exponen a la luz solar corren un mayor riesgo de deficiencia y pueden requerir suplementos adicionales, en particular

durante el embarazo y la lactancia. En un estudio de Van der Meer et al¹¹⁶, efectuado en Holanda, > 50% de las mujeres embarazadas con una pigmentación cutánea más oscura experimentaban deficiencia, según lo definido por una concentración de 25-OH-D < 25 nmol/l.

Los estudios efectuados en seres humanos han demostrado una potente relación entre las concentraciones circulantes de 25-OH-D maternas y fetales¹¹⁷⁻¹²⁰ (sangre de cordón). En caso de deficiencia materna grave, ocasionalmente el feto puede desarrollar raquitismo *in utero* y manifestar la deficiencia al nacer⁷¹. Los suplementos de 400 UI/día prescritos durante el último trimestre producen un efecto mínimo sobre las concentraciones circulantes de 25-OH-D en la embarazada y el recién nacido a término¹¹². Un recién nacido dado a luz por una mujer con deficiencia que no ha recibido suplementos alcanzará un estado de deficiencia con más rapidez que un lactante cuya madre recibió suplementos durante el embarazo⁷¹.

Para el desarrollo óseo fetal, la formación del esmalte dentario y quizá el crecimiento y desarrollo fetal general es importante obtener unos niveles séricos adecuados durante el embarazo¹²¹. Se dispone de algunas pruebas de que unos niveles séricos suficientes o insuficientes en la mujer producen efectos a largo plazo sobre su hijo. En un estudio canadiense de publicación reciente, efectuado por Mannion et al, que comparó los parámetros del crecimiento en recién nacidos con el consumo materno de leche y vitamina D durante el embarazo, los investigadores encontraron una asociación entre dicho consumo y el peso al nacer pero no para la circunferencia cefálica o la talla al nacer¹²². Por cada 40 UI adicionales de ingesta materna de la vitamina, se observó un aumento asociado de 11 g del peso al nacer. En otro estudio efectuado sobre el efecto intrauterino de los niveles séricos maternos de la vitamina sus autores revelaron una relación significativa entre las concentraciones de 25-OH-D en sangre de cordón umbilical y la circunferencia cefálica a los 3 y 6 meses de edad posnatal que persistió tras un ajuste para los factores de confusión^{109,111}. En un estudio efectuado en el Reino Unido durante la década de los noventa se demostró que unos niveles séricos maternos adecuados durante el embarazo se asociaron con un mayor contenido mineral óseo y masa ósea en niños a los 9 años de edad¹²³.

Dado el número de pruebas cada vez mayor de que, durante el embarazo, es esencial mantener niveles séricos maternos adecuados no sólo para el bienestar de la mujer sino también para el desarrollo fetal^{71,122,124,125}, los profesionales sanitarios que proporcionan asistencia obstétrica deben considerar la evaluación de la vitamina mediante determinación de las concentraciones séricas de 25-OH-D en la mujer embarazada. De manera individual, es preciso administrar suplementos con dosis suficientes de vitamina D₃ para garantizar que los niveles de 25-OH-D se encuentran en unos límites suficientes^{25,26,64,66,67} (> 80 nmol/l). Es preciso impartir conocimientos a todos los profesionales sanitarios que participan en la asistencia de mujeres embarazadas acerca de que los preparados prenatales de vitaminas que suministran 400 UI de vitamina D₃ apenas producen efectos sobre las concentraciones circulantes maternas de 25-OH-D, en particular durante los meses de invierno^{26,64,71,115}.

EFFECTO DE LOS SUPLEMENTOS DE VITAMINA D DURANTE LA LACTANCIA SOBRE LOS NIVELES SÉRICOS DEL LACTANTE CRIADO AL PECHO

El contenido de vitamina D presente en la leche humana (vitamina D original más 25-OH-D) se relaciona con los niveles séricos maternos^{71-74,126}. En una mujer que da el pecho y recibe suplementos de 400 UI/día, el contenido de vitamina D en la leche varía desde < 25 hasta 78 UI/l^{73,74,126-129}. Los lactantes criados exclusivamente al pecho pero que no reciben suplementos de vitamina D o no se exponen lo suficiente a la radiación solar corren un mayor riesgo de desarrollar deficiencia y/o raquitismo^{7,10-12,14,18,81,130}. Los lactantes de pigmentación más oscura corren un riesgo mayor de deficiencia¹³¹, un hecho explicado por el mayor riesgo de deficiencia al nacer¹³² y la disminución del contenido de vitamina D en la leche de mujeres que también experimentan deficiencia¹²⁷.

En un reducido número de estudios se ha examinado el efecto de las dosis más altas de suplementos prescritos de vitamina D sobre las concentraciones séricas de 25-OH-D en lactantes alimentados al pecho. Los suplementos de 1.000-2.000 UI/día prescritos a mujeres durante la lactancia apenas producen efectos sobre los niveles séricos en el lactante, según lo determinado por las concentraciones de 25-OH-D^{81,133,134}. En dos estudios piloto recientes, que incluyeron a mujeres en período de lactación que recibieron suplementos en dosis altas de vitamina D (hasta 6.400 UI/día), el contenido presente en leche materna aumentó hasta concentraciones de 873 UI/l sin pruebas de toxicidad en la mujer^{73,74}. En lactantes criados al pecho por mujeres que recibieron 6.400 UI/día las concentraciones séricas de 25-OH-D aumentaron desde una media de 32 a 115 nmol/l. Estos resultados se comparan favorablemente con los de aquellos que recibieron 300-400 UI/día, cuyas concentraciones séricas de 25-OH-D aumentaron desde una media de 35 a 107 nmol/l. Aunque las concentraciones de vitamina D pueden aumentar en la leche de mujeres que dan el pecho si se prescriben dosis altas de suplementos, estos estudios deben validarse y debe demostrarse su tolerabilidad en poblaciones a mayor escala y más representativas de las mujeres de Estados Unidos. En este momento no puede recomendarse la prescripción de suplementos en dosis altas con carácter universal a mujeres que dan el pecho. Por esta razón, los lactantes requieren la prescripción de suplementos.

SUPLEMENTOS DE VITAMINA D PARA LACTANTES ALIMENTADOS AL PECHO

Aunque está claro y es incontrovertible que la leche humana es el alimento más nutritivo para lactantes durante el primer año de vida¹³⁵⁻¹³⁷, suscita preocupación la suficiencia de la leche materna en el suministro de la vitamina al lactante^{70,138}. Por esta razón, en 2003, la AAP publicó su informe sobre suplementos de vitamina D¹, donde recomendaba que todos los lactantes alimentados al pecho empezaran a recibir 200 UI/día de la vitamina en los 2 primeros meses después de nacer.

