

## Hipovitaminosis D en Costa Rica, reporte inicial. Estudio de casos y controles.

### (Hypovitaminosis D in Costa Rica: initial report on a case control study)

Chih Hao Chen-Ku<sup>1</sup>, Manuel Jiménez-Navarrette<sup>2</sup>, Laura Ulate Oviedo<sup>2</sup>

#### Resumen

**Objetivo:** describir, por primera vez en Costa Rica, las características clínicas de pacientes con hipovitaminosis D.

**Materiales y métodos:** estudio retrospectivo, en donde se detectó, entre los reportes del Laboratorio de Hormonas del Hospital San Juan de Dios, a 17 pacientes con niveles de 25-hidroxivitamina D (25(OH)VD) en rangos subnormales (<75 nmol/L), así como 15 controles con niveles normales, grupos con edades y sexos similares.

**Resultados:** no se encontró diferencias con respecto a la edad (52,76±20.88 años en casos vs. 46,33±12.5 en controles), sexo (58,85% en casos vs. 80% en controles, fueron mujeres). En el grupo de hipovitaminosis fueron inferiores los niveles promedio de 25(OH)VD (59,2±10,37 nmol/L) y mayores los de PTH (146,86±103,76 vs. 47,82±13,77 pg/mL en controles, p=0.004). No hubo diferencia en calcemias (8,98 casos vs. 9,38 mg/dl controles, p=,352), fósforo (4,09 casos vs. 2,99 mg/dl controles, p=.104), ni densidad mineral ósea en cadera y columna lumbar. No hubo diferencia en la prevalencia de síndrome nefrótico, falla renal o hepática, y utilización de bloqueadores solares. Ningún grupo presentaba pacientes institucionalizados. Las personas con hipovitaminosis indicaron un promedio de 0,6 horas semanales de exposición solar, comparadas con 1,46 en grupo control (p=0,297), una prevalencia mayor de caídas (23,5% vs. 6,7%, p=0,039), fracturas (17,6% vs. 0%, p=0,024), diabetes (17,6% vs. 6,7%, p=0,158), fatiga (29,4% vs. 13,3%, p=0,012), debilidad (41,2% vs. 33%, p=0,010), y utilización de inductores de la vía del citocromo P450 (29,3% vs. 0%, p=0,009). El peso fue menor entre los insuficientes de 25(OH)VD (26,6% con sobrepeso u obesidad vs. 66,7%, p=0,009).

**Conclusiones:** la hipovitaminosis D puede presentarse en países tropicales como Costa Rica. Se caracteriza por niveles altos de PTH, bajo peso, elevado número de caídas y fracturas, fatiga, debilidad, diabetes y utilización asociada de inductores de actividad enzimática hepática. Ambos grupos poseen baja exposición solar.

**Descriptores:** deficiencia de vitamina D, vitamina D, hiperparatiroidismo

#### Abstract

**Objective:** To describe for the first time in Costa Rica, the clinical characteristics of patients with Hypovitaminosis D.

**Materials and methods:** Retrospective study, in which 17 patients with subnormal levels of 25-hydroxyvitamin D25 (OH)VD (<75 nmol/L) were identified amongst the reports from the Hormone Laboratory at the San Juan de Dios Hospital. Also, 15 controls with normal levels, and similar age and gender were identified.

Servicio de Endocrinología,  
Hospital San Juan de Dios

**Afiliación de los autores:**

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología,  
Hospital San Juan de Dios.  
Departamento de Farmacología  
y Toxicología Clínica, Universidad  
de Costa Rica. <sup>2</sup>Servicio de  
Endocrinología, Hospital San  
Vicente de Paúl, Heredia

**Abreviaturas:** 25(OH)VD,  
25-hidroxi-vitamina D; DMO,  
densidad mineral ósea; EEUU,  
Estados Unidos de Norteamérica;  
IUV, índice ultravioleta; PTH,  
parathormona; VD, vitamina D

