

Estacionalidad de la vitamina D plasmática: su importancia en la clínica y en la salud

Beatriz Mendoza*, Álvaro L. Ronco†,‡

Clínica de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay

Resumen

Un nivel adecuado de vitamina D (VD) es importante no solo para el hueso y el metabolismo fosfocálcico, sino también para la inmunomodulación, la regulación genética, la producción hormonal y la salud a lo largo del ciclo vital. Numerosos estudios observacionales han demostrado una variación estacional en los niveles plasmáticos de la VD, habitualmente con un máximo en torno al verano y un mínimo en torno al invierno. La latitud geográfica juega un papel considerable en la influencia de los rayos ultravioleta del espectro solar. Estudios hechos en Uruguay en la década del 2000 confirmaron la estacionalidad de la VD plasmática y se enfocaron en los vínculos con el metabolismo fosfocálcico y la osteoporosis, generando un marco terapéutico e inclusive preventivo para esta patología. Además de los efectos sobre la calcemia y fosfatemia, el déficit de esta vitamina está involucrado en el origen o desarrollo de patologías crónicas de actual relevancia, tales como algunos tipos de cáncer, enfermedades autoinmunes, cardiovasculares y degenerativas, así como también en la mortalidad global. Desde una perspectiva clínica y de salud pública, es importante comprender la influencia de la estacionalidad en el nivel plasmático de VD a fin de evaluar e interpretar adecuadamente las mediciones individuales y la suplementación destinada a combatir la deficiencia de la vitamina, todo lo cual hace necesaria una actualización del conocimiento.

Palabras clave: VITAMINA D
DEFICIENCIA DE VITAMINA D
OSTEOPOROSIS

Key words: VITAMIN D
VITAMIN D DEFICIENCY
OSTEOPOROSIS

* Profesora Agregada, Clínica de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

† Profesor Asociado, Epidemiología Oncológica, Facultad de Medicina, Instituto Universitario CLAEH. Maldonado, Uruguay.

‡ Investigador Epidemiológico, Instituto de Radiología y Centro de Lucha contra el Cáncer, Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: Dra. Beatriz Mendoza. Salto 1281, Apto. 601, Montevideo, Uruguay.

Correo electrónico: bmendoza61@gmail.com

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en relación con el presente trabajo.

Fuente de financiación: ninguna.

Recibido: 9/11/15

Aprobado: 2/2/16

Introducción

En las últimas décadas se ha demostrado la importancia de niveles adecuados de vitamina D (VD) tanto para la óptima salud ósea como también en la prevención de afecciones crónicas y diferentes tipos de cáncer. Esto, asociado a una mayor accesibilidad de la medida de VD en sangre, ha despertado un particular interés en médicos de diferentes especialidades en el diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de dicha vitamina. El presente trabajo tiene como objetivo detallar las razones por las cuales los niveles de VD presentan una variación estacional, un hecho claramente establecido desde su descubrimiento y que no suele ser considerado en la práctica clínica. Por otra parte, citaremos algunos trabajos realizados en Uruguay, donde se confirma la estacionalidad en la vitamina D en la ciudad de Montevideo.

Metodología

Fueron consultados buscadores en español (LATINDEX, LILACS) debido a nuestro interés en datos de Latinoamérica, al igual que buscadores en inglés (MEDLINE). Las palabras clave utilizadas fueron: medida, vitamina D, variabilidad, estacionalidad, época del año, latitud. La información analizada proviene de estudios observacionales, incluyendo estudios caso-control. Siendo la estacionalidad de la VD un hecho ya demostrado por la evidencia científica, en la revisión se tuvieron en cuenta aquellos trabajos donde se analizaba la diferencia en la medida de VD según la época del año, y no se consideraron aquellos donde no se describían cambios estacionales, dado que estos últimos estudios han sido escasos e irrelevantes.

Radiación ultravioleta, un factor esencial

La región ultravioleta (UV) del espectro electromagnético se subdivide en tres bandas llamadas A, B y C, cada una con diferente longitud de onda (λ). Los UV-A ($\lambda = 400-315$ nm) son los más cercanos al espectro visible. Los UV-B ($\lambda = 315-280$ nm) son responsables de casi todos los efectos biológicos de la exposición a la luz solar, destacando quemaduras solares, bronceado, y tras muchos años, envejecimiento prematuro de la piel y cáncer de piel. La exposición de los ojos puede producir fotoqueratitis y conjuntivitis. El único beneficio de la exposición de la piel normal es la producción de VD. Finalmente, los UV-C ($\lambda = 280-100$ nm), que no pasan a través de la atmósfera, siendo la disociación del ozono (O_3) el mecanismo responsable de prevenir que estas radiaciones alcancen la superficie terrestre⁽¹⁾. En ésta, el espectro de radiación UV se modifica por factores temporales, geográficos y meteorológicos⁽²⁾. Un 20%-30% de la radiación UV total se recibe al mediodía \pm 1 hora

