

**Fernández Moreno A<sup>1</sup>, Donnay Candil S<sup>2</sup>, Beamud Lagos M<sup>3</sup>**

1 Centro de Salud Orcasitas - Dirección Asistencial de Atención Primaria Centro - Madrid

2 Unidad de Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario Fundación Alcorcón - Madrid

3 Unidad de Formación e Investigación - Dirección Asistencial de Atención Primaria Centro - Madrid

## Cambios estacionales de las concentraciones séricas de vitamina D en pacientes atendidos en un Centro de Salud

Correspondencia: Aurora Fernández Moreno - Centro de Salud Orcasitas - C/Cestona, 3 - 28041 Madrid (España)  
Correo electrónico: afernandez.gapm11@salud.madrid.org

Fecha de recepción: 28/12/2011

Fecha de aceptación: 23/03/2012

### Resumen

**Objetivos:** Estudios previos demuestran una elevada prevalencia de deficiencia de vitamina D [25(OH)D] en distintos sectores de población de nuestro país. Sin embargo, pocos trabajos muestran la influencia de los cambios estacionales sobre las concentraciones de vitamina D. El objetivo del presente trabajo fue conocer la influencia estacional sobre el *status* de vitamina D en pacientes atendidos en una consulta de Atención Primaria.

**Material y métodos:** Estudio longitudinal prospectivo de una cohorte de 82 pacientes. Se determinaron valores séricos de calcio, 25(OH)D y PTH durante los meses de enero, febrero y marzo (Período 1), y septiembre y octubre (Período 2).

**Resultados:** Los valores de calcio fueron similares en ambos períodos. Durante el Período 1, el 50,6% de los pacientes mostró valores de 25(OH)D < 15 ng/ml y en el 3,65% fue > 30 ng/ml. Durante el Período 2, aumentaron los valores de 25(OH)D (31,88 *vs.* 15,75 ng/ml,  $p < 0,001$ ), disminuyó el porcentaje de pacientes con valores de 25(OH)D < 15 ng/ml (2,7 *vs.* 50,6%,  $p < 0,001$ ) y se incrementó el porcentaje con valores de 25(OH)D > 30 ng/ml (50,68 *vs.* 3,65%,  $p < 0,001$ ). En ambos períodos los valores de 25(OH)D se correlacionaron de forma inversa con los de PTH.

**Conclusiones:** Más de la mitad de los pacientes atendidos en un Centro de Salud presenta deficiencia de vitamina D durante el invierno, con notable mejoría tras el verano. Sin embargo, solo la mitad alcanza valores óptimos de vitamina D. Nuestros resultados sugieren la necesidad de políticas sanitarias que optimicen el *status* de vitamina D en la población general.

**Palabras clave:** deficiencia de vitamina D, hiperparatiroidismo secundario, exposición solar.

## Seasonal variation in vitamin D levels in patients attending in Basic Healthcare Center

### Summary

**Background:** Previous reports have shown a high prevalence of vitamin D deficiency among different populations in our country. However fewer longitudinal studies about seasonal changes in serum vitamin D have been published. The aim of the present study was to determinate seasonal variation in serum vitamin D in patients attending in Basic Healthcare Center.

**Patients and method:** Prospective longitudinal cohort study of 82 patients attending in Basic Healthcare Center. In all cases, serum levels of calcium, 25OHD and PTH were determined during January, February and March (Period 1) and September and October (Period 2).

**Results:** Serum calcium levels did not differ between Period 1 and Period 2. During Period 1, 50.6% presented 25OHD levels < 15 ng/ml and 3.65% presented 25OHD levels > 30 ng/ml. During Period 2, 25OHD levels increased (31.88 vs 15.75 ng/ml,  $p < 0,001$ ). Prevalence of patients with 25OHD levels < 15 ng/ml decreased (2.7 vs 50.6%,  $p < 0,001$ ) and prevalence of patients with 25OHD levels > 30 ng/ml increased (50.68 vs 3.65%,  $p < 0,001$ ). Negative correlation between 25OHD and PTH concentrations during both periods was observed.

