



Grado en Nutrición Humana y Dietética

Trabajo Fin de Grado

**DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN NIÑOS Y ADULTOS:
CAUSAS, IMPACTO EN LA SALUD, PREVENCIÓN Y
TRATAMIENTO. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**

**VITAMIN D DEFICIENCY IN CHILDREN AND ADULTS:
CAUSES, IMPACT ON HEALTH, PREVENTION AND
TREATMENT. BIBLIOGRAPHIC REVIEW**

Autor:

Rut Vicente Pola

Director:

Dr. Andrés González Rodríguez

Área de Bioquímica y Biología Molecular

Junio 2024

RESUMEN

La vitamina D es una vitamina liposoluble que desempeña un papel esencial en la homeostasis del calcio y el metabolismo óseo, repercutiendo de forma trascendental en el crecimiento y desarrollo. Entre el 50 y el 90% de los requerimientos de vitamina D se obtienen con la exposición de la piel al sol, mientras un porcentaje menor se obtiene de la dieta. La deficiencia de vitamina D puede provocar raquitismo en niños y osteomalacia (disminución de la mineralización de los huesos) en niños y adultos. En la actualidad, la deficiencia subclínica de esta vitamina constituye un importante problema de salud tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, con una prevalencia mundial estimada en 1000 millones de afectados. Esta deficiencia subclínica de vitamina D se asocia con osteoporosis, mayor riesgo de caídas y fracturas por fragilidad ósea, fibromialgias, fatiga crónica, enfermedades neurodegenerativas y autoinmunes, cáncer, diabetes e hipertensión, entre otras patologías. En el presente Trabajo de Fin de Grado se pretende realizar una exhaustiva revisión bibliográfica sobre el tema, con el fin de lograr una actualización del estado del arte sobre las causas, impacto en la salud, prevención y tratamiento de esta deficiencia nutricional en niños y adultos

ABSTRACT

Vitamin D is a fat-soluble vitamin that plays an essential role in calcium homeostasis and bone metabolism, having a transcendental impact on growth and development. Between 50 and 90% of vitamin D requirements are obtained from skin exposure to the sun, while a smaller percentage is obtained from the diet. Vitamin D deficiency can cause rickets in children and osteomalacia (decreased bone mineralization) in children and adults. Currently, subclinical deficiency of this vitamin constitutes a major health problem in both developed and developing countries, with a global prevalence estimated at 1 billion people affected. This subclinical vitamin D deficiency is associated with osteoporosis, increased risk of falls and fractures due to bone fragility, fibromyalgia, chronic fatigue, neurodegenerative and autoimmune diseases, cancer, diabetes and hypertension, among other pathologies. In this Final Degree Project, we intend to carry out an exhaustive bibliographic review on this subject, in order to achieve an update of the state of the art on the causes, impact on health, prevention and treatment of this nutritional deficiency in children and adults.

Contenido

I. INTRODUCCIÓN	6
I.1. Metabolismo de la vitamina D y su relevancia fisiológica	6
<i>I.1.1. Descubrimiento de la vitamina D</i>	6
<i>I.1.2. Papel fisiológico de la vitamina D</i>	7
<i>I.1.3. Absorción de la vitamina D</i>	9
<i>I.1.4. Fotobiogénesis</i>	10
<i>I.1.5. Metabolismo de la vitamina D</i>	11
<i>I.1.6. Almacenamiento y excreción de la vitamina D</i>	12
<i>I.1.7. Regulación de la síntesis de vitamina D</i>	12
<i>I.1.8. Mecanismo de acción</i>	13
I.2. Deficiencia de vitamina D	15
<i>I.2.1. Concepto</i>	15
<i>I.2.2. Causas</i>	15
<i>I.2.3. Síntomas</i>	17
<i>I.2.4. Diagnóstico</i>	17
<i>I.1.5. Tratamiento</i>	19
<i>I.2.6. Prevalencia mundial y en España</i>	20
II. OBJETIVOS	21
III. METODOLOGÍA	22
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	23
IV.1. Efectos de la deficiencia de vitamina D en la salud del ser humano	23
<i>IV.1.1. Raquitismo</i>	23
<i>IV.1.2. Osteomalacia</i>	26
<i>IV.1.3. Densidad ósea, fracturas y caídas</i>	29
<i>IV.1.4. Enfermedad cardiovascular</i>	29
<i>IV.1.5. Diabetes mellitus</i>	33
<i>IV.1.6. Cáncer</i>	34
<i>IV.1.7. Inflamación y enfermedades autoinmunes</i>	36
<i>IV.1.8. Inmunidad a infecciones</i>	37
<i>IV.1.9. Vitamina D y COVID</i>	38
<i>IV.1.10. Vitamina D y depresión</i>	38
<i>IV.1.11. Vitamina D, enfermedades inflamatorias intestinales y celiaquía</i>	39
IV.2. Prevención y tratamiento de la avitaminosis	40
<i>IV.2.1. Actividad física:</i>	40
<i>IV.2.2. Dietas ricas en vitamina D</i>	40

IV.3. Efectos beneficiosos de la ingestión de suplementos de vitamina D en determinados pacientes y grupos poblacionales	42
<i>IV.3.1. Lactantes y niños pequeños</i>	<i>42</i>
<i>IV.3.2. Embarazadas</i>	<i>43</i>
<i>IV.3.3. De niños a adolescentes</i>	<i>45</i>
<i>IV.3.4. Adultos</i>	<i>45</i>
<i>IV.3.5. Otros</i>	<i>46</i>
IV. Intoxicación por exceso de vitamina D.....	46
V. CONCLUSIONES	48
VI. BIBLIOGRAFÍA.....	49

