

Vitamina D en pediatría, embarazo y lactancia

Vitamin D in pediatrics, pregnancy and lactation

Dr. José L. Mansur^a

RESUMEN

La principal fuente de vitamina D se produce en la piel ante la exposición al sol. Su déficit es frecuente y también ocurre en embarazadas. El nivel de vitamina D en la leche materna depende del nivel que posee la madre. Si tiene déficit, la leche tendrá poca vitamina y los bebés tendrán déficit. Posibles consecuencias son raquitismo y convulsiones, pero se han descrito infecciones de vías respiratorias bajas o mayor riesgo de diabetes tipo 1. Se han publicado sugerencias diversas sobre aportes. Para embarazo y lactancia, el Institute of Medicine (IOM) sugiere 600 unidades internacionales (UI)/día a la madre, y la Endocrine Society, 1500-2000 UI/día. La Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología sugiere 800-1200 UI/día. La nueva sugerencia del IOM y la Academia Americana de Pediatría para los niños entre el nacimiento y un año es 400 UI/día y 600 UI/día entre 1 y 18 años.

Palabras clave: deficiencia de vitamina D, embarazo, lactancia, leche materna.

ABSTRACT

The main source of vitamin D is produced by the exposure of sunlight on the skin. It has been proven that the deficit is frequent and also occurs in pregnant women. Possible consequences may be preeclampsia and others. The level of vitamin D in breast milk depends on the level of the mother, so that deficient mothers produce milk with low concentration. Possible consequences for the baby are rickets and seizures, but also lower respiratory tract infections or risk of type 1 diabetes. Various suggestions have been published. For pregnancy and lactation the Institute of Medicine (IOM) suggests 600 international units (IU)/day for the mother, whereas the Endocrine Society considers 1500-2000 IU/day. The Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología suggests 800-1200 IU/day. The new suggestion of the IOM and the American Academy of Pediatrics for children between birth and one year is 400 IU/day, while it is 600 IU/day between 1 and 18 years.

Key words: vitamin D deficiency, pregnancy, lactation, breast milk.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.286>

a. Centro de Endocrinología y Osteoporosis La Plata, La Plata, Buenos Aires.

Correspondencia:
Dr. José L. Mansur:
joseluismansur@yahoo.com.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
El autor ha realizado disertaciones para el laboratorio TRB Pharma.

Recibido: 27-3-2018
Aceptado: 4-4-2018

Cómo citar: Mansur JL. Vitamina D en pediatría, embarazo y lactancia. Arch Argent Pediatr 2018;116(4):286-290.

El raquitismo continúa reportándose; la causa es el déficit de vitamina D y se debe a la exposición limitada al sol de madres y bebés.^{1,2}

La actividad antirraquítica de la leche de madres depende de la vitamina D.³⁻⁸ En 1963, se pensó que el aporte de vitamina durante el embarazo producía hipercalcemia grave y estenosis aórtica en los bebés,⁹⁻¹² pero padecían, en realidad, la afectación del síndrome de Williams.¹³⁻¹⁷ Estos errores detuvieron el avance de su uso,³ y el miedo a hipervitaminosis, particularmente en embarazadas, continuó hasta el presente.

Fuentes, metabolismo de vitamina, dosaje de vitamina D y discusión sobre los valores recomendados

La principal fuente es la exposición al sol, ya que escasos alimentos la poseen (peces de mar). Algunas leches están fortificadas (40 unidades internacionales (UI)/100 ml).

La vitamina D3 circula unida a la proteína DBP; es hidroxilada en el hígado a 25-hidroxi vitamina D (25 OH vit. D3) y luego esta en el riñón por la 1-alfa-hidroxilasa a 1-25 (OH)₂ vit. D3, el metabolito activo. Existe también producción en otros órganos, además del riñón, ya que se ha demostrado la presencia de la enzima y producción de 1-25 (OH)₂ D3 en múltiples tejidos. Los efectos de esta vitamina, que actúa localmente donde se fabrica y no por vía endócrina, no están claros.¹⁸

La vitamina que se mide es 25 OH vit. D, que da idea del nivel general. Si bien la forma activa, 1-25 (OH)₂ vit. D, es la que ejerce acción "hormonal" en todo el organismo, su dosaje, habitualmente, es normal en personas con deficiencia

de 25 OH vit. D. El nivel de corte para definir el “nivel deseable” ha sido motivo de controversia. Muchos consideran que 30 ng/ml de 25 OH vit. D es valor “deseable” y que los niveles menores se acompañan del aumento de parathormona. Los valores de 20-30 ng/ml corresponden a “hipovitaminosis”; de 10-20, a “insuficiencia”, y menores de 10 ng/ml, a “deficiencia”.¹⁹ Esa opinión de la *Endocrine Society* (ES) no es compartida por el *Institute of Medicine* (IOM), que considera que no hay pruebas para sugerir un valor mayor de 20 ng/ml.^{20,21}