en verano (75% entre 9 AM y 3 PM). En cuanto a la latitud geográfica, en las regiones templadas, como es el caso de Uruguay, los rayos UV con potencial de daño biológico que llegan a la superficie terrestre muestran una fuerte dependencia estacional. La variación estacional es mucho menor próximo al ecuador. En cuanto a la altitud, cada 1.000 m de ascenso, el flujo UV aumenta 6%. Inversamente, lugares bajo el nivel del mar, como ocurre próximo al mar Muerto en Israel (a -400 m), son más pobres en UV-B que a nivel del mar⁽³⁾.

Generalidades de la vitamina D

La VD es esencial para el mantenimiento de la salud ósea⁽⁴⁾, particularmente por su regulación de la calcemia y fosfatemia. Un 90%-100% de los requerimientos humanos de VD pueden cubrirse con exposición a la luz solar. Durante esta exposición, el 7-dehidrocolesterol (provitamina D3) presente en la piel humana (65% en la epidermis y 35% en la dermis) absorbe fotones solares UV-B de alta energía y se produce una fotólisis que convierte la provitamina a previtamina D3. La mayor concentración está en las capas basal y espinosa⁽⁵⁾, donde reside el mayor potencial para sintetizar la previtamina D3, ya que los rayos UV penetran menos de 1 mm en la piel. Sin embargo, la producción de VD3 depende también del número y energía de los fotones que alcanzan la piel. Hace más de 70 años se supo que la frecuencia de onda más efectiva para curar el raquitismo en ratas era 297 nm⁽⁶⁾.

La previtamina D3 es fotolábil: una exposición excesiva a la radiación solar causa su fotólisis a productos biológicamente inertes, lumisterol y taquisterol. De hecho, la producción de previtamina D3 está limitada a no más de 5%-15% del contenido total de 7-dehidrocolesterol en la piel, no importa cuánto tiempo se exponga la persona a la luz solar⁽⁷⁾. Esta, por lo tanto, por medio de su actividad fotoquímica puede regular la producción de ambas, previtamina D y VD. Luego que la previtamina D3 es producida en la piel o ingerida en la dieta, circula unida a una proteína transportadora llamada DBP hacia el hígado, donde es hidroxilada a 25-hidroxivitamina D [25(OH) D], la principal forma circulante, y su medida es usada como índice de su estatus nutricional⁽⁴⁾. Para alcanzar la forma activa, la 25(OH) D es luego hidroxilada en el riñón a 1, 25 dihidroxivitamina D [1,25(OH) 2D].

Los efectos biológicos resultantes de la radiación UV son iniciados por absorción fotoquímica por parte de moléculas de significación biológica, destacando los ácidos nucleicos (absorción máxima en $\lambda = 260-265$ nm), y en menor medida proteínas (absorción para $\lambda \sim 280$ nm) y otras moléculas, entre las que se hallan carotenoides, quinonas y esteroides. El proceso de síntesis

de la VD involucra compuestos que integran este último grupo⁽⁸⁾.

Cualquier alteración en el número de fotones UV-B que lleguen a la epidermis puede afectar notablemente la producción cutánea de la vitamina. Una elevada pigmentación de la piel puede reducir la producción de VD hasta en 50 veces⁽⁹⁾; por lo tanto, individuos con piel oscura requieren un período más extenso de exposición solar para producir la misma cantidad de VD en su piel comparado con personas de piel blanca (sea caucásica o mediterránea). La aplicación de un filtro solar con un factor de protección solar de 8 reduce la penetración de UV-B en la epidermis en 97,5%, con lo que también reduce la producción de previtamina D3 en esa proporción⁽¹⁰⁾. El envejecimiento de la piel disminuye los niveles cutáneos de 7-dehidrocolesterol, y, por esta razón, puede reducir notoriamente su capacidad para producir VD3⁽⁷⁾.