**Conclusions:** These results show vitamin D deficiency during winter months in the majority of patients attending in Basic Healthcare Center. The prevalence of patients with vitamin D deficiency decreased after summer, however only half of the patients reached optimal vitamin D levels. Based on our results, to guarantee optimum vitamin D levels in the general population, the promotion of sanitary policies is recommended.

**Key words:** *vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism, sunlight.*

### Introducción

A finales de los años 30 del pasado siglo se describió la estructura química de la vitamina D<sup>1</sup>. Los seres humanos obtienen de forma natural la vitamina D a partir de la dieta y la exposición solar. La radiación solar ultravioleta B penetra la piel y convierte el 7-dehidrocolesterol en previtamina D<sub>3</sub>, que es rápidamente transformada en vitamina D<sub>3</sub>. La vitamina D<sub>3</sub> de la piel y la proveniente de la dieta se metabolizan en el hígado a 25-hidroxi-vitamina D -25(OH)D-, cuya determinación constituye el mejor índice para la evaluación de la reserva de vitamina D del organismo. La 25(OH)D se metaboliza en el riñón, por acción de la enzima 25-hidroxi-vitamina D-1 $\alpha$ -hidroxilasa, a su forma activa, la 1,25-dihidroxi-vitamina D -1,25(OH)<sub>2</sub>D<sup>-2</sup>.

En las últimas décadas se ha incrementado de forma notable el conocimiento sobre el papel de la vitamina D en la patogenia de algunas enfermedades, y se ha comprobado que su déficit es extraordinariamente frecuente en muchos sectores de la población, por lo que algunos han sugerido un carácter casi "epidémico" para esta deficiencia<sup>3</sup>. Por otra parte, la constatación de la presencia de receptores para vitamina D en numerosos tejidos y células del organismo sugiere que la vitamina D podría desempeñar algún papel en la patogenia de varias enfermedades cardiovasculares y autoinmunes<sup>4</sup>.

La prevalencia estimada de la deficiencia de vitamina D en la población general de EE.UU. es del 9%<sup>5</sup>. En Europa, donde a diferencia de EE.UU. solo unos pocos alimentos están enriquecidos con vitamina D, la población general presentaría un riesgo mayor de padecer esta deficiencia<sup>5</sup>, situado en torno al 40%<sup>6</sup>, con una prevalencia menor en los países escandinavos, mientras que la prevalencia estimada en otros continentes oscila entre el 30 y el 94%<sup>7</sup>.

En los estudios publicados en nuestro país, la prevalencia varía entre el 30 y el 70% para personas de edad avanzada independientes, y aún es mayor (70-100%) en personas institucionalizadas y con patologías múltiples<sup>8</sup>. En otros sectores de la población, tales como mujeres postmenopáusicas<sup>9</sup>, pacientes con fracturas óseas<sup>10</sup> e individuos con riesgo de osteoporosis<sup>11</sup>, la prevalencia oscila entre el 39 y el 70%. Por último, los estudios en la población joven sana muestran distintos grados de déficit de vitamina D con una prevalencia que oscila entre el 27 y el 56%<sup>12</sup>.

La influencia de la exposición solar desempeña un papel fundamental en las concentraciones de vitamina D. Varios estudios muestran diferencias importantes en los valores de 25(OH)D según la estación del año en la que se haya realizado la determinación de las concentraciones de vitamina D<sup>3</sup>.

En nuestro país, la mayoría de los trabajos sobre deficiencia de vitamina D previamente publicados son transversales, y estudian esta deficiencia en determinados sectores de población, tales como ancianos institucionalizados, mujeres postmenopáusicas o pacientes con patología osteoarticular. Por el contrario, los estudios realizados en población sana y con un diseño prospectivo y longitudinal son escasos. El objetivo del presente trabajo fue conocer la influencia de la exposición solar, según la estación del año, sobre las concentraciones plasmáticas de vitamina D en una cohorte de sujetos atendidos en una consulta de Atención Primaria.

