

Gómez de Tejada Romero MJ^{1,2}, Sosa Henríquez M^{2,3}

1 Departamento de Medicina - Universidad de Sevilla (España)

2 Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral - Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias - Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (España)

3 Unidad Metabólica Ósea - Hospital Universitario Insular - Las Palmas de Gran Canaria (España)

Hipovitaminosis D en la infancia

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2017000200004>

Correspondencia: M^a Jesús Gómez de Tejada Romero - Departamento de Medicina (Facultad de Medicina) - Universidad de Sevilla - Avda. Dr. Fedriani, s/n - 41009 Sevilla (España)
Correo electrónico: mjtr@us.es

Introducción

La importancia de la vitamina D en el desarrollo óseo durante la infancia es conocida desde principios del siglo pasado. Ya en 1554, Thedosius publicó una observación de raquitismo tomada de un individuo, pero su relación con la vitamina D no se estableció hasta 1917, cuando Mc Collum y cols. aislaron un factor antirraquítico del aceite de hígado de bacalao y sugirieron el término de vitamina D¹.

Desde entonces la enfermedad ha sido ampliamente estudiada, habiéndose descubierto, además de la causa nutricional, causas genéticas y por resistencia a la vitamina D, así como su relación con la hipofosfatemia.

Sin embargo, y en el curso del estudio de la osteoporosis en el adulto, se ha observado que niveles bajos de vitamina D, sin necesidad de llegar a unos niveles que produzcan osteomalacia (la equivalente al raquitismo en los adultos), pueden también ser perjudiciales para el hueso. Aunque este aspecto será tratado más ampliamente en otra parte de esta monografía, se ha establecido que unos valores de vitamina D por debajo de 30 ng/ml pueden resultar perjudiciales para el metabolismo óseo en un individuo adulto. Sin embargo, ¿se pueden considerar estos límites aplicables al individuo en crecimiento? O dicho de otro modo, ¿la hipovitaminosis D es igual en los niños que en los adultos? A lo largo de este capítulo analizaremos diversas cuestiones referentes a la hipovitaminosis D en niños y adolescentes.

Puesto que los estudios a los que vamos a hacer referencia ofrecen los valores de 25(OH) vitamina D en distintas unidades (bien ng/ml, bien nmol/l), para dar uniformidad a la revisión se muestran todos los resultados en ng/ml, tras convertirlos según la equivalencia 1 ng/ml=2,5 nmol/l.

Raquitismo e hipovitaminosis D

En el raquitismo se producen deformidades óseas con aumento del riesgo de fracturas, disminución del crecimiento, debilidad muscular, retraso del desarrollo motor, así como hipocalcemia y sus consecuencias (tetania, epilepsia, miocardiopatía dilatada). No es la única causa, pero el déficit de vitamina D es una de las más frecuentes, junto con la ingesta baja de calcio en la dieta.

La prevalencia de raquitismo actualmente sigue siendo importante en países de África, Asia y Oriente Medio, principalmente por causas nutricionales, pero está aumentando en países donde no existe un déficit nutricional, como Estados Unidos, Australia, Nueva Zelanda, Holanda Dinamarca o Reino Unido^{2,4}.

Actualmente está generalmente aceptado que con un déficit importante de vitamina D (<10 ng/ml de 25(OH) vitamina D sérica) se observan las alteraciones de mineralización características del raquitismo u osteomalacia, lo cual se define como deficiencia severa de vitamina D. En un estudio de Ramavat y cols. el 80% de los recién nacidos con raquitismo estudiados tenía niveles de 25(OH) vitamina D por debajo de 20 ng/ml⁵. Es posible que se produzca la enfermedad con niveles >10 ng/ml si ello va parejo a un déficit importante en la ingesta de calcio^{6,7}.

Sin embargo, niveles inadecuados aunque no tan bajos como para producir estas enfermedades, pueden también ser perjudiciales para la salud ósea. Al igual que en los adultos, niveles bajos de vitamina D pueden llevar a un hiperparatiroidismo secundario que libere calcio del hueso para mantener la calcemia, con el consiguiente efecto en la masa ósea, tal y como demuestran diversos estudios^{8,9}. Outila y cols. encontraron también asociación entre los niveles de vitamina D, de parathor-

mona (PTH) y la densidad mineral ósea (DMO) en chicas adolescentes¹⁰, al igual que Cheng y cols.¹¹. Sin embargo, otros autores no encontraron esa asociación en chicas adolescentes entre 16 y 20 años^{12,13}. Stein y cols., en un estudio realizado en niñas de entre 4 y 8 años obtuvieron niveles adecuados de vitamina D, pero no hallaron correlación positiva con la DMO, aunque sí con el CMO¹⁴. Un estudio reciente realizado con un total de 4.532 niños de ambos sexos de edades comprendidas entre 0 y 7 años, encontró una correlación entre sus niveles de 25(OH) vitamina D y la DMO medida mediante ultrasonidos cuantitativos (QUS) (OR=0,984; IC 95%: 0,977-0,991; p<0,001)¹⁵. Otro estudio transversal publicado en el mismo año y realizado en Suecia en 120 niños de 8-9 años de ambos sexos, encontró que el 50% de ellos tenía niveles de 25(OH) vitamina D <20 ng/ml, y sólo el 5% tenía niveles superiores a 30 ng/ml. Sin embargo, el 82% tuvieron una DMO medida por absorciometría radiológica dual (DXA) con una *Z-score* >0,0, de manera que no se obtuvo correlación entre ambos parámetros, vitamina D y DMO, concluyendo los autores que el déficit de vitamina D no afectaba a la salud ósea de estos niños, aunque reconocen que habría que estudiar los efectos a largo plazo¹⁶. La disparidad de resultados puede ser reflejo de la falta de uniformidad en las poblaciones estudiadas (edad, sexo) y de los métodos y localizaciones de medición de la DMO. Con todo, no hay evidencia suficiente de que, en ausencia de raquitismo, la simple existencia de niveles bajos de vitamina D afecte a la DMO, y menos que aumente el riesgo de fractura^{7,17}, por lo que es necesario continuar la investigación en esta línea, para obtener conclusiones más claras y, sobre todo, observar si puede existir un efecto posterior en la edad adulta.

