

# Hipocalcemia grave secundaria a déficit de vitamina D en lactante con alergia a proteínas de leche de vaca

Severe hypocalcemia secondary to vitamin D deficiency in an infant with cow-milk allergy

Manuel Lubián-Gutiérrez<sup>1</sup>, Pablo Ruiz-Ocaña<sup>2</sup>, Estrella Peromingo-Matute<sup>1</sup>, Alfonso María Lechuga-Sancho<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta del Mar. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz. Instituto de Investigación e Innovación Biomédica de Cádiz, Cádiz.

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría, Departamento Materno Infantil y Radiología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz. Instituto de Investigación e Innovación Biomédica de Cádiz, Cádiz.

## Resumen

La vitamina D, sus acciones y su déficit, son motivo frecuente de estudio por parte de la comunidad médica. Múltiples trabajos poblacionales han demostrado que la prevalencia de estados deficitarios asintomáticos es elevada incluso en países desarrollados y con horas de sol como el nuestro. El déficit grave de vitamina D está de nuevo apareciendo con frecuencia en dichas sociedades, especialmente en relación con el aumento de población inmigrante y los lactantes sin suplementación. La lactancia supone un periodo de riesgo incrementado de déficit de vitamina D y, como consecuencia, se puede originar una situación de hipocalcemia y llevar a raquitismo si el estado carencial se cronifica. Presentamos el caso de un lactante de un mes y medio con hipocalcemia sintomática grave debida

a déficit de vitamina D y revisamos las causas y su manejo clínico.

*Palabras clave:* Deficiencia de vitamina D, Hipersensibilidad a la leche, Hipocalcemia, Lactancia materna

## Abstract

Vitamin D, its actions and deficiency are subject of interest to medical community. Numerous population based studies have shown that asymptomatic deficiency status is common even in developed countries with supposedly enough sunlight exposure such as Spain. The incidence of severe vitamin D deficiency is increasing in these countries especially in relation with immigrant population and non-supplemented infants. Infants are at increased risk of vitamin D deficiency, which may cause hypocalcemia and eventually lead to rickets in children. We report a case of a six-week-old infant with severe symptomatic hypocalcemia secondary to vitamin D deficiency, and review the causes, and clinical management.

*Key Words:* Vitamin D deficiency, Milk hypersensitivity, Hypocalcemia, Breast feeding

## Correspondencia:

Alfonso María Lechuga-Sancho  
Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Puerta del Mar.  
Departamento Materno Infantil y Radiología,  
Área de Pediatría, Facultad de Medicina,  
Universidad de Cádiz. Cádiz.  
Dr. Marañón, 3, 11002, Cádiz, Tel: 956 015 299  
E-mail: alfonso.lechuga@uca.es  
E-mail: alfonso.lechuga@uca.edu.es

## Introducción

El déficit de vitamina D constituye un problema de salud a nivel mundial, siendo la mayoría de los casos asintomáticos. En los estados carenciales graves, se presentan las clásicas manifestaciones en forma de raquitismo en la infancia. Se ha descrito, además, su participación en procesos oncológicos, autoinmunes, respiratorios, infecciosos o psiquiátricos. A pesar de las recomendaciones establecidas por diversas sociedades pediátricas en cuanto a las necesidades de suplementación vitamínica en la infancia, con frecuencia se encuentran estados deficitarios en países desarrollados<sup>(1-5)</sup>, incluso en regiones con elevada exposición a la luz solar<sup>(6)</sup>. Aunque es infrecuente que estas situaciones de déficit se acompañen de manifestaciones clínicas<sup>(7,8)</sup>, en los últimos años se han comunicado casos graves, sobre todo en población inmigrante especialmente susceptible y en lactantes sin suplementación o con suplementación insuficiente<sup>(9,10)</sup>.

Por otra parte, las alergias alimentarias suponen un problema sanitario en alza, siendo la alergia a proteínas de leche de vaca (APLV) la más prevalente en pediatría<sup>(11,12)</sup>. La restricción nutricional asociada a este cuadro puede conllevar una menor disponibilidad del aporte dietético de calcio y vitaminas<sup>(13,14)</sup>. Además, la malabsorción intestinal objetivada en casos avanzados de enteropatía, es un factor que podría favorecer el desarrollo de manifestaciones graves relacionadas con un déficit de vitamina D en estos pacientes.