Con una mejora de los conocimientos sobre los efectos perjudiciales de unos niveles séricos insuficientes

antes de la aparición de raquitismo, en Norteamérica los estudios continuaban examinando las concentraciones séricas apropiadas de 25-OH-D en niños. En un informe de 2003 de los niveles séricos de 25-OH-D de niños sanos, de 6-23 meses de edad, en Alaska, sus autores revelaron que en el 11% las concentraciones eran < 37 nmol/l y en un 20% eran de 37-62 nmol/l^{139,140}. El 30% de estos lactantes continuaban siendo alimentados al pecho, y éstos tuvieron más probabilidades de presentar concentraciones < 37 nmol/l. Después de este estudio, el Alaskan Special Supplemental Nutrition Program for Women, Infants and Children (WIC) emprendió una iniciativa para identificar activamente a los niños criados al pecho y suministrar suplementos gratuitos de vitaminas y un folleto informativo sobre vitamina D para sus madres. En otro estudio reciente, efectuado por Ziegler et al¹⁴¹, se evaluaron los niveles séricos en 84 lactantes criados al pecho en Iowa (latitud 41° N). Entre los 34 que no recibían suplementos, en ocho (23%) se obtuvo una concentración sérica de 25-OH-D < 27 nmol/l a los 280 días de edad. De estos ocho niveles bajos, siete se obtuvieron en los meses de invierno (noviembre a abril). Por lo tanto, en estos momentos, es prudente recomendar que todas las mujeres que alimentan al pecho a su hijo reciban suplementos de vitamina D₃.

En el informe de 2003 de la AAP se recomendaban suplementos de 200 UI/día a todos los lactantes criados al pecho en los 2 primeros meses de vida, después de que la lactancia natural estuviera completamente establecida¹. Esta recomendación coincidía con el informe de 1997 del Institute of Medicine⁵¹. La dosis mencionada en la recomendación se basaba en gran parte en un estudio efectuado en la región noreste de China, que demostró que no se produjeron casos de raquitismo entre lactantes criados al pecho que recibían suplementos de 100 UI/día de vitamina D¹⁴². No obstante, en 17 de 47 y en 11 de 37 que recibían 100 o 200 UI/día, respectivamente, se obtuvieron concentraciones séricas de 25-OH-D < 27 nmol/l. Aunque no se determinaron las concentraciones séricas maternas, en función de la farmacocinética de la vitamina, es previsible que fueran anormalmente bajas, impidiendo una transferencia suficiente a la leche materna. Cuando los niveles séricos de deficiencia son de poca intensidad o la mujer presenta una deficiencia manifiesta, en lactantes que no reciben suplementos las concentraciones séricas de 25-OH-D son muy bajas, en particular en los meses de invierno en las latitudes alejadas del ecuador. Está claro que, en lactantes criados al pecho exclusivamente, pueden mantenerse concentraciones séricas de 25-OH-D > 50 nmol/l con suplementos de 400 UI/día, que representa la cantidad contenida en una cucharadita de aceite de hígado de bacalao y para la que se dispone de antecedentes históricos de tolerabilidad y prevención y tratamiento del raquitismo^{5,6,143}.

Por lo tanto, debido a las pruebas disponibles que (1) la deficiencia de vitamina D puede desarrollarse en los primeros meses de vida, en particular cuando la embarazada ha experimentado una deficiencia que persiste durante el período de lactación, (2) en lactantes criados al pecho que no reciben suplementos las concentraciones séricas de 25-OH-D son muy ba-

jas, en particular en los meses de invierno cuando en la madre se obtienen niveles séricos indicativos de una deficiencia ligera o manifiesta, (3) no es fácil determinar la cantidad de exposición necesaria a la radiación solar para mantener una concentración adecuada de 25-OH-D en cualquier lactante dado en cualquier punto de tiempo, y (4) en lactantes criados al pecho se mantienen concentraciones séricas de 25-OH-D > 50 nmol/l con dosis de 400 UI/día de vitamina D, se hace la recomendación siguiente: se iniciará un suplemento de 400 UI/día en los primeros días de vida y se continuará durante toda la infancia. Con independencia de que reciba suplementos de leche artificial, cualquier lactante alimentado al pecho debe recibir la misma dosis porque es poco probable que un lactante criado al pecho consuma 1 l/día de leche artificial, la cantidad que suministraría esta dosis.

PREPARADOS DE VITAMINA D

Como suplementos pueden utilizarse dos presentaciones de vitamina D: vitamina D₂ (ergocalciferol, que es un derivado del ergosterol presente en hongos y levaduras) y vitamina D₃ (colecalciferol, que se sintetiza por radiación ultravioleta a partir del 7-deshidrocolesterol, un esteroide presente en la piel de los mamíferos marinos). Se ha demostrado que esta última es más eficaz para aumentar las concentraciones circulantes de 25-OH-D en ciertas situaciones fisiológicas¹⁴⁴. Hoy día, la mayor parte de los productos lácteos enriquecidos y suplementos vitamínicos contienen vitamina D₃. En Estados Unidos, en la actualidad, además de suplementos multivitamínicos en formulación líquida, se dispone de preparados cuyo componente exclusivo es la vitamina D, que proporcionan dosis adecuadas de 400 UI/ml (tabla 2). Algunas soluciones suministran 400 UI por gota pero estos preparados deben prescribirse con precaución; y son esenciales instrucciones explícitas y una demostración del uso debido al mayor potencial de una sobredosis si se administran varias gotas en una toma.

Los nuevos preparados que contienen vitamina D exclusiva son especialmente apropiados para lactantes criados al pecho que no necesitan suplementos multivitamínicos. El coste de adquisición y administración de vitamina D sola o combinada con vitamina A y C (según la composición actual) es mínimo. Los pediatras y otros profesionales sanitarios deben colaborar con el Special Supplemental Nutrition Program for Women, Infants and Children para que los lactantes alimentados al pecho dispongan de suplementos de vitamina D. Suponiendo la administración correcta de la dosis por parte de los cuidadores, los preparados actuales apenas entrañan un riesgo de sobredosis y toxicidad de la vitamina para el lactante, aunque es preciso considerarlo. Los profesionales sanitarios deben proporcionar instrucciones explícitas sobre la dosis y administración correctas¹⁴⁵. Los preparados que contienen concentraciones más altas de vitamina D sólo se prescribirán en un contexto de supervisión cuidadosa de los niveles séricos y para pacientes en los que se haya demostrado dicha necesidad (p. ej., los que experimentan malabsorción de grasas o los que reciben anticonvulsivantes de forma prolongada).