¿Definimos igual la hipovitaminosis D en niños que en adultos?

De acuerdo con las recomendaciones publicadas en 2011 por el Instituto de Medicina, mayoritariamente se considera que valores séricos >30 ng/ml de 25(OH) vitamina D son los idóneos para mantener la homeostasis cálcica, y que niveles entre 21 y 29 ng/ml son insuficiente, siendo deficientes aquellos por debajo de 20 ng/ml¹⁸. Estos límites son asumidos y aceptados por gran parte de la comunidad científica¹⁹. Sin embargo, estas definiciones no carecen de controversia aún en nuestros días, incluso para los adultos; no existen datos procedentes de poblaciones infantiles que puedan avalar qué niveles son suficientes, insuficientes o deficientes en niños, de modo que se extrapolan los datos de estudios realizados en adultos³. En 2008, la Academia Americana de Pediatría (*American Academy of Pediatrics*) en sus recomendaciones indicaba que entre los niños las concentraciones séricas de 25(OH) vitamina D debían mantenerse por encima de 20 ng/ml, considerando cifras inferiores como deficientes, si bien no establece el límite entre suficiencia e insuficiencia, reconociendo que esta cifra es determinada en

base a las recomendaciones hechas para los adultos, y que, al igual que ocurre actualmente, no existía un consenso respecto a los niños²⁰.

En un documento de consenso realizado por Muns y cols., y publicado en 2016, las recomendaciones sobre la clasificación del estado de vitamina D fue de suficiencia para valores >20 ng/ml, insuficiencia para valores entre 16-20 ng/ml y deficiencia para valores <16 ng/ml⁷. Dichas recomendaciones fueron basadas en estudios que mostraron aumento de la incidencia de raquitismo nutricional con valores <16 ng/ml²¹⁻²⁶.

Tal y como Binkley y cols. concluyen, la base de estos diferentes criterios es debido a la falta de estandarización de la medición de la vitamina D, problema que debe solventarse de antemano, y parece razonable que los estudios se centren en primer lugar en establecer los valores de vitamina D que se asocian a raquitismo u osteomalacia y que se identifican como deficiencia severa de vitamina D²⁷.

Sin embargo, la descripción de casos de raquitismo con cifras >30 ng/ml por un lado, y el hecho de que la mayor parte de los niños con cifras <30 ng/ml son asintomáticos, hace que los investigadores duden del establecimiento de este límite como cierto para el diagnóstico del raquitismo. Como comentamos al principio, algunos autores apuntan a que tan importante como el déficit de vitamina D hay que considerar el déficit de calcio en la ingesta, y que esto podría justificar la contradicción anterior⁷.

Prevalencia de hipovitaminosis D en la infancia y adolescencia

Dejando a un lado los casos de raquitismo no producidos por déficit de vitamina D, los nutricionales y aquellos de causa genética, la prevalencia de raquitismo nos reflejaría la prevalencia de deficiencia de vitamina D. Sin embargo, ya hemos señalado que no siempre raquitismo y niveles de deficiencia de vitamina D van parejos, aún cuando no existe otra causa distinta de la hipovitaminosis. Además, un amplio número de estudios realizados en niños sanos han mostrado niveles bajos de 25(OH) vitamina D en un alto porcentaje a lo largo de todo el mundo y desde épocas anteriores hasta nuestros días, de manera semejante a como lo hacen los estudios realizados en adultos.

Es de esperar que poblaciones que habitan en zonas con baja insolación o que sufren carencias alimentarias tengan una alta prevalencia de hipovitaminosis D. Sin embargo, la situación va más allá. En la amplia muestra (n=6.275) de niños y adolescentes de 1 a 21 años estudiada en el programa de vigilancia de salud nacional de EE.UU., NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey* 2001-2004), el 9% tuvo valores <15 ng/ml, y en el 61% fueron entre 15-29 ng/ml²⁸.

En nuestro país, en un estudio realizado en 423 niños y adolescentes sanos, sin déficit nutricional, de entre 3 y 15 años de edad y ambos sexos, se detectó una prevalencia de deficiencia de vitamina D (valores <20 ng/ml) en invierno y primavera

del 19,3% y 15,5%, respectivamente, cifras que descendieron considerablemente en verano (3,6%). Sin embargo, sólo el 24,7% tenían valores >30 ng/ml en primavera²⁹. Otro estudio realizado en Italia (país con latitudes semejantes a las nuestras) muestra resultados parecidos. Vierucci y cols. determinaron la 25(OH) vitamina D sérica en 652 niños y adolescentes de ambos sexos de edades entre 2 y 21 años de la Toscana (Norte de Italia), y que no padecían enfermedades que pudieran afectar al metabolismo de la vitamina D. El porcentaje de sujetos con valores inferiores a 20 ng/ml fue del 45,9%; pero además, un 9,5% tenía niveles <10 ng/ml. Es destacable también que en verano el nivel medio de 25(OH) vitamina D fue de 27,1 ng/ml³⁰.