Ángulo cenital de iluminación

Este es un aspecto clave que resume la forma de incidir el sol y sus rayos UV sobre la piel humana. Cuando el sol está muy alto sobre el horizonte y se sitúa cerca del cenit (aproximadamente como lo veríamos al mediodía en verano, casi perpendicular al suelo), su ángulo cenital es pequeño y el flujo de radiación consigue penetrar hasta niveles más profundos en los tejidos y de la superficie terrestre. Sin embargo, cuando el sol se va acercando al horizonte aumenta el ángulo cenital, el camino óptico de los rayos es más oblicuo y por tanto más fotones UV-B son absorbidos por la capa de ozono estratosférica. Si el ángulo cenital solar es tan oblicuo que muy pocos fotones penetran la superficie terrestre, esto resulta en apenas una pequeña producción cutánea de VD. Esa es la explicación de por qué durante el invierno hay muy poca producción de VD en la piel de personas que viven en latitudes por encima de 35° N y por debajo de 35° S⁽¹¹⁾. Por lo tanto, la cantidad solar de UV-B que alcanza la biosfera es una función del ángulo cenital solar y depende de la latitud, la estación y el momento del día^(11,12). Como muy bien señala Holick, además de estos factores también la altitud afecta notoriamente la producción cutánea de VD⁽⁴⁾.

La ciudad de Montevideo se ubica a 35° S de latitud, y la extensión de Uruguay está entre las latitudes 30° y 35° S. De este modo, es esperable que ocurra lo que más arriba citaba Webb⁽¹¹⁾. Durante los meses fríos del año el ángulo cenital solar es grande en Uruguay: en invierno, el sol se eleva menos en el horizonte y sus fotones UV-B son más absorbidos por la estratosfera. Pero en el verano uruguayo, si bien la altura del sol no alcanza los 90° (lo que sería un ángulo cenital 0°, su complemento), brinda la posibilidad de una buena irradiación UV-B.

Cuando se sugiere en verano no tomar sol entre las 11 AM y las 3 PM, se está evitando el tiempo del día en el que el sol tiene su menor ángulo cenital, que es cuando su radiación UV es más intensa. Si en el verano se abusa del uso de filtro solar, y dado que en la estación fría del año la exposición solar de la piel se reduce por el abrigo empleado, ambas situaciones sumadas plantean una tendencia a la subexposición crónica que conduce a una hipovitaminosis D, situación altamente probable en países de clima templado como Uruguay.

Estacionalidad de la vitamina. Influencia de la latitud geográfica

Una mayor incidencia de raquitismo durante los meses de invierno y menor durante el verano y otoño fue observada por primera vez a fines del siglo XIX. Autopsias confirmaron que esa mayor incidencia ocurría en Europa entre los meses de noviembre y mayo, y que los niños nacidos en el otoño tenían manifestaciones claras de raquitismo mientras que los nacidos en primavera y verano se hallaban libres de ellas. Estos estudios de investigadores europeos, alemanes en general, y otros son citados en una reciente publicación de referencia⁽⁴⁾.

Investigaciones realizadas en décadas más recientes^(11,13) revelaron diferente capacidad de la piel tipo blanco caucásico de sintetizar VD a partir de la luz solar natural, cada mes y en siete lugares situados a diferentes latitudes en ambos hemisferios. Se encontró que con la exposición solar a mediodía durante una hora, la formación de previtamina D3 era mínima en los meses de diciembre-febrero en Boston, EEUU (42° N); en noviembre-marzo en Edmonton, Canadá (52° N), y desde octubre a marzo en Bergen, Noruega (61° N). Ocurrió lo mismo en personas con el mismo tipo de piel en Ushuaia, Argentina (55° S), desde abril a setiembre. Sin embargo, hubo personas con este fototipo de piel que pudieron sintetizar la previtamina D3 en dos ciudades de Sudáfrica, Ciudad del Cabo (35° S) y Johannesburgo (26° S), así como también en Buenos Aires, Argentina (34° S). Por lo tanto, la síntesis de previtamina D3 aumentó desde la primavera al verano y disminuyó luego, cambios que reflejan la hoy conocida variación estacional de la 25(OH) D plasmática en niños y adultos^(14,15).

Un reciente estudio alemán en sujetos de la tercera edad (≥ 65 años) mostró que es muy probable que una persona con niveles plasmáticos de VD apenas suficientes en agosto (mitad del verano europeo) puede perfectamente ser deficiente en marzo (fin del invierno europeo)⁽¹⁶⁾. La literatura especializada más reciente ha seguido agregando evidencia de la estacionalidad en diferentes poblaciones, entre otras, de Canadá⁽¹⁷⁾, Grecia⁽¹⁸⁾, Australia⁽¹⁹⁾, Dinamarca⁽²⁰⁾ y Turquía⁽²¹⁾.