TABLA 2. Preparados que contienen vitamina D disponibles en la actualidad en Estados Unidos (en orden alfabético)

Preparado*	Dosis
Bio-D-Mulsion (Biotics Research Laboratory, Rosenberg, TX; www.bioticsresearch.com) Carlson Laboratories (Arlington Heights, IL; www.carlsonlabs.com)	1 gota contiene 400 UI ^b ; también se presenta en una formulación de 2.000 UI/gota ^b ; preparado de aceite de maíz 1 cápsula de gelatina = 400 UI; presentaciones de 2.000 UI y 4.000 UI y presentaciones monodosis de 400 UI, 1.000 UI y 2.000 UI ^b ; preparado de aceite de girasol 1 ml = 400 UI; preparado de aceite de maíz
Just D (Sunlight Vitamins Inc. [distribuido por UnitDrugCo, Centennial, CO]; www.sunlightvitamins.com) Multivitamínicos: polivitaminas ^d (vitaminas A, D, y K)	1 ml = 400 UI; diversas presentaciones que incluyen glicerina y agua; también pueden contener propilenglicol y/o polisorbato 80

Obsérvese que los preparados orales de dosis más altas pueden ser necesarios para el tratamiento de niños con raquitismo en los primeros meses del tratamiento o para pacientes con enfermedades crónicas, como malabsorción de grasas (fibrosis quística), o pacientes tratados crónicamente con fármacos que interfieren con el metabolismo de la vitamina D (anticonvulsivos).

*En un estudio de Martínez et al¹⁶² se demostró que recién nacidos y lactantes más mayores preferían soluciones oleosas en comparación con los preparados que contienen alcohol.

^bLas formulaciones monodosis pueden ser mejor toleradas en pacientes con problemas de aversión oral, pero es preciso proporcionar a los padres o cuidador instrucciones apropiadas sobre la administración de gotas, debido al mayor riesgo de toxicidad, dosificación incorrecta o ingestión accidental.

^dEl coste de los preparados que sólo contienen vitamina D puede ser mayor que el de los multivitamínicos, lo que puede constituir un problema para las clínicas de salud que dispensan vitaminas a lactantes y niños. Hasta recientemente, los preparados multivitamínicos eran la única formulación disponible; por lo tanto, entre los médicos resulta un alivio dispensar multivitamínicos a todos los grupos de edad.

LACTANTES ALIMENTADOS CON LECHE ARTIFICIAL Y SUPLEMENTOS DE VITAMINA D

Todas las leches artificiales para lactante que se venden en Estados Unidos deben contener una concentración mínima de vitamina D de 40 UI/100 kcal (258 UI/l de 20 kcal/30 g de leche) y una concentración máxima de vitamina D₃ de 100 UI/100 kcal¹⁴⁶ (666 UI/l de 20 kcal/30 g de leche). Todas las leches artificiales que se venden en Estados Unidos contienen como mínimo 400 UI/l de vitamina D₃¹⁴⁷. Puesto que la mayor parte de los lactantes alimentados con leche artificial ingieren casi 1 l/día después del primer mes de vida, obtendrán una ingesta de 400 UI/día. Como se ha mencionado previamente, los que reciben una combinación de leche materna y fórmula también requieren suplementos de 400 UI/día para garantizar una ingesta adecuada. Cuando se inicia el destete o la transición de la fórmula a los sólidos, es preciso alentar el consumo de leche enriquecida con vitamina D para garantizar un aporte de, como mínimo, 400 UI/día. Cualquier lactante que reciba < 1 l/día de leche artificial requiere una forma alternativa para obtener esta dosis de la vitamina, tal como a través de suplementos.

SUPLEMENTOS DE VITAMINA D DURANTE LA SEGUNDA INFANCIA Y LA ADOLESCENCIA

Como se ha mencionado previamente, entre los expertos, continúa suscitando un activo debate lo que constituye suficiencia, insuficiencia y deficiencia de vitamina D en adultos y en niños, según lo definido por las concentraciones séricas de 25-OH-D^{6,9,56,64,66,67,94,132,148-150}. La deficiencia no se limita a los primeros meses de vida y la primera infancia sino que abarca todas las edades, con períodos de vulnerabilidad que reflejan los de aceleración del crecimiento o los cambios fisiológicos. De hecho, en todo el mundo continúa documentándose una deficiencia en niños más mayores y adolescentes^{9,57,58,85-89,94-96,150-154}. Estudios recientes de los niveles séricos de vitamina D han demostrado que en el 16-54% de los adolescentes se demuestran concentraciones séricas de 25-OH-D ≤ 50 nmol/l^{9,85-88,90,94,150-152}. En un estudio que en el adulto utilizó una definición de insuficiencia equivalente a una

concentración sérica de 25-OH-D < 80 nmol/l, en el 73,1% de los adolescentes se demostraron valores inferiores a dicha concentración¹⁵³. En el examen de la prevalencia de la deficiencia en adolescentes, los estudios efectuados a través de Norteamérica han demostrado concentraciones < 30 nmol/l en 1-17% de los adolescentes, lo que depende de los propios individuos y de la latitud y estación de la determinación^{3,86,87,151,152}. En todos estos estudios se encontró que en adolescentes negros los niveles son significativamente más bajos que en los de otras razas. Aunque no se han publicado series a gran escala de adolescentes con raquitismo por deficiencia de vitamina D, continúan documentándose casos¹⁵.