LISTADO DE ABREVIATURAS

- Vitamina D₂: ergocalciferol
- Vitamina D₃: colecalciferol
- VDR: Vitamin D receptor: receptor nuclear de vitamina D
- PTH: Hormona paratoidea o paratirina
- APC: Células presentadoras de antígeno
- Pre-vitamina D₃: Pre calciferol
- 25(OH)D: 25-hidroxcolecalciferol: calcidiol
- 1,25 (OH)₂D₃: 1 α 25OH: Calcitriol
- P450: Citocromo P450
- NADPH: Nicotiamida-Adenina Dinucleotido fosfato
- DBP: (D-Binding Protein) Proteína fijadora de la vitamina D
- VDR n: receptor nuclear de vitamina D
- VDRmem1,25: receptor de membrana de vitamina D para el calcitriol
- VDRmem24,24: receptor de membrana de vitamina D para el 24-R-calcitriol
- VDRE: Elementos de respuesta a vitamina D
- LBD: Dominio de unión de ligandos
- UVB: Radiación ultravioleta B
- IMC: Índice de masa corporal
- ECV: Enfermedad cardiovascular
- UI: Unidades internacionales
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- FAO: Food and Agriculture Organization of United Nations: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura

I. INTRODUCCIÓN

I.1. Metabolismo de la vitamina D y su relevancia fisiológica

I.1.1. Descubrimiento de la vitamina D

El término de vitamina D es un término nutricional, no químico y representa cualquier sustancia que tiene propiedades antirraquínicas que sea capaz de curar el raquitismo. El descubrimiento de las vitaminas D₂ y D₃ se produjo hace aproximadamente cien años, pero fue precedido en 300 años por el reconocimiento de su enfermedad por deficiencia nutricional: el raquitismo y la osteomalacia. El raquitismo y la osteomalacia fueron reconocidos claramente por primera vez por Daniel Whistler en los Países Bajos en 1645 y Francis Glisson en Inglaterra en 1650. A finales del siglo XVIII, Percival defendía el uso del aceite de bacalao para el tratamiento del raquitismo y se sugería entonces, la naturaleza nutricional de la vitamina D. Pero poco después Sniadecki en Polonia pensó que había factores ambientales ya que observó diferencias entre raquitismo en niños en ciudades y en ambientes rurales y se especuló que la luz del sol, el aire fresco o el ejercicio podían ser importantes para poder determinar la etiología de la enfermedad (1).

A principios del siglo XX hubo un riguroso debate sobre si el raquitismo era resultado de una deficiencia nutricional o de un factor ambiental. Algunos investigadores como Owen (1889) y Palm (1890) apoyaron la perspectiva ambiental cuando observaron grandes diferencias en la incidencia de raquitismo dependiendo de la zona geográfica. Theobald Palm en 1890, investigó sobre la distribución geográfica del raquitismo y sugirió que la exposición a la luz solar prevendría la deficiencia de esta. Años después, diferentes investigadores realizaron experimentos en los que animales de laboratorio y niños con raquitismo se curaban al exponerlos a la luz solar o a lámparas de mercurio (1). Otros, sin embargo, se centraron en la búsqueda dietética del raquitismo. En 1922 McCollum demostró que la sustancia antirraquírica contenida en el aceite de bacalao era distinta de la vitamina A y la denominó vitamina D. Existía un dilema sobre por qué tanto la luz solar como una sustancia dietética podían curar el raquitismo y tanto Harriette Chick como Harry Steenbock investigaron sobre el tema de manera independiente. En 1924 Steenbock y Black llevaron a cabo el experimento definitivo cuando demostraron que la irradiación de ciertos alimentos aumentaba su actividad en la vitamina D. En ese entonces, todavía se desconocía la naturaleza química de la vitamina D hasta que a finales de 1920, Adolf Windaus dilucidó la estructura de varios esteroides incluyendo la vitamina D₃ y el 7-deshidrocolesterol, el cual es el precursor de la vitamina D₃ en la piel (2). Fue el primer investigador en conseguir sintetizar vitamina D irradiando el ergocolesterol con radiación ultravioleta.

Podemos ver varias estructuras o vitámeros que responden al nombre de vitamina D (Figura 1). En primer lugar, tenemos la vitamina D₃ que también recibe el nombre de colecalciferol y es producida de manera endógena en el organismo de los humanos y animales por acción de la radiación ultravioleta sobre su precursor, el 7-deshidrocolesterol que a su vez proviene del colesterol.

Por otro lado, también tenemos la vitamina D₂ o ergocalciferol que se forma a partir la radiación ultravioleta del ergosterol de origen vegetal. Ambas vitaminas tienen estructura esteroide y se diferencian entre ellas porque el ergocalciferol presenta un doble enlace entre los carbonos 22 y 23. Es por la estructura y por su mecanismo de acción que se dice que se trata más de una pro-hormona que de una vitamina per se.

