

Variación estacional del perfil lipídico en adultos aparentemente sanos de Santiago, Chile.

Christine Kreindl, Manuel Olivares, Alex Brito, Magdalena Araya, Fernando Pizarro.

Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile. United States Department of Agriculture, Western Human Nutrition Research Center, University of California, Davis, EE.UU.

RESUMEN: El perfil lipídico depende de muchos factores. Sin embargo, las variaciones estacionales de estos componentes han sido escasamente establecidas en el hemisferio sur. El objetivo de este estudio fue determinar la variación estacional del perfil lipídico por un periodo de un año en un grupo de adultos aparentemente sanos de Santiago, Chile. El diseño del estudio fue observacional y prospectivo. Participaron en el estudio 50 voluntarios sanos de ambos sexos y de edades entre 23 a 62 años. En forma mensual y durante un año se midió el perfil lipídico. LDL fue significativamente mayor en invierno y primavera que en verano ($p < 0,01$). Por el contrario HDL disminuye en invierno ($p < 0,05$). Se concluye que existen variaciones estacionales en los niveles séricos de LDL y HDL. El patrón circanual está caracterizado por mayores niveles de LDL en invierno y primavera y menores niveles de HDL en invierno.

Palabras clave: Colesterol sérico; estacionalidad; temperatura ambiental; dislipidemias; colesterol LDL, Vitamina D.

SUMMARY. *Seasonal variations in the lipid profile of apparently healthy young adults living in Santiago, Chile.* The lipid profile is impacted by numerous factors. However, the seasonal variations in this profile have not been well-established in the southern hemisphere. The aim of this study was to determine the seasonal variation of the lipid profile in apparently healthy adults from Santiago, Chile. The study design was observational and prospective, involving 50 healthy volunteers of both genders, aged 23-62 years. The lipid profile was measured at monthly intervals over the course of one year. LDL was significantly higher in winter-spring than in summer-fall ($p < 0.01$). Conversely, HDL decreases significantly in winter ($p < 0,05$). We conclude that there are seasonal variations in the serum levels of LDL and HDL. The circannual pattern is characterized by increased levels of LDL in winter-spring and low levels of HDL in winter.

Key words: Serum cholesterol, seasonality, air temperature, dyslipidemia, LDL, cholesterol, Vitamin D.

INTRODUCCIÓN

El colesterol es un lípido presente en todas las células del organismo. Forma parte de las membranas celulares y es precursor de hormonas esteroidales, ácidos biliares y de vitamina D (1). Además participa en el funcionamiento cerebral, y tiene un rol en la estructura y funcionamiento del transportador de dopamina (2). También se ha establecido una asociación positiva entre niveles de colesterol circulante y la enfermedad de Alzheimer (3).

Un exceso de colesterol sanguíneo es un factor importante en la formación de la placa aterosclerótica, es por ello que el control de los niveles de colesterol total (CoLT) es una estrategia relevante en la prevención de enfermedades cardiovasculares (4). La prevalencia de dislipidemias en Chile es elevada, según la Encuesta Nacional de Salud del año 2009-2010, la hipercolesterolemia (colesterol total >200 mg/dL) en sujetos mayores de 15 años llega al 35,4% y HDL disminuido (<40 mg/dL) alcanza

un 39,3% (5). Para establecer el perfil lipídico de un sujeto o una población se utilizan mediciones séricas o plasmáticas de lipoproteínas LDL y HDL (lipoproteínas de baja y alta densidad, respectivamente), siendo LDL la que transporta la mayor cantidad de colesterol en el ser humano, ya que provee de colesterol a los tejidos periféricos. Se ha establecido que niveles sobre 100 mg/dL de LDL se relacionan con la aterosclerosis y sus complicaciones cardíacas (6).

Las variaciones estacionales del colesterol circulante no han sido bien establecidas. Algunos autores han descrito patrones estacionales caracterizados por niveles más altos de colesterol en otoño-invierno y más bajos en verano (7-11). La mayoría de estos estudios provienen del hemisferio norte y sólo hay un trabajo realizado en el hemisferio sur (Sao Paulo, Brasil) sobre las diferencias estacionales de lípidos circulantes (11).