En niños más mayores y adolescentes se ha demostrado una relación inversa entre el incremento de la concentración de PTH y la disminución de la de 25-OH-D^{9,152}. En un estudio sobre insuficiencia de vitamina D en niños negros preadolescentes de 6-10 años de edad, efectuado en Pittsburg, PA, sus autores revelaron que las concentraciones séricas de PTH disminuyeron con concentraciones séricas crecientes de 25-OH-D y alcanzaron una meseta cuando la concentración de ésta fue ≥ 75 nmol/l¹⁵⁰. En Boston, MA, Gordon et al¹⁵² describieron que el 24,1% de los adolescentes sanos de una cohorte transversal presentaba deficiencia de vitamina D (concentración de 25-OH-D ≤ 37 nmol/l), de los que en el 4,6% se consideró grave (concentración ≤ 20 nmol/l) y en el 42% se detectó insuficiencia (concentración ≤ 50 nmol/l). Se observó una correlación inversa entre la concentración sérica de ésta y la de PTH (r = -0,29). Las concentraciones séricas de 25-OH-D también se relacionaron con la estación, etnicidad, consumo de leche y zumos, índice de masa corporal (IMC) y actividad física, que fueron variables pronósticas independientes de los niveles de vitamina D.

En su estudio de cohorte de niñas finlandesas puberales y prepuberales, Cheng et al encontraron resultados similares⁸⁹. Estos investigadores también detectaron una densidad mineral ósea volumétrica cortical significativamente menor del tercio distal del radio y de la diáfisis tibial en niños con deficiencia (según lo definido por concentraciones séricas de 25-OH-D ≤ 25 nmol/l). La investigación de Viljakainen et al⁵⁸ respalda estos resultados. En su estudio asignaron aleatoriamente a

212 adolescentes finlandesas (11-12 años de edad) a recibir 0, 200 o 400 UI/día de vitamina D durante 12 meses. Después de un año, el aumento de la densidad mineral ósea del fémur fue un 14,3% y 17,2% mayor en niñas que recibieron 200 y 400 UI/día, respectivamente, comparado con las del grupo placebo.

Estudios procedentes de otras regiones del mundo han sugerido el alcance de la deficiencia de esta vitamina, incluidos los efectuados en niños y adolescentes que vivían en el norte de Grecia⁹⁴ y Alemania⁵⁷ y adolescentes en Beijing¹⁵³, Turquía⁸⁸, Finlandia⁵⁸ e Irlanda⁹⁵. Debido a la correlación entre unas concentraciones más bajas de 25-OH-D y un aumento de las de PTH, la deficiencia de vitamina D podría dar lugar a un hiperparatiroidismo secundario. Este proceso produciría una depleción ósea mineral, en particular durante los períodos de crecimiento óseo acelerado, y daría lugar a efectos lesivos a largo plazo.

En la evaluación de la mineralización ósea en función de los niveles de vitamina D en adolescentes, diversos estudios efectuados en Estados Unidos y Europa han demostrado el efecto desfavorable de unas concentraciones séricas más bajas de 25-OH-D sobre la salud ósea^{58,89,154,155}. En niñas adolescentes con concentraciones séricas > 40 nmol/l se ha demostrado un aumento de la densidad mineral ósea radial, cubital y tibial¹⁵² aunque los estudios han mostrado hallazgos heterogéneos en otras regiones corporales¹⁵⁴. Se requieren estudios adicionales para identificar los niveles séricos de 25-OH-D que favorecen una salud ósea óptima en niños más mayores y adolescentes.

A pesar de que el consumo de 1 l/día de leche enriquecida en vitamina D₃ suministra 400 UI, está claro que, en la población adolescente, dicho consumo es mucho más bajo¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. En Estados Unidos, desde 1977-1978 a 1994-1998, el consumo de leche disminuyó en un 35% entre niños adolescentes¹⁵⁶. Tanto los cereales enriquecidos (medio tazón en seco) como un huevo (yema) proporcionan 40 UI de vitamina D₃. Debido a los hábitos dietéticos de muchos niños y adolescentes, es difícil obtener una ingesta dietética de 400 UI/día¹⁵⁷. Por lo tanto, debe garantizarse que reciben una dosis diaria de un preparado multivitamínico o uno que contenga exclusivamente 400 UI de vitamina D. Se requieren estudios adicionales para evaluar cuáles son los niveles óptimos de vitamina D en niños más mayores y adolescentes y si pueden obtenerse sistemáticamente a través de la dieta y un suplemento de 400 UI/día de vitamina D.

Junto con una ingesta suficiente de vitamina, es preciso garantizar una ingesta de calcio dietético para obtener una óptima formación y remodelado óseos⁸⁷. En la evaluación de la suficiencia de la ingesta dietética de diversas vitaminas, minerales y nutrientes, incluida la vitamina D y el calcio, es esencial obtener una anamnesis dietética^{3,91}. Los niños y adolescentes que corren un mayor riesgo de desarrollar raquitismo y deficiencia de vitamina D, incluidos los de piel de pigmentación más oscura, aquellos con menor exposición a la luz solar, enfermedades crónicas caracterizadas por malabsorción de grasas (fibrosis quística, etc.) y los tratados con fármacos anticonvulsivantes (que inducen el sistema enzimático del citocromo P450 y otras enzimas que pueden dar lugar a un aumento del catabolismo de la vitamina), pueden requerir dosis incluso más altas que 400 UI/día¹⁵⁸⁻¹⁶¹.

RESUMEN DE LAS DIRECTRICES

Para prevenir el raquitismo y la deficiencia de vitamina D en lactantes, niños y adolescentes sanos, se recomienda una ingesta de como mínimo 400 UI/día. Para satisfacer estas necesidades, sugerimos lo siguiente:

1. Los lactantes criados al pecho, íntegra o parcialmente, requieren suplementos de 400 UI/día, iniciados en los primeros días de vida. Dichos suplementos se continuarán a menos que, después del destete, el niño ingiera 1 l/día de leche artificial o leche entera enriquecida en vitamina D. La leche entera no se recomienda antes de los 2 años de edad. En los niños de 12 meses a 2 años de edad para los que el sobrepeso o la obesidad es una preocupación o tienen antecedentes familiares de obesidad, dislipemia o enfermedad cardiovascular, sería apropiado el consumo de una leche semidesnatada o desnatada¹⁶³.

2. Todos los lactantes alimentados con leche artificial, al igual que los niños más mayores que ingieren < 1.000 ml/día de leche artificial o leche enriquecida con vitamina D, deben recibir un suplemento de 400 UI/día. En la ingesta diaria de cada niño deben incluirse otras fuentes dietéticas de la vitamina, como alimentos enriquecidos.

3. Los adolescentes que no obtengan 400 UI/día a través de la leche enriquecida y alimentos enriquecidos (como cereales y huevos [yema]) deben recibir un suplemento de 400 UI/día.

4. En función de las pruebas disponibles, la concentración sérica de 25-OH-D en lactantes y niños debe ser ≥ 50 nmol/l (20 ng/ml).