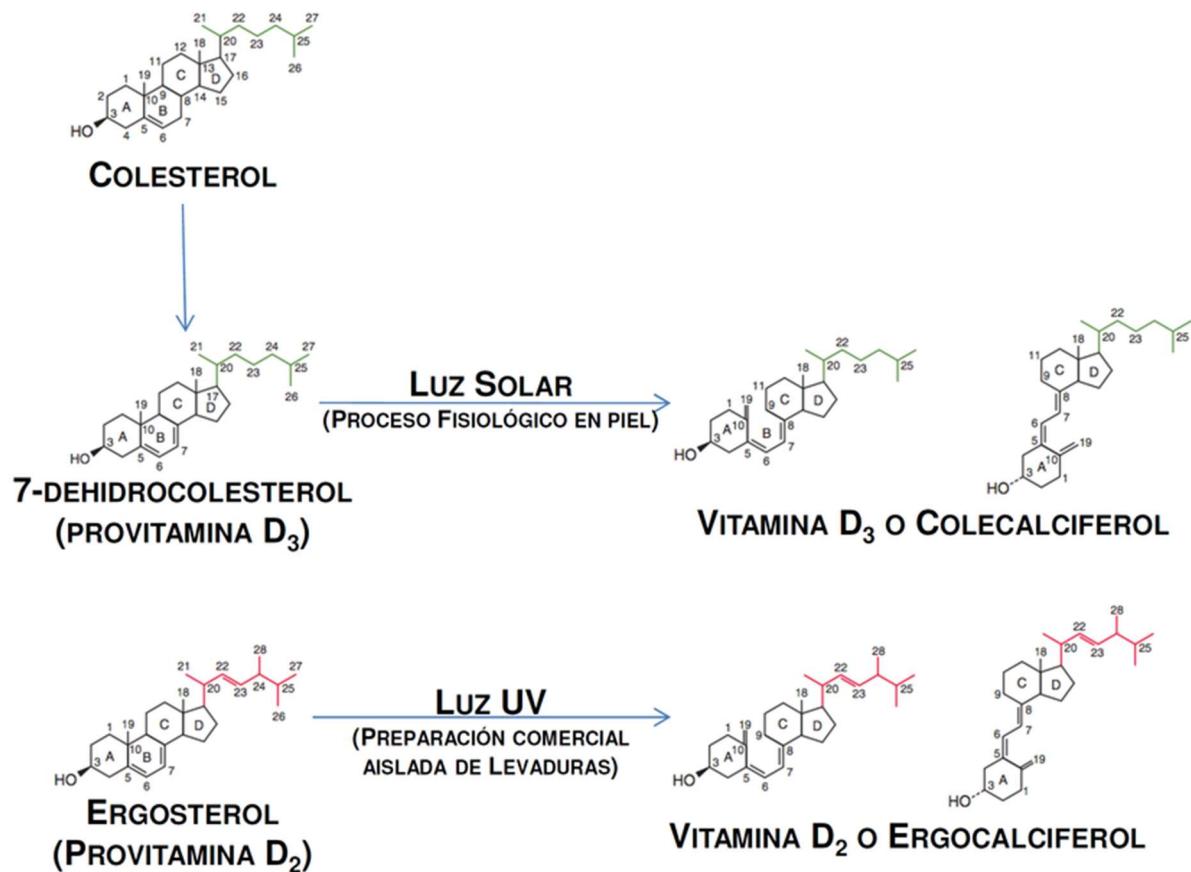


Figura 1. Vitamina D: estructura química, precursores y mecanismos de biosíntesis. Fuente: DOI: 10.13140/RG.2.1.4471.7040

1.1.2. Papel fisiológico de la vitamina D

La vitamina D tiene diferentes funciones: las clásicas y las no clásicas (Figura 2). En las acciones clásicas encontramos el mantenimiento de la homeostasis mineral actuando en diferentes niveles: en el intestino, en el hueso y en el riñón. En las acciones no clásicas encontramos diferentes según el sistema. En el sistema nervioso, la vitamina D tiene un efecto neuroprotector. En el sistema inmune, ayuda a disminuir las infecciones y regula la inflamación. En el sistema renina-angiotensina ayuda a disminuir la presión sanguínea. Por otro lado encontramos acciones diversas como la proliferación y diferenciación celular y la apoptosis (3), también la desintoxicación xenobiótica, la reducción del estrés oxidativo, etc.

Estas funciones biológicas están mediadas por el receptor nuclear de vitamina D (VDR) que actúa como factor de transcripción que regula la transcripción de genes diana y está presente en tejidos como queratinocitos, promioloctos, monocitos, linfocitos, células ováricas, células de los islotes del páncreas, etc. y que veremos su mecanismo de acción más adelante (4,5).

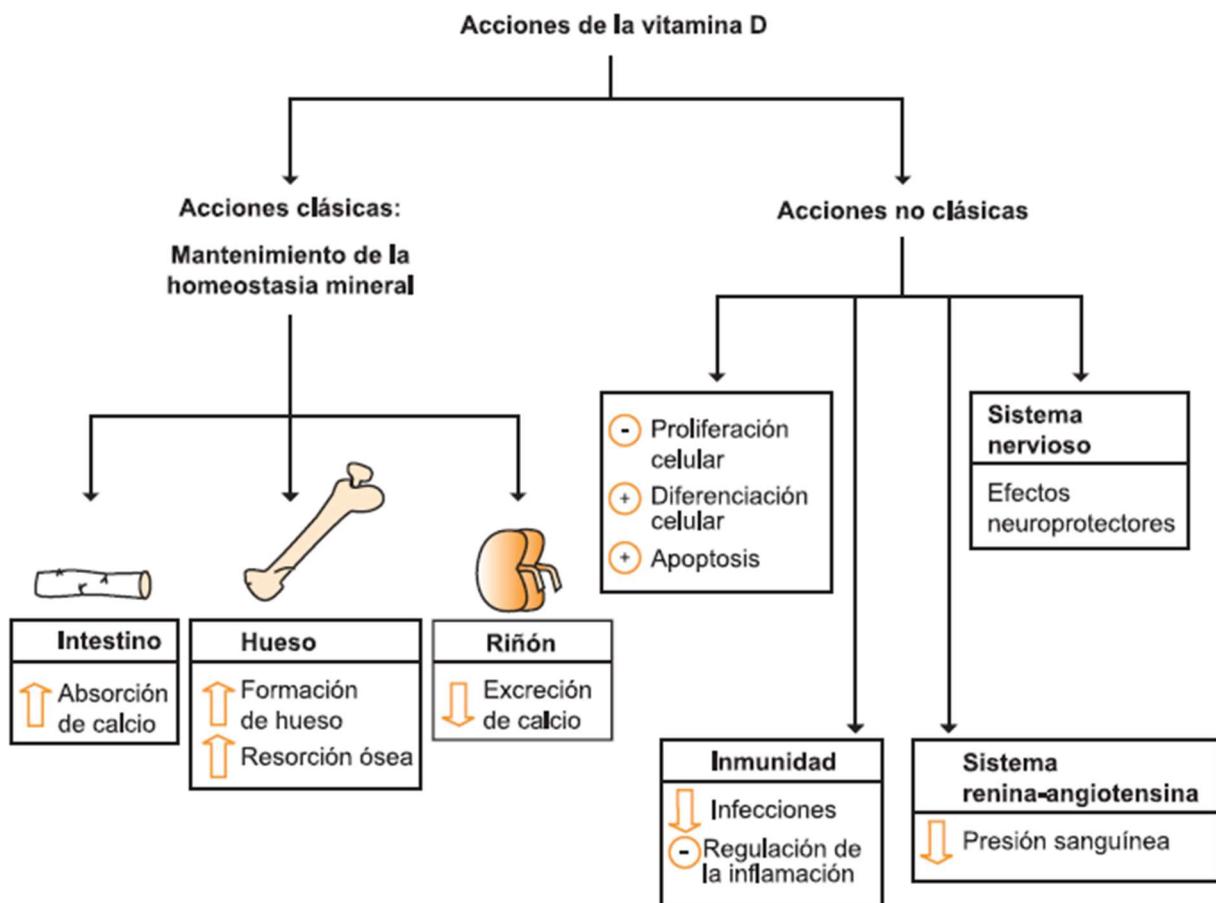


Figura 2: Acciones de la vitamina D. Fuente: El tratado de Nutrición: Tomo 1: Apartado 1.24 Vitamina D.