## Material y método

### Diseño y ámbito

Estudio observacional, analítico, longitudinal y prospectivo de una cohorte de adultos en régimen ambulatorio de edades comprendidas entre 18 y 80 años, atendidos en una consulta de Atención Primaria del Centro de Salud Orcasitas, perteneciente al Área 11 de Atención Primaria de Madrid, durante dos períodos: Período 1, en los meses de enero, febrero y marzo y Período 2, en los meses de septiembre y octubre.

### Muestra y criterios de inclusión

El tamaño muestral mínimo estimado, según un riesgo  $\alpha$  del 5%, una precisión absoluta del 10%, una proporción esperada del 0,25 y un 10% de pérdidas, fue de 77 personas para cada grupo, que se seleccionaron por muestreo simple aleatorio.

Se excluyeron las mujeres embarazadas, los sujetos con limitación de la movilidad, los pacientes con enfermedades sistémicas crónicas (nefropatías, hepatopatías, neoplasias y síndromes de malabsorción), endocrinopatías (enfermedad tiroidea, paratiroidea y suprarrenal) y/o en tratamiento con fármacos que afectan al metabolismo del calcio, tales como vitamina D, bifosfonatos, calcitonina, suplementos de calcio, polivitamínicos, glucocorticoides, teofilina, litio, diuréticos, estatinas, anticongestivos, isoniacida o anticoagulantes orales.

Los participantes fueron informados del objetivo del estudio, manifestando su consentimiento verbal en todos los casos y se contó con la aprobación del Comité Ético y de Investigación del Área 11 de Atención Primaria. Con objeto de evitar la influencia de otras variables distintas a la exposición solar estacional, los sujetos recibieron instrucciones para que no modificaran sus hábitos dietéticos ni el grado de exposición solar habituales durante el período de estudio.

### Determinaciones bioquímicas

Se extrajeron muestras de sangre venosa en ayunas para estudio bioquímico. Se realizaron las siguientes determinaciones: hemograma, bioquímica básica, calcio total, fósforo, calcio corregido según albúmina plasmática, albúmina, magnesio, tirotrópina (TSH), hormona paratiroidea (PTH) intacta y 25(OH)D.

Las cifras de calcemia se corrigieron según la albuminemia con la fórmula siguiente: calcemia total +  $[0.8 (4 - \text{albuminemia total})]$ .

Las concentraciones de 25(OH)D se cuantificaron por inmunoanálisis quimioluminiscente, con autoanalizador Isys (Vitro®) (valores de referencia 14 – 75 ng/ml), con coeficientes de variación intraensayo e interensayo de 3% y 4,6%, respectivamente. Las concentraciones de PTH intacta se midieron por inmunoanálisis quimioluminiscente, con autoanalizador Immulite 2000 (Siemens®) (valores de referencia 7 – 57 pg/ml), con coeficientes de variación intraensayo e interensayo de 4,1% y 5,9% respectivamente.

### Definición de déficit de vitamina D

Se estableció en 15 ng/ml el punto de corte de nuestro estudio, según publicaciones previas que muestran un incremento de los valores de PTH en sujetos con concentraciones de 25(OH)D iguales o inferiores a este valor<sup>7</sup>. Se definió como *status* óptimo de vitamina D valores de 25(OH)D superiores a 30 ng/ml<sup>8</sup>.

### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas continuas se expresan mediante la media y su intervalo de confianza (IC) al 95%, y las cualitativas en frecuencias relativas o porcentajes.

Para comparar las variables cuantitativas entre los dos períodos se empleó la prueba de la t de Student para datos apareados y la prueba de la Chi-cuadrado para las variables cualitativas.

Para estudiar la relación entre variables se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson.

En todos los casos se consideró la prueba como estadísticamente significativa cuando  $p < 0,05$ . El estudio estadístico se efectuó mediante el programa estadístico para ciencias sociales (SPSS 9.0.1).

## Resultados

En el Período 1 se incluyó a 82 sujetos, 52% mujeres, de edad media 54,93 años (IC 95%: 50,94 – 58,91). Las concentraciones medias de calcio corregido, 25(OH)D y PTH se muestran en la tabla 1. El 50,6% de los sujetos mostró valores de 25(OH)D inferiores a 15 ng/ml, y un 2,4% valores de PTH por encima del límite superior del rango normal.