Acciones de la vitamina D

Los efectos del déficit (“clásicos”) incluyen consecuencias de la absorción intestinal de calcio disminuida, su principal acción, y van desde hipocalcemia y raquitismo a osteoporosis. Además, se la ha relacionado con la fuerza muscular, caídas y osteomalacia.²² Recientemente, se han encontrado efectos llamados “no clásicos”, que podrían incluir como consecuencia de su déficit enfermedades prevalentes, como cáncer, hipertensión, patología cardiovascular, diabetes, enfermedades autoinmunes y otras.²³

De igual modo, se ha comprobado que juega un rol importante en el embarazo y que su déficit predispone a consecuencias, incluso en mujeres que consumen polivitamínicos prenatales con 200-400 UI.^{24,25} Estas incluyen consecuencias en el neonato y la madre.²⁶⁻³⁰

Algunos autores han sugerido la necesidad de prevención con dosis “altas” para asegurar un nivel en sangre de 30 ng/ml.³¹

Vitamina D durante el embarazo

La 25 OH vit. D cruza la placenta, y el nivel en sangre del cordón depende del estatus materno, que se halla en un 60-85% del valor de la madre.^{16,24,32-34} Si la madre tiene deficiencia, también el feto.³⁵

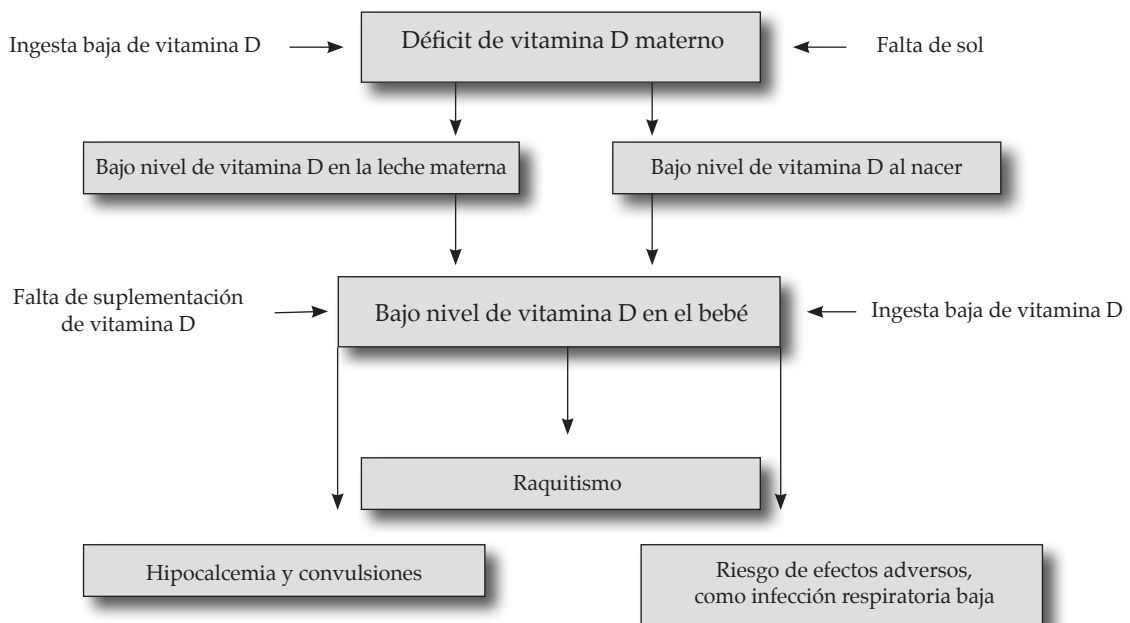
Hay estudios que han mostrado la prevalencia de déficit en embarazadas de todo el mundo. En Argentina, Oliveri estudió, en 1993, a madres de Ushuaia y Buenos Aires. El promedio de esta fue 6,3 ng/ml y 14,4 ng/ml, respectivamente.³⁶ Otros estudios hallaron en otros países valores cercanos a 20 ng/ml^{37,38} o disminuidos.^{24,32,39-47}

Nivel de vitamina D en la leche materna y en los bebés

El nivel durante la infancia depende de los depósitos al nacer, del ingreso dietario (leche humana y fórmula), de suplementación y de exposición solar.

El contenido de vitamina de la leche depende del ingreso de la vitamina de la madre y de su exposición al sol.^{5,8,16,48} Las madres con deficiencia producirán leche con baja actividad antirraquítica y sus bebés tendrán estatus de vitamina D bajo, a menos que estén suplidos o expuestos al sol.^{16,49,50} Figura 1 (adaptada de ⁵¹).

FIGURA 1. Mecanismos posibles de producción de bajo nivel de vitamina D en la leche materna y en el bebé



Los bebés con lactancia materna exclusiva con leche con escasa vitamina, sin exposición solar, tienen valores séricos muy bajos a las 8 semanas de lactancia y después.^{52,53} En cambio, si la madre no tenía deficiencia y su leche tampoco, el bebé no la tendrá.^{54,55}

Consecuencias del déficit en la madre

Los datos de consecuencias del déficit en el embarazo son especialmente observacionales, y existen pocos estudios con suplementación. El déficit grave puede producir hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario.