Respecto al mantenimiento del homeostasis mineral, la vitamina D participa de manera activa actuando sobre su absorción intestinal, excreción renal y sobre la síntesis y degradación del hueso. Una disminución de la concentración sérica del calcio estimula la liberación de PTH que a su vez estimula la síntesis de calcitriol. Tanto el calcitriol como la PTH estimulan la reabsorción renal del calcio y la resorción ósea, proceso por el cual los osteoclastos eliminan tejido óseo liberando minerales como el calcio para regular el calcio en sangre, y promoviendo una mayor absorción del calcio por el intestino. Por el contrario, el incremento de niveles séricos de Calcio produce la inhibición de la secreción de PTH lo que implica la disminución de la biosíntesis de calcitriol y la movilización del calcio. Además, cuando los niveles plasmáticos de calcio suben por encima de lo normal, las células C del tiroides secretan calcitonina que bloquea la movilización del calcio del hueso y estimula la excreción de calcio y fósforo en el riñón (5).

Como hemos mencionado anteriormente, la vitamina D también tiene otras funciones más allá del homeostasis mineral del organismo. La vitamina D (calcitriol y VDR) es antiproliferativa, promueve la maduración celular e induce tanto la diferenciación como la apoptosis en diferentes líneas celulares, incluyendo las cancerosas. El papel de la vitamina D en estas células puede ejercerse mediante la unión al VDRnucl,²⁵. Por otro lado, se ha visto que estas células también expresan hidroxilasas que pueden metabolizar el calcidiol lo que puede significar que se puede producir localmente calcitriol para regular la proliferación y apoptosis (5).

La vitamina D también tiene importantes acciones inmunomoduladoras. De hecho, diferentes tipos de células inmunitarias como las células dendríticas, los macrófagos, los linfocitos T y B expresan VDR y la mayoría son capaces de sintetizar calcitriol a través de una vía de regulación independiente que responde a una serie de agentes proinflamatorios como podrían ser las bacterias. El calcitriol aumenta la capacidad de defensa de los macrófagos induciendo su diferenciación, capacidad fagocítica y actividad microbiana. Además, el calcitriol inhibe la proliferación de monocitos y promueve la diferenciación de monocitos en macrófagos. También actúa inhibiendo la proliferación y maduración de células dendríticas, así como sus propiedades inmunoestimulantes que conducen a la inducción de células T. El calcitriol también inhibe la expresión de citoquinas APC y disminuye la expresión de un conjunto de proteínas de superficie celular de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad en macrófagos y desarrollo de enzimas proinflamatorias. El calcitriol también inhibe la diferenciación de las células B y la producción de anticuerpos. Además, inhibe la apoptosis de enterocitos y promueve la síntesis de péptidos antimicrobianos favoreciendo la diferenciación celular (6).

La vitamina D también tiene efectos sobre el sistema renina-angiotensina, sistema muy importante para la regulación de la presión sanguínea. De hecho, se ha podido observar como el tratamiento con calcitriol reduce la actividad de la renina, los niveles de angiotensina, la presión sanguínea y la hipertrofia de miocardio. Para finalizar, tenemos las funciones protectoras de la vitamina D sobre el sistema nervioso. Los metabolitos de la vitamina D atraviesan la barrera hematoencefálica dándoles acceso a las células neuronales y gliales. El calcitriol puede inhibir la síntesis de óxido nítrico sintasa lo que lleva a una regulación del glutatión por lo que podría desempeñar una labor neuroprotectora o neuromoduladora (5).

I.I.3. Absorción de la vitamina D

Como hemos visto en el primer apartado, la vitamina D consta de dos formas: vitamina D₂ también conocida como ergocalciferol, la cual se obtiene de fuentes dietéticas vegetales como las setas, levaduras y hongos y la vitamina D₃ conocida como colecalciferol la cual se obtiene mediante fotobiogénesis y fuentes dietéticas animales como salmón, sardinas, huevos, mantequilla, etc.⁽⁷⁾ Ambos calciferoles se pueden sintetizar de manera industrial para poder fortificar alimentos o para suplementos nutricionales.

Cuando la vitamina D es consumida a través de la dieta, es absorbida con las grasas en el duodeno y el ileon, siendo necesaria la presencia de ácidos biliares para poder formar de esta manera micelas ya que se trata de una vitamina liposoluble. Una vez que es absorbida por la mucosa intestinal, la vitamina D se une a los quilomicrones y es exportada por vía linfática a la circulación sanguínea. Una vez en la circulación sanguínea, la vitamina D puede ser acumulada en el tejido adiposo o bien ser transportada al hígado. La captación de la vitamina D en el hígado requiere de una proteína específica denominada DBP (D-Binding Protein) que es sintetizada en el propio hígado. Esta proteína también actúa como transportadora en la sangre de la vitamina D y todos sus metabolitos, además de constituir el lugar principal de almacenamiento de vitamina D₃. La DBP también es conocida por el nombre 1 α -globulina y además de ser un sistema de transporte de la vitamina D, también puede constituir el lugar principal de almacenamiento de la vitamina D en forma de 25(OH)D. Sin embargo, la vitamina D también puede ser transportada en lipoproteínas. El tipo de transporte de la vitamina D que se lleva a cabo va determinado por el origen de esta: siendo la vitamina D de origen endógeno transportada unida a DBP mientras que la vitamina D de origen exógeno se suele transportar en quilomicrones o lipoproteínas (8).