## Caso clínico

El paciente era un lactante de un mes y medio, de origen marroquí, hijo de padres no consanguíneos, fruto de tercera gestación, controlada y sin incidencias. La madre refería una escasa exposición a la luz solar desde el nacimiento de su primer hijo debido al uso habitual de una vestimenta que deja pocas áreas corporales fotoexpuestas y a su relativo confinamiento domiciliario. La madre presentaba además, una llamativa pérdida progresiva de piezas dentales desde su segundo embarazo. El lactante estaba siendo alimentado mediante lactancia mixta desde el nacimiento y presentaba numerosas deposiciones diarias. Ingresó a los 45 días en su hospital de origen por un cuadro de diarrea de cinco días de evolución con hasta diez deposiciones al día, líquidas, y sin productos patológicos. En el estudio analítico se detectó hipocalcemia (calcio total: 6,9 mg/dL [VN 9-11 mg/dL]), con acidosis metabólica, para la que se inició rehidratación y corrección intravenosa de la acidosis, sin que en el informe de traslado conste la pauta empleada para ello.

A pesar de una mejoría clínica inicial en el número de deposiciones diarias, aparentemente relacionada con la interrupción de la alimentación oral, al segundo día de ingreso se constató un agravamiento de la hipocalcemia (calcio total: 5,8 mg/dL, calcio iónico: 0,86 mmol/L [VN 1,12-1,32 mmol/L]), acompañada de espasmo carpopedal, hipertonía muscular de predominio en miembros superiores y prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (0,47 s) que motivaron su traslado a nuestro hospital. No se detectó germen causal en coprocultivo ni serología infecciosa, y la IgE específica a PLV fue informada como "negativa".

A su llegada a nuestro Hospital, pesaba 5,8 kg (p15), y presentaba coloración cutánea pajiza, el signo de Trousseau, la presencia de pulgares incluidos con flexión del carpo, hipertonía de los cuatro miembros, fontanela anterior amplia (4x4 cm), y se confirmó la prolongación del intervalo QT en el ECG, siendo de 0,45 s. Junto a estas manifestaciones clínicas características de hipocalcemia grave se determinaron niveles de calcio total de 6,9 mg/dL, calcio iónico de 0,86 mmol/L, fósforo de 3,8 mg/dL [VN 3,8-7,5 mg/dL] y magnesio de 1,5 mg/dL [VN 1,5-2,5 mg/dL] con albúmina en límite bajo para su edad (3,6 g/dL [VN 3,8-5,4 g/dL]).

En este momento, se trató de manera urgente la hipocalcemia con una perfusión intravenosa de gluconato cálcico al 10% i.v. a 0,5 ml/kg/h y se administró 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamina D vía oral. A las 24 horas de inicio de tratamiento, se constató la mejoría en los niveles de calcio total que ascendieron a 7,8 mg/dL, sin cambios relevantes en las cifras de fósforo ni magnesio. El análisis de orina de 24 horas mostró una calciuria y un índice calcio/creatinina de 0. Al día siguiente, una vez corregida la sintomatología neurológica y con mejor nivel de calcio (8,3 mg/dL), pasamos a administrarlo por vía oral (80 mg/kg/d) y se sustituyó la 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamina D, por vitamina D3 (800 UI/d). Los valores de 25-OH-vitamina D tardarían 12 días más en normalizarse.

La evolución de los valores del metabolismo P-Ca a lo largo del tratamiento, se resume en la tabla 1. Puede observarse que el tratamiento con 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamina D y vitamina D3, consecutivamente, produjo un aumento progresivo y mantenido de la calcemia y de los niveles de 25-OH-vitamina D, congruentes con hipocalcemia secundaria a déficit de vitamina D. Los niveles de PTH se mantuvieron elevados hasta alcanzar valores normales de 25-OH-vitamina D y calcio.

En la serie ósea realizada en busca de signos radiológicos de raquitismo, tan sólo se encontró cierto estrechamiento de la cortical de la diáfisis de huesos largos, sin ensanchamiento de las metafisis,



Figura 1. Serie ósea del paciente a su ingreso, sin evidencia de los signos clásicos de raquitismo

ni epífisis en copa ni ningún otro signo radiográfico característico (Figura 1).