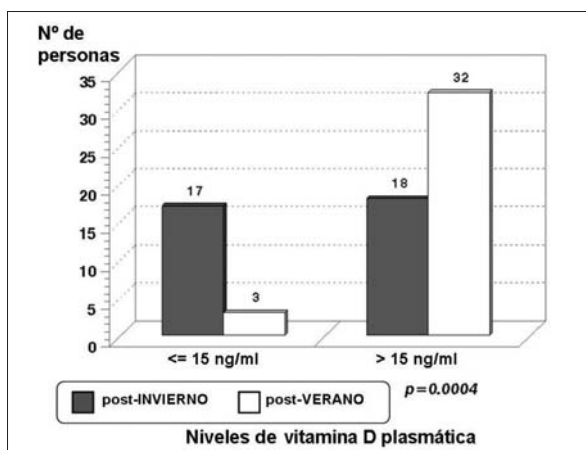


Figura 1. Variación estacional de la VD plasmática en una población adulta joven uruguaya, según referencia 22.

En la década pasada estudiamos los niveles de VD plasmática (DiaSorin Inc, Stillwater, MN, USA) en dos muestras poblacionales de Uruguay. El primer estudio analizó dos muestras tomadas en setiembre y marzo de un grupo de adultos jóvenes y saludables ($n=35$), que incluyeron además de la VD, la calcemia y la PTH (hormona paratiroidea)⁽²²⁾. Los niveles hallados de VD fueron de $15 \pm 1,35$ ng/ml (media \pm error estándar) en la toma posinvierno y de $36,73 \pm 2,18$ ng/ml en la toma posverano ($p < 0,00001$), mostrando claramente el efecto de la exposición solar durante los meses de verano. Se habían seguido los criterios de clasificación de la VD de M. Thomas en ≤ 15 y > 15 ng/ml (para insuficiencia y suficiencia, respectivamente)⁽²³⁾. Estos puntos de corte luego se modificaron: hoy se considera deficiencia de VD con valores de $25(\text{OH})\text{D} \leq 20$ ng/ml, la insuficiencia entre 21-29 ng/ml, y los niveles de suficiencia ≥ 30 ng/ml⁽²⁴⁾. De todos modos, según los parámetros de referencia del momento, al final del verano se vio una importante migración de la muestra hacia la suficiencia: de 18 personas (51,4%) pasaron a 32 (91,4%) (figura 1). La investigación mostró diferencias estacionales significativas también en los niveles posinvierno y posverano de PTH $35,81 \pm 2,08$ vs $29,59 \pm 1,74$ respectivamente ($p < 0,0001$) y también con el calcio iónico plasmático, pero en sentido inverso: $1,07 \pm 0,13$ en posinvierno vs $1,18 \pm 0,12$ en posverano ($p < 0,0001$).

El segundo estudio⁽²⁵⁾ analizó una población de 137 mujeres posmenopáusicas, grupo al que se midió la VD a lo largo de un año. Con los nuevos parámetros de normalidad, solo 25% de esta población mostró niveles de suficiencia (≥ 30 ng/ml). No obstante, las mediciones indicaron que la VD plasmática era más elevada en los meses de primavera y verano comparada con los valores de otoño e invierno (figura 2). Puede apreciarse la similitud en cuanto

Tabla 1. Valores de vitamina D plasmática (ng/ml) en una muestra de pacientes posmenopáusicas uruguayas (medias \pm desvío estándar). Datos de Mendoza y colaboradores⁽²⁵⁾.

Meses del año	Edad ≤ 60	Edad ≥ 61	Toda la muestra
Enero-marzo	$27,8 \pm 12,9$	$24,9 \pm 9,2$	$26,3 \pm 11,1$
Abril-junio	$22,8 \pm 7,4$	$21,9 \pm 12,0$	$22,0 \pm 9,9$
Julio-setiembre	$23,2 \pm 11,5$	$16,2 \pm 7,8$	$17,9 \pm 10,3$
Octubre-diciembre	$23,1 \pm 14,2$	$20,8 \pm 19,9$	$21,9 \pm 17,1$

al comportamiento de la VD del estudio anterior, aunque las diferencias de distribución hayan sido estadísticamente casi significativas ($p = 0,054$). Este estudio de 2006 también permitió observar diferencias por grandes grupos de edades (tabla 1), confirmando la desventaja relativa para la mitad más añosa de la muestra.