El objetivo de este estudio fue determinar la variación estacional del perfil lipídico durante un año en un grupo de adultos aparentemente sanos de Santiago, Chile.

MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño del estudio fue de tipo longitudinal y observacional. Participaron 50 voluntarios adultos (25 mujeres y 25 hombres), habitantes de la comuna de Peñalolén Santiago, entre Octubre de 2005 y Septiembre de 2006. Los sujetos fueron invitados a participar a través de avisos expuestos en lugares públicos y se aceptaron a los primeros 50 participantes aparentemente sanos. Un médico entrenado aplicó una encuesta detallada que incluía la historia de patologías y examen físico, ingresando al estudio aquellos sujetos sin evidencias de patología. El promedio de edad fue de 42 ± 12 años para los hombres y 39 ± 13 años para las mujeres. Los promedios de IMC (kg/m^2) de mujeres y hombres fueron 25 ± 4 y 28 ± 6 respectivamente. Previo a asistir a la toma de muestra los participantes firmaron un consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética de Estudios en Humanos del Instituto de

Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), de la Universidad de Chile.

El protocolo consistió en tomas de muestras de sangre mensuales (tercera semana de cada mes) entre los días lunes y miércoles, durante un año. Las muestras fueron extraídas entre 8 y 9 am, después de 8 horas de ayuno y procesadas en el Laboratorio de Micronutrientes del INTA, Universidad de Chile.

Tamaño de muestra. Se calculó un tamaño de muestra para aplicar ANOVA de medidas repetidas considerando 12 evaluaciones, estimando un cambio estacional del colesterol de un 15%, un error α de 0,05 y un poder del 80%. El n resultante fue de 16 y se consideró ingresar a 25 adultos de cada género por posibles pérdidas en el estudio.

Evaluación hematológica y bioquímica: Se determinó ColT, HDL, LDL y triglicéridos (TG), niveles de transaminasas glutamato-oxalacetato (GOT), gamma glutamil transferasa (GGT) y glutamato-piruvato (GPT) y glicemia. Todos los análisis se realizaron con kits comerciales (Química Clínica Aplicada S.A., Amposta, España). Además se midió hemoglobina (Hb) (CELL-DYN 1700, ABBOTT Diagnostics, Abbott Park, IL),

Definición de puntos de corte de normalidad: Niveles altos de ColT fueron definidos como >200 mg/dL. Niveles adecuados de HDL se definieron como >40 mg/dL en hombres y >50 mg/dL en mujeres; y de LDL <100 mg/dL, niveles adecuados de TG fueron considerados como <150 mg/dL (6, 11). Los niveles normales de glicemia en ayunas fueron definidos como <100 mg/dL. En cuanto a las enzimas hepáticas se consideraron niveles adecuados entre 7 a 40 U/L para GOT, 6 a 50 U/L para GGT y 7 a 40 U/L para GPT (Química Clínica Aplicada S.A., Amposta, España). Anemia se definió como Hb por debajo de 12 g/dL en mujeres y <13 g/dL en hombres (13).

Caracterización de la estacionalidad, exposición a la radiación solar e irradiancia eritémica: los datos de temperatura ambiental,

radiación solar e índice de irradiancia eritémica fueron obtenidos desde el Anuario Climatológico publicado por la Dirección General de Aeronáutica Civil y la Subdirección Climatológica y Meteorológica Aplicada perteneciente a la Dirección Meteorológica de Chile (14). Se utilizó la información obtenida de la comuna de Quinta Normal de la ciudad de Santiago de Chile debido a que no se registró este dato en la zona de Peñalolén (Tabla 1).

Análisis estadístico

Se utilizó el programa STATA 12.0 (Stata Corp LP, College Station,

Texas, EEUU). Se evaluó la normalidad de las distribuciones a través de la prueba de Shapiro-Wilk, las variables TG, GOT, GGT, GPT y glicemia fueron normalizadas mediante la transformación a su logaritmo natural debido a que presentaron una distribución asimétrica. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para establecer correlaciones entre ColT, LDL y HDL con la temperatura ambiental, radiación solar e índice de irradiación eritémica. Se usó ANOVA para medidas repetidas para establecer diferencias de ColT, LDL, HDL, TG, GOT, GGP, GGT, Hb y glicemia durante las estaciones y la prueba post hoc de Bonferroni para establecer las diferencias entre estación. Se utilizó la prueba de CHI cuadrado para establecer asociación entre la presencia de ColT, HDL, LDL, TG, GOT, GGT, GPT, Hb y glicemia alterado con las estaciones.