Si nos vamos a latitudes menos favorables, los resultados son igualmente descorazonadores, como cabe esperar. Ya comentamos con anterioridad el estudio realizado en Suecia por Videult y cols., que hallaron cifras de 25(OH) vitamina D <20 ng/ml en el 50% de los niños estudiados, y sólo durante los meses de julio a septiembre los niveles medios eran superiores a esta cifra, pero aún entonces era <30 ng/ml (24,8 mg/ml)¹⁶. Soininen y cols., en un estudio realizado en 376 niños finlandeses de 6 a 8 años y ambos sexos, obtuvieron unos niveles medios de 25(OH) vitamina D de 27,4 ng/ml, por debajo de los suficientes, y que el 19,5% de ellos tenía valores <20 ng/ml, sin diferencia significativas entre ambos sexos³¹. En Islandia, Bjarnadottir y cols. estudiaron a 278 niños sanos de 7 años y ambos sexos, encontrando que el 65,2% tenían unos niveles medios de 25(OH) vitamina D <20 ng/ml; y mientras que los niveles medios en septiembre eran 23,95 ng/ml en noviembre fueron de 15,04 ng/ml, diferencia que fue muy significativa ($p<0,001$)³². Como último ejemplo, Munasinghe y cols. midieron los niveles de 25(OH) vitamina D en 2.270 niños y adolescentes canadienses de ambos sexos (3-18 años). El 5,6% de ellos tuvieron valores <12 ng/ml, y sólo en el 23,5% se encontraron valores ≥ 30 mg/ml; porcentajes que aumentaron y disminuyeron, respectivamente, en invierno (14,6% y 12,3%, respectivamente)³³.

Un amplio estudio realizado en China por Zhao y cols. en 5.571 niños de 1 a 3 años y ambos sexos mostró que el 16,1% de ellos tenía niveles de 25(OH) vitamina D <20 ng/ml, y el 38,8% entre 20 y 30 ng/ml³⁴.

En el noreste de EE.UU., Weng y cols. realizaron un estudio en 382 niños y adolescentes sanos de ambos sexos y de entre 3 y 21 años, publicado en 2007. La media de los niveles de 25(OH) vitamina D fue 28 ng/ml, y el porcentaje de niños con niveles <30 ng/ml fue del 55%³⁵. También en EE.UU. (Pittsburgh) un estudio realizado en 237 niños y adolescentes de 8 a 18 años de ambos sexos mostró que la media de niveles de 25(OH) vitamina D era de 19,4 ng/ml, y que el 55,7% tenían cifras <20 ng/ml³⁶.

Por otro lado, estudios realizados en poblaciones situadas en latitudes más soleadas no muestran mejores resultados. Bener y cols. determinaron los niveles de 25(OH) vitamina D en 458 niños

y adolescentes sanos de Qatar (<16 años de edad) de ambos sexos. De ellos, 315 (aproximadamente el 68,8%) tuvieron valores inferiores a 20 ng/ml, sin mostrar diferencias respecto al sexo (153 varones/162 mujeres); sin embargo, al agruparlos por edad, el grupo de adolescentes (entre 11 y 16 años) mostró la mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D (61,6%), seguido del grupo de 5 a 10 años (28,9%), siendo el de menores de 5 años de edad el que presentó menor prevalencia de deficiencia (9,5%)². Santos y cols. realizaron un estudio en el sur de Brasil que incluyó a 234 niñas y adolescentes sanas de edades comprendidas entre 7 y 18 años. En un 36,3% de ellas los niveles de 25(OH) vitamina D fueron inferiores a 20 ng/ml, y un 54,3% tenían valores considerados como insuficientes (entre 29 y 20 ng/ml). Sólo el 9,4% igualó o superó la cifra de 30 ng/ml. En este estudio, sin embargo, no encontraron diferencias significativas en los valores de 25(OH) vitamina D respecto a la edad³⁷. En México, Flores y cols. estudiaron a 1.025 niños de 2 a 12 años y ambos sexos, y encontraron que, aunque el nivel medio fue 37,84 ng/ml, el 16% de ellos tenían valores <20 ng/ml y el 39% <30 ng/ml. Teniendo en cuenta la edad, los menores de 5 años mostraron valores más bajos que los de 6 o más años, llegando a tener valores <20 ng/ml el 20% de estos más pequeños, y <30 ng/ml el 50% de ellos³⁸.

Rovner y cols., en una revisión publicada en 2008 para valorar la hipovitaminosis D en niños de EE.UU., concluyeron que, si bien la deficiencia de vitamina D no era muy común, sí era muy frecuente la existencia de insuficiencia³⁹. Hay que tener en cuenta que la mayoría de los estudios analizados marcaron el límite de deficiencia en valores séricos de 25(OH) vitamina D muy por debajo de los 20 ng/ml (15, 12, 11 e incluso algunos, 5 ng/ml) considerados en la actualidad como deficientes, lo cual nos hace creer que las prevalencias de deficiencia, según los criterios aceptados actualmente, habrían sido mucho más altas. Recientemente publicada, Kraimi y Kremer analizan en otra revisión la generalizada presencia de hipovitaminosis D en todo el mundo, y especialmente en una país soleado como Israel, demostrando que la población infantil está también en alto riesgo de deficiencia de vitamina D⁴⁰. Analizando los estudios realizados en Europa, Braegger y cols. reportaron en una revisión que, aun considerando las limitaciones de los estudios observados (pequeños tamaños muestrales; diseños distintos; distintas definiciones de deficiencia), se puede esperar que un considerable número de niños y adolescentes en Europa tengan deficiencia de vitamina D⁴¹.

Sin perder de vista la limitación que supone la falta de consenso en los criterios de deficiencia de vitamina D y de uniformidad en las determinaciones de 25(OH) vitamina D, sí hay un reconocimiento generalizado de que, al igual que ocurre entre los adultos, la población infantil no tiene unos niveles adecuados de vitamina D. La mayoría de los investigadores coinciden en que una

escasa exposición solar, propiciada por un lado por la disminución de actividad al aire libre y por otro por las medidas de prevención del cáncer de piel, es identificada como la principal causante de esta alta prevalencia de hipovitaminosis D, agravada por cuestiones raciales y culturales.