Determinamos también los niveles maternos de vitamina D, que resultaron ser gravemente deficitarios (11,3 ng/mL [VN 21-100 ng/mL]). Dada la historia clínica, la evolución favorable con suplementación de vitamina D3 y el aumento de los niveles plasmáticos tanto de calcio como de 25-OH-vitamina D, fue diagnosticado de hipocalcemia secundaria a déficit de vitamina D.

Desde el punto de vista digestivo, se comenzó con lactancia materna exclusiva, suplementando calcio y vitamina D a la madre, con lo que se fue recuperando progresivamente el cuadro diarreico. A petición familiar, y con el resultado previamente negativo de IgE específica frente a PLV, se reintrodujo la lactancia artificial con fórmula de inicio, reapareciendo el cuadro de vómitos y deposiciones diarreicas, interpretado clínicamente como una reacción de provocación positiva a PLV. Dados los niveles bajos de IgE específica a PLV, se llega al diagnóstico de APLV no IgE mediada y se sustituyó la fórmula de inicio por hidrolizado extenso, logrando así el cese completo de la sintomatología.

En la analítica previa al alta (tras 2 semanas de ingreso), y alimentado con fórmula hidrolizada y suplementación oral de calcio y vitamina D3, se objetivaron valores tendentes a la normalización de calcio (8,3 mg/dL), fósforo (3,7 mg/dL), magnesio (1,6 mg/dL) y 25-OH-vitamina D (23 ng/mL), manteniéndose asintomático y con una evolución ponderal favorable hasta el momento actual (Tabla 1).

## Discusión

La vitamina D, sus requerimientos y su suplementación continúan siendo objeto de controversia en la

literatura científica y en la práctica clínica <sup>(15)</sup>. Los motivos son múltiples, como se expone en las “Recomendaciones de ingesta de calcio y vitamina D” emitidas por la Asociación Española de Pediatría en 2011 <sup>(16)</sup>. Por un lado, no existe aún un marcador analítico concreto ni un umbral considerado universalmente válido para definir el déficit, lo que motiva una gran disparidad en las cifras de prevalencia de déficit de vitamina D comunicadas en la literatura <sup>(1,7,17-20)</sup>. Además, las unidades de análisis clínicos no utilizan una metodología uniforme en la evaluación bioquímica del metabolismo de la vitamina D <sup>(21,22)</sup>. Debido a su mecanismo de síntesis a través de la exposición solar fundamentalmente <sup>(23)</sup>, la etnia y el color de piel se han considerado clásicamente uno de los determinantes que más que influye en el riesgo de desarrollo de raquitismo por la variación en la síntesis endógena <sup>(24,25)</sup>. Esto se ha demostrado en varios estudios, que evidencian niveles menores de Vitamina D en magrebíes, indio-pakistaníes, subsaharianos y afro-americanos, que en población caucásica <sup>(26,27)</sup>. Cabe destacar que, a pesar de ser poblaciones más proclives al déficit por su pigmentación cutánea, también son las que menos suplementación alimentaria realizan. La mayoría de casos publicados de lactantes con raquitismo por déficit de vitamina D asociado a APLV son de etnias no caucásicas <sup>(9,28,29)</sup>.

Las costumbres sociales, como la vestimenta o la baja exposición solar, pueden influir en este hecho y han sido ampliamente estudiadas <sup>(30-32)</sup>. La falta de suplementación materna de vitamina D durante el embarazo supone también un problema, ya que se ha demostrado que una gran cantidad de gestantes no la llevan a cabo <sup>(33)</sup>, a pesar de haberse objetivado un estado deficitario en mujeres jóvenes en diversos contextos socioeconómicos <sup>(34)</sup>. Existen estudios que constatan niveles bajos de vitamina D en sangre de cordón umbilical al nacimiento en estos casos, y en la leche materna con posterioridad <sup>(3,27)</sup>.