RESULTADOS

Se excluyeron los sujetos que no asistieron a 3 o más evaluaciones, para el análisis se estudiaron 23 mujeres y 20 hombres. La variación

TABLA 1. Promedios de temperaturas y las medias de la exposición a la radiación solar e índice de irradiancia eritémica en Santiago de Chile entre los años 2005 y 2006, registradas por la Dirección General de Aeronáutica Civil, Dirección Meteorológica de Chile, Subdirección Climatología y Met. Aplicada.

| Mes | Temperatura promedio C° | Radiación Solar (watts/m ²) | Índice de Irradiancia eritémica (milliwatts/m ²) |
|------------|-------------------------|---|--|
| Octubre | 14,1 | 6021 | 181,6 |
| Noviembre | 18,2 | 7549 | 243,6 |
| Diciembre | 19,6 | 7549 | 267,4 |
| Enero | 21,7 | 7796 | 272,3 |
| Febrero | 20,4 | 6153 | 229,1 |
| Marzo | 17,4 | 5770 | 182,5 |
| Abril | 14,7 | 3818 | 105,3 |
| Mayo | 12,0 | 2372 | 62,9 |
| Junio | 10,2 | 1475 | 40,9 |
| Julio | 10,1 | 1595 | 46,3 |
| Agosto | 10,7 | 2445 | 75,1 |
| Septiembre | 13,3 | 3808 | 112,6 |

estacional, se presenta en la Tabla 2, en hombres fue significativa para LDL, con niveles mayores de LDL en invierno comparado con verano (F=3,29 p<0,05). GOT presentó un incremento en invierno y otoño comparado con primavera y verano (F=14,4 p<0,01) y GPT mostró niveles superiores en otoño comparado con primavera y verano (F=7,2 p<0,01). Las mujeres presentaron variaciones estacionales en LDL, con niveles superiores en primavera comparado con verano (F=3,1 p<0,05), GOT con niveles más altos en otoño comparado con invierno, primavera y verano (F=10,8 p<0,01), GPT que presentó más elevada en otoño comparado con primavera y verano (F=7,2 p<0,01), los niveles de GGT fueron mayores en verano comparando con primavera e invierno y en otoño comparado con primavera (F=6,2 p<0,01). Los niveles de Hb, ColT, TG, HDL y glicemia no presentaron variaciones estacionales significativas.

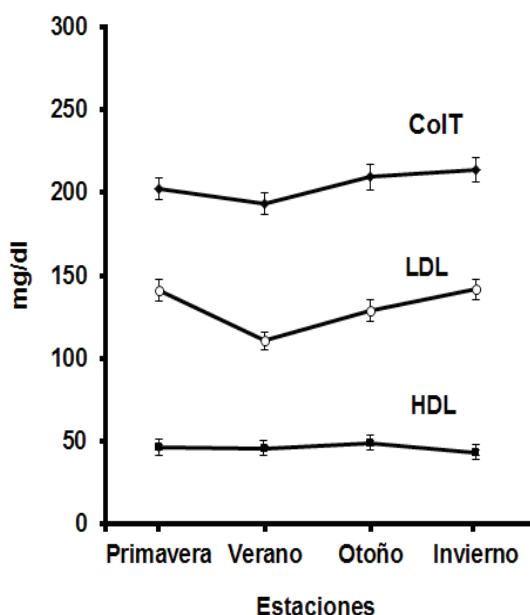
En la Figura 1 se presenta la variación estacional de ColT, LDL y HDL del total de los sujetos, se presentaron diferencias estacionales

TABLA 2. Variación estacional del perfil lipídico y parámetros bioquímicos según género.