I.1.4. Fotobiogénesis

La fotobiogénesis es el proceso mediante el cual se obtiene vitamina D a través de la piel y con el cual llegamos a obtener hasta un 80% de los requerimientos de vitamina D, de hecho, se calcula que una exposición de 15 minutos durante 3 días a la semana puede ser suficiente para llegar a los requerimientos de vitamina D adecuados (8). La fotobiogénesis consiste en la obtención de vitamina D₃ partir del 7-deshidrocolesterol, un metabolito del colesterol producido en el hígado y exportado a la piel. Por lo que tanto los humanos como los animales somos capaces de sintetizar suficiente vitamina D₃ con una exposición suficiente a la luz solar o a radiación ultravioleta.

El primer paso de esta síntesis endógena se produce en la capa basal y mucosa de la piel y consiste en la fotoconversión del 7-deshidrocolesterol en pre-vitamina D₃ o precalciferol. En este proceso la luz ultravioleta es absorbida por el anillo B del 7-deshidrocolesterol produciéndose una ruptura en el enlace 9, 10 (Figura 3) (9).

Este precalciferol puede seguir transformándose mediante fotoconversión en taquicolesterol o luminosterol aunque también podría sufrir una isomerización química inducida por calor en la cual se transforma en la vitamina D₃. Este proceso de isomerización es un fenómeno que dura varios días. Una vez llevado a cabo esta conversión, la vitamina D producida en la piel llega al lecho dérmico capilar donde se transporta al hígado unida a DBP lista para comenzar con su metabolismo.

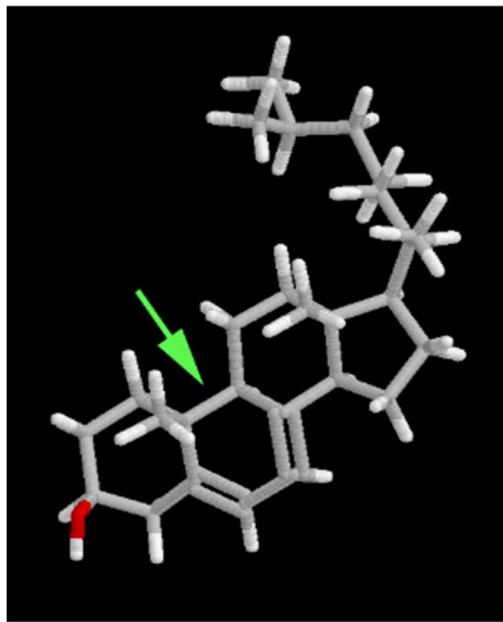


Figura 3: Estructura del 7-deshidrocolesterol. La flecha señala el enlace que se rompe por acción de la luz solar o los rayos ultravioleta.

Fuente: <https://milksci.unizar.es/bioquimica/temas/vitamins/vitaminad.html>

I.1.5. Metabolismo de la vitamina D

Como bien hemos comentado anteriormente, todo comienza con la fotobiogénesis o el aporte de esta vitamina a través de la dieta. Cuando pasa la vitamina D se une a la DBP pasa a la circulación sanguínea e ira o al tejido adiposo a almacenarse o al hígado a llevar a cabo su transformación. Cuando llega al hígado, tanto la vitamina D₂ como la vitamina D₃ sufren una hidroxilación en el carbono 25 para obtener calcidiol, que será enviada a la circulación sistémica. Esta hidroxilación se lleva a cabo por la enzima vitamina D₃ hidroxilasa que forma parte de un sistema enzimático dependiente del citocromo P-450, el cual se localiza también en microsomas y requiere NADPH, oxígeno molecular e iones magnesio (10). El calcidiol carece de actividad biológica por lo que puede llevar a cabo diferentes caminos: uno de ellos es que es transportada al riñón para ser hidroxilada de nuevo en el túbulo contorneado proximal (por acción de dos enzimas: la enzima 1 α hidroxilasa y la enzima 24-hidroxilasa) y obtener metabolitos activos: el calcitriol (1,25 (OH)₂ D₃) y el 24-R calcitriol. Otro de los caminos es dar lugar a derivados más oxidados que son inactivos y otro de sus destinos es ser excretado por vía biliar (11) (Figura 4)