**Correspondencia:**

chenku2409@gmail.com

**Results:** There was no difference in age ( $52.76 \pm 20.88$  years in cases vs.  $46.33 \pm 12.50$  in controls), gender (58.85% in cases vs. 80% in controls were females). In the group with Hypovitaminosis, mean levels of 25(OH)VD ( $59.2 \pm 10.37$  nmol/L) were lower and those of PTH were higher ( $146.86 \pm 103.76$  vs.  $47.82 \pm 13.77$  ng/ml in controls,  $p=0.004$ ). There was no difference in calcium levels (8.98 cases vs. 9.38 mg/dl controls  $p=.352$ ), phosphorus (4.09 cases vs. 2.99 mg/dl controls  $p=.104$ ) nor BMD at hip and lumbar spine. There were no differences in the prevalence of nephrotic syndrome, chronic liver failure, chronic renal disease and of sun block use between both groups. There were no hospitalized patients in either group. Subjects with hypovitaminosis on the cases group indicated an average of 0.6 hours of sun exposure per week, compared with 1.46 in the control group ( $p=0.297$ ). In the cases group, we observed a higher prevalence of falls (23.5% vs. 6.7%  $p=0.039$ ), fractures (17.6% vs. 0%,  $p=0.024$ ), diabetes (17.6% vs. 6.7%  $p=0.158$ ), fatigue (29.4% vs. 13.3%  $p=0.012$ ), weakness (41.2% vs. 33%  $p=0.010$ ), and use of inducers of cytochrome P450 pathway (29.3% vs. 0%  $p=0.009$ ). Body weight was less in cases with deficiency of 25(OH)VD (26.6% with overweight or obesity vs. 66.7%  $p=0.009$ ).

**Conclusions:** Hypovitaminosis D may occur in tropical countries, such as Costa Rica. It is characterized by higher levels of PTH, low body weight, a high number of falls and fractures, fatigue, weakness, diabetes and use of inducers of liver enzymatic activity. Both groups had low sun exposure.

**Key words:** Vitamin D deficiency, vitamin D, hyperparathyroidism

**Fecha recibido:** 9 de agosto de 2011

**Fecha aceptado:** 28 de mayo de 2012

La vitamina D (VD) es en realidad una hormona que el ser humano produce en la piel, mayoritariamente gracias a la exposición a los rayos ultravioleta B solares, y en menor grado, por fuentes alimentarias y suplementos dietéticos. El metabolito activo 1,25-dihidroxi-vitamina D (25(OH)VD) y la paratohormona (PTH), son las principales hormonas reguladoras de la homeostasis del calcio y ambas influyen en sus síntesis mutuamente.<sup>1</sup>

La hipovitaminosis D es un tema de salud pública reconocido en el nivel mundial, con distinta variabilidad en su prevalencia, según las áreas geográficas.<sup>1</sup> Se trata de un problema pandémico, provocado principalmente por la cada vez menor exposición al sol de los seres humanos y la inadecuada suplementación de esta hormona mediante los alimentos.<sup>2</sup> Aún en regiones expuestas a mucho sol, como Hawaii (EUA) y Recife (Brazil), se han encontrado poblaciones con deficiencia de VD.<sup>2,3</sup>

La insuficiencia de VD provoca raquitismo en niños y osteopenia y osteoporosis en adultos. Sin embargo, en los últimos años se ha descrito con mayor frecuencia la correlación de este déficit con repercusiones extraesqueléticas, como riesgo aumentado de diversos tipos de cáncer, diabetes mellitus tipo 1, esclerosis múltiple, artritis reumatoidea, infarto agudo del miocardio e hipertensión arterial.<sup>4,5</sup> Resultados del NHANES III estadounidense, muestran un incremento en la mortalidad total, cuando los niveles de 25(OH)VD son menores a los 44,5 nmol/L.<sup>6</sup>

También se ha encontrado una prevalencia de concentraciones insuficientes y deficientes de 25(OH)VD en poblaciones aparentemente sanas, en todas las edades y en distintas latitudes geográficas, que las predispone a futuras patologías comprometedoras para su calidad de vida.<sup>7,8</sup>

Costa Rica es un país tropical localizado en Centroamérica, cuya posición geográfica es la siguiente (puntos extremos): latitudes (norte:  $11^{\circ}13'12''$  y sur:  $08^{\circ}02'26''$ ) y longitudes (este:  $82^{\circ}33'48''$  y oeste:  $85^{\circ}57'57''$ ).<sup>9</sup> La exposición solar de sus habitantes es abundante en el transcurso del año. Pero, esta ha disminuido de manera considerable en los últimos años, debido a medidas de protección contra diversas patologías de la piel.