Las investigaciones citadas y otros estudios nacionales⁽²⁶⁾ se centraron en el metabolismo fosfocálcico y la osteoporosis, porque se sabe que la deficiencia de VD es un factor asociado a la pérdida de masa ósea y masa muscular, con mayor predisposición a las caídas y las fracturas⁽⁴⁾. Importantes fluctuaciones estacionales de VD se asocian con aumento de la reabsorción ósea, perjudicando en el largo plazo la mineralización de este órgano⁽²⁷⁾. Estudios epidemiológicos indican que una mujer de 50 años, condicionada en parte por el cambio hormonal que acompaña la menopausia, tiene un riesgo de sufrir una fractura por fragilidad ósea entre 40% a 50%. Las fracturas por osteoporosis pueden causar: dolor crónico, depresión, diferentes grados de discapacidad e incluso la muerte⁽²⁸⁾. Además de la edad, el sexo y el índice de masa corporal, un predictor importante de fracturas es la densidad mineral ósea, obtenida por medio del procedimiento estándar, la densitometría ósea, que tiene sus indicaciones específicas a nivel internacional⁽²⁹⁾. Los estudios uruguayos han ido permitiendo el desarrollo de lineamientos a nivel nacional en ambas áreas, tanto en la prevención como en la terapéutica de esta patología crónica^(30,31).

La asociación con otras patologías

Una deficiencia de VD también se asocia con un mayor riesgo de enfermedades degenerativas y crónicas⁽³²⁾, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus⁽³³⁾, autoinmunes como esclerosis múltiple⁽³⁴⁾, enfermedades infecciosas como la tuberculosis⁽³⁵⁾, al igual que la gripe estacional⁽³⁶⁾. Por su parte, la evidencia para la hipótesis UVB-VD-cáncer es en general fuerte y para varios cánceres en particular. Se han halla-

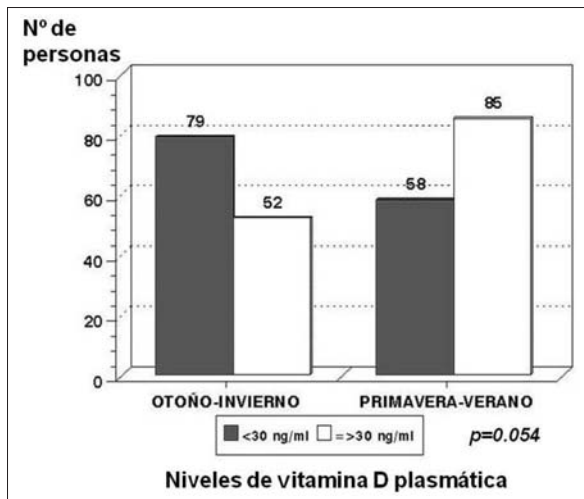


Figura 2. Diferencias estacionales de VD en una muestra de pacientes posmenopáusicas del sistema público hospitalario uruguayo. Basado en datos de Mendoza y colaboradores⁽²⁵⁾.

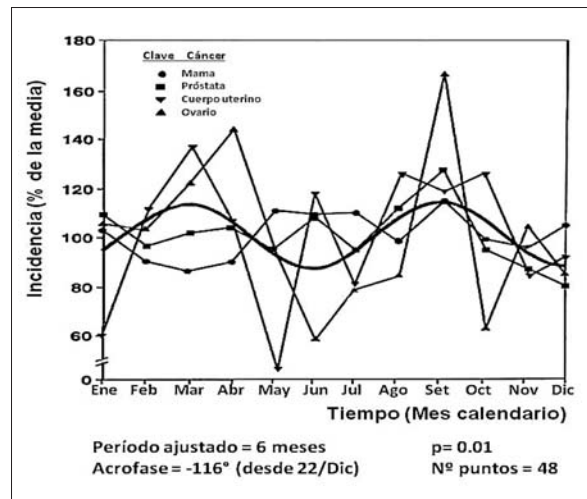


Figura 3. Variación semicircular de la incidencia de cánceres endócrinos en Uruguay. La línea gruesa indica el patrón global. Traducido del original de la referencia 38.

do en forma consistente fuertes correlaciones inversas entre la radiación UV-B y 15 tipos de cáncer: mama, colorrecto, endometrio, vejiga, cérvix, pulmón, ovario, páncreas, linfomas, entre otros⁽³⁷⁾. También hay evidencia más débil para otros tipos de cáncer, entre ellos próstata, melanoma y tiroides⁽³⁷⁾.