Hagamos una mención especial a la población neonatal. Diversos autores indican que los recién nacidos tienen un alto riesgo de sufrir deficiencia de vitamina D, ya que su incapacidad para producirla durante la gestación hace que sus niveles dependan de los maternos; pero también tras el nacimiento el riesgo puede mantenerse, puesto que la leche materna no es rica en vitamina D⁴². Por tanto, los niveles de vitamina D en las madres durante la gestación y la lactancia van a ser trascendentes para mantener unos adecuados niveles en sus hijos durante estos periodos. Sin embargo, estudios realizados en gestantes han detectado una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en estas mujeres. Elsoni y cols. destacan que estudios realizados en países soleados como Etiopía, India, Kuwait y Qatar, encontraron que el 80%, 66%, el 75% y el 48%, respectivamente, de las mujeres embarazadas eran deficientes en vitamina D, debido a varias razones, como su baja exposición solar (vestimenta, permanecer en casa) y el predominio de piel oscura⁴².

Un estudio muy recientemente publicado y realizado en Odense (Noruega) analizó en 2.082 muestras de sangre de cordón umbilical obtenida durante el parto los niveles séricos de 25(OH) vitamina D. De ellas, el 16,7% mostraron valores <10 ng/ml, y en el 41,0% los valores fueron entre 10 y 20 mg/ml. Considerando el criterio de deficiencia de vitamina D en valores <20 ng/ml, el 57,7% de las muestras mostraron niveles deficientes⁴³.

Incluso en un estudio muy recientemente publicado se ha encontrado relación entre la DMO de la madre y la presencia de raquitismo en sus hijos⁴⁴.

De todo ello se concluye que, al igual que ocurre en los adultos, la población infantil (desde recién nacidos hasta adolescentes) de todo el mundo muestra una prevalencia de hipovitaminosis D considerable, y que parece claro que las causas pueden identificarse como las mismas que en la edad adulta. No sabemos lo que estos niveles bajos de vitamina D puedan estar afectando al hueso en desarrollo, pero parece lógico pensar que no es un ambiente favorable para la salud ósea.

Hipovitaminosis D y otras enfermedades

Al igual que ocurre en los adultos, la hipovitaminosis D se ha asociado a diversas patologías en los niños y adolescentes³. Vamos a considerar aquí las más relevantes.

Obesidad y síndrome metabólico

La relación más estudiada es la existente entre la hipovitaminosis D y la obesidad, así como el síndrome metabólico⁴⁰.

Un estudio realizado en 2008 en 127 niños obesos de entre 10 y 16 años para encontrar relación

entre la obesidad y las hormonas calciotropas; el 74% de los niños tenían valores séricos de 25(OH) vitamina D <30 ng/ml, y el 32,3%, <20 mg/ml; pero, además, estos niños tenían mayor índice de masa corporal (IMC), mayor masa grasa, mayores cifras de PTH intacta y menor índice QUICKI (*quantitative insulin sensitivity check index*) que el grupo de niños con niveles >30 ng/ml ($p=0,01$). Hubo una correlación negativa de la masa grasa con los niveles de 25(OH) vitamina D ($r=-0,40$, $p<0,0001$), y positiva con la PTH intacta ($r=0,46$, $p<0,0001$) sin influencias raciales o étnicas. Además, la 25(OH) vitamina D se correlacionó positivamente con el QUICKI ($r=0,24$, $p<0,01$), pero negativamente con la hemoglobina glicosilada, HbA1c ($r=-0,23$, $p<0,01$)⁴⁵. Actualmente, Flores y cols., en un estudio realizado en 2.695 niños de entre 1 y 11 años de edad, observaron que los niños en edad escolar (<5 años) obesos o con sobrepeso tenían mayor riesgo de deficiencia de vitamina D comparados con los niños de peso normal (OR=2,23; IC 95%: 1,36-3,66; $p<0,05$)⁴⁶. En nuestro país, Durá-Travé y cols. han publicado también recientemente un estudio realizado en 546 niños de ambos sexos y de edades entre 3 y 15 años, aproximadamente, en el que observaron alta prevalencia de hipovitaminosis D (valores de 25(OH) vitamina D <20 ng/ml) entre los niños con obesidad severa (81,1%) y entre los obesos (68,2%), mientras que fue más baja en el grupo de niños con sobrepeso (55%) y los de peso normal (58,1%) ($p=0,001$). Además, los niños con obesidad (simple o severa) tenían más prevalencia de hiperparatiroidismo que los niños con sobrepeso o peso normal ($p=0,001$). Hubo una correlación negativa entre la vitamina D y el IMC ($r=0,198$), y positiva entre la PTH y el IMC (*Z-score*) ($r=0,268$)⁴⁷.

Esta relación entre hipovitaminosis D y obesidad ha sido encontrada en muchos de los estudios de prevalencia de hipovitaminosis D realizados en niños y adolescentes^{28,32,33,36}. Sin embargo, cuando la población estudiada tuvo unos criterios de no obesidad los investigadores no hallaron correlación entre el peso y los niveles séricos de 25(OH) vitamina D^{16,29,30,35,37}, e incluso algunos encontraron que el IMC se correlacionó positivamente con los valores de 25(OH) vitamina D^{2,38}.

La deficiencia de vitamina D asociada a la obesidad es causada por su depósito en el tejido adiposo, dando lugar a una disminución de su biodisponibilidad⁴⁸, pero también se ha visto que los niños obesos con deficiencia de vitamina D tienen menor sensibilidad a la insulina^{44,49}, y mayor riesgo de síndrome metabólico, y por tanto, mayor riesgo cardiovascular^{49,50-52}.

Enfermedades autoinmunes

Por otro lado, las enfermedades autoinmunes se han asociado a niveles deficientes de vitamina D. Por el papel inmunomodulador que se atribuye a la vitamina D, enfermedades como la artritis idiopática juvenil (AIJ), el lupus eritematoso sistémico (LES) la tiroiditis de Hashimoto (TH) y la diabetes mellitus tipo 1 (DM-1) se han estudiado en relación a ella.