El índice ultravioleta (IUV) es un pronóstico diario, calculado y divulgado con 24 horas de anticipación, del monto de radiación ultravioleta que recibe la superficie de la Tierra durante la mayor iluminación solar, generalmente situado alrededor del mediodía. Es una medida de orientación dirigida a promover una exposición saludable al sol, ajustada al fototipo de piel de cada persona. Indica los niveles de radiación ultravioleta en una escala de 1 (bajo) a >11 (peligrosamente alto).<sup>10</sup> En Costa Rica, el IUV varía en el transcurso del año, con promedios de 6, durante los meses del verano, en el Valle Central (categoría de riesgo moderada), hasta 11 y 12 en el resto del país (categoría de riesgo muy alta).<sup>11</sup>

De las distintas moléculas de VD que se encuentran en el organismo humano, la 25(OH)VD plasmática se considera "el espejo" del estatus de VD en una persona, ya que refleja la suma de la VD absorbida del intestino y la producida en el nivel dérmico. Si bien esta molécula es biológicamente inactiva, varias investigaciones han comprobado que la determinación de sus niveles séricos constituye un determinante importante de múltiples funciones biológicas, incluyendo la mineralización ósea y muscular.<sup>12-14</sup>

Diversos estudios han evaluado distintas concentraciones de 25(OH)VD en relación con densidad mineral ósea, función de las extremidades inferiores, salud dental, así como riesgos

aumentados de caídas, fracturas y cáncer del colon. La definición más aceptada sobre la concentración óptima de esta hormona es la que preconiza que el nivel de PTH por encima del cual esta última ejerce efectos deletéreos sobre el organismo, principalmente en el metabolismo óseo, se encuentra alrededor de los 75 nmol/L.<sup>15</sup>

La hipovitaminosis D es la condición que se presenta cuando se encuentran niveles de 25(OH)VD menores a los 75 nmol/L (30 ng/ml), y se subdivide en dos grupos: insuficiencia (niveles entre 51 a 74 nmol/L; 21-29 ng/ml) y deficiencia (niveles menores a 50 nmol/L; <20 ng/ml).<sup>16-18</sup>

En 2007 se inició la medición de los niveles de 25(OH)VD en el Laboratorio de Hormonas del Hospital San Juan de Dios, único centro de la seguridad social costarricense que lleva a cabo esa determinación.

El objetivo de este estudio fue describir, por primera vez en Costa Rica, las características clínicas de pacientes con hipovitaminosis D.

## Materiales y métodos

Estudio retrospectivo de 1 año de duración (enero a diciembre de 2008). La hipovitaminosis D fue definida como niveles menores a los 75 nmol/L (30 ng/ml). Se seleccionó 17 pacientes bajo esos niveles y 15 controles con niveles normales. Se analizaron los expedientes clínicos de la muestra de 32 personas, y se recolectó características demográficas y clínicas, como fracturas, diabetes

mellitus, historial de enfermedades cardiovasculares y utilización previa de medicamentos. Se contactó con la muestra para conocer el promedio de exposición al sol (horas por semana), utilización previa de bloqueadores solares y otros síntomas asociados. Los niveles de vitamina D fueron solicitados por el médico tratante como parte de los estudios realizados en su evaluación clínica, por diferentes condiciones.

La 25(OH)VD fue medida en el Laboratorio de Hormonas del Hospital San Juan de Dios, por medio de ELISA, usando el kit de reactivos IDS Ocea. La muestra se tomó en ayunas.

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el paquete SPSS 15.0; las variables continuas se analizaron empleando la prueba de T-student y las categóricas el chi-cuadrado.

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Bioética del Hospital San Juan de Dios.

## Resultados

Se identificó 17 casos portadores de hipovitaminosis D y se seleccionaron 15 controles. La edad promedio en el grupo de casos fue  $52,76 \pm 20,88$  años, y la del grupo control  $46,33 \pm 12,50$  ( $p=0,307$ ). El sexo femenino fue predominante en ambos grupos, con un 58,8% para casos y un 80% para controles ( $p=0,265$ ).

Sobre los hallazgos en el laboratorio, el nivel promedio de 25(OH)VD fue de  $59,2 \pm 10,37$  nmol/L (23,71 ng/ml) entre los insuficientes; la PTH se encontró más elevada entre