| Estación | Hombres | | | | Mujeres | | | | Valor p* | |
|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------|
| | Primavera | Verano | Otoño | Invierno | Primavera | Verano | Otoño | Invierno | | |
| CoIT (mg/dL) | 191±7 | 184±7 | 197±10 | 204±8 | N.S. | 212±10 | 201±10 | 220±11 | 222±11 | N.S. |
| HDL (mg/dL) | 45±2 | 44±2 | 46±3 | 42±3 | N.S. | 48±2 | 48±2 | 51±2 | 44±2 | N.S. |
| LDL (mg/dL) | 125±6 | 102±6 | 118±8 | 131±7 | <0,05 | 155±10 | 118±8 | 137±9 | 150±9 | <0,05 |
| Hb (g/dL) | 15,7±0,2 | 15,1±0,2 | 15,0±0,2 | 15,6±0,2 | N.S. | 14,1±0,2 | 13,6±0,2 | 13,5±0,2 | 13,9±0,2 | N.S. |
| TG (mg/dL) | 134(76-236) | 137(76-248) | 143(84-234) | 147(88-245) | N.S. | 105(64-170) | 116(75-183) | 115(73-183) | 116(72-188) | N.S. |
| GOT (U/L) | 16,4(13,3-20,1) | 18,3(14,8-22,6) | 25,2(21,0-30,1) | 20,2(15,7-26,1) | <0,01 | 17,3(14,1-21,2) | 18,9(15,6-22,8) | 24,2(19,9-29,6) | 19,6(15,4-24,9) | <0,01 |
| GGT (U/L) | 8,5(3,8-19,3) | 13,5(6,6-27,7) | 16,4(8,2-32,5) | 10,8(4,6-25,7) | N.S. | 6,5(2,6-16,1) | 20,5(5,1-82,2) | 15,5(5,6-43,3) | 8,1(3,9-16,8) | <0,01 |
| GPT (U/L) | 17,1(12,7-23,1) | 19,8(14,6-26,9) | 26,6(19,4-36,6) | 21,5(15,8-29,3) | <0,01 | 17,1(13,6-21,6) | 18,8(15,7-22,6) | 22,6(17,8-28,8) | 19,5(15,2-25,1) | <0,01 |
| Glicemia (mg/dL) | 107(92-124) | 102(92-113) | 99(89-110) | 101(90-113) | N.S. | 100(91-110) | 100(88-113) | 97(86-109) | 101(89-115) | N.S. |

Promedio de los promedios estacionales de CoIT, LDL, HDL y Hb con su correspondiente error estándar. Las variables TG, Glicemia, GOT, GGT, GPT se presentan mediana y rango intercuartil.

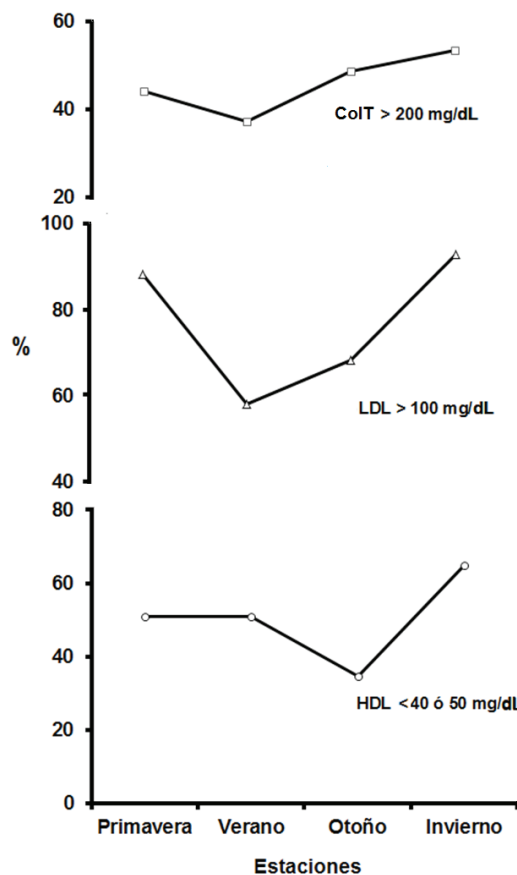
*valor p<0,05 para diferencias estacionales Prueba ANOVA para medidas repetidas.