En el Período 2 se incluyó a 73 sujetos (9,88% de pérdidas respecto al Período 1), 52,3% mujeres, de edad media 53,89 años (IC 95%: 51,37 – 57,20). Los valores de calcio corregido fueron similares a los obtenidos en el Período 1. Se objetivó un incremento significativo de los valores de 25(OH)D respecto al Período 1, junto con un descenso del porcentaje de sujetos con valores inferiores a 15 ng/ml. El porcentaje de sujetos con valores de 25(OH)D superiores a 30 ng/ml se incrementó significativamente durante el Período 2 (50,68% vs. 3,65%,  $p < 0,001$ ). Los valores de PTH en el Período 2 descendieron de forma significativa (Tabla 1).

En ambos períodos se objetivó una correlación inversa significativa entre los valores de PTH y los de 25(OH)D (Figuras 1 y 2).

Tabla 1. Concentraciones medias de calcio, 25(OH)D y PTH durante los Períodos 1 y 2

Variables	Período 1 (Enero-Marzo)	Período 2 (Septiembre-Octubre)	Significación
Calcio corregido (VN <sup>a</sup> : 8,4-10,2 mg/dl)	8,99 (IC 95%: 8,90-9,08)	8,97 (IC 95%: 8,87-9,07)	p = 0,653
25(OH)D (VN <sup>a</sup> : 14-75 ng/ml)	15,75 (IC 95%: 14,35-17,15)	31,88 (IC 95%: 28,76-35)	p < 0,001
% 25(OH)D <15 ng/ml	50,6	2,7	p < 0,001
% 25(OH)D >30 ng/ml	3,65	50,68	p < 0,001
PTH	32,68	27,95	p = 0,001
(VN <sup>a</sup> : 7-57 pg/ml)	(IC 95%: 29,95-35,40)	(IC 95%: 24,37-31,53)	

<sup>a</sup>Valores normales

## Discusión

Los resultados de nuestro estudio muestran que más de la mitad de la población atendida en una consulta de Atención Primaria presenta deficiencia de vitamina D durante los meses de invierno. Si bien existen distintas clasificaciones de los grados de hipovitaminosis D<sup>13</sup>, en nuestro estudio establecimos como deficiencia de vitamina D una concentración de 25(OH)D igual o inferior a 15 ng/ml, valor a partir del que se origina una hipersecreción compensadora de PTH<sup>7</sup>. Atendiendo a este punto de corte, la prevalencia de déficit de vitamina D de nuestra población es superior a las descritas en nuestro país en población con riesgo de osteoporosis<sup>11</sup> y en mujeres en edad fértil<sup>14</sup>, e inferior a la de un grupo de mujeres menopáusicas de una consulta reumatológica<sup>15</sup>. Sin embargo, la utilización de otros criterios de deficiencia de vitamina D, la ausencia de una definición precisa del período estacional de extracción de muestras, y la presencia de patologías o circunstancias predisponentes para la deficiencia de vitamina D de estos trabajos previos, constituyen circunstancias que limitan la comparación con nuestros resultados.

Aunque obviamente la prevalencia de déficit de vitamina D registrada en nuestro estudio no puede extrapolarse a la población general, se aproxima a la reseñada en la revisión de McKenna<sup>6</sup>, donde más del 40% de los adultos de Europa Occidental y Central presentaba insuficiencia de vitamina D durante los meses de invierno.

La exposición de la piel a la luz solar representa la fuente más importante de vitamina D (80-100% de los requerimientos). Desde la década de los setenta<sup>16</sup>, se conoce la variación cíclica anual de las concentraciones séricas de 25(OH)D, que alcanzan valores máximos en las fases finales del

verano y mínimos en las de invierno. De forma paralela la masa ósea se reduce durante el otoño y el invierno mientras que mejora o se mantiene estable durante la primavera y el verano<sup>7,17,18</sup>.