Comak y cols. estudiaron a 47 niños con AIJ de una media de edad de $9,3\pm 3,9$ años y ambos sexos, y encontraron una relación inversa entre los niveles de 25(OH) vitamina D y la actividad de la enfermedad ($p=0,01$, $r=-0,37$). La puntuación JADAS-27 (calculadora de la actividad de la enfermedad) media fue significativamente más alta en los pacientes con niveles de 25(OH) vitamina D <15 ng/ml que aquellos con niveles >15 ng/ml ($p=0,003$)⁵³. Stagi y cols. compararon los niveles de vitamina D de 152 pacientes con AIJ ($16,2\pm 7,4$ años) frente a un grupo control de semejante edad y proporción de sexos. Los pacientes con AIJ tenían valores de 25(OH) vitamina D significativamente menores a los del grupo control ($p<0,001$); entre los pacientes, los de mayor actividad de su enfermedad tenían cifras inferiores a los que no tenían enfermedad activa ($p<0,005$)⁵⁴.

Dağdeviren-Çakır y cols. no encuentran relación con la actividad de la AIJ, pero sí hallaron que los niveles de vitamina D fueron más bajos en los niños enfermos ($n=64$) que en los sanos estudiados ($n=100$): $18,9\pm 11$ ng/ml y $18,6\pm 9,2$ ng/ml durante los periodos de actividad y remisión de la enfermedad, respectivamente, vs. $26,7\pm 10,5$ ng/ml en los niños sanos⁵⁵. Semejantes resultados obtuvieron Garf y cols. cuando estudiaron a 70 niños con LES frente a 40 niños sanos⁵⁶, así como Perracchi y cols.⁵⁷. Stagi y cols. también encuentran valores inferiores de vitamina D en niños, adolescentes y jóvenes con LES frente a los sanos⁵⁸. En un estudio realizado en 221 niños con LES que participaron en el ensayo clínico APPLE (*Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus*), los autores hallaron que la deficiencia de vitamina D es común entre los paciente pediátricos con esta enfermedad, y que además estaba asociada independientemente a niveles elevados de proteína C reactiva, marcador de inflamación⁵⁹.

Por otro lado, otros estudios, como el realizado por Pelajo y cols. en 156 pacientes de una media de edad de $10,6\pm 4,5$ años⁶⁰, y el de de Sousa y cols. realizado en 50 pacientes de $13,4\pm 4$ años⁶¹, no mostraron esta asociación. Un estudio recientemente publicado obtuvo los mismos resultados⁶².

En un metaanálisis publicado por Nisar y cols. en 2013 no se encontró evidencia clara de relación entre la vitamina D y la AIJ⁶³.

Por último, un estudio realizado en 56 niños y adolescentes con tiroiditis autoinmune de Hashimoto (TH) frente a 56 sanos, obtuvo que el nivel medio de 25(OH) vitamina D fue significativamente más bajo que el del grupo control ($6,48\pm 3,28$ vs. $13,56\pm 5,08$ ng/ml, $p<0,001$), y que los valores de 25(OH) vitamina D se correlacionaron positivamente con los de tiroxina libre. Concluyen que, aunque los niveles bajos de 25(OH) vitamina D constituyeron un factor riesgo independiente de TH, no podrían considerarse como un factor independiente para la progresión de la TH hacia un hipotiroidismo después de ajustar por otros factores de confusión, como fueron la edad, el sexo y el IMC⁶⁴. En otro estudio los autores determinaron los niveles de 25(OH) vitamina D en 90 pacientes con TH de $12,32\pm 2,87$ años de edad media y en 79 niños y adolescentes sanos de la misma edad ($11,85\pm 2,28$ años), observando que la prevalencia de

deficiencia (<20 ng/ml) fue mayor entre los pacientes de TH (71,1%) que en los niños sanos (51,9%) ($p=0,025$) y que el valor medio de 25(OH) vitamina D en el grupo de pacientes fue significativamente menor que en el grupo control ($16,67\pm 11,65$ vs. $20,99\pm 9,86$ ng/ml, $p=0,001$)⁶⁵. Estos hallazgos fueron similares a los encontrados por Sönmezgöz y cols.⁶⁶.

Los estudios realizados para observar la influencia de la hipovitaminosis D materna durante el embarazo sobre el riesgo de sufrir DM-1 en sus hijos muestran hallazgos contradictorios^{67,68}. Un estudio publicado recientemente por Sørensen y cols. y realizado en 113 madres de niños diabéticos frente a 220 madres de niños sanos observó que, durante la gestación, los niveles de la proteína transportadora de vitamina D y la 25(OH) vitamina D descendieron en el 3^{er} trimestre, y que sus valores tendieron (sin llegar a ser significativo) a ser menores en las madres de niños con DM-1 vs. los controles⁶⁹.

Sin embargo, un reciente estudio encontró que el uso de suplementos multivitamínicos con vitamina D en mujeres embarazadas no redujo el riesgo de DM 1 en sus hijos⁷⁰, lo cual pone en entredicho el posible efecto de la vitamina D en la DM-1 infantil.

Enfermedades mentales

La hipovitaminosis D se ha asociado también en niños a enfermedades mentales, como la depresión⁷¹. La vitamina D es un factor ambiental que tiene un papel en la homeostasis cerebral y en el desarrollo neurológico, y a más alto nivel se ha sugerido que pueda tener impacto en el riesgo de autismo. La prevalencia de autismo en EE.UU. es mayor en las regiones donde las dosis de radiación UV solar son menores⁷²; también se ha relacionado un riesgo aumentado de autismo en recién nacidos pretérmino con una deficiencia de vitamina D en las madres durante el embarazo, la cual puede actuar como un factor de riesgo de parto prematuro, y causar un desarrollo anormal del cerebro en el niño y un mayor riesgo de alteraciones en el desarrollo del lenguaje^{73,74}.