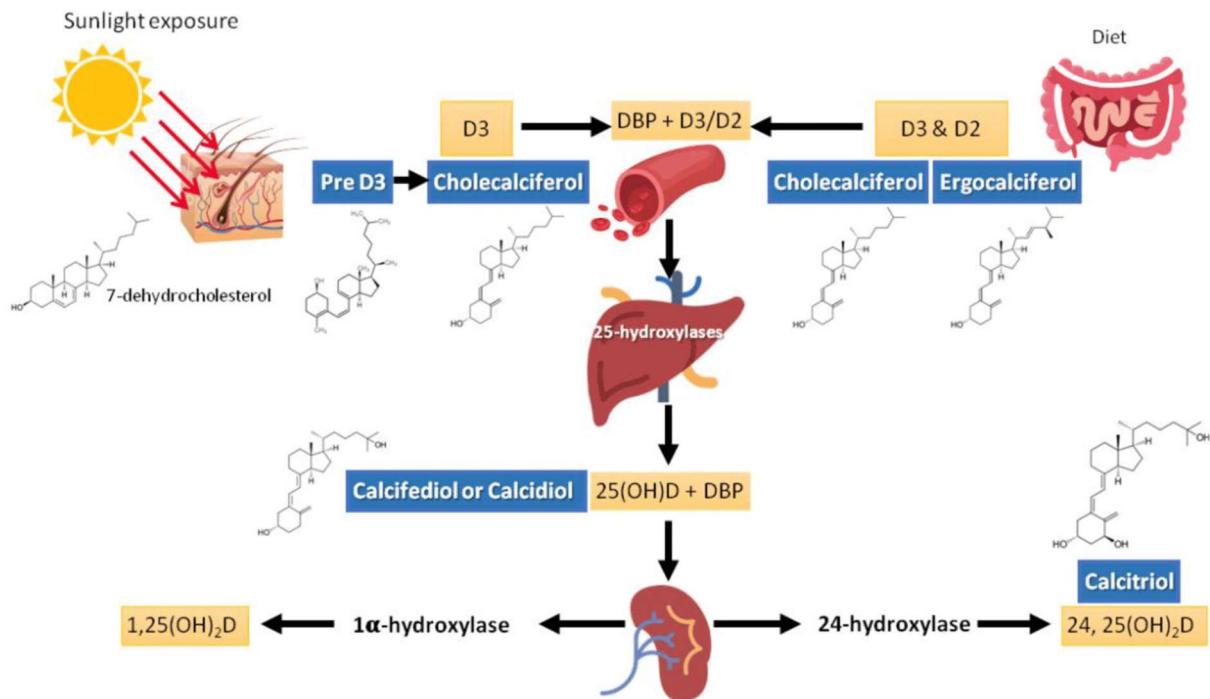


Figura 4: Metabolismo de la vitamina D: Fuente: DOI: 10.3390/metabo11040255

1.1.6. Almacenamiento y excreción de la vitamina D

El exceso de vitamina D₃ se almacena en el tejido adiposo transportada por la DBP, aunque el mayor depósito corporal de la vitamina D es el plasma.

La vía principal de inactivación del calcitriol se inicia con su 24-hidroxilación para seguir transformándose mediante diferentes oxidaciones y en algunos casos incluso mediante conjugación con glucurónico en compuestos polares.

Respecto a la excreción de la vitamina D, la bilis es la principal vía de excreción de metabolitos de la vitamina D, aunque también se puede excretar a través de la orina, pero en cantidades muy pequeñas (menos del 5%). La mayoría de lo que encontramos en la bilis se trata de metabolitos hidroxilados y polares y sus conjugados con ácido glucurónico siendo aproximadamente un 2% colecalciferol, calcidiol o calcitriol (5).

1.1.7. Regulación de la síntesis de vitamina D

Como hemos comentado anteriormente, en el riñón se producen las dos formas activas dihidroxiladas de la vitamina D₃ siendo el calcitriol el metabolito más activo.

La predominancia en la síntesis de una forma u otra de vitamina D₃ viene determinada por los niveles de hormona paratiroides (PTH) circulantes, por el estatus de vitamina D en el organismo y otros reguladores como el calcio, el fosfato, la calcitonina, el magnesio, el factor de crecimiento de fibroblastos 23 y el propio calcitriol (10).

La regulación del calcio depende de diferentes factores (Figura 5). Cuando existe una deficiencia de vitamina D o los niveles de calcio son bajos se produce un incremento de la PTH que actúa incrementando la transcripción de la 1α -hidroxilasa y por tanto su actividad aumentando así la síntesis de calcitriol y por otro lado inhibe la 24-hidroxilasa disminuyendo la producción de 24-R calcitriol. Cuando aumenta la cantidad de calcitriol en el organismo se produce un incremento en la absorción intestinal del calcio de la dieta, también se aumenta la reabsorción del calcio filtrado por los riñones y moviliza el calcio del hueso a la sangre cuando no hay suficiente proviniendo de la dieta (12).

Por otro lado, si existe un estatus adecuado de vitamina D, los niveles de PTH son bajos y los de calcitriol son altos por lo que se produce un feedback negativo de este metabolito sobre la 1α hidroxilasa reduciendo la producción de calcitriol. Además, el calcitriol es capaz de inducir la 24-hidroxilasa produciendo un aumento de 24-R calcitriol.

Además, cuando el calcio se encuentra por encima de los niveles normales, las células C del tiroides secretan calcitonina que bloquea la movilización del calcio del hueso y estimula la excreción de calcio y fósforo en el riñón (12).

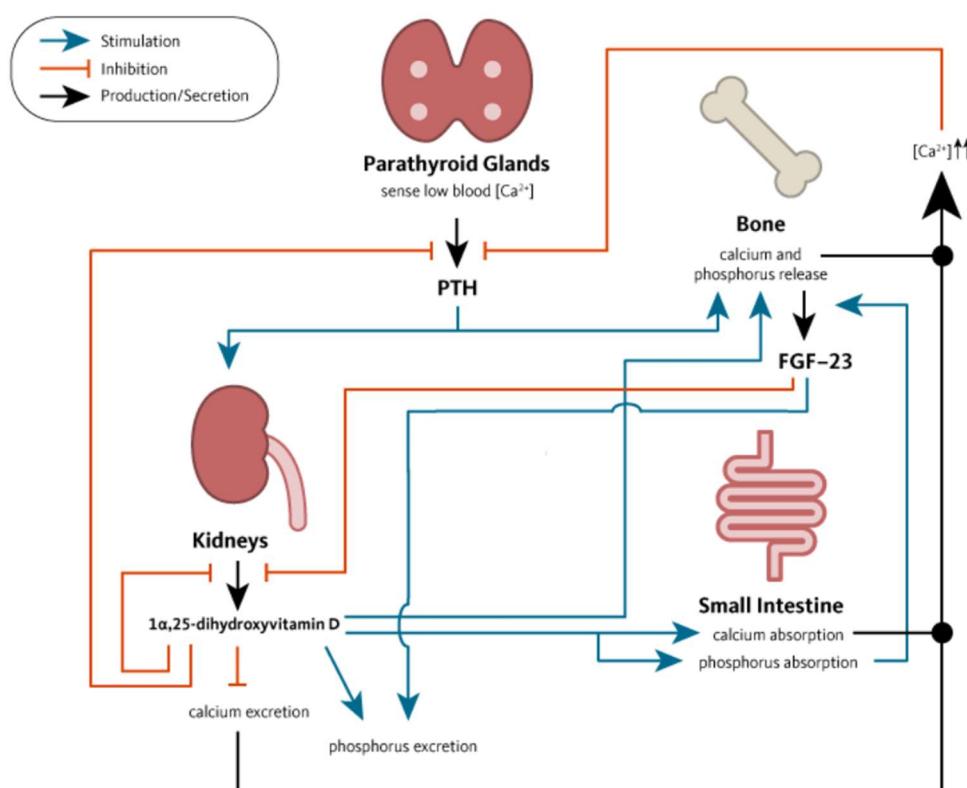


Figura 5: Regulación del calcio. Fuente: Oregon State University: Vitamin D. <https://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-D>

1.1.8. Mecanismo de acción

Las acciones biológicas del calcitriol están mediadas por el receptor de vitamina D que recibe el nombre de VDR. VDR pertenece a la familia de receptores de esteroides y puede presentar dos mecanismos de acción: el genómico y el no genómico (13).