Variados cuadros se han atribuido a niveles disminuidos: preeclampsia, vaginosis bacteriana, parto pretérmino espontáneo, diabetes gestacional, insulinoresistencia y síndrome metabólico en numerosos estudios. Los metaanálisis han mostrado estas asociaciones.^{27-30,56-60}

Consecuencias del déficit en el bebé

Los bebés con déficit grave nacen con calcemia y morfología ósea normal, sin signos clínicos de raquitismo, que aparece semanas o meses después⁶¹⁻⁶³ como consecuencia de la exposición inadecuada a la luz solar y la falta de suplementación.^{64,65} Un bebé no suplido de una madre con deficiencia de vitamina D será “deficiente” mucho más rápido que otro no suplido cuya madre era “suficiente”.¹⁶ Por eso, los bebés alimentados con lactancia materna exclusiva que no reciben suplementación o adecuada exposición solar están en riesgo de desarrollar déficit de vitamina D y/o raquitismo.

Hipocalcemia: es una complicación posible del déficit grave y puede acompañarse de convulsiones.^{66,67}

Desarrollo del esqueleto y masa ósea: existe debate acerca del rol de la vitamina D en el desarrollo óseo fetal, pero no se han demostrado diferencias normales-deficientes.^{41,68-71}

Otras afecciones extraesqueléticas:

Infección de las vías respiratorias bajas: desde hace años, se ha reportado una asociación entre déficit y estas infecciones,⁷²⁻⁷⁵ pero no en todos los estudios.^{76,77}

Camargo, en 2011, reportó una asociación inversa con un riesgo de infección respiratoria en los primeros tres meses de vida de 2,16 veces para los que tenían menos de 10 ng/ml y de 1,39 para los que tenían 10-30 ng/ml, comparados con el grupo “suficiente” de más de 30 ng/ml.⁷⁸

Un estudio prospectivo holandés, que la

midió en la sangre de cordón de 156 bebés y lo relacionó con bronquiolitis confirmada por aislamiento del virus sincicial respiratorio durante el primer año. Asimismo, mostró que el riesgo de presentar bronquiolitis en los bebés con menos de 20 ng/ml comparados con los que tenían más de 30 ng/ml fue seis veces mayor (riesgo relativo RR: 6). Atribuyeron el notable hallazgo a una mejor respuesta inmune, vía aérea con mayor producción de surfactante y/o menor carga viral, inducidos por el mayor nivel de la vitamina.⁷⁹ Camargo redujo a la mitad las infecciones respiratorias en niños de Mongolia,⁸⁰ pero no pasó lo mismo con el aporte de 100 000 UI cada 3 meses en niños de Afganistán,⁸¹ lo que dejó abierta la hipótesis de que la administración diaria (o, al menos, frecuente) de la vitamina cumpliera el rol preventivo. Otro estudio en el que se suplió con vitamina D a embarazadas desde la semana 27 hasta el parto y a bebés desde el nacimiento hasta los 6 meses de vida, con dos dosis distintas contra placebo, concluyó que la suplementación con dosis elevadas prevenía las infecciones respiratorias.⁸²

Diabetes: existen hipótesis acerca de que altas dosis de vitamina D tempranamente en la vida puedan contribuir a prevenir la diabetes tipo 1.^{83,84} Hyppönen, en 2001,⁸⁵ suplió con 2000 UI/día durante el primer año a niños finlandeses, con disminución de la incidencia de diabetes tipo 1 durante el seguimiento de 30 años. Comparados con no suplidos, el riesgo fue 0,12 con aporte regular y 0,16 en los que lo recibieron irregularmente. Estudios con interrogatorio sobre la suplementación con la vitamina o aceite de hígado de bacalao hallaron un riesgo de 0,67 y de 0,74.⁸⁶⁻⁸⁸

Esto da soporte a la premisa de que mantener un nivel adecuado de vitamina D en la vida fetal y la infancia podría tener el potencial de prevenir no solo raquitismo e hipocalcemia, sino también enfermedades respiratorias y autoinmunes.

Prevención del déficit en la madre

El IOM recomendó, en 2010, un aporte de 600 UI/día como *dietary reference intake (DRI)* para mujeres embarazadas y en lactancia.^{89,90} Fijaron el máximo ingreso tolerable en 4000 UI/día. Estas recomendaciones ahora se consideran erróneas.^{91,92} Cuando se parte de un valor muy disminuido, con 800 UI/día, o incluso 1600 UI/día, no se llega a un nivel de 20 ng/ml.^{33,90,93} Si se supone un déficit grave, sin estar expuestos al sol, una dosis de, al menos, 2000 UI/día puede

requerirse durante el embarazo y la lactancia para prevenir el déficit y aumentar el nivel del feto y el bebé.⁹⁴ La *Endocrine Society* (ES) estableció, en 2011, dos requerimientos distintos: para optimizar la salud ósea y muscular en 600 UI/día, pero para mantener un nivel en sangre mayor de 30 ng/ml de 1500-2000 UI/día, que incluyó a embarazadas y mujeres en lactancia,⁹⁵ a las que propuso un dosaje como *screening* (posturas diferentes al IOM). La Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN) sugiere, como la ES, dosarla y, ante imposibilidad de hacerlo, un aporte de 800-1200 UI/día.⁹⁶