<b>Cuadro 1.</b> Niveles séricos en pacientes con hipovitaminosis D y controles, expresados en promedio $\pm$ desviación estándar. Hospital San Juan de Dios, enero a diciembre, 2008.			
<b>Parámetro</b>	<b>Casos (n= 17)</b>	<b>Controles (n= 15)</b>	<b>p</b>
Vitamina D (ng/dl)*	23,71	256,07 $\pm$ 47,25	<0,001
PTH (pg/ml)**	146,86 $\pm$ 103,76	47,82 $\pm$ 13,77	0,001
Calcio (mg/dl)	8,98 $\pm$ 1,33	9,38 $\pm$ 0,74	0,341
Fósforo (mg/dl)	4,09 $\pm$ 2,27	2,99 $\pm$ 0,88	0,165
Exposición solar***	0,60 $\pm$ 1,19	1,46 $\pm$ 2,14	0,268
Fosfatasa alcalina ósea (U/L)	37,96 $\pm$ 27,99	31,40 $\pm$ 12,64	0,656
Osteocalcina (ng/mL)	12,06 $\pm$ 12,95	11,38 $\pm$ 8,34	0,929
DPD (nM DPD/nM)****	7,43 $\pm$ 3,95	6,40 $\pm$ 2,83	0,678
FATR (ng/mL)*****	3,03 $\pm$ 0,85	3,22 $\pm$ 1,04	0,804

Fuente: Laboratorios Químico y de Hormonas, Hospital San Juan de Dios.  
 \*\*PTH: se refiere al nivel de parathormona intacta.  
 \*\*\*Horas por semana de exposición solar.  
 \*\*\*\*Deoxi-pirilink-D: marcador de remodelado óseo de resorción.  
 \*\*\*\*\*Fosfatasa ácida tartarato resistente: marcador de remodelado óseo de resorción.

los portadores de hipovitaminosis D (promedio 146,86 pg/mL vs. 47,82 pg/mL de controles,  $p=0,001$ ). Sobre los demás parámetros bioquímicos, no se halló diferencias significativas (Cuadro 1).

Sobre los factores de riesgo y comorbilidades, los insuficientes de 25(OH)VD presentaron más debilidad (41,2% vs. 33% de los controles;  $p=NS$ ), osteoporosis (35,3% vs. 7% de los controles,  $p<0,001$ ), fatiga (29,4% vs. 13% de los controles;  $p=0,098$ ), caídas (23,5% vs. 7% de los controles;  $p=0,039$ ), fracturas (17% vs. 0% de los controles;  $p=0,024$ ), diabetes mellitus tipo 2 (17% vs. 6,7% de los controles;  $p=0,158$ ), y utilizaban bloqueadores solares (11,8% vs. 7% de los controles) (Cuadro 2).

## Discusión

La 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D es la forma activa de esta hormona. Contrario al pensamiento lógico, la hipovitaminosis D no está definida por niveles bajos de esta forma activa de la vitamina, sino que de la 25 (OH) vitamina D. Esto se debe a que cuando los niveles de la 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D disminuyen, se produce un hiperparatiroidismo secundario. La mayor actividad de la PTH estimula la acción de la 1- $\alpha$ -hidroxilasa, lo que cataliza la conversión de la 25(OH) vitamina D, a la 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D. En estas circunstancias, se tendría un nivel falsamente "normal" de la 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D, a expensas de un hiperparatiroidismo secundario. Medir la 25 OH vitamina D obvia estas consideraciones.<sup>19</sup>

A pesar de una exposición solar abundante, la prevalencia de hipovitaminosis D es muy alta entre poblaciones de regiones con mucha exposición solar, como hindúes y sudasiáticas, en donde pueden alcanzar el 97% de prevalencia.<sup>20</sup> La falta

de adecuada exposición solar en un factor de riesgo para la presentación de hipovitaminosis D. En el estudio se identificó una tendencia de cantidades bajas de esta, aunque no estadísticamente significativa.

Es de recalcar la cifra obtenida de una exposición de tan solo 0,6 horas semanales de exposición solar, lo que equivale a únicamente 5 minutos diarios. Esta cifra es baja, a pesar de ser un país tropical con abundante luz solar durante todo el año. Algunas modificaciones del estilo de vida explican este hallazgo. Hoy se cuenta con mayor conciencia en cuanto a la prevención de cáncer de piel, por lo que las personas tienden a recibir menos exposición solar directa. Por otro lado, el tipo de trabajo ha incidido en que la población, en un alto porcentaje, esté bajo techo durante la mayor parte del día. Todo esto contribuye a que la exposición solar sea en promedio mucho menor a lo recomendable, de al menos 15 minutos diarios.<sup>21-23</sup>

Otro factor no identificado hasta recientemente, que puede ayudar a explicar la alta hipovitaminosis D, es la contribución de factores genéticos. Diferentes polimorfismos en genes implicados en la síntesis, transporte y acción de la VD, están asociados a riesgos relativos de hasta 2,5 veces mayor de tener hipovitaminosis D.<sup>24</sup>

El sexo femenino es otro factor de riesgo para hipovitaminosis D, y se encuentra en este trabajo, el 80% entre las mujeres afectadas. Además, sus portadores de ambos sexos poseen mayor historial de fatiga, osteoporosis, caídas, fracturas, diabetes mellitus y utilización de fármacos inductores de enzimas hepáticas.