**Tabla 1.** Evolución de las variables relacionadas con el metabolismo P-Ca a lo largo del tratamiento del paciente.

Tratamiento	25-OH-Vitamina D	PTH	Calcio total	Calcio iónico	Fósforo	Magnesio	Fosfatasa alcalina
A su llegada a nuestro hospital			6,9 mg/dL	0,86 mmol/L	3,8 mg/dL	1,5 mg/dL	
Tras 12 horas de calcio iv			7,8 mg/dL		3,6 mg/dL	1,5 mg/dL	
Tercer día de ingreso (calcio iv)	4,2 ng/mL	140,1 pg/mL	6,8 mg/dL	0,82 mmol/L	3,4 mg/dL	1,3 mg/dL	567 U/L
Cuarto día de ingreso (calcio iv + 1,25-OH-Vitamina D)	<4 ng/mL	179,8 pg/mL	8,3 mg/dL	0,94 mmol/L	4,1 mg/dL	2,5 mg/dL	669 U/L
Octavo día de ingreso (calcio oral + vitamina D3)	6,6 ng/mL	180,3 pg/mL	10 mg/dL	1,55 mmol/L	2,9 mg/dL	2 mg/dL	768 U/L
Dos semanas de ingreso (calcio oral + vitamina D3)	23 ng/mL		8,3 mg/dL		3,7 mg/dL	1,6 mg/dL	
Tras un mes de tratamiento domiciliario con calcio oral y vitamina D3	20 ng/mL		9,5 mg/dL		8 mg/dL		

Sin embargo, aunque se cuestiona la efectividad de la suplementación con vitamina D durante el embarazo como medida preventiva para evitar el déficit tanto materno como en el niño (considerándolo como <20 ng/mL de 25-OH-vitamina D)<sup>(33)</sup>, la recomendación sobre su uso en la literatura es prácticamente universal<sup>(35,36)</sup>. Como se ha mencionado, varios estudios apuntan a una mayor prevalencia de déficit de vitamina D en las mujeres embarazadas árabes<sup>(37)</sup>. Resulta necesario unificar y establecer la necesidad de un posible cribado de los niveles de vitamina D en embarazadas de riesgo, ya que su suplementación durante el embarazo podría tener significación clínica a diferentes niveles.

La *American Academy of Pediatrics* recomienda la suplementación para todos los lactantes de 400 UI/d de vitamina D durante el periodo de lactancia. En cuanto a las recomendaciones de tratamiento del raquitismo carencial, no existe uniformidad a la hora de establecer un esquema y dosificación de tratamiento. La pauta más aceptada consiste en la administración de vitamina D durante dos o tres meses, hasta constatar la normalización bioquímica. En lactantes menores de un año, las dosis propuestas oscilan entre 1000 y 50000 UI diarias<sup>(38)</sup>. En nuestro caso, se procedió a la administración de

3000 UI al día, con evolución favorable en el seguimiento posterior.

En el caso que comunicamos, la deficiencia de vitamina D de la madre (que también tratamos), podría estar condicionando un aporte insuficiente a un niño alimentado con lactancia materna exclusiva. Aunque nuestro paciente seguía una lactancia mixta, la absorción de vitamina D podría estar gravemente condicionada por la enteropatía resultante de la APLV. Del mismo modo, no podemos descartar que el resultado negativo de IgE específica a proteínas de leche de vaca, no estuviera condicionada por la enteropatía pierde-proteínas que presentaba al momento del diagnóstico<sup>(39)</sup>, aunque no parece probable, pues en la enteropatía pierde-proteínas se pierden sobre todo albúmina e IgG, pero apenas IgE<sup>(40)</sup>.

Varios factores parecen haber influido en la hipocalcemia por déficit de vitamina D. Por un lado, la etnia y los hábitos de vida desde el nacimiento, así como la ausencia de suplementación tanto en alimentación materna durante la gestación como en la lactancia posteriormente. Por otro lado, la afectación entérica debido a APLV y la malnutrición que supone. La escasa afectación radiológica en nuestro

caso podría deberse a la corta edad del paciente, y el escaso tiempo de evolución del cuadro.

## Conclusiones

Debemos recordar que los estados carenciales y el raquitismo por déficit de vitamina D han incrementado su incidencia en los últimos años. En su fisiopatología intervienen factores como la etnia, el color de piel o las costumbres sociales, por lo que la población inmigrante es especialmente vulnerable a este déficit. Debemos por tanto sospecharlo, buscarlo, prevenirlo y, en caso necesario, tratarlo.