Líneas verticales representan el error estándar.
 CoIT: ANOVA de medidas repetidas NS
 LDL: ANOVA de medidas repetidas F=5,63 p < 0,001
 HDL: ANOVA de medidas repetidas F=2,71 p < 0,05

FIGURA 1. Valores promedio de CoIT, HDL y LDL en cada estación del año en mg/dL.

en los niveles de LDL, con valores más altos en invierno y primavera comparado con verano (F=5,6 p<0,01) y HDL, con niveles superiores en otoño comparados con invierno (F=2,7 p<0,05), CoIT no presentó diferencias significativas entre estaciones. La Figura 2 muestra el porcentaje de sujetos con CoIT, LDL y HDL alterado por estación se encuentra un efecto significativo por estación en porcentajes de LDL (p<0,01) y HDL (p<0,05) alterados. No hubo efecto para CoIT. La variación estacional de la presencia de LDL >100 mg/dL por género, fue similar en hombres (p<0,05) y mujeres (p<0,01), con un aumento en invierno y primavera. Para el total de sujetos estudiados hubo un aumento de 10% de los niveles de CoIT de verano a invierno, los niveles séricos de LDL fueron 22% superiores en primavera e invierno comparado con verano, HDL fue 14% menor en invierno comparado con otoño.



LDL >100 mg/dL (p< 0,01)
 HDL < 40 ó 50 mg/dL (p< 0,05)
 CoIT> 200 mg/dL (p> 0,05)
 Valor p <0,05 para establecer asociación con prueba CHI².

FIGURA 2. Porcentaje de sujetos con CoIT, LDL y HDL alterado por estación.

No se encontró correlación de las variables CoIT, LDL, HDL con radiación solar, irradiancia eritémica y temperatura.

DISCUSIÓN

Los hallazgos de este estudio muestran variaciones estacionales en los niveles séricos de LDL y HDL. El patrón circanual está caracterizado por mayores niveles de LDL en invierno y primavera y menores niveles de HDL en invierno comparado con otoño. En 1961, Thomas y cols (15) reportaron el primer estudio de variaciones estacionales de colesterol sérico total en 25 adultos

convictos blancos sanos en Baltimore, Maryland, EEUU. Observaron valores de colesterol más elevados en los meses de invierno y los más bajos a fines de primavera, verano e inicios de otoño. El promedio de colesterol osciló entre 260 y 265 mg/dL durante Diciembre y Enero (invierno en Norteamérica) y de 214 y 216 mg/dL en Mayo y Junio, manteniéndose relativamente bajo hasta Otoño. En nuestro estudio los promedios de los valores de colesterol total en primavera y verano fueron de 202 ± 7 y 193 ± 6 mg/dL respectivamente y en otoño e invierno fueron 209 ± 7 y 214 ± 7 mg/dL respectivamente. Estos valores son menores que los obtenidos en el estudio Norteamericano. En otro trabajo realizado en Massachusetts (7), 517 sujetos sanos presentaron similares datos a los encontrados en nuestro estudio, se observó un aumento del 22% del ColT en invierno en comparación con el verano. En Alemania (16), un estudio en 147 sujetos sanos consideró además factores como la actividad física y la dieta de los sujetos. Se analizaron los niveles de ColT durante dos años, y sus resultados mostraron niveles séricos de ColT un 5 a 10% más altos en invierno que en verano, independiente de la edad, sexo, IMC, la dieta o la actividad física. Respecto al HDL, un estudio realizado en Finlandia en 142 sujetos dislipidémicos (8) mostró disminución de sus valores en invierno con aumentos en verano. Esto coincide a la vez con un aumento de peso en los periodos más fríos y una baja de peso corporal en el periodo más caluroso. Los hallazgos mencionados son similares a los reportados en el presente estudio. Por otra parte, la mortalidad por enfermedades cardiovasculares según un estudio longitudinal realizado en el norte de Francia en 257.000 hombres (17), mostró que ésta aumenta en los meses con bajas temperaturas y menor exposición solar, lo que reafirma la importancia de comprender los cambios fisiológicos y conductuales asociados a variaciones meteorológicas en el transcurso de un año.