Las concentraciones de 25(OH)D de los pacientes de nuestro estudio determinadas durante los meses de septiembre y octubre se duplicaron respecto a las obtenidas en el período enero-marzo, reduciéndose la prevalencia de déficit de vitamina D de un 50% en los meses de invierno a menos del 3% al concluir el verano. Si bien varios estudios publicados en nuestro país<sup>8</sup> muestran la influencia estacional sobre los valores de vitamina D, nuestro trabajo pone de relieve la magnitud del cambio de *status* de vitamina D que se produce tras los meses de verano, de forma similar a otros estudios longitudinales realizados en diferentes países del continente europeo<sup>18-20</sup> y en distintos estados de Norteamérica<sup>17,21,22</sup>.

La disminución de las concentraciones de vitamina D y la subsiguiente reducción del calcio sérico ionizado, detectadas por los sensores de calcio de las glándulas paratiroides, origina un aumento de la expresión, síntesis y secreción de PTH<sup>7</sup>. De ahí que los valores de PTH constituyan un indicador muy sensible de déficit de vitamina D, originándose incrementos de dicha hormona, incluso en situaciones de deficiencia moderada. Además, algunos estudios han mostrado<sup>23</sup> que la elevación de las concentraciones de PTH guarda una mejor relación con la densidad mineral ósea que la medida de las concentraciones de vitamina D, especialmente en ancianos, donde el hiperparatiroidismo secundario constituye un factor determinante de la fragilidad ósea de estos sujetos. La correlación negativa obtenida entre los valores de PTH y 25(OH)D en ambos períodos de nuestro estudio, el descenso de las concentraciones de PTH y del porcentaje de pacientes con PTH sérica

Figura 1. Correlación entre 25(OH)D y PTH durante el Período 1

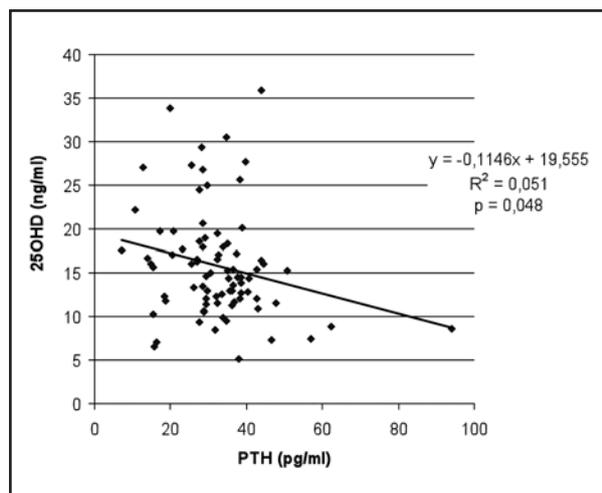
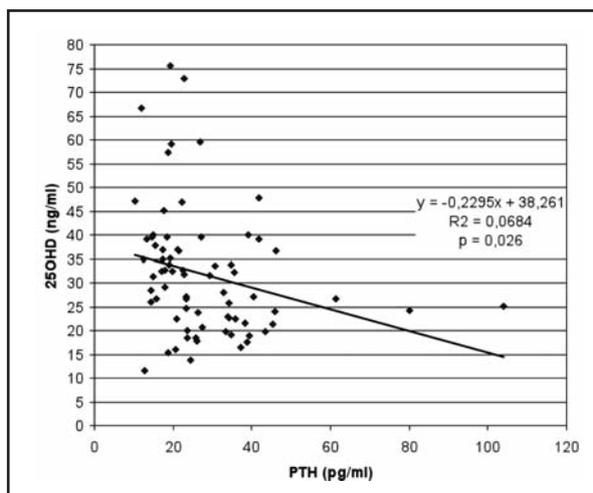


Figura 2. Correlación entre 25(OH)D y PTH durante el Período 2



mayor que el límite superior de la normalidad registrados en el período post-estival, confirman la mejora del *status* de vitamina D de nuestra población tras los meses de verano.