La estacionalidad de cánceres hormonodependientes (mama, ovario, cuerpo uterino y próstata) fue descrita por primera vez, hasta donde sabemos, hace 20 años en Uruguay⁽³⁸⁾ (figura 3), mostrando patrones semicirculares de incidencia con picos en marzo y setiembre. De los sitios mencionados, salvo cuerpo uterino, los demás mostraron su mayor frecuencia con eje en setiembre (final del invierno). Habiéndose planteado una hipovitaminosis probablemente muy frecuente en la mujer uruguaya, los autores reconocimos su valor epidemiológico como un posible factor de riesgo de cáncer mamario^(39,40). La suplementación con VD, o bien por vía de la exposición solar, adquirió valor para formar parte de una optimización terapéutica de dicho cáncer⁽⁴¹⁾, aunque también la sugerimos para varios tipos de neoplasias malignas⁽⁴²⁾.

Recomendaciones

En el marco de la evaluación de la VD, la estacionalidad y la latitud de residencia debe tenerse en cuenta, junto con otras variables, cuando se interpretan resultados de estudios epidemiológicos^(43,44). Las recomendaciones internacionales aún no consideran estos patrones estacionales, según algunos autores⁽¹⁶⁾. Es muy probable que una persona con niveles apenas suficientes de VD plas-

mática en el verano pueda ser deficiente en la primavera y más aún en otoño.

En la naturaleza pocos alimentos contienen VD (pescados grasos como atún, sardina, salmón, sobre todo, y los aceites de hígado de algunos pescados (bacalao, atún). Estas serían las fuentes adecuadas para incorporar la vitamina como complemento de la exposición solar. Sin embargo, el consumo de VD y calcio en la muestra poblacional estudiada fue bajo⁽²²⁾, lo que torna cuestionable que la mera exposición solar de nuestra población urbana sea realmente suficiente para asegurar adecuados niveles de VD durante todo el año. Ello plantea la posibilidad de que alimentos fortificados, o bien una suplementación medicamentosa, puedan ser necesarios para una intervención a nivel poblacional. Al no haber una alta disponibilidad de alimentos fortificados, la situación brinda una razón para recomendar el uso de compuestos farmacológicos, los que cuentan con la ventaja adicional de ser económicos en costo.

Conclusiones

La evidencia científica generada sobre la VD durante más de un siglo indica que su estatus en el organismo influye mucho más allá de la regulación de la calcemia y la fosfatemia e involucra aspectos metabólicos e inmunitarios, entre otros, implicados en patologías crónicas como osteoporosis y cáncer. Las variaciones estacionales de los rayos solares UV condicionan en gran medida ese estatus, lo que torna imprescindible la suplementación para compensar la hipovitaminosis D esperable en latitudes templadas y frías. Junto con factores individuales como la edad y el nivel de exposición solar per-

sonal, deben tenerse en cuenta factores geográficos como la latitud y la altitud en la generación de parámetros de referencia regional para la VD. Esto permitirá brindar lineamientos adecuados de prescripción de la vitamina, tanto con criterio preventivo como terapéutico.

Abstract

An appropriate level of Vitamin D is important for bones and phosphocalcic metabolism regulation, as well as for immunomodulation, genetic regulation, hormone production and health along the vital cycle. Several observational studies have demonstrated a seasonal variation of vitamin D in plasma levels, usually the maximum being in summer and the minimum in winter. Geographical latitude plays an important role in the influence of solar ultraviolet radiation. Studies conducted in Uruguay in the 2000s confirmed the seasonal variation of plasma and focused on the phosphocalcic metabolism and osteoporosis, creating a therapeutic and preventive framework for this disease. Apart from the effects of calcemia and phosphatemia, vitamin D deficiency is involved in the origin or development of chronic diseases that are currently relevant, such as certain types of cancer, autoimmune, cardiovascular or degenerative diseases, as well as in the global mortality. From a clinical and public health perspective, it is important to understand the influence of seasons in vitamin D plasma levels in order to adequately evaluate and interpret individual measurements and supplements to combat the vitamin D deficiency, all of what requires knowledge updates.