5. Los niños que corren mayor riesgo de deficiencia, como aquellos con malabsorción crónica de grasas y los tratados crónicamente con anticonvulsivantes, pueden continuar experimentando una deficiencia a pesar de una ingesta de 400 UI/día. En ellos, para obtener niveles séricos normales pueden requerirse dosis más altas de suplementos, lo que se determinará con pruebas de laboratorio (p. ej., concentraciones séricas de 25-OH-D y de PTH y determinación de la densidad mineral ósea). Si se prescribe un suplemento, la determinación de los niveles de 25-OH-D se repetirá a intervalos cada 3 meses hasta obtener niveles normales. Los de PTH y la densidad mineral ósea se monitorizarán cada 6 meses hasta su normalización.

6. Los pediatras y otros profesionales sanitarios deben hacer todos los esfuerzos posibles para que todos los niños de su comunidad, en particular los que corren mayor riesgo, dispongan fácilmente de suplementos.

COMMITTEE ON NUTRITION, 2007-2008

Frank R. Greer*, MD, Presidente
Jatinder J.S. Bhatia, MD
Stephen R. Daniels, MD, PhD
Marcie B. Schneider, MD
Janet Silverstein, MD
Nicolas Stettler, MD, MSCE
Dan W. Thomas, MD

COORDINADORES

Donna Blum-Kemeler, MS, RD, US Department of Agriculture
Laurence Grummer-Strawn, PhD, Centers for Disease Control and Prevention
Rear Admiral van S. Hubbard, MD, PhD, National Institutes of Health
Valerie Marchand, MD, Canadian Paediatric Society
Benson M. Silverman, MD, US Food and Drug Administration

Wagner CL et al, y la Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevención del raquitismo y la deficiencia de vitamina D en lactantes, niños y adolescentes

PERSONAL

Debra L. Burrowes, MHA

SECTION ON BREASTFEEDING EXECUTIVE COMMITTEE, 2007-2008

Ruth A. Lawrence, MD, Presidente
Lori B. Feldman-Winter, MD
Jane A. Morton, MD
Audrey J. Naylor, MD, DrPH
Lawrence M. Noble, MD
Laura R. Viehmann, MD
Carol L. Wagner*, MD

COORDINADORES

Jatinder J.S. Bhatia, MD, Committee on Nutrition
Alice Lenihan, MPH, RD, LDN, National Association of WIC Directors
Sharon Mass, MD, American College of Obstetrics and Gynecology
Julie Wood, MD, American Academy of Family Physicians

PERSONAL

Lauren Barone, MPH

*Autores principales.

BIBLIOGRAFÍA

- Gartner LM, Greer FR; American Academy of Pediatrics, Section on Breastfeeding Medicine and Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency: new guidelines for vitamin D intake. *Pediatrics*. 2003; 111(4):908-10.
- McCullum EV, Simmonds N, Becket JE, Shipley PG. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin, which promotes calcium deposition. *J Biol Chem*. 1922;53(8):219-312.
- Moore C, Murphy MM, Keast DR, Holick M. Vitamin D intake in the United States. *J Am Diet Assoc*. 2004; 104(6):980-3.
- Thacher TD, Fischer PR, Strand MA, Pettifor JM. Nutritional rickets around the world: causes and future directions. *Ann Trop Paediatr*. 2006;26(1):1-16.
- Park EA. The therapy of rickets. *JAMA*. 1940;115:370-9.
- Rajakumar K, Thomas SB. Reemerging nutritional rickets: a historical perspective. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(4):335-41.
- Mylott BM, Kump T, Bolton ML, Greenbaum LA. Rickets in the dairy state. *WMJ*. 2004;103(5):84-7.
- Pettifor JM. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 suppl):1725S-9S.
- Pettifor JM. Rickets and vitamin D deficiency in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34(3):537-53, vii.
- Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN, Charlton PA, Calikoglu AS, Davenport ML. Nutritional rickets in African American breast-fed infants. *J Pediatr*. 2000;137(2):153-7.
- Pugliese MT, Blumberg DL, Hludzinski J, Kay S. Nutritional rickets in suburbia. *J Am Coll Nutr*. 1998;17(6): 637-41.
- Sills IN, Skuza KA, Horlick MN, Schwartz MS, Rapaport R. Vitamin D deficiency rickets: reports of its demise are exaggerated. *Clin Pediatr (Phila)*. 1994;33(8):491-3.
- Ward LM. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. *CMAJ*. 2005;172(6):769-70.
- Weisberg P, Scanlon K, Li R, Cogswell ME. Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 suppl):1697S-705S.
- Schnadower D, Agarwal C, Oberfield SE, Fennoy I, Pusic M. Hypocalcemic seizures and secondary bilateral femoral fractures in an adolescent with primary vitamin D deficiency. *Pediatrics*. 2006;118(5):2226-30.
- Ladhani S, Srinivasan L, Buchanan C, Allgrove J. Presentation of vitamin D deficiency. *Arch Dis Child*. 2004;89(8):781-4.
- Hatun S, Ozkan B, Orbak Z, et al. Vitamin D deficiency in early infancy. *J Nutr*. 2005;135(2):279-82.
- Binet A, Kooh SW. Persistence of vitamin D-deficiency rickets in Toronto in the 1990s. *Can J Public Health*. 1996;87(4): 227-30.
- Najada AS, Habashneh MS, Khader M. The frequency of nutritional rickets among hospitalized infants and its relation to respiratory diseases. *J Trop Pediatr*. 2004;50(6): 364-8.
- Stearns G, Jeans PC, Vandecar V. The effect of vitamin D on linear growth in infancy. *J Pediatr*. 1936;9(1):1-10.
- Pawley NJ, Bishop N. Prenatal and infant predictors of bone health: the influence of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 suppl):1748S-51S.
- Molgaard C, Michaelsen KF. Vitamin D and bone health in early life. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;62(4):823-8.
- Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M, on behalf of the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122(2):398-417.
- 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.
- Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney RP. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(1):6-18.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357(3):266-81.
- Webb AR. Who, what, where and when: influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92(1):17-25.
- Willer CJ, Dymont DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ*. 2005;330(7483): 120.
- Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2006;5(2):114-7.
- Garland CF, Comstock GW, Garland FC, Helsing KJ, Shaw EK, Gorham ED. Serum 25(OH)D and colon cancer: eightyear prospective study. *Lancet*. 1989;2(8673): 1176-8.
- Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(7):451-9.
- Institute of Medicine. Calcium, vitamin D, and magnesium. En: Subcommittee on Nutritional Status and Weight Gain During Pregnancy, editor. *Nutrition During Pregnancy*. Washington, DC: National Academy Press; 1990:318-35.
- Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311(5768):1770-3.
- Rehman PK. Sub-clinical rickets and recurrent infection. *J Trop Pediatr*. 1994;40(1):58.
- Martineau AR, Wilkinson RJ, Wilkinson KA, et al. A single dose of vitamin D enhances immunity to mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(2):208-13.
- Hayes CE. Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis. *Proc Nutr Soc*. 2000;59(4):531-5.
- Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004; 62(1):60-5.
- Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*. 2004;50(1):72-7.
- Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JE. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev Med*. 1990;19(6):614-22.