La exposición a la luz solar es responsable del mantenimiento de unos niveles adecuados de vitamina D en la mayor parte de la población mundial<sup>24</sup>. Sin embargo, numerosas circunstancias pueden modificar la producción cutánea de vitamina D. Además de los referidos cambios estacionales, las variaciones en la latitud<sup>25</sup>, las horas de luz solar diarias y el tiempo de exposición solar<sup>18</sup>, el área de superficie corporal expuesta al sol<sup>25</sup>, el tipo de piel<sup>26</sup> y raza<sup>22</sup>, el porcentaje de grasa corporal<sup>22</sup>, e incluso la utilización de diferentes tipos de ropa por razones culturales o religiosas en individuos de una misma zona<sup>27</sup>, son factores que pueden alterar notablemente la síntesis de vitamina D. Por otra parte, la ingesta de alimentos, naturales o artificialmente enriquecidos, con un alto contenido de vitamina D, contribuye de forma moderada al *status* de vitamina D en la mayoría de los países estudiados<sup>7</sup>.

Los resultados de nuestro trabajo muestran que tras los meses de verano, los valores de 25(OH)D de la población estudiada se duplican, reduciéndose el porcentaje de pacientes con déficit de vitamina D e hiperparatiroidismo secundario, cambios indudablemente relacionados con el incremento de la síntesis cutánea de vitamina D por una mayor exposición a la luz solar. Sin embargo, en nuestro estudio no se ha analizado la influencia de los factores anteriormente referidos, que pueden modificar la producción de vitamina D, ni tampoco las variaciones en el aporte dietético de vitamina D que se hubieran podido originar durante el período de observación, hechos que constituyen una limitación de nuestro trabajo. Aunque antes de iniciarse el estudio los sujetos recibieron ins-

trucciones para que no cambiaran sus hábitos dietéticos ni el grado de exposición solar habituales, no es totalmente descartable que algunas modificaciones de estas variables hayan podido contribuir al cambio de *status* de vitamina D observado al concluir el verano. En este sentido, un estudio observacional<sup>17</sup> como el nuestro ha registrado incrementos espontáneos de la ingesta de vitamina D y calcio en la población estudiada, que contribuyeron a los cambios estacionales de masa ósea y de hormonas calciotrópicas observados.

Si bien la mejora global del *status* de vitamina D registrada tras los meses de verano es notable, hay que resaltar que solo la mitad de los sujetos de nuestro estudio alcanzó niveles de 25(OH)D superiores a 30 ng/ml, nivel que constituye un *status* óptimo de vitamina D<sup>8</sup>, que asegura la salud ósea y previene el déficit de vitamina D durante los meses de invierno<sup>25</sup>. Por tanto, los resultados de nuestro estudio confirman la dificultad de alcanzar un *status* óptimo de vitamina D solo mediante la exposición solar, de acuerdo con lo reseñado por Quesada y Sosa<sup>8</sup>.

El emergente conocimiento de la implicación del déficit de vitamina D en la predisposición para múltiples enfermedades neoplásicas, inflamatorias, autoinmunes y metabólicas<sup>4</sup>, además de las inequívocamente demostradas alteraciones esqueléticas, refuerza la necesidad de lograr un *status* óptimo de vitamina D en la población de nuestro país, que, de forma similar a otros del continente europeo<sup>6</sup>, presenta una elevada prevalencia de déficit de vitamina D. Solo la promoción de políticas activas de Salud Pública que potencien el desarrollo de alimentos enriquecidos en vitamina D, e incluso la profilaxis con suplementos farmacológicos de vitamina D, permitirán la erradicación de una deficiencia que ya alcanza proporciones casi pandémicas.

En conclusión, más de la mitad de los pacientes atendidos en un Centro de Atención Primaria presenta deficiencia de vitamina D durante los meses de invierno, situación que mejora notablemente al concluir el verano, si bien solo la mitad alcanza los niveles óptimos que garantizan un *status* adecuado de vitamina D. A la vista de nuestros resultados y en concordancia con otros autores, sería recomendable la promoción de políticas sanitarias que optimicen el *status* nutricional de vitamina D en la población general de nuestro país.