Un interesante estudio realizado en Suecia por Fernell y cols. reclutó a 58 parejas de hermanos, uno de los cuales padecía autismo. A partir de las muestras de sangre que fueron tomadas durante el periodo neonatal para cribado metabólico y almacenadas, se determinaron los niveles de vitamina D. Los niños con autismo tuvieron al nacimiento niveles de vitamina D más bajos que sus hermanos, aún teniendo en cuenta las distintas estaciones del año en que nacieron⁷⁵. Esta relación entre hipovitaminosis D y autismo ha sido explicada por diversos mecanismos^{3,76}.

Hipovitaminosis D en la infancia: ¿un problema real?

La importancia de la vitamina D en el desarrollo musculoesquelético y en la homeostasis cálcica no tiene discusión. El raquitismo aún es un problema de salud en muchos países con carencias nutricionales, pero la escasa exposición al sol que la población de los países sin problemas de nutrición sufre hace que la enfermedad se extienda a todo el mundo.

Sin embargo, queda mucho por determinar; es de vital importancia definir consistentemente los límites que marcan la hipovitaminosis D como una situación de deficiencia (que supondría una afectación en la salud) y de insuficiencia (que supondría una situación de riesgo), así como los límites de vitamina D considerados como saludables, adecuados y, por tanto, deseables.

Es preciso realizar estudios más robustos y de diseños más homogéneos que nos ayuden a alcanzar este objetivo.

Aún así, no es discutible que un considerable porcentaje de la población infantil tiene valores de vitamina D bajos, y aunque su efecto clínico está por elucidar, parece razonable deducir que, si se mantienen en el tiempo, pueden no sólo afectar a la salud ósea sino también propiciar la aparición de diversas enfermedades crónicas en la edad adulta.

Dado que las principales causas de estos niveles bajos de vitamina D son fácilmente tratables (adecuada exposición solar, alimentación rica en calcio y vitamina D), los esfuerzos deben ir encaminados a promover actividades al aire libre durante los días soleados y a fortificar alimentos con calcio y vitamina D (especialmente en los países con baja insolación), mientras que los suplementos deberían considerarse en aquellos individuos o poblaciones con alto riesgo (embarazadas, lactantes, muy escasa o nula exposición solar por razones geográficas, étnicas o culturales)^{3,6,7,19,30,31,40,41}. En este sentido, y como ejemplo, existe un consenso a nivel internacional entre sociedades e instituciones pediátricas sobre suplementar a todos los recién nacidos y menores de 1 año de edad con 400 UI/día de vitamina D₃ (colecalférol) como medida preventiva^{6,7,19,41,77-79}.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. McCollum EV, Simmonds N, Becker 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;53:293-312.
2. 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 Suppl 5:60-70.
3. Ariganjoye R. Pediatric Hypovitaminosis D: Molecular Perspectives and Clinical Implications. *Glob Pediatr Health.* 2017;4:2333794X16685504.
4. Creo AL, Thacher TD, Pettifor JM, Strand MA, Fischer PR. Nutritional rickets around the world: an update. *Paediatr Int Child Health.* 2016 Dec 6:1-15. [Epub ahead of print].
5. Ramavat LG. Vitamin D deficiency rickets at birth in Kuwait. *Indian J Pediatr.* 1999;66(1):37-43.
6. Högl W. Complications of vitamin D deficiency from the foetus to the infant: One cause, one prevention, but who's responsibility? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(3):385-98.
7. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *Horm Res Paediatr.* 2016; 85(2):83-106.
8. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med.* 2002;112(8):659-62.
9. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med.* 2004;116:634-9.
10. Outila TA, Kärkkäinen MU, Lamberg-Allardt CJ. Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density. *Am J Clin Nutr.* 2001;74:206-10.
11. Cheng S, Tylavsky F, Kroger H, Kärkkäinen M, Lyytikäinen A, Koistinen A, et al. Association of low 25-hydroxyvitamin D concentrations with elevated parathyroid hormone concentrations and low cortical bone density in early pubertal and prepubertal Finnish girls. *Am J Clin Nutr.* 2003;78:485-92.
12. Kristinsson JO, Valdimarsson O, Sigurdsson G, Franzson L, Olafsson I, Steingrimsdottir L. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and bone mineral density in 16-20 years-old girls: lack of association. *J Intern Med.* 1998;243:381-8.
13. Nakamura K, Nashimoto M, Matsuyama S, Yamamoto M. Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in young adult Japanese women: a cross sectional study. *Nutrition.* 2001;17(11-12):921-5.
14. Stein EM, Laing EM, Hall DB, Hausman DB, Kimlin MG, Johnson MA, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in girls aged 4-8 y living in the southeastern United States. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(1):75-81.
15. Fu Y, Hu Y, Qin Z, Zhao Y, Yang Z, Li Y, et al. Association of serum 25-hydroxyvitamin D status with bone mineral density in 0-7 year old children. *Oncotarget.* 2016;7(49):80811-9.
16. Videhult FK, Öhlund I, Hernell O, West CE. Body mass but not vitamin D status is associated with bone mineral content and density in young school children in northern Sweden. *Food Nutr Res.* 2016;60:30045.
17. Moon RJ, Harvey NC, Davies JH, Cooper C. Vitamin D and skeletal health in infancy and childhood. *Osteoporos Int.* 2014;25(12):2673-84.
18. IOM (Institute of Medicine). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington DC. The National Academies Press. 2011.
19. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.
20. Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008 Nov;122(5):1142-52.
21. Ward LM, Gaboury I, Ladhani M, Zlotkin S. Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada. *CMAJ.* 2007;177:161-6.
22. Munns CF, Simm PJ, Rodda CP, Garnett SP, Zacharin MR, Ward LM, et al. Incidence of vitamin D deficiency rickets among Australian children: an Australian Paediatric Surveillance Unit study. *Med J Aust.* 2012;196:466-8.
23. Dawodu A, Agarwal M, Sankarankutty M, Hardy D, Kochiyil J, Badrinath P. Higher prevalence of vitamin D deficiency in mothers of rachitic than nonrachitic children. *J Pediatr.* 2005;147:109-11.
24. Specker BL, Ho ML, Oestreich A, Yin TA, Shui QM, Chen XC, et al. Prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. *J Pediatr.* 1992;120:733-9.
25. Majid Molla A, Badawi MH, al-Yaish S, Sharma P, el-Salam RS, Molla AM. Risk factors for nutritional rickets among children in Kuwait. *Pediatr Int.* 2000;42:280-4.
26. Molla AM, Al Badawi M, Hammoud MS, Molla AM, Shukkur M, Thalib L, et al. Vitamin D status of mothers and their neonates in Kuwait. *Pediatr Int.* 2005;47:649-52.
27. Binkley N, Dawson-Hughes B, Durazo-Arvizu R, Thamm M, Tian L, Merkel JM, et al. Vitamin D measurement standardization: The way out of the chaos. *J Steroid Biochem*