Prevención del déficit en el bebé en la lactancia materna

Considerando la recomendación de restringir la exposición al sol en niños y de que los bebés menores de 6 meses no sean expuestos en absoluto^{97,98} y la alta prevalencia de déficit en mujeres en lactancia, es necesario suplir la vitamina. La Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda ahora un mínimo de 400 UI/día para todos los bebés con lactancia materna exclusiva y para no alimentados de esta manera que ingieren menos de 1 litro de fórmula por día.⁹⁹ En el Reino Unido, la recomendación es similar.¹⁰⁰ El IOM recomendó 400 UI/día para todos los bebés menores de 1 año y 600 UI/día para los niños de 1-8 años.⁸⁹

Estudios de suplementación con dosis alta en lactancia y con aporte simultáneo en la madre y el hijo

Un estudio de suplementación combinada a madre e hijo con lactancia exclusiva en los Emiratos Árabes⁴⁹ aleatorizó a 90 madres a 2000 UI/día o 60 000 UI/mes, y los bebés recibieron 400 UI/día por 3 meses. A los 3 meses, los niños cuyas madres recibían 2000 UI/día tenían un promedio de 20 ng/ml y, como la mitad tenía menos de 20 ng/ml, resultó evidente que la recomendación vigente del IOM (400 UI/día) fue insuficiente aun combinada con el aporte a la madre. Esto ocurre ante el

déficit grave por bajo nivel materno y falta de exposición al sol del bebé. Hollis administró por 3 meses a madres en lactancia 2000 UI/día o 4000 UI/día,¹⁰¹ con adecuado aumento del nivel de la vitamina (Tabla 1). Luego administraron 400 UI/día a la madre y 300 UI/día al bebé o 6400 UI/día a la madre y nada al bebé.¹⁰² La vitamina D de la madre alcanzó 38,4 y 58,6 ng/ml, respectivamente, y la del bebé, 43 y 46 ng/ml. Así, se puede obtener un aporte a través de la leche más que suficiente solo supliendo a la madre. Si se confirma este dato y se establece una dosis apropiada, sería posible prevenir el déficit de madre e hijo simplemente con la suplementación materna (Tabla 1).

Hollis volvió a utilizar dosis altas (400 UI/día vs. 2000 UI/día vs. 4000 UI/día) desde la semana 12-16 de gestación,³¹ lo que cambió el nivel desde basal al parto de 25 a 32 con 400 UI/día, de 23 a 42 con 2000 UI/día y de 23 a 47 ng/ml con 4000 UI/día. El porcentaje de madres que alcanzaron 32 ng/ml fue de 50%, 71% y 82%, respectivamente, y la incidencia de preeclampsia fue menor con los aportes de 2000 UI/día y 4000 UI/día. Otro estudio similar¹⁰³ concluyó que esta doble suplementación disminuía la cantidad de bebés deficientes.

Estudios argentinos

En 2004, Tau presentó un estudio de vitamina D en ciudades del sur argentino y encontró valores promedio de 8,9 ng/ml en bebés de Río Gallegos, 12,6 ng/ml en los de Comodoro Rivadavia y 14,1 ng/ml en los de Ushuaia. También suplió a los de esta última ciudad con 100 000 UI al comienzo del invierno y 3 meses después.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶

Oliveri trató con una dosis de 150 000 UI de vitamina D2 al comienzo del otoño a 79 chicos sanos de Ushuaia, de 8,6 ± 1 año. El nivel de vitamina D promedio de 18,7 ng/ml disminuyó levemente para fin del invierno a 17,0 ng/ml, muy distinto del valor obtenido el año previo sin suplementación, de 9,8 ng/ml.¹⁰⁷

Otros estudios realizados con sangre de

TABLA 1. Niveles alcanzados de vitamina D en la madre y el bebé en estudios con suplementación combinada

Suplementación	Vitamina D al final del estudio
Madre: 2000 UI/día + bebé: 0 UI/día	Madre: 36,1 ng/ml - bebé: 27,9 ng/ml
Madre: 4000 UI/día + bebé: 0 UI/día	Madre: 43,9 ng/ml - bebé: 30,8 ng/ml
Madre: 400 UI/día + bebé: 300 UI/día	Madre: 38,4 ng/ml - bebé: 43,0 ng/ml
Madre: 6400 UI/día + bebé: 0 UI/día	Madre: 58,6 ng/ml - bebé: 46,0 ng/ml

UI: unidades internacionales.

cordón en Ushuaia y Buenos Aires en invierno mostraron un promedio de vitamina D de 4,0 y 11,3 ng/ml, respectivamente. Niveles de 25 OH vit. D $\leq$ 10 ng/ml se observaron en todos los neonatos de Ushuaia, 78% de Río Gallegos y 28% de Buenos Aires.^{36,104,108}