Resumo

Um nível adequado de vitamina D (VD) é importante para os ossos e para o metabolismo fosfocálcico, mas também para a imunomodulação, a regulação genética, a produção de hormônios e a saúde durante toda a vida. Numerosos estudos observacionais mostraram uma variação sazonal dos níveis plasmáticos de VD, habitualmente com um pico máximo ao redor do verão e um mínimo ao redor do inverno. A latitude geográfica tem um papel considerável na influencia dos raios ultravioleta do espectro solar. Estudos realizados no Uruguai na década de 2000 confirmaram a estacionalidade da VD plasmática e estavam focados nos vínculos com o metabolismo fosfocálcico e a osteoporose, gerando um referência terapêutica e inclusive preventiva para esta patologia. Além dos efeitos sobre a calcemia e a fosfatemia, o déficit desta vitamina está relacionado com a origem ou desenvolvimento de patologias crônicas de relevância atualmente como, por exemplo, alguns tipos de câncer, doenças autoimunes, cardiovasculares e dege-

nerativas, como também na mortalidade global. Do ponto de vista clínico e de saúde pública, é importante compreender a influencia da estacionalidade sobre o nível plasmático de VD para avaliar e interpretar adequadamente as medidas individuais e a suplementação destinada a combater a deficiência da vitamina; para isso é necessário realizar atualização do conhecimento.

Bibliografía

1. **Diffey BL.** Solar ultraviolet radiation effects on biological systems. *Phys Med Biol* 1991; 36(3):299-328.
2. **Garrison LM, Murray LE, Green AE.** Ultraviolet limit of solar radiation at the earth's surface with a photon counting monochromator. *Appl Opt* 1978; 17(5):683-4.
3. **Kudish AI, Abels D, Harari M.** Ultraviolet radiation properties as applied to photoclimate therapy at the Dead Sea. *Int J Dermatol* 2003; 42(5):359-65.
4. **Holick MF, ed.** Vitamin D: physiology, molecular biology, and clinical applications. 2 ed. New York: Springer, 2010.
5. **McKenna MJ.** Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992; 93(1):69-77.
6. **Bunker JWM, Harris RS, Mosher LM.** Relative efficiency of active wave lengths of ultraviolet in activation of 7-dehydrocholesterol. *J Am Chem Soc* 1940; 62(3):508-11.
7. **Holick MF.** Sunlight, UV-radiation, vitamin D and skin cancer: how much sunlight do we need? *Adv Exp Med Biol* 2008; 624:1-15
8. **Niggli HJ.** Biophotons: ultraweak light impulses regulate life processes in aging. *J Gerontol Geriatr Res* 2014; 3(2):143.
9. **Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF.** Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesize vitamin D3. *Lancet* 1982; 1(8263):74-6.
10. **Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF.** Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64(6):1165-8.
11. **Webb AR, Kline L, Holick MF.** Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67(2):373-8.
12. **Lu Z, Chen TC, Holick MF.** Influence of season and time of day on the synthesis of vitamin D3. En: Holick MF, Kligman AM, eds. *Biological effects of light*. Berlin: Walter de Gruyter, 1992:57-61.
13. **Ladizesky M, Lu Z, Oliveri B, San Roman N, Diaz S, Holick MF, et al.** Solar ultraviolet B radiation and photoproduction of vitamin D3 in central and southern areas of Argentina. *J Bone Miner Res* 1995; 10(4):545-9.
14. **Ala-Houhala M, Parviainen MT, Pyykkö K, Visakorpi JK.** Serum 25-hydroxyvitamin D levels in Finnish children aged 2 to 17 years. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73(2):232-6.