40. Lefkowitz ES, Garland CF. Sunlight, vitamin D, and ovarian cancer mortality rates in US women. *Int J Epidemiol*. 1994; 23(6):1133-6.
41. Grant WB. An ecologic study of dietary and solar ultraviolet-B links to breast carcinoma mortality rates. *Cancer*. 2002;94(1):272-81.
42. Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the US due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer*. 2002;94(6):1867-1875.
43. Chiu K, Chu A, Go VL, Soad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(5):820-5.
44. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2006;29(3):650-6.
45. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1228-30.
46. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999;42(1):51-4.
47. Hyppönen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birthcohort study. *Lancet*. 2001;358(9292):1500-3.
48. Harris SS. Vitamin D in type 1 diabetes prevention. *J Nutr*. 2005;135(2):323-5.
49. Shehadeh N, Shamir R, Berant M, Etzioni A. Insulin in human milk and the prevention of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2001;2(4):175-17.
50. Fronczak CM, Baron AE, Chase HP, et al. In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3237-42.
51. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. En: *Dietary reference intakes*. Washington, DC: National Academy Press; 1997. p. 250-87.
52. Marriott W, Jeans P. *Infant Nutrition: A textbook of infant feeding for students and practitioners of medicine*. 3.ª ed. St Louis, MO: Mosby; 1941.
53. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. The prophylactic requirement and the toxicity of vitamin D. 1963;31(3):512-25.
54. Davison W. The complete pediatrician: Practical, diagnostic, therapeutic and preventive pediatrics. For the use of medical students, interns, general practitioners, and pediatricians. Durham, NC: Duke University Press; 1943.
55. Aldrich C, Aldrich M. *Babies are human beings: An interpretation of growth*. Nueva York, NY: Macmillan Company; 1938.
56. 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.
57. Sichert-Hellert W, Wenz G, Kersting M. Vitamin intakes from supplements and fortified food in German children and adolescents: results from the DONALD study. *J Nutr*. 2006;136(5):1329-33.
58. Viljakainen HT, Natri AM, Kärkkäinen MM, et al. A positive dose-response effect of vitamin D supplementation on sitespecific bone mineral augmentation in adolescent girls: a double-blinded randomized placebo-controlled 1-year intervention. *J Bone Miner Res*. 2006;21(6):836-44.
59. Canadian Paediatric Society, Health Canada; Dietitians of Canada. *Breastfeeding and Vitamin D*. Ottawa, Ontario, Canada: Canadian Paediatric Society; 2003.
60. Dobrescu MO, Garcia AC, Robert M. Rickets. *CMAJ*. 2006; 174(12):1710.
61. 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.
62. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of vitamin D status. *Osteoporosis Int*. 2005;16(7):713-6.
63. El-Hajj Fuleihan E, Nabulsi M, Tamim H, et al. Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):405-12.
64. Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective [revisión en *Am J Clin Nutr*. 2007;86(3):809]. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(3):649-50.
65. 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.
66. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin sufficiency: implications for establishing a new effective DRI for vitamin D. *J Nutr*. 2005;135(2):317-22.
67. Hollis BW, Wagner CL, Kratz A, Sluss PM, Lewandrowski KB. Normal serum vitamin D levels. Correspondence. *N Engl J Med*. 2005;352(5):515-6.
68. 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.
69. Need AG. Bone resorption markers in vitamin D insufficiency. *Clin Chim Acta*. 2006;368(1-2):48-52.
70. 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.
71. Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(5):717-26.
72. Basile LA, Taylor SN, Wagner CL, Horst RL, Hollis BW. The effect of high-dose vitamin D supplementation on serum vitamin D levels and milk calcium concentration in lactating women and their infants. *Breastfeed Med*. 2006; 1(1):32-5.
73. Wagner CL, Hulsey TC, Fanning D, Ebeling M, Hollis BW. High dose vitamin D3 supplementation in a cohort of breastfeeding mothers and their infants: a six-month follow-up pilot study. *Breastfeed Med*. 2006;1(2):59-70.
74. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: High-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D in both mother and nursing infant. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 suppl):1752S-8S.
75. Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, et al. Photosynthesis of vitamin D3 in human skin and its physiologic consequences. *Science*. 1980;210(4466):203-5.
76. Kimlin MC, Schallhorn KA. Estimations of the human "vitamin D" UV exposure in the USA. *Photochem Photobiol Sci*. 2004;3(11-12):1067-70.
77. Matsuoka LY, Wortsman J, Haddad JG, Kolm P, Hollis BW. Racial pigmentation and the cutaneous synthesis of vitamin D. *Arch Dermatol*. 1991;127(4):536-8.
78. Matsuoka LY, Wortsman J, Hollis BW. Suntanning and cutaneous synthesis of vitamin D3. *J Lab Clin Med*. 1990;116(1):87-90.
79. Matsuoka LY, Wortsman J, Dannenberg MJ, Hollis BW, Lu Z, Holick MF. Clothing prevents ultraviolet-B-radiationdependent photosynthesis of vitamin D3. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(4):1099-103.
80. 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(5 pt 1):772-5.
81. Ala-Houhala M. 25(OH)D levels during breast-feeding with or without maternal or infantile supplementation of vitamin D. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1985;4(2):220-6.
82. US Environmental Protection Agency. Report to Congress on Indoor Air Quality. Volume II: Assessment and Control of Indoor Air Pollution: US Environmental Protection Agency: Washington, DC; 1989. Report EPA 400-1-89-001C.
83. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: Third National Health and Nutrition Examination Survey: 1988-1994. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(1):187-92.