Los metabolitos de la vitamina D, tanto el calcitriol como el 24-R-calcitriol se unen a la DBP para ser transportados hasta los órganos diana de la vitamina D. Los órganos diana presentan tres tipos de receptores distintos. El calcitriol se puede unir al receptor nuclear de la vitamina D (VDRn) y al receptor de membrana de vitamina D (VDRmem1,25) mientras que el 24-R-calcitriol se une a otro receptor de membrana de vitamina D que recibe el nombre de VDRmem24,25 (14).

Los receptores nucleares están vinculados a respuestas genómicas a través de la transcripción mientras que los receptores de membrana son aquellos que facilitan respuestas biológicas rápidas, no relacionadas con la transcripción como podría ser la estimulación de cascadas de señalización en presencia de vitamina D (14).

La unión del calcitriol al receptor nuclear o de membrana dependerá de la capacidad de este ligando de formar diferentes formas que consigan satisfacer las necesidades de cada receptor.

La vía genómica (Figura 6) consiste en la formación de un heterodímero con algún miembro de los receptores X de retinoides (RXR) después de la unión del VDR con el calcitriol. El heterodímero VDR-RXR se une a los elementos de respuesta a vitamina D (VDRE) que pueden estar ubicados en el promotor, en la región codificante o lejos de los genes diana para regular así la velocidad de transcripción. La unión del ligando a VDR cambia la conformación de su región LBD promoviendo la activación o la inhibición de la actividad transcripcional del gen diana (14).

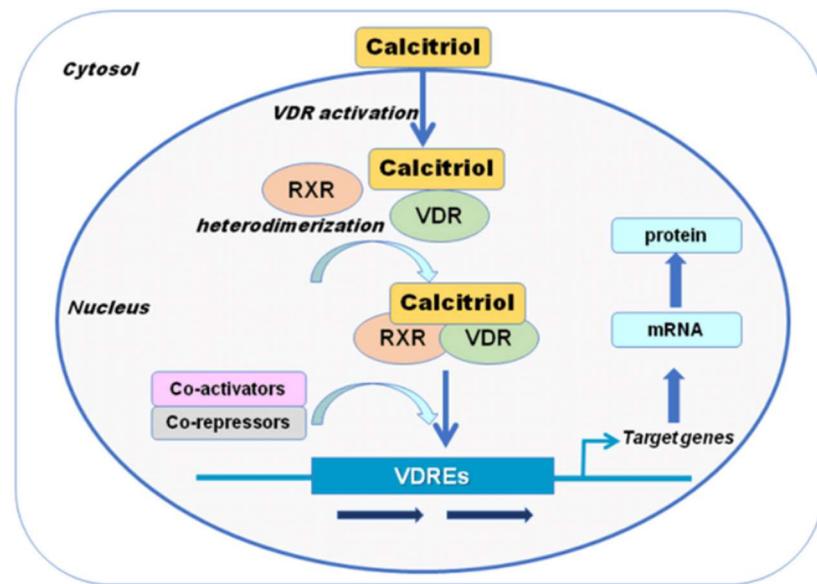


Figura 6: Mecanismo de acción de VDR en las células diana. Fuente: DOI:10.3390/metabo11040255

Los genes diana de la vitamina D responden de manera específica a cada célula. Por ejemplo si actúa en el riñón, el gen objetivo es CYP24A1 y la función es de enzima catabolizante de la vitamina D₃ (15). El gen del receptor nuclear de la vitamina D puede sufrir polimorfismos que están asociados con algunos cánceres y enfermedades (14).

La vía no genómica es la unión del ligando a la población citosólica de VDR provocando una cascada de señalización intracelular que dan como resultado una respuesta inmediata independiente de la

transcripción génica de las células. Algunas de las respuestas más estudiadas son la absorción del calcio en el intestino, la secreción de insulina por las células β del páncreas, cambios en los mensajeros intracelulares, etc.

Los VDR están distribuidos por todo el organismo como por ejemplo en las células epiteliales e inmunitarias, pero los podemos encontrar en mayor proporción en los tejidos involucrados en la regulación del homeostasis del calcio y del fosfato, es decir, en el intestino, los riñones, los huesos y las glándulas paratiroides.

Los VDR tienen múltiples funciones como mediar los efectos de la vitamina D sobre la absorción intestinal del calcio y el mantenimiento de los huesos. También tiene una función importante en el sistema inmunológico y en la división celular (16).

I.2. Deficiencia de vitamina D

I.2.1. Concepto

El término de deficiencia de vitamina D hace alusión a la existencia de unos niveles bajos de $25(\text{OH})^{\text{D}}$ en suero y generalmente se manifiesta como casos de deficiencia subclínica, siendo muy pocos los casos graves que se presentan como raquitismo u osteomalacia.

La deficiencia de vitamina D puede contribuir a la pérdida ósea debido a la disminución de la absorción intestinal de calcio mediada por la vitamina D y el resultante hiperparatiroidismo secundario.

Los factores de variación de la vitamina D en el organismo incluyen la raza, la ingesta de vitamina D, la exposición al sol, la adiposidad, la edad y la actividad física siendo la exposición al sol uno de los más importantes ya que este es un mejor predictor de los valores séricos de $25(\text{OH})^{\text{D}}$ que la ingesta de vitamina D (17).