15. **Sherman SS, Hollis BW, Tobin JD.** Vitamin D status and related parameters in a healthy population: the effects of age, sex, and season. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71(2):405-13.
16. **Klenk J, Rapp K, Denking MD, Nagel G, Nikolaus T, Peter R, et al.** Seasonality of vitamin D status in older people in Southern Germany: implications for assessment. *Age Ageing* 2013; 42(3):404-8.
17. **Genuis SJ, Schwalfenberg GK, Hiltz MN, Vaselenak SA.** Vitamin D status of clinical practice populations at higher latitudes: analysis and applications. *Int J Environ Res Public Health* 2009; 6(1):151-73.
18. **Papadakis G, Keramidis I, Kakava K, Pappa T, Villiotou V, Triantafillou E, et al.** Seasonal variation of serum vitamin D among Greek female patients with osteoporosis. *In Vivo* 2015; 29(3):409-13.
19. **Hirani V, Cumming RG, Naganathan V, Blyth F, Le Couteur DG, Handelsman DJ, et al.** Associations between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and multiple health conditions, physical performance measures, disability, and all-cause mortality: the Concord Health and Ageing in Men Project. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62(3):417-25.
20. **Andersen R, Brot C, Jakobsen J, Mejbørn H, Mølgaard C, Skovgaard LT, et al.** Seasonal changes in vitamin D status among Danish adolescent girls and elderly women: the influence of sun exposure and vitamin D intake. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67(3):270-4.
21. **Cinar N, Harmanci A, Yildiz BO, Bayraktar M.** Vitamin D status and seasonal changes in plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D in office workers in Ankara, Turkey. *Eur J Intern Med* 2014; 25(2):197-201.
22. **Mendoza B, Ronco A.** Importancia de los niveles séricos de vitamina D3. *Tend Med* 2001; 18:97-100.
23. **Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al.** Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338(12):777-83
24. **Watson RR, ed.** Handbook of vitamin D in human health: prevention, treatment and toxicity. Wageningen: Wageningen Academic Publishers, 2013.
25. **Mendoza B, Ronco A, Mintegui G, Belzarena MC.** Serum vitamin D status among postmenopausal Uruguayan women. International Osteoporosis Foundation World Congress, June 2-6, 2006, Toronto, Canada. *Osteoporos Int* 17(Suppl 2): S332. [Abstract].
26. **Mendoza B, Ronco AL, Hernández J, Uboldi C, Ramagli A, Gómez E.** Factores de riesgo para osteoporosis en Uruguay: resultados preliminares de un estudio caso-control. En: II Congreso Internacional de Metabolismo Óseo y Mineral, Rio de Janeiro, Oct. 25-27, 2001.
27. **Darling AL, Hart KH, Gibbs MA, Gossiel F, Kantermann T, Horton K, et al.** Greater seasonal cycling of 25-hydroxyvitamin D is associated with increased parathyroid hormone and bone resorption. *Osteoporos Int* 2014; 25(3):933-41.
28. **Mendoza B.** Osteoporosis: nuevo enfoque terapéutico. ¿A quién debemos tratar? *Tend Med* 2010; 5:59-64.
29. **International Society for Clinical Densitometry.** 2013 ISCD Official Positions: adult. Middletown: ISCD, 2015. Disponible en: <http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/>. [Consulta: 25 junio 2015].
30. **Mendoza B.** Abordaje de la Osteoporosis en la atención primaria. *Tend Med* 2004; 24:112-20.
31. **Mendoza B.** Deficiencia de vitamina D. Guías clínicas para su diagnóstico y tratamiento. *Tend Med* 2013; 42:149-58.
32. **Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, Annweiler C, Beauchet O, Chaves PH, et al.** Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology* 2014; 83(10):920-8.
33. **Maxwell CS, Wood RJ.** Update on vitamin D and type 2 diabetes. *Nutr Rev* 2011; 69(5):291-5.
34. **Wingfield T, Schumacher SG, Sandhu G, Tovar MA, Zevallos K, Baldwin MR, et al.** The seasonality of tuberculosis, sunlight, vitamin D, and household crowding. *J Infect Dis* 2014; 210(5):774-83.
35. **Fares A.** Factors influencing the seasonal patterns of infectious diseases. *Int J Prev Med* 2013; 4(2):128-32.
36. **Brum D Guimarães, Comini-Frota ER, Vasconcelos CC, Dias-Tosta E.** Suplementação e uso terapêutico de vitamina D nos pacientes com esclerose múltipla: consenso do Departamento Científico de Neuroimunologia da Academia Brasileira de Neurologia. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2014; 72(2):152-6.
37. **Grant WB.** Ecological studies of the UVB-vitamin D-cancer hypothesis. *Anticancer Res* 2012; 32(1):223-36.
38. **Ronco A, Cornelissen G, Halberg F, Revilla M, De Stefani E.** About half yearly pattern in the incidence of hormone-related cancers in Uruguay. *Anticancer Res* 1995; 15(5A):1753. [Abstract]
39. **Mendoza B, Ronco A.** Vitamin D and breast cancer: a short review. *Biomedicina* 2007; (3)2:139-48.
40. **Ronco A, De Stefani E.** Nutritional Epidemiology of Breast Cancer. Dordrecht: Springer, 2012.
41. **Edvardsen K, Veierød MB, Brustad M, Braaten T, Engelsen O, Lund E.** Vitamin D-effective solar UV radiation, dietary vitamin D and breast cancer risk. *Int J Cancer* 2011; 128(6):1425-33.
42. **Ronco A.** Nutrición en el paciente oncológico: fundamentos para una optimización terapéutica. Montevideo: De la Plaza, 2014.
43. **Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al.; Endocrine Society.** Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7):1911-30.
44. **Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, Boonen S, Mathieu C, Vanderschueren D, et al.** Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(8):E1283-304.