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

### Bibliografía

1. Windaus A, Schenck F, Von Werder F. About the anti-rachitic irradiation product of 7-dehydrocholesterol. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 1936;241:100-10.
2. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80(Suppl):1689S-96S.
3. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: Mechanisms of action. *Mol Aspects Med* 2008;29:361-8.
4. Peterlik M, Cross HS. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. *Eur J Clin Invest* 2005;35:290-304.
5. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353-73.
6. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992;93:69-77.
7. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
8. Quesada Gómez JM, Sosa Henríquez M. Nutrición y osteoporosis. Calcio y vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011;3:165-82.
9. Aguado P, Garcés MV, González-Casaús ML, Del Campo MT, Richi P, Coya J, et al. Alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en mujeres posmenopáusicas de una consulta reumatológica en Madrid. Evaluación de dos pautas de prescripción de vitamina D. *Med Clin (Barc)* 2000;114:326-30.
10. Martínez ME, Del Campo MT, García JA, Sánchez-Cabezudo MJ, Medina S, García-Cimbrelo E, et al. Concentraciones de vitamina D en pacientes con fractura de cadera en Madrid. *Med Clin (Barc)* 1996;106:41-4.
11. Mezquita P, Muñoz M, López F, Martínez N, Conde A, Ortego N, et al. Elevada prevalencia de déficit de vitamina D en poblaciones con riesgo de osteoporosis: un factor relevante en la integridad ósea. *Med Clin (Barc)* 2002;119:85-9.
12. Calatayud M, Jódar E, Sánchez R, Guadalix S, Hawkins F. Prevalencia de concentraciones deficientes e insuficientes de vitamina D en una población joven y sana. *Endocrinol Nutr* 2009;56:164-9.
13. Del Campo MT, Aguado P, Martínez ME. Vitamina D y salud ósea: ¿es necesario revisar la administración de sus suplementos en poblaciones de riesgo de osteoporosis? *Med Clin (Barc)* 2005;125:788-93.
14. González M, Romagosa A, Zabaleta E, Gudiña N, Pozo C, Moreno R, et al. Deficiencia de vitamina D en mujeres en edad fértil. *Aten Primaria* 2008;40:393-9.
15. Aguado P, Garcés MV, González-Casaús ML, Del Campo MT, Richi P, Coya J, et al. Alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en mujeres posmenopáusicas de una consulta reumatológica en Madrid. Evaluación de dos pautas de prescripción de vitamina D. *Med Clin (Barc)* 2000;114:326-30.
16. Stamp TCB, Round JM. Seasonal changes in human plasma levels of 25-hydroxy vitamin D. *Nature* 1974;247:563-5.
17. Rosen CJ, Morrison A, Zhou H, Storm D, Hunter SJ, Musgrave K, et al. Elderly women in northern New England exhibit seasonal changes in bone mineral density and calciotropic hormones. *Bone Miner* 1994;25:83-92.
18. Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier PJ. Healthy elderly french women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1130-5.
19. Finch PJ, Ang L, Colston KW, Nisbet J, Maxwell JD. Blunted seasonal variation in serum 25-hydroxy vitamin D and increased risk of osteomalacia in vegetarian London Asians. *Eur J Clin Nutr* 1992;46:509-15.
20. Brunvand L, Haug E. Vitamin D deficiency amongst Pakistani women in Oslo. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:264-8.
21. 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;30:771-7.
22. McKinney K, Breitkopf CR, Berenson AB. Association of race, body fat and season with vitamin D status among young women: a cross-sectional study. *Clin Endocrinol* 2008;69:535-41.
23. Martínez ME, Del Campo MT, Sánchez-Cabezudo MJ. Relations between calcidiol serum levels and bone mineral density in postmenopausal women with low bone density. *Calcif Tissue Int* 1994;55:253-6.
24. Webb AR, Hollick MF. The role of sunlight in the cutaneous production of vitamin D<sub>3</sub>. *Ann Rev Nutr* 1988;8:375-99.
25. Barrer-Lux MJ, Heaney RP. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4952-6.
26. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biol* 2007;460:213-7.
27. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Thomsen J, et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Internal Med* 2000;247:260-8.