Otros estudios pediátricos

Un estudio canadiense que administró a 132 bebés distintos aportes durante el primer año de vida alcanzó el nivel objetivo de 30 ng/ml en sangre en el 55% para el aporte de 400 UI/día, 81% para 800 UI/día, 92% para 1200 UI/día y del 100% de los niños con 1600 UI/día (109). Un grupo francés administró a neonatos tres dosis únicas diferentes de vitamina D oral: 600 000 UI, 200 000 UI y 100 000 UI, con dosaje a los 15 días y 3 meses. El promedio a 15 días de recibir 600 000, 200 000 y 100 000 UI fue 120 ng/ml, 60 ng/ml y 36 ng/ml, respectivamente. Con 100 000 UI, ninguno tuvo a los 15 días más de 48 ng/ml (el máximo que se habían propuesto) y el promedio fue 36 ng/ml y, a los 3 meses, fue 17,4 ng/ml. Concluyeron que 100 000 UI cada tres meses era la mejor forma de administración.¹¹⁰

Nuevas recomendaciones

En 2008, la AAP reemplazó la recomendación anterior de esa entidad (2003) por la siguiente:⁹⁹ el aporte de 400 UI/día de vitamina D debía comenzarse en los primeros días de vida y continuar toda la infancia. Todos los chicos alimentados con lactancia materna, recibieran además alimentación con fórmula o no, debían recibir 400 UI/día, ya que era improbable que un bebé con lactancia materna consumiera 1 litro de fórmula al día, que aseguraría ese aporte. Para chicos no alimentados con leche materna que ingirieran menos de 1 litro de leche/día, recomendaron igual suplemento. Los niños mayores y adolescentes que no obtuvieran 400 UI/día de la leche fortificada o de alimentos debían recibir 400 UI/día. Los chicos con riesgo de déficit por malabsorción o uso de anticonvulsivantes podían tener niveles bajos, aun con el aporte de 400 UI/día.

En 2011, el IOM actualizó su recomendación para los niños de 0 a 1 año (400 UI/día), pero la aumentó para los de 1 a 18 años a 600 UI/día,⁸⁹ y la ES señaló que esas dosis eran las necesarias para maximizar la salud ósea, pero quizás no suficientes para beneficios extraesqueléticos y para elevar el nivel a más de 30 ng/ml, para lo que se requeriría, al menos, 1000 UI/día.

Sugirieron, además, que a los chicos obesos o que recibieran anticonvulsivantes, corticoides o ketoconazol se les administrara, por lo menos, dos o tres veces esa dosis.⁹⁵

La recomendación de 400 UI/día de Estados Unidos durante el primer año de vida es compartida por Alemania, Austria, Suiza, Bélgica, España, Italia, Dinamarca, Finlandia y Canadá, mientras que es menor en el Reino Unido y de 1000 UI/día en Francia. En este último país, se mantiene desde hace dos décadas esta recomendación y se le atribuye la casi completa desaparición del raquitismo, a diferencia de Gran Bretaña y Estados Unidos.¹¹¹

En niños mayores y adolescentes, la recomendación varía entre 200 UI/día (Alemania, Austria, Suiza, España, Francia, Italia), 300 UI/día (Dinamarca, Finlandia), 400 UI/día (Bélgica) y 600 UI/día (Canadá).

La recomendación argentina de la FASEN es también de 600 UI/día a partir del primer año de vida.⁹⁶

Dosis intermitentes en pediatría

No existe consenso sobre la necesidad/ utilidad de administrar dosis intermitentes en el invierno a niños y adolescentes sanos. Sin embargo, organismos de Francia, Nueva Zelanda y Australia hacen esa recomendación. La Sociedad Francesa de Pediatría sugiere, en niños de 18 meses a 5 años, dos dosis de 80 000-100 000 UI al comienzo del invierno y 3 meses después, y lo mismo en adolescentes de 10-18 años.¹¹¹⁻¹¹²

Discusión y conclusiones

Dada la enorme incidencia del déficit de vitamina D en la población y el nuevo conocimiento comprobado o posible de consecuencias de esta deficiencia, la AAP aumentó la sugerencia del aporte de vitamina D a 400 UI/día desde los primeros días de vida, y continuar durante toda la infancia, a todos los chicos alimentados con lactancia materna, aunque recibieran además fórmula.