Las patologías hepáticas y renales, las personas institucionalizadas, los adultos mayores, los síndromes de mal absorción, el embarazo, la lactancia y el consumo de fármacos anticonvulsivantes, se consideran factores de riesgo para

**Cuadro 2.** Factores de riesgo y comorbilidades en pacientes con hipovitaminosis D y controles. Hospital San Juan de Dios, enero a diciembre, 2009.

Parámetros clínicos	Casos (n = 17)	Controles (n = 15)	p
Caídas	23.5%	6,7%	0,039
Síndrome nefrótico	5.9%	0%	0,452
Enfermedades hepáticas	5.9%	0%	0,452
Enfermedad renal crónica	11.8%	0%	0,257
% personas institucionalizadas	70.6%	80.7%	0,254
Frecuencia de exposición solar	11.8%	6.7%	0,149
Uso de fármacos inductores	29.3%	0%	0,009
Fracturas	17,6%	0%	0,024
Diabetes mellitus	17,6%	6,7%	0,158

Fuente: Expedientes clínicos, Servicio de Archivo, Hospital San Juan de Dios.

hipovitaminosis D.<sup>25</sup> En presencia de insuficiencia renal, la actividad de la 1-hidroxilasa es menor, por lo que se produce una menor activación de la vitamina D, lo que conlleva a hiperparatiroidismo secundario. En esta investigación, el único factor de riesgo estadísticamente significativo fue la utilización de fármacos inductores de enzimas hepáticas.

También se encontró una elevada prevalencia de síntomas y signos musculoesqueléticos, como fatiga, debilidad, osteoporosis y fracturas. La cuarta parte de los pacientes presentaron historia de caídas, lo cual incrementa su riesgo de fracturas. No se encontró diferencias entre los grupos de casos y controles con respecto a la utilización de bloqueadores solares y debilidad. La VD posee efectos genómicos y no genómicos sobre la fibra muscular. Se ha demostrado que en estados de deficiencia, hay atrofia de las fibras musculares tipo II, que son las de respuesta rápida y las primeras que se reclutan para evitar las caídas. Algunos estudios han mostrado reducciones de hasta un 20% en el riesgo de caídas cuando se corrige el déficit de VD, lo que puede contribuir a la eficacia antifractura que se ha determinado.<sup>26</sup>

A pesar de que no se evaluaron en el presente estudio, los efectos extraesqueléticos de VD son múltiples. Diferentes fuentes bibliográficas correlacionan niveles de VD y prevalencia de cáncer,<sup>27</sup> empeoramiento de la resistencia a la insulina y del control glicémico,<sup>28</sup> mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes como diabetes mellitus tipo 1 y esclerosis múltiple. Incluso algunos estudios iniciales han mostrado que la suplementación antes del primer año de edad está asociada a un menor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 1 durante la infancia.<sup>29</sup>

El estudio posee varias limitaciones. La primera es que la muestra es pequeña, lo que puede explicar la razón de que las diferencias no alcanzaron significancia estadística en muchos factores de riesgo internacionalmente asociados a insuficiencia de VD. Sin embargo, es el primer reporte sobre hipovitaminosis D en Costa Rica. La segunda limitación se relaciona con el hecho de que se trata de un estudio descriptivo y no se sabe si la terapia de reposición de vitamina D puede revertir algunos de los síntomas estudiados.

Se requiere más investigaciones para conocer la prevalencia verdadera de esta condición en Costa Rica, una vez que sea más accesible determinar la hormona. En primer lugar, permite reconocer que la hipovitaminosis D se presenta en países tropicales, incluyendo este. En segundo lugar, al estar implicada esta hipovitaminosis en múltiples patologías, la corrección con VD, siendo barata, podría tener implicaciones en prevenir caídas, fracturas, cáncer, mejoría del control de diabetes y resistencia a la insulina y enfermedades inmunológicas, aunque aún no se cuenta con estudios aleatorizados que muestren tales beneficios.