La APLV constituye por su parte la alergia alimentaria más prevalente y, aunque son pocos los casos publicados, se ha descrito su asociación con el déficit de vitamina D y calcio. Es fundamental una adecuada historia nutricional y valorar la presencia o no de suplementación, siendo necesarios más estudios que establezcan el grado de relación entre ambas patologías y el abordaje de estos pacientes.

## Consideraciones finales

Por sus consecuencias en un periodo crítico en el crecimiento como la lactancia, es fundamental buscar el déficit de vitamina D a estas edades teniendo en cuenta su origen multifactorial en la mayoría de las ocasiones. La influencia del estado nutricional y las posibles comorbilidades han de tenerse en cuenta. El abordaje terapéutico deberá incluir tanto la suplementación como cambios en el estilo de vida en la mayoría de los casos.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación con este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Referencias Bibliográficas

1. Greer FR. 25-Hydroxyvitamin D: functional outcomes in infants and young children. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):529S-533S. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/88/2/529S/4650429>.

2. Ziegler EE, Hollis BW, Nelson SE, Jeter JM. Vitamin D Deficiency in Breastfed Infants in Iowa. *Pediatrics.* 2006;118(2):603-10. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2006-0108>.
3. Vinkhuyzen AAE, Eyles DW, Burne TH, Blanken LME, Kruithof CJ, Verhulst F, et al. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency based on maternal mid-gestation and neonatal cord bloods: The Generation R Study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;164:161-7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960076015300789>.
4. Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels Among US Children Aged 1 to 11 Years: Do Children Need More Vitamin D? *Pediatrics.* 2009;124(5):1404-10. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2008-2041>.
5. Yeste D, Carrascosa A. Raquitismo carencial en la infancia: análisis de 62 casos. *Med Clin (Barc).* 2003;121(1):23-7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775303741153>.
6. Ruiz-Ocaña P, Carrasco-Rodríguez C, Zopeque-García N, Sáez-Benito A, Novalbos-Ruiz JP, Lechuga-Sancho AM. Niveles de vitamina D al final de la estación invernal en una población escolar sana. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2014;5(2):19-27. Doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Mar.214>.
7. Rovner AJ, O'Brien KO. Hypovitaminosis D Among Healthy Children in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008;162(6):513. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpedi.162.6.513>.
8. 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. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/86/1/150/4633106>.
9. Walter C, Muñoz-Santanach D, Marín del Barrio S, Corrales Magín E, Pou Fernández J. Hipocalcemia sintomática secundaria a raquitismo carencial. Presentación de dos casos clínicos. *An Pediatr.* 2010;72(5):343-6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403310000809>.
10. Kemp FW, Neti PVS, Howell RW, Wenger P, Louria DB, Bogden JD. Elevated Blood Lead