- Mol Biol. 2016;12. pii: S0960-0760(16)30341-7.
28. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics* 2009;124(3):e362-70.
 29. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Chueca Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S. Deficiencia de vitamina D en escolares y adolescentes con un estado nutricional normal. *Nutr Hosp*. 2015;32:1061-6.
 30. Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, Gori M, Carlone G, Erba P, et al. Vitamin D status and predictors of hypovitaminosis D in Italian children and adolescents: a cross-sectional study. *Eur J Pediatr*. 2013;172(12):1607-17.
 31. Soyninen S, Eloranta AM, Lindi V, Venäläinen T, Zaproudina N, Mahonen A, et al. Determinants of serum 25-hydroxyvitamin D concentration in Finnish children: the Physical Activity and Nutrition in Children (PANIC) study. *Br J Nutr*. 2016;115(6):1080-91.
 32. Bjarnadóttir A, Kristjánssdóttir AG, Hrafnkelsson H, Jóhannsson E, Magnússon KT, Thorsdóttir I. Insufficient autumn vitamin D intake and low vitamin D status in 7-year-old Icelandic children. *Public Health Nutr*. 2015;18(2):208-17.
 33. Munasinghe LL, Yuan Y, Willows ND, Faught EL, Ekwaru JP, Veugelers PJ. Vitamin D deficiency and sufficiency among Canadian children residing at high latitude following the revision of the RDA of vitamin D intake in 2010. *Br J Nutr*. 2017;1:1-9.
 34. Zhao X, Xiao J, Liao X, Cai L, Xu F, Chen D, et al. Vitamin D Status among Young Children Aged 1-3 Years: A Cross-Sectional Study in Wuxi, China. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141595.
 35. 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(1):150-8.
 36. Rajakumar K, de las Heras J, Chen TC, Lee S, Holick MF, Arslanian SA. Vitamin D status, adiposity, and lipids in black American and Caucasian children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1560-7.
 37. Santos BR, Mascarenhas LP, Satler F, Boguszewski MC, Spritzer PM. Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. *BMC Pediatr*. 2012;12:62-8.
 38. Flores M, Macias N, Lozada A, Sánchez LM, Díaz E, Barquera S. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among Mexican children ages 2 y to 12 y: a national survey. *Nutrition*. 2013;29(5):802-4.
 39. Rovner AJ, O'Brien KO. Hypovitaminosis D among healthy children in the United States: a review of the current evidence. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(6):513-9.
 40. Haimi M, Kremer R. Vitamin D deficiency/insufficiency from childhood to adulthood: Insights from a sunny country. *World J Clin Pediatr*. 2017;6(1):1-9.
 41. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(6):692-701.
 42. ElSORI DH, Hammoud MS. Vitamin D deficiency in mothers, neonates and children. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017 Feb 5. [Epub ahead of print].
 43. Lykkedegn S, Beck-Nielsen SS, Sorensen GL, Andersen LB, Fruekilde PB, Nielsen J, et al. Vitamin D supplementation, cord 25-hydroxyvitamin D and birth weight: Findings from the Odense Child Cohort. *Clin Nutr*. 2016 Oct 27. pii: S0261-5614(16)31283-3. [Epub ahead of print].
 44. Hsu J, Fischer FR, Pettifor JM, Thacher TD. The relationship of maternal bone density with nutritional rickets in Nigerian children. *Bone*. 2017;97:216-21.
 45. Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism*. 2008;57(2):183-91.
 46. Flores A, Flores M, Macias N, Hernández-Barrera L, Rivera M, Contreras A, et al. Vitamin D deficiency is common and is associated with overweight in Mexican children aged 1-11 years. *Public Health Nutr*. 2017 Feb 28;1-9. [Epub ahead of print].
 47. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Chueca-Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S. Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in obese Spanish children. *Nutr Diabetes*. 2017;7(3):e248.
 48. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):690-3.
 49. Ashraf A, Alvarez J, Saenz K, Gower B, McCormick K, Franklin F. Threshold for effects of vitamin D deficiency on glucose metabolism in obese female African-American adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3200-6.
 50. Reis JP, von Muhlen D, Miller ER 3rd, Michos ED, Appel LJ. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics*. 2009;124(3):e371-9.
 51. Johnson MD, Nader NS, Weaver AL, Singh R, Kumar S. Relationships between 25-hydroxyvitamin D levels and plasma glucose and lipid levels in pediatric outpatients. *J Pediatr*. 2010;156(3):444-9.
 52. Challa AS, Makariou SE, Siomou EC. The relation of vitamin D status with metabolic syndrome in childhood and adolescence: an update. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(11-12):1235-45.
 53. Çomak E, Doğan ÇS, Uslu-Gökçeoğlu A, Akbaş H, Özdem S, Koyun M, et al. Association between vitamin D deficiency and disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *Turk J Pediatr*. 2014;56(6):626-31.
 54. Stagi S, Bertini F, Cavalli L, Matucci-Cerinic M, Brandi ML, Falcini F. Determinants of vitamin D levels in children, adolescents, and young adults with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41(9):1884-92.
 55. Dağdeviren-Çakır A, Arvas A, Barut K, Gür E, Kasapçopur Ö. Serum vitamin D levels during activation and remission periods of patients with juvenile idiopathic arthritis and familial Mediterranean fever. *Turk J Pediatr*. 2016;58(2):125-31.
 56. Garf KE, Marzouk H, Farag Y, Rasheed L, Garf AE. Vitamin D status in Egyptian patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2015;35(9):1535-40.
 57. Peracchi OA, Terrieri MT, Munekata RV, Len CA, Sarni RO, Lazaretti-Castro M, et al. Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Braz J Med Biol Res*. 2014;47(8):721-6.
 58. Stagi S, Cavalli L, Bertini F, de Martino M, Cerinic MM, Brandi ML et al. Vitamin D levels in children, adolescents, and young adults with juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Lupus*. 2014;23(10):1059-65.
 59. Robinson AB, Tangpricha V, Yow E, Gurion R, McComsey GA, Schanberg LE; APPLE Investigators. Vitamin D deficiency is common and associated with increased C-reactive protein in children and young adults with lupus: an Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus substudy. *Lupus Sci Med*. 2014;1(1):e000011.
 60. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Kent DM, Price LL, Miller LC, Dawson-Hughes B. 25-hydroxyvitamin D levels and juvenile idiopathic arthritis: is there an association with disease activity? *Rheumatol Int*. 2012;32(12):3923-9.
 61. de Sousa Studart SA, Leite AC, Marinho AL, Pinto AC, Rabelo Júnior CN, de Melo Nunes R, et al. Vitamin D levels in juvenile idiopathic arthritis from an equatorial region. *Rheumatol Int*. 2015;35(10):1717-23.
 62. Thorsen SU, Pipper CB, Alberdi-Saugstrup M, Nielsen S, Cohen A, Lundqvist M, et al. No association between vitamin D levels around time of birth and later risk of developing oligo- and polyarticular juvenile idiopathic arthritis: a Danish case-cohort study. *Scand J Rheumatol*. 2017;46(2):104-11.
 63. Nisar MK, Masood F, Cookson P, Sansome A, Ostör AJ. What do we know about juvenile idiopathic arthritis