84. Scanlon KS. Vitamin D expert panel meeting, October 11-12, Atlanta, Georgia: informe final [consultado 24/7/2008]. Disponible en: www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/nutrition/pdf/Vitamin_D_Expert_Panel_Meeting.pdf
85. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone*. 2002;30(5):771-7.
86. Harkness LS, Cromer BA. Vitamin D deficiency in adolescent females. *J Adolesc Health*. 2005;37(1):75.
87. Harkness LS, Bonny AE. Calcium and vitamin D status in the adolescent: key roles for bone, body weight, glucose tolerance, and estrogen biosynthesis. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2005;18(5):305-11.
88. Olmez D, Bober E, Buyukgebiz A, Cimrin D. The frequency of vitamin D insufficiency in healthy female adolescents. *Acta Paediatr*. 2006;95(10):1266-9.
89. Cheng S, Tylavsky F, Kroger H, 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.
90. Tylavsky FA, Ryder KA, Lyytikäinen A, Cheng S. Vitamin D, parathyroid hormone, and bone mass in adolescents. *J Nutr*. 2005;135(11):2735S-8S.
91. DeBar LL, Ritenbaugh C, Aickin M, et al. A health plan-based lifestyle intervention increases bone mineral density in adolescent girls. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(12):1269-76.
92. El-Hajj Fuleihan GH, Nabulsi M, Choucair M, et al. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics*. 2001;107(4). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/107/4/e53
93. Marwaha RK, Tandon N, Reddy DR, et al. Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(2):477-82.
94. Lapatsanis D, Moulas A, Cholevas V, Soukakos P, Papadopoulou Z, Challa A. Vitamin D: a necessity for children and adolescents in Greece. *Calcif Tissue Int*. 2005;77(6):348-55.
95. Hill TR, Flynn A, Kiely M, Cashman KD. Prevalence of suboptimal vitamin D status in young, adult and elderly Irish subjects. *Ir Med J*. 2006;99(2):48-9.
96. Primary vitamin D deficiency in children. *Drug Ther Bull*. 2006;44(2):12-6.
97. Grant WB, Garland C, Holick MF. Comparisons of estimated economic burdens due to insufficient solar ultraviolet irradiance and vitamin D and excess solar UV irradiance for the United States. *Photochem Photobiol*. 2005;81(6):1276-86.
98. Reichrath J. The challenge resulting from positive and negative effects of sunlight: how much solar UV exposure is appropriate to balance between risks of vitamin D deficiency and skin cancer? *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92(1):9-16.
99. Wolpowitz D, Gilchrist BA. The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(2):301-17.
100. National Coalition for Skin Cancer Prevention. The National Forum for Skin Cancer Prevention in Health, Physical Education, Recreation and Youth Sports. Reston, VA: American Association for Health Education; 1998.
101. Marks R, Jolley D, Lecltas S, Foley P. The role of childhood exposure to sunlight in the development of solar keratoses and non-melanocytic skin cancer. *Med J Aust*. 1990;152(2):62-6.
102. Autier P, Dore JF. Influence of sun exposures during childhood and during adulthood on melanoma risk. EPI-MEL and EORTC Melanoma Cooperative Group. *Int J Cancer*. 1998;77(4):533-7.
103. Westerdahl J, Olsson H, Ingvar C. At what age do sunburn episodes play a crucial role for the development of malignant melanoma. *Eur J Cancer*. 1994;30A(11):1647-54.
104. Gilchrist BA, Eller MS, Geller AC, Yaar M. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med*. 1999;340(17):1341-18.
105. American Academy of Pediatrics, Committee on Environmental Health. Ultraviolet light: a hazard to children. *Pediatrics*. 1999;104(2 pt 1):328-33.
106. Lucas R, Ponsonby AL. Considering the potential benefits as well as adverse effects of sun exposure: can all the potential benefits be provided by oral vitamin D supplementation? *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92(1):140-9.
107. Mallet E, Gugi B, Brunelle P, Henocq A, Basuyau JP, Lemer H. Vitamin D supplementation in pregnancy: a controlled trial of two methods. *Obstet Gynecol*. 1986;68(3):300-4.
108. Brooke OG, Brown IRF, Bone CDM, et al. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J*. 1980;280(6216):751-4.
109. Maxwell JD, Ang L, Brooke OG, Brown IRF. Vitamin D supplements enhance weight gain and nutritional status in pregnant Asians. *Br J Obstet Gynaecol*. 1981;88(10):987-91.
110. Brooke OG, Butters F, Wood C. Intrauterine vitamin D nutrition and postnatal growth in Asian infants. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;283(6298):1024.
111. Cockburn F, Belton NR, Purvis RJ, et al. Maternal vitamin D intake and mineral metabolism in mothers and their newborn infants. *Br Med J*. 1980;281(6232):11-4.
112. Mahomed K, Gulmezoglu AM. Vitamin D supplementation in pregnancy [revisión Cochrane]. En: *The Cochrane Library*. Oxford, Reino Unido: Update Software; 2002.
113. Delvin EE, Salle L, Glorieux FH, Adeleine P, David LS. Vitamin D supplementation during pregnancy: effect on neonatal calcium homeostasis. *J Pediatr*. 1986;109(2):328-34.
114. Vieth R, Chan PCR, MacFarlane GD. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level (LOAEL). *Am J Clin Nutr*. 2001;73(2):288-94.
115. 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):204-210.
116. van der Meer IM, Karamali NS, Boeke AJ. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in the Hague, Netherlands. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(2):350-3.
117. Bouillon R, Van Baelen H, DeMoor D. 25-Hydroxy-vitamin D and its binding protein in maternal and cord serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977;45(4):679-84.
118. Bouillon R, Van Assche FA, Van Baelen H, Heyns W, DeMoor P. Influence of the vitamin D-binding protein on serum concentrations of 1,25(OH)2D. *J Clin Invest*. 1981;67(3):589-96.
119. Markestad T, Aksnes L, Ulstein M, Aarskog D. 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxy vitamin D of D2 and D3 origin in maternal and umbilical cord serum after vitamin D2 supplementation in human pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 1984;40(5):1057-63.
120. Hollis BW, Pittard WB. Evaluation of the total fetomaternal vitamin D relationships at term: evidence for racial differences. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;59(4):652-7.
121. Hollis BW, Wagner CL. Nutritional vitamin D status during pregnancy: reasons for concern. *CMAJ*. 2006;174(9):1287-90.
122. Mannion C, Gray-Donald K, Koski K. Association of low intake of milk and vitamin D during pregnancy with decreased birth weight. *CMAJ*. 2006;174(9):1273-7.
123. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study [revisión en *Lancet*. 2006;367(9521):1486]. *Lancet*. 2006;367(9504):36-43.
124. Hyppönen E. Vitamin D for the prevention of preeclampsia? A hypothesis. *Nutr Rev*. 2005;63(7):225-32.
125. Moncrieff M, Fadahunsi TO. Congenital rickets due to maternal vitamin D deficiency. *Arch Dis Child*. 1974;49(10):810-1.
126. Specker BL, Tsang RC, Hollis BW. Effect of race and diet on human milk vitamin D and 25(OH)D. *Am J Dis Child*. 1985;139(11):1134-7.