- Concentrations and Vitamin D Deficiency in Winter and Summer in Young Urban Children. *Environ Health Perspect.* 2007;115(4):630-5. Available from: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.9389>.
11. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: A meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):638-46. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674907009918>.
  12. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):594-602. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674910018683>.
  13. Davidovits M, Levy Y, Avramovitz T, Eisenstein B. Calcium-deficiency rickets in a four-year-old boy with milk allergy. *J Pediatr.* 1993;122(2):249-51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347606801241>.
  14. Levy Y, Davidovits M. Nutritional rickets in children with cows' milk allergy: calcium deficiency or vitamin D deficiency? *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(6):553-553. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1399-3038.2005.00270.x>.
  15. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(8):466-79. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrendo.2017.31>.
  16. Martínez Suárez V, Moreno Villares JM, Dalmau Serra J. Recomendaciones de ingesta de calcio y vitamina D: posicionamiento del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. *An Pediatr.* 2012;77(1):57.e1-57.e8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403311006096>.
  17. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of Vitamin D Deficiency Among Healthy Adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158(6):531. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpedi.158.6.531>.
  18. Looker A., Dawson-Hughes B, Calvo M., Gunter E., Sahyoun N. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone.* 2002;30(5):771-7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S8756328202006920>.
  19. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(1):18-28. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/84/1/18/4633029>.
  20. Intakes I of M (US) SC on the SE of DR. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. National Academies Press (US). 1997 [cited 2020 May 3]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK109825/>.
  21. Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, Plum L, Lake E, Hansen KE, et al. Assay Variation Confounds the Diagnosis of Hypovitaminosis D: A Call for Standardization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3152-7. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2003-031979>.
  22. Hollis BW, Horst RL. The assessment of circulating 25(OH)D and 1,25(OH)2D: Where we are and where we are going. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103(3-5):473-6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960076006003608>.
  23. Balk SJ. Ultraviolet Radiation: A Hazard to Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2011;127(3):e791-817. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-3502>.
  24. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra070553>.
  25. Fraser D. Vitamin D. *Lancet.* 1995;345(8942):104-7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673695900675>.
  26. Sánchez Muro JM, Yeste Fernández D, Marín Muñoz A, Fernández Cancio M, Audí Parera L, Carrascosa Lezcano A. Niveles plasmáticos de vitamina D en población autóctona y en poblaciones inmigrantes de diferentes etnias menores de 6 años de edad. *An Pediatría.* 2015;82(5):316-24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403314002963>.
  27. Manzano Varo C, García-Algar O, Mur Sierra A, Ferrer Costa R, Carrascosa Lezcano A, Yeste Fernández D, et al. [Plasma 25-OH Vitamin D Concentrations in Cord Blood after Summer Months, Spain]. *Rev Esp Salud Publica.* 2017;91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28124681>.

28. Fox AT, Du Toit G, Lang A, Lack G. Food allergy as a risk factor for nutritional rickets. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(6):566-9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1399-3038.2004.00158.x>.
29. Yu JW, Pেকেles G, Legault L, McCusker CT. Milk allergy and vitamin D deficiency rickets: a common disorder associated with an uncommon disease. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2006;96(4):615-9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1081120610635582>.
30. Hatun S, Islam O, Cizmecioglu F, Kara B, Babaglu K, Berk F, et al. Subclinical Vitamin D Deficiency Is Increased in Adolescent Girls Who Wear Concealing Clothing. *J Nutr.* 2005; 135(2):218-22. Available from: <https://academic.oup.com/jn/article/135/2/218/4663618>.
31. Parisi A V., Wilson CA. Pre-vitamin D3 effective ultraviolet transmission through clothing during simulated wear. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2005;21(6):303-10. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0781.2005.00180.x>.
32. Callegari ET, Garland SM, Gorelik A, Reavley NJ, Wark JD. Predictors and correlates of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in young women: results from the Safe-D study. *Br J Nutr.* 2017;118(4):263-72. Available from: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007114517002021/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007114517002021/type/journal_article).
33. Li W, Green TJ, Innis SM, Barr SI, Whiting SJ, Shand A, et al. Suboptimal Vitamin D Levels in Pregnant Women Despite Supplement Use. *Can J Public Heal.* 2011;102(4):308-12. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF03404056>.
34. Andersen R, Mølgaard C, Skovgaard LT, Brot C, Cashman KD, Chabros E, et al. Teenage girls and elderly women living in northern Europe have low winter vitamin D status. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59(4):533-41. Available from: <http://www.nature.com/articles/1602108>.
35. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D Deficiency in Children and Its Management: Review of Current Knowledge and Recommendations. *Pediatrics.* 2008;122(2):398-417. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2007-1894>.
36. De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. In: De-Regil LM, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008873.pub2>.
37. Al-Musharaf S, Fouda MA, Turkestani IZ, Al-Ajlan A, Sabico S, Alnaami AM, et al. Vitamin D Deficiency Prevalence and Predictors in Early Pregnancy among Arab Women. *Nutrients.* 2018;10(4):489. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6643/10/4/489>.
38. Wagner CL, Greer FR. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatrics.* 2008;122(5):1142-52. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2008-1862>.
39. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(2):221-9. Available from: [http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKP\\_TLP:landingpage&an=00005176-201208000-00028-](http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKP_TLP:landingpage&an=00005176-201208000-00028-)
40. Amiot A. Gastro-entéropathies exsudatives. *La Rev Médecine Interne.* 2015;36(7):467-73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866314011047>.