- and vitamin D? A systematic literature review and meta-analysis of current evidence. *Clin Rheumatol.* 2013;32(6):729-34.
64. Metwalley KA, Farhaly HS, Sherief T, Hussein A. Vitamin D status in children and adolescents with autoimmune thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2016; 39:793-7.
 65. Evliyaoglu O, Acar M, Özcabı B, Erginöz E, Bucak F, Ercan O, et al. Vitamin D Deficiency and Hashimoto's Thyroiditis in Children and Adolescents: a Critical Vitamin D Level for This Association? *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015;7(2):128-33.
 66. Sönmezgöz E, Ozer S, Yılmaz R, Önder Y, Büttin I, Bilge S. Hypovitaminosis D in Children with Hashimoto's Thyroiditis. *Rev Med Chil.* 2016;144(5):611-6.
 67. Sørensen IM, Joner G, Jenum PA, Eskild A, Torjesen PA, Stene LC. Maternal serum levels of 25-hydroxy-vitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes.* 2012;61(1):175-8.
 68. Miettinen ME, Reinert L, Kinnunen L, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D level during early pregnancy and type 1 diabetes risk in the offspring. *Diabetologia.* 2012;55(5):1291-4.
 69. Sørensen IM, Joner G, Jenum PA, Eskild A, Brunborg C, Torjesen PA, et al. Vitamin D-binding protein and 25-hydroxyvitamin D during pregnancy in mothers whose children later developed type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(8):883-90.
 70. Granfors M, Augustin H, Ludvigsson J, Brekke HK. No association between use of multivitamin supplement containing vitamin D during pregnancy and risk of Type 1 Diabetes in the child. *Pediatr Diabetes.* 2016;17(7):525-30.
 71. Föcker M, Antel J, Ring S, Hahn D, Kanal Ö, Öztürk D, et al. Vitamin D and mental health in children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2017 Feb 8. [Epub ahead of print].
 72. Grant WB, Cannell JJ. Autism prevalence in the United States with respect to solar ultraviolet-B doses: An ecological study. *Dermatoendocrinol.* 2013;5:9-14.
 73. Bodnar LM, Plaatt RW, Simhan HN. Early-pregnancy vitamin D deficiency and risk of preterm birth subtypes. *Obstet Gynecol.* 2015;125:439-47.
 74. Hanieh S, Ha TT, Simpson JA, Thuy TT, Khuong NC4, Thoang DD, et al. Maternal vitamin D status and infant outcomes in rural Vietnam: a prospective cohort study. *PLoS One.* 2014;9(6):e99005.
 75. Fernell E, Bejerot S, Westerlund J, Miniscalco C, Simila H, Eyles D, et al. Autism spectrum disorder and low vitamin D at birth: a sibling control study. *Mol Autism.* 2015;6:3.
 76. Cannell JJ, Grant WB. What is the role of vitamin D in autism? *Dermatoendocrinol.* 2013;5:159-204.
 77. Grossman Z, Hadjipanayis A, Stiris T, Del Torso S, Mercier JC, Valiulis A, et al. Vitamin D in European children-statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr.* 2017 Apr 12. [Epub ahead of print].
 78. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol.* 2017 Apr 7 [Epub ahead of print].
 79. Siafarikas A, Deichl A, Jahreis G, Pieplow A, Vogel H, Kauf E, et al. Cross-sectional analysis of universal vitamin D supplementation in former East Germany during the first year of life. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(4):395-404.