---

## Referencias

---

- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (Suppl): 1080S-86S.
- Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, Hollis BW, and Drezner MK. Low Vitamin D Status despite Abundant Sun Exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2130-35.
- Bandeira ZF, Griz L, Freese E, Castro-Lima D, Thé AC, Trovão-Diniz E, Fontenele T, Salgado C. Vitamin D deficiency and its relationship with bone mineral density among postmenopausal women living in the tropics. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010;54(2):227-32.
- Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 26-34.
- Giovanucci E, Lui Y, Hollis BW and Rimm EB. 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Myocardial Infarction in Men. *Arch Intern Med* 2008; 168 (11): 1174-80.
- Michos ED, Melamed ML, Post W, Astor BC. 25-OH Vitamin D Deficiency and the Risk of All Cause Mortality in the General Population: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey Linked Mortality Data. *Circulation*. 2007; 116: II\_826.
- Calatayud M, Jódar E, Sánchez R, Guadalix S y Hawkins F. Prevalencia de concentraciones deficientes e insuficientes de vitamina D en una población joven y sana. *Endocrinol Nutr* 2009; 56 (4): 164-9.
- Steingrimsdottir L, Gunnarsson, O, Indridason OS, Franzson L and Sugurdsson G. Relationship Between Serum Parathyroid Hormone Levels, Vitamin D Sufficiency, and Calcium Intake. *JAMA* 2005; 294: 2336-41.
- Instituto Geográfico Nacional de Costa Rica. Aspectos geográficos. <http://www.mopt.go.cr/ign/IGN-Aspectos-Geográficos.html>. Consultado en junio de 2010.
- Instituto Meteorológico Nacional (Costa Rica). ¿Qué es el índice ultravioleta? <http://www.imn.ac.cr/educacion/UV/UVMAS2.html>, consultado durante el mes de junio del 2010.
- Instituto Meteorológico Nacional (Costa Rica). Mapa del índice ultravioleta máximo por regiones climáticas del país. <http://www.imn.ac.cr/educacion/UV/INDICEUV.html>, consultado en marzo de 2010.
- Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L and Mosekilde L. Plasma 1,25(OH)2D levels decrease in postmenopausal women with hypovitaminosis D. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 571-76.
- Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *Journal of Nutrition* 2005; 135: 39S-48S.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willet WC, Dietrich T & Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *American Journal of Clinical Nutrition* 2006; 84: 18-28.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T and Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:18-28.
- Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S et al. Prevalence of Vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 439-43.
- Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998; 351: 805-6.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 713-16.

## Hipovitaminosis D en Costa Rica / Chen-Ku y cols.

19. Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences and correction. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2010; 39: 287-301.
20. Zargar AH, Ahmad S, Masoodi SR, Wani AI, Bashir MI, Laway BA, Shaz ZA. Vitamin D Status in Apparently Healthy Adults in Kashmir Valley of Indian Subcontinent. *Postgrad Med J.* 2007;83: 713-16.
21. Rajakumar K, Greenspan SL, Thomas SB, and Holick MF. Solar Ultraviolet Radiation and Vitamin D. An historical perspective. *Am J Public Health;* 2007; 97: 1746-54.
22. Carbonea LD, Rosenbergb EW, Tolleyc EA, Holick MF, Hughesb TA, Watskye MA, Barrowb KD, Chend TC, Wilkinb NK, Bhattacharyab SK, Dowdyf JC, Sayreb RM, Weber KT. 25-Hydroxyvitamin D, cholesterol, and ultraviolet irradiation. *Metab Clin Exper;* 2008; 57: 741-748.
23. Chel VGM, Ooms ME, Popp-Snijders C, Pavel S, Schothorst AA, Meulemans CCE and Lips P. Ultraviolet Irradiation Corrects Vitamin D Deficiency and Suppresses Secondary Hyperparathyroidism in the Elderly. *J Bone Miner Res* 1998;13:1238-1242.
24. Wang TJ, Zheng F, Richard B, Kestenbaum B, van Meurs JB, Berry D et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome wide association. *Lancet.* 2010. Publicado en línea 10 de junio 2010. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60588-0.
25. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D Deficiency. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52:1949-56.
26. Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences and correction. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2010;39:287-301.
27. Krishnan AV, Trump DL, Johnson CS, Feldman D. The role of vitamin D in cancer prevention and treatment. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2010;39:401-418.
28. Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2010;39:419-446.
29. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplementation in early childhood and risk for type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1999;42:51-4.