127. Cancela L, LeBoulch N, Miravet L. Relationship between the vitamin D content of maternal milk and the vitamin D status of nursing women and breastfed infants. *J Endocrinol.* 1986;110(1):43-50.
128. Hollis BW, Roos B, Draper HH, Lambert PW. Vitamin D and its metabolites in human and bovine milk. *J Nutr.* 1981;111(7):1240-8.
129. Greer FR, Hollis BW, Cripps DJ, Tsang RC. Effects of maternal ultraviolet B irradiation on vitamin D content of human milk. *J Pediatr.* 1984;105(3):431-3.
130. 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.
131. Kreiter S. The reemergence of vitamin D deficiency rickets: the need for vitamin D supplementation. *AMB News Views Newsl.* 2001;7:1-5.
132. Basile LA, Taylor SN, Wagner CL, Quinones L, Hollis BW. Neonatal vitamin D status at birth at latitude 32 degrees 72: evidence of deficiency. *J Perinatol.* 2007;27(9):568-71.
133. Saadi H, Dawodu A, Afandi B, Zayed R, Benedict S, Nagelkerke N. Efficacy of daily and monthly high-dose calciferol in vitamin D-deficient nulliparous and lactating women. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(6):1565-71.
134. Ala-Houhala M, Koskinen T, Terho A, Koivula T, Visakorpi J. Maternal compared with infant vitamin D supplementation. *Arch Dis Child.* 1986;61(12):1159-63.
135. Kramer M, Kakuma R. The optimal duration of exclusive breastfeeding: A systematic review. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2002.
136. Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, et al. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* 2005;115(2):496-506.
137. Chantry C, Howard C, Auinger P. Full breastfeeding duration and associated decrease in respiratory tract infection in US Children. *Pediatrics.* 2006;117(2):425-32.
138. Greer FR. Issues in establishing vitamin D recommendations for infants and children. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 suppl):1759S-62S.
139. Gessner BD, deSchweinitz E, Petersen KM, Lewandowski C. Nutritional rickets among breast-fed black and Alaska Native children. *Alaska Med.* 1997;39(3):72-4, 87.
140. Gessner BD, Plotnik J, Muth PT. 25-Hydroxyvitamin D levels among healthy children in Alaska. *J Pediatr.* 2003;143(4): 434-7.
141. Ziegler EE, Hollis BW, Nelson SE, Jeter JM. Vitamin D deficiency in breastfed infants in Iowa. *Pediatrics.* 2006;118(2):603-10.
142. Ho ML, Yen HC, Tsang RC, Specker BL, Chen XC, Nichols BL. Randomized study of sunshine exposure and serum 25 (OH)D in breast-fed infants in Beijing, China. *J Pediatr.* 1985;107(6):928-31.
143. Mozolowski W. Jędrzej Sniadecki (1768-1883) on the cure of rickets. *Nature.* 1939;143(January 21):121.
144. Armas L, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5387-91.
145. Barrueto F Jr, Wang-Flores HH, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. Acute vitamin D intoxication in a child. *Pediatrics.* 2005;116(3). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/116/3/e453
146. Assessment of nutrient requirements for infant formulas. *J Nutr.* 1998;128(11 suppl):i-iv, 2059S-293S.
147. Tsang R, Zlotkin S, Nichols B, Hansen J. Nutrition during infancy: Principles and practice. 2.^a ed. Cincinnati, OH: Digital Education Publishing; 1997.
148. Hanley D, Davison K. Vitamin D insufficiency in North America. *J Nutr.* 2005;135(2):332-7.
149. Whiting SJ, Calvo MS. Overview of the proceedings from Experimental Biology 2005 Symposium: Optimizing vitamin D intake for populations with special needs: Barriers to effective food fortification and supplementation. *J Nutr.* 2006;136(4):1114-6.
150. Rajakumar K, Fernstrom JD, Janosky JE, Greenspan SL. Vitamin D insufficiency in preadolescent African-American children. *Clin Pediatr (Phila).* 2005;44(8):683-92.
151. Lanou AJ, Berkow SE, Barnard ND. Calcium, dairy products, and bone health in children and young adults: a re-evaluation of the evidence. *Pediatrics.* 2005;115(3):736-43.
152. 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.
153. Du X, Greenfield H, Fraser DR, Ge K, Trube A, Wang Y. Vitamin D deficiency and associated factors in adolescent girls in Beijing. *Am J Clin Nutr.* 2001;74(4):494-500.
154. Abrams SA, Griffin JJ, 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(10):5576-81.
155. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25(OH)D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med.* 2004;116(9):634-9.
156. Greer FR, Krebs NF, American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2006;117:578-85.
157. Bowman SA. Beverage choices of young females: changes and impact on nutrient intakes. *J Am Diet Assoc.* 2002;102:1234.
158. Fisher JO, Mitchell DC, Smiciklas-Wright H, Mannino ML, Birch LL. Meeting calcium recommendations during middle childhood reflects mother-daughter beverage choices and predicts bone mineral status. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:698-706.
159. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1888-96.
160. Mikati MA, Dib L, Yamout B, Sawaya R, Rahi AC, Fuleihan Gel-H. Two randomized vitamin D trials in ambulatory patients on anticonvulsants. Impact on bone. *Neurology.* 2006;67:2005-14.
161. Valsamis HA, Arora SK, Labban B, McFarlane SI. Antiepileptic drugs and bone metabolism. *Nutr Metab (Lond).* 2006;3:36.
162. Martínez J, Bartoli F, Recaldini E, Lavanchy L, Bianchetti M. A taste comparison of two different liquid colecalciferol (vitamin D3) preparations in healthy newborns and infants. *Clin Drug Investig.* 2006;26(11):663-5.
163. Daniels SR, Greer FR. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics.* 2008;122(1):198-208.