Para los chicos que no estuvieran alimentados con leche materna e ingirieran menos de 1 litro de leche por día, recomendaron también el suplemento de 400 UI/día. Para embarazadas y madres en lactancia, con la evidencia de los datos mencionados en el texto, sugirieron un aporte de, al menos, 1000 a 2000 UI/día. ■

REFERENCIAS

(Ver en la versión electrónica)

REFERENCIAS

- McCollum EV, Simmonds N, Becket JE, et al. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin, which promotes calcium deposition. *J Biol Chem.* 1922;53(2):293-312.
- Park E. The etiology of rickets. *Physiol Rev.* 1923;3:106-19.
- Wagner CL, Taylor SN, Hollis BW. Does Vitamin D make the World Go "Round"? *Breastfeed Med.* 2008;3(4):239-50.
- Hollis BW. Individual quantitation of vitamin D₂, vitamin D₃, 25(OH)D₂ and 25(OH)D₃ in human milk. *Anal Biochem.* 1983;131(1):211-9.
- Hollis B, Roos B, Draper HH, et al. Vitamin D and its metabolites in human and bovine milk. *J Nutr.* 1981;111(7):1240-8.
- Reeve LE, Chesney RW, DeLuca HF. Vitamin D of human milk: Identification of biologically active forms. *Am J Clin Nutr.* 1982;26(1):122-6.
- Takeuchi A, Okano T, Tsugawa H, et al. Effects of ergocalciferol supplementation on the concentration of vitamin D and its metabolites in human milk. *J Nutr.* 1989;119(11):1639-46.
- Greer FR, Hollis BW, Cripps DJ, et al. Effects of maternal ultraviolet B irradiation on vitamin D content of human milk. *J Pediatr.* 1984;105(3):431-3.
- Black J, Bonham-Carter J. Association between aortic stenosis and facies of severe infantile hypercalcaemia. *Lancet.* 1963;2(7311):745-9.
- Friedman WF. Vitamin D as a cause of the supravalvular aortic stenosis syndrome. *Am Heart J.* 1967;73(5):718-20.
- Friedman WF, Mills LF. The relationship between vitamin D and the craniofacial and dental anomalies of the supravalvular aortic stenosis syndrome. *Pediatrics.* 1969;43(1):12-8.
- Taussig HB. Possible injury to the cardiovascular system from vitamin D. *Ann Intern Med.* 1966;65(6):1195-200.
- Aravena T, Castillo S, Carrasco X, et al. Síndrome de Williams: estudio clínico, citogenético, neurofisiológico y neuroanatómico. *Rev Med Chil.* 2002;130(6):631-7.
- Becroft DMO, Chambers D. Supravalvular aortic stenosis-infantile hypercalcaemia syndrome: In vitro hypersensitivity to vitamin D and calcium. *J Med Genet.* 1976;13(3):223-8.
- Morris CA, Mervis CB. Williams syndrome and related disorders. *Ann Dev Genom Hum Genet.* 2000;1:461-84.
- Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(5):717-26.
- qKleinman R. Pediatric Nutrition Handbook. 6th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009.
- Napgal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev.* 2005;26(5):662-87.
- Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009;19(2):73-8.
- Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, et al. IOM Committee Members Respond to Endocrine Society Vitamin D Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1146-52.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1153-8.
- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > 60 y. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(3):752-8.
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4):S1080-6.
- Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr.* 2007;137(2):447-52.
- Lee JM, Smith JR, Philipp BL, et al. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila).* 2007;46(1):42-4.
- Bodnar LM, Catov JM, Zmuda JM, et al. Maternal Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Associated with Small-for-Gestational Age Births in White Women. *J Nutr.* 2010;140(5):999-1006.
- Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, et al. Maternal Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3517-22.
- Bodnar L, Krohn M, Simhan H. Maternal Vitamin D Deficiency Is Associated with Bacterial Vaginosis in the First Trimester of Pregnancy. *J Nutr.* 2009;139(6):1157-61.
- Bodnar L, Simhan HN. Vitamin D may be a link to black-white disparities in adverse birth outcomes. *Obstet Gynecol Surv.* 2010;65(4):273-84.
- Merewood A, Mehta S, Chen T, et al. Association between Vitamin D Deficiency and Primary Cesarean Section. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):940-5.
- Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: double blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2341-57.
- Sachan A, Gupta R, Das V, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(5):1060-4.
- Yu CK, Sykes L, Sethi M, et al. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(5):685-90.
- Bhalala U, Desai M, Parekh P, et al. Subclinical hypovitaminosis D among exclusively breastfed young infants. *Indian Pediatr.* 2007;44(12):897-901.
- Dawodu A, Wagner CL. Prevention of vitamin D deficiency in mothers and infants worldwide - a paradigm shift. *Paediatr Int Child Health.* 2012;32(1):3-13.
- Oliveri MB, Mautalen CA, Alonso A, et al. Estado nutricional de vitamina D en madres y neonatos de Ushuahia y Buenos aires. *Medicina (B Aires).* 1993;53(4):315-20.
- Nicolaidou P, Hatzistamatiou Z, Papadopoulou A, et al. Low vitamin D status in mother-newborn pairs in Greece. *Calcif Tissue Int.* 2006;78(6):337-42.
- Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, et al. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(3):372-7.
- Kazemi A, Sharifi F, Jafari N, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in an Iranian population. *J Womens Health (Larchmt).* 2009;18(6):835-9.
- Johnson DD, Wagner CL, Husley TC, et al. Vitamin D deficiency and insufficiency is common during pregnancy. *Am J Perinatol.* 2011;28(1):7-12.
- Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet.* 2006;367(9504):36-43.
- Holmes VA, Barnes MS, Alexander HD, et al. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study. *Br J Nutr.* 2009;102(6):876-81.
- Hamilton SA, McNeil R, Hollis BW, et al. Profound vitamin D deficiency in a diverse group of women during pregnancy living in a sun-rich environment at latitude 32° N. *Int J Endocrinol.* 2010; 2010:917428.
- Ginde AA, Sullivan AF, Mansbach JM, et al. Vitamin D insufficiency in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(5):e1-8.