En un trabajo prospectivo realizado en 5.240 Israelitas (9), los autores proponen como factor

adicional en la variación circanual del ColT, a la regulación circadiana de colesterol dependiente del ciclo sueño/vigilia, considerándolo como otro factor que influiría en las concentraciones séricas de colesterol total. Otro estudio realizado en Iowa (10), muestra diferencias en la variación entre el ColT entre géneros, aumentando en verano el colesterol sérico y disminuyendo en invierno en el caso de las mujeres, y aumentando en invierno y disminuyendo en verano en los hombres. En la actual norma técnica del Ministerio de Salud de Chile para el tratamiento y pesquisa de las dislipidemias (12), al igual que en otras guías internacionales, no se consideran las variaciones estacionales del ColT, lo que estaría influyendo en la prevalencia de la hipercolesterolemia. En el hemisferio sur, en un estudio realizado en Brasil en 38.579 participantes (11), se encontraron niveles máximos de ColT en invierno y mínimos en verano, al igual que en el presente estudio; también se mostraron variaciones estacionales en los TG, pero solamente en el caso de los hombres.

Dieta y perfil lipídico

La dieta tiene un papel importante en la variación del perfil lipídico, un estudio realizado en 8 sujetos dislipidémicos (18), mostró que con una dieta con bajo índice glicémico por 3 semanas, provocó una disminución de 10% del ColT y 13% del LDL. A largo plazo los efectos de la dieta también son relevantes, en una revisión se evaluó el efecto de la dieta en la reducción del ColT sérico en intervenciones de 1 a 5 años y se obtuvo que dietas restrictivas con ingesta menor a 200 mg diarios de colesterol en sujetos de alto riesgo cardiovascular, inducen la reducción del ColT en 13 % (19). Un estudio de cohorte evaluó si los cambios en la dieta de 903 adultos mayores por 5 a 10 años se relacionan con diferencias en los lípidos séricos independiente de la medicación (20), es así como el consumo de mantequilla se relacionó con un aumento del ColT y LDL, un mayor consumo de pescado se relacionó con mayores niveles de HDL y menores niveles séricos de TG. Un trabajo realizado en Brasil en 87 adultos (21) comparó el perfil lipídico entre

ovo-lacto vegetarianos y no vegetarianos, los niveles de ColT y LDL fueron significativamente mayores en los no vegetarianos que en los ovo-lacto vegetarianos, también se obtuvo una correlación positiva entre el total de grasas ingeridas y el ColT. Por esto, un factor relevante a controlar sería la variación en la alimentación durante las estaciones del año, ya que el ColT y LDL varían dependiendo de la ingesta de grasas.

En el presente estudio, observamos que en aquellos meses con menor exposición solar existe un peor perfil lipídico (invierno). En este sentido, se ha reportado que una dosis térmica solar mínima (definida como un ligero color rosado de la piel 24 horas después de la exposición solar) incrementaría los niveles circulantes de 25 hidroxivitamina D a los mismos niveles que se observan al ingerir 10.000 – 25.000 unidades internacionales de vitamina D (22). El precursor en común entre la vitamina D y el colesterol es el 7 – desidrocolesterol, que si recibe el estímulo de la luz solar se convierte en vitamina D3; si esto no ocurre, la molécula sigue otra vía metabólica transformándose en colesterol (23), es por ello que sería interesante realizar estudios que prueben la dependencia o independencia de las variables ColT y radiación solar.

Las transaminasas mostraron cambios significativos por estacionalidad pero sin exceder los valores normales. Hacemos notar que una de las fortalezas de este estudio es que evalúa las variaciones estacionales del perfil lipídico en el hemisferio sur, en condiciones controladas, en sujetos aparentemente sanos. Lamentablemente, no fue posible registrar la dieta ni la actividad física a lo largo del año de observación. En los meses más cálidos es esperable un aumento del consumo de frutas y verduras propias de la estación. Por este motivo, es importante considerar estimaciones de ingesta dietaria. También sería ideal poder incluir evaluaciones antropométricas mensuales y de la actividad física, ya que es esperable que exista una tendencia a aumentar la actividad física en los meses más cálidos.

CONCLUSIÓN

Adultos aparentemente sanos de Santiago, Chile presentan variaciones estacionales en los niveles séricos de LDL y HDL. El patrón circanual está caracterizado por mayores niveles de LDL en invierno y primavera y menores niveles de HDL en invierno.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración de la TM Angélica Letelier por el apoyo en laboratorio. Financiado parcialmente por The International Copper Association (ICA, New York) y proyecto Fondecyt 1130090 (Conicyt, Chile).

REFERENCIAS

1. Molina M, Vázquez C, Ruíz V. Metabolismo del colesterol su regulación a nivel hepático e intestinal. *Grasas y Aceites* 1991; 42:298-308.
2. Jones K, Zhen J, Reith M. Importance of cholesterol in dopamine transporter function. *J Neurochem* 2012; 123:700-15.
3. Reitz C, Tang M, Schupf N, Manly J, Mayeux R, Luchsinger J. Association of higher levels of high-density lipoprotein cholesterol in elderly individuals and lower risk of late-onset alzheimer disease. *Arch Neurol* 2010; 67:1491-7.
4. Perk J, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, et al. Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65:937. e1-e66.
5. Encuesta Nacional de Salud Chile. Tomo V: Resultados. ENS 2009-2010 : 32-74. URL:<http://www.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf>
6. NIH. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143-421
7. Ockene I, Chiriboga D, Stanek III E, Harmatz M, Nicolosi R, Saperia G, et al. Seasonal variation in serum cholesterol levels: treatment implications and possible mechanisms. *Arch Intern Med* 2004;

- 164:863-70.
8. Mänttari M, Javela K, Koskinen P. Seasonal variation in high density lipoprotein cholesterol. *Atherosclerosis* 1993; 100:257-65.
 9. Kristal-Boneh E, Harari G, Green M. Circannual variations in blood cholesterol levels. *Chronobiol Int* 1993; 10:37-42.
 10. Bleiler R, Yearick E, Scilnur S, Imelda L, Singson I, Ohlson M. Seasonal variation of cholesterol in serum of men and women. *Am J Clin Nutr* 1963; 12:12-6.
 11. Dalpino F, Menna-Barreto L, de Faria E. Influences of sex and age on biological rhythms of serum lipids and lipoproteins. *Clin Chim Acta* 2009; 406:57-61.
 12. Norma Técnica para el manejo de dislipidemias. Programa salud del adulto Ministerio de Salud de Chile. 2000. URL:<http://www.minsal.gob.cl/portal/url/item/75fefc3f8128c9dde04001011f0178d6.pdf>
 13. UNICEF, UNU, WHO. Iron deficiency anaemia assessment, prevention and control. A guide for programme managers. WHO; Génova, 2001. URL:http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf
 14. Anuario Climatológico de la Dirección General de Aeronáutica Civil y la Subdirección Climatológica y Meteorológica Aplicada perteneciente a la Dirección Meteorológica de Chile. URL: <http://164.77.222.61/climatologia/>
 15. Thomas C, Holljes H, Eisenberg F. Observations on seasonal variations in total serum cholesterol level among healthy young prisoners. *Ann Inter Med* 1961; 54: 413-30
 16. Blüher M, Hentschel B. Influence of dietary intake and physical activity on annual rhythm of human blood cholesterol concentrations. *Chronobiol Int* 2001; 18:541-57.
 17. Danet S1, Richard F, Montaye M, Beauchant S, Lemaire B, Graux C, Cottel D, Marécaux N, Amouyel P. Unhealthy effects of atmospheric temperature and pressure on the occurrence of myocardial infarction and coronary deaths. *Circulation* 1999; 100: E1-7.
 18. Jiménez-Cruz A, Seimandi-Mora H, Bacardi-Gascon M. Efecto de dietas con bajo índice glucémico en hiperlipidémicos. *Nutr Hosp* 2003; 18:331-5.
 19. Ramsay L, Yeo W, Jackson P. Dietary reduction of serum cholesterol concentration: time to think again. *BJM* 1991; 303:953-7.
 20. Buyken A, Flood V, Roachtchina E, Nestel P, Brand- Miller J, Mitchell P. Modifications in dietary fat quality are associated with changes in serum lipids of older adults independently of lipid medication. *J Nutr* 2010; 140:88-94
 21. Fernandes K, De Arruda Cámara F, Sakugava N.K. Relation between dietary circulating lipids on lacto-ovo vegetarians. *Nutr Hosp* 2011; 26:959-64.
 22. Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
 23. Teijón J, Garrido A, Blanco D. Fundamentos de bioquímica metabólica. Madrid, España: Editorial Tebar; 2006:130-5.

Recibido: 16-04-2014

Aceptado: 09-07-2014