45. Van der Meer IM, Karamali NS, Boeke AJ, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in The Hague, Netherlands. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(2):350-3.
46. Bassir M, Laborie S, Lapillonne A, et al. Vitamin D deficiency in Iranian mothers and their neonates: a pilot study. *Acta Paediatr*. 2001;90(5):577-9.
47. Dawodu A, Saadi HF, Bakdache G, et al. Extraordinarily high prevalence and lack of seasonal variation of vitamin D deficiency in pregnant Arab women. *Pediatric Academic Societies Annual Meeting*; 2010 May 1-4; Vancouver, Canadá. E-PAS 1451.
48. Specker BL, Tsang RC, Hollis BW. Effect of race and diet on human-milk vitamin D and 25-hydroxyvitamin D. *Am J Dis Child*. 1985;139(11):1134-7.
49. Saadi HF, Dawodu A, Afandi B, et al. Effect of combined maternal and infant vitamin D supplementation on vitamin D status of exclusively breastfed infants. *Matern Child Nutr*. 2009;5(1):25-32.
50. Hillman LS. Mineral and vitamin D adequacy in infants fed human milk or formula between 6 and 12 months of age. *J Pediatr*. 1990;117 (2 pt 2):S134-42.
51. Dawodu A, Tsang R. Sunshine deprivation rickets: a maternal-infant health problem. *Middle East Paediatr*. 2005;10:102-4.
52. Hoogenboezem T, Degenhart HJ, de Muinck Keizer-Schrama SM, et al. Vitamin D metabolism in breast-fed infants and their mothers. *Pediatr Res*. 1989;25(6):623-8.
53. Challa A, Ntourmoufi A, Cholevas V, et al. Breastfeeding and vitamin D status in Greece during the first 6 months of life. *Eur J Pediatr*. 2005;164(12):724-9.
54. Birkbeck JA, Scott HF. 25-Hydroxycholecalciferol serum levels in breast-fed infants. *Arch Dis Child*. 1980;55(9):691-5.
55. Chan GM, Roberts CC, Folland D, et al. Growth and bone mineralization of normal breast-fed infants and the effects of lactation on maternal bone mineral status. *Am J Clin Nutr*. 1982;36(3):438-43.
56. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, et al. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1228-30.
57. Zhang C, Qiu C, Hu FB, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One*. 2008;3(11):e3753.
58. Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, et al. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(9):889-99.
59. Lu M, Yu Y, Lv L, et al. Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(5):959-66.
60. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, et al. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;1:CD008873.
61. Campbell DE, Fleischman AR. Rickets of prematurity: controversies in causation and prevention. *Clin Perinatol*. 1988;15(4):879-90.
62. Pereira GR, Zucker AH. Nutritional deficiencies in the neonate. *Clin Perinatol*. 1986;13(1):175-89.
63. Specker BL. Do North American women need supplemental vitamin D during pregnancy or lactation? *Am J Clin Nutr*. 1994;59(2):S484-91.
64. Majid Molla A, Badawi MH, al-Yaish S, et al. Risk factors for nutritional rickets among children in Kuwait. *Pediatr Int*. 2000;42(3):280-4.
65. Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet*. 2003;362(9393):1389-400.
66. Namgung R, Tsang RC. Bone in the pregnant mother and newborn at birth. *Clin Chim Acta*. 2003;333(1):1-11.
67. Viljakainen HT, Saarnio E, Hytinen T, et al. Maternal vitamin D status determines bone variables in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4):1749-57.
68. Mahon P, Harvey N, Crozier S, et al. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *J Bone Miner Res*. 2010;25(1):14-9.
69. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62(1):68-77.
70. Zhu K, Whitehouse AJ, Hart PH, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and bone mass in offspring at 20 years of age: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res*. 2014;29(5):1088-95.
71. Cooper C, Harvey NC, Bishop NJ, et al. Maternal gestational vitamin D supplementation and offspring bone health (MAVIDOS): a multicentre, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(5):393-402.
72. Muhe L, Lulseged S, Mason KE, et al. Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet*. 1997;349(9068):1801-4.
73. Wayse V, Yousafzai A, Mogale K, et al. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(4):563-7.
74. Karateki G, Kaya A, Salihoglu O, et al. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(4):473-7.
75. Roth DE, Shah R, Black RE, et al. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta Paediatr*. 2010;99(3):389-93.
76. Roth DE, Jones AB, Prosser C, et al. Vitamin D status is not associated with the risk of hospitalization for acute bronchiolitis in early childhood. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(2):297-9.
77. McNally JD, Leis K, Matheson LA, et al. Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(10):981-8.
78. Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics*. 2011;127(1):e180-7.
79. Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics*. 2011;127(6):e1513-20.
80. Camargo CA Jr, Ganmaa D, Frazier AL, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics*. 2012;130(3):e561-7.
81. Manaseki-Holland S, Maroof Z, Bruce J, et al. Effect on the incidence of pneumonia of vitamin D supplementation by quarterly bolus dose to infants in Kabul: a randomised controlled superiority trial. *Lancet*. 2012;379(9824):1419-27.
82. Grant CC, Kaur S, Waymouth E, et al. Reduced primary care respiratory infection visits following pregnancy and infancy vitamin D supplementation: a randomised controlled trial. *Acta Paediatr*. 2015;104(4):396-404.
83. Jacobsen R, Hyppönen E, Sørensen TI, et al. Gestational and Early Infancy Exposure to Margarine Fortified with Vitamin D through a National Danish Programme and the Risk of Type 1 Diabetes: The D-Tect Study. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128631.
84. Hyppönen E. Preventing vitamin D deficiency in pregnancy: importance for the mother and child. *Ann Nutr Metab*. 2011;59(1):28-31.
85. Hyppönen E, Laara E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358(9292):1500-3.

86. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999;42(1):51-4.
87. Stene LC, Joner G. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(6):1128-34.
88. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2008;93(6):512-7.
89. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academies Press, 2011.
90. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the institute of medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53-8.
91. Dawodu A, Wagner CL. Mother-child vitamin D deficiency: an international perspective. *Arch Dis Child*. 2007;92(9):737-40.
92. Wagner CL, Howard C, Hulsey TC, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels in fully breastfed infants on oral vitamin D supplementation. *Int J Endocrinol*. 2010;2010:235035.
93. Datta S, Alfaham M, Davies DP, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women from a non-European ethnic minority population-an interventional study. *BJOG*. 2002;109(8):905-8.
94. Canadian Paediatric Society. Vitamin D supplementation: recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatr Child Health*. 2007;12(7):583-98.
95. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, 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.
96. Sánchez A, Oliveri B, Mansur JL, et al. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2013;50(2):140-56.
97. American Academy of Pediatrics, Committee on Environmental Health. Ultraviolet light: a hazard to children. *Pediatrics*. 1999;104 (2 Pt 1):328-33.
98. Council on Environmental Health, Section on Dermatology, Balk SJ. Ultraviolet radiation: a hazard to children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;127(3):588-97.
99. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008;122(5):1142-52.
100. Hyppönen E, Boucher BJ. Avoidance of vitamin D deficiency in pregnancy in the United Kingdom: the case for a unified approach in national policy. *Br J Nutr*. 2010;104(3):309-14.
101. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl):S1752-8.
102. Wagner C, Hulsey T, Fanning D, et al. High dose vitamin D3 supplementation in a cohort of breastfeeding mothers and their infants: a 6-month follow-up pilot study. *Breastfeed Med*. 2006;1(2):59-70.
103. Grant CC, Stewart AW, Scragg R, et al. Vitamin D during pregnancy and infancy and infant serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Pediatrics*. 2014;133(1):e143-53.
104. Tau C, Bonifacino MM, Scaiola E, et al. Niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D en población materno-infantil de zonas de riesgo del país: provincias de Chubut, Santa Cruz y Tierra del Fuego. *Med Infant*. 2004;11(3):199-204.
105. Tau C, Scaiola E, Ciriani V, et al. Profilaxis de raquitismo en niños sanos de Ushuaia. Efecto de dos dosis de 100.000 UI de Vitamina D durante el invierno. *Med Infant*. 2007;14(4):286-9.
106. Tau C, Ciriani V, Scaiola E, et al. Twice single doses of 100,000 IU of vitamin D in winter is adequate and safe for prevention of vitamin D deficiency in healthy children from Ushuaia, Tierra Del Fuego, Argentina. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103(3-5):651-4.
107. Oliveri B, Cassinelli H, Mautalen C, et al. Vitamin D prophylaxis in children with a single dose of 150,000 IU of vitamin D. *Eur J Clin Nutr*. 1996;50(12):807-10.
108. Oliveri B, Ladizesky M, Somoza J, et al. Niveles séricos invernales de 25-hidroxi-vitamina D en Ushuaia y Buenos Aires. *Medicina (B Aires)*. 1990;50(4):310-4.
109. Gallo S, Comeau K, Vanstone C, et al. Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed infants: a randomized trial. *JAMA*. 2013;309(17):1785-92.
110. Zeghoud F, Ben-Mekhbi H, Djeghri N, et al. Vitamin D prophylaxis during infancy: comparison of the long-term effects of three intermittent doses (15, 5, or 2.5 mg) on 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Am J Clin Nutr*. 1994;60(3):393-6.
111. Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, et al. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr*. 2012;19(3):316-28.
112. Paxton GA, Teale GR, Nowson CA, et al. Vitamin D and health in pregnancy, infants, children and adolescents in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust*. 2013;198(3):142-3.