I.2.2. Causas

Existen múltiples causas que provocan deficiencia de vitamina D (Figura 7) pero la principal tanto para niños como para adultos es falta de la exposición a la luz solar natural ya que se estima que la síntesis cutánea nos proporciona entre el 80 y el 100% de nuestras necesidades en vitamina D. Sin embargo, dentro de esta causa, hay otros factores a tener en cuenta como la hora del día a la que te expones al sol, la estación, la altitud, la latitud, la pigmentación de la piel, el uso de protector solar, el entorno de trabajo, la vestimenta, la actividad física al aire libre y la edad (7,18).

En diferentes estudios se ha podido observar como la disponibilidad de UVB disminuyó conforme aumentaba la latitud y en todos los lugares se observó una diferencia dependiendo de la estación siendo mucho menor la disponibilidad durante los meses de invierno de vitamina D (que dependiendo del país este invierno es mayor o menor). De hecho, en un estudio se observó que la prevalencia de deficiencia de vitamina D en Europa fue de un 17,7% durante el invierno “prolongado” (de noviembre a marzo) mientras que en los meses verano prolongado (de abril a octubre) la prevalencia fue de 8,3% (19).

El uso de protector solar con factor de protección reduce la síntesis de vitamina D en la piel en más del 95% (20). También las personas con un tono de piel más oscuro requieren de una exposición más prolongada para producir la misma vitamina D que una persona con un tono de piel más claro esto se debe a que la melanina en la piel reduce la penetración de los rayos UVB (21). También se ha observado como la síntesis dérmica de vitamina D es menos eficiente en adultos mayores que en adultos más jóvenes.

Una posible causa de deficiencia de vitamina D sería también una dieta inadecuada en la cual no se incluyen prácticamente ningún alimento rico en vitamina D de manera natural ni tampoco se incluyen alimentos enriquecidos en esta vitamina.

Además de todas las causas que hemos mencionado, también existen otras y/o factores de riesgo como: La obesidad, la cual se ha visto que existe una relación inversa entre la $25(\text{OH})^{\text{D}}$ sérica y el IMC superior a 30 Kg/m^2 esto es debido a su secuestro de grasa corporal (22). Síndromes de malabsorción como enfermedad celiaca, síndrome de intestino corto, pancreatitis, enfermedad inflamatoria intestinal y los pacientes bariátricos que a menudo no pueden absorber correctamente la vitamina D. Algunos medicamentos antiepilepticos, y medicamentos para tratar el sida corren riesgo de tener deficiencia de vitamina D, ya que estos medicamentos mejoran en el catabolismo de $25(\text{OH})^{\text{D}}$ (18). Cuando existe una enfermedad o insuficiencia hepática grave dado que hay una disminución de la actividad de la 25-hidroxilasa. También a nivel renal cuando existe síndrome nefrótico ya que pierden $25(\text{OH})^{\text{D}}$ unida a la DBP en la orina. Con el envejecimiento y con una insuficiencia renal se produce también una disminución de la actividad de la 1α -hidroxilasa (7).

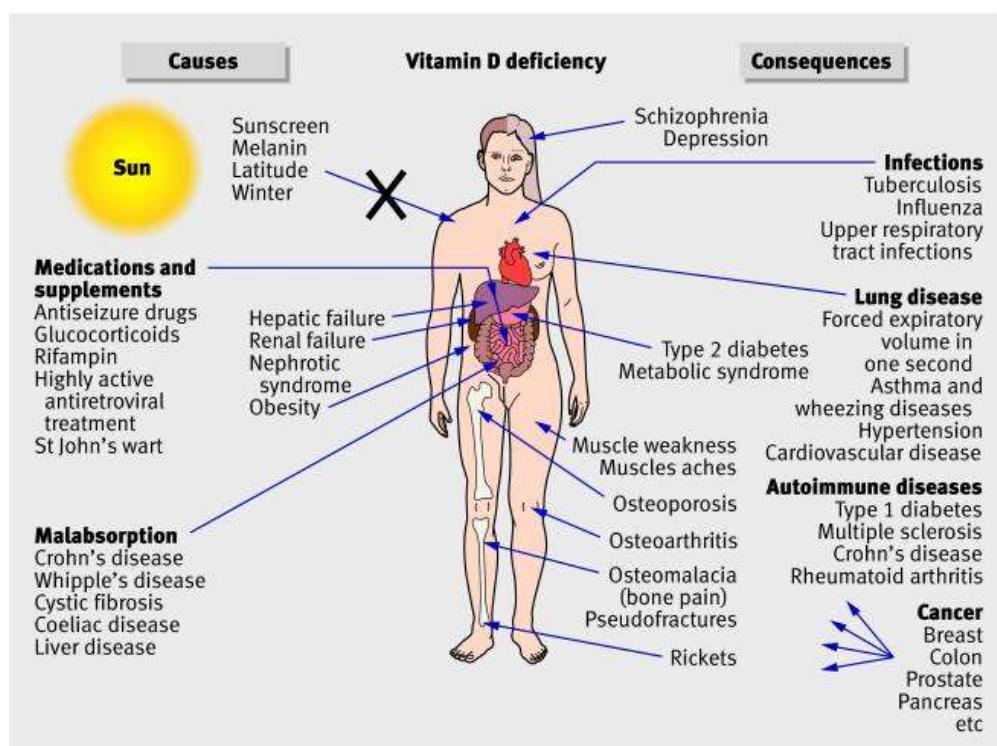


Figura 7: Causas y consecuencias de la deficiencia de vitamina D. Fuente: doi: [10.1136/bmj.39581.411424.80](https://doi.org/10.1136/bmj.39581.411424.80)

I.2.3. Síntomas

La deficiencia de vitamina D provoca diferentes anomalías (Figura 7) en el metabolismo del calcio, fósforo y los huesos porque como bien hemos visto en el apartado de metabolismo, está muy relacionada. La deficiencia de vitamina D provoca una disminución en la eficiencia de la absorción intestinal de calcio y fósforo lo que provoca un aumento de la PTH provocando una movilización del calcio esquelético y una pérdida de fósforo de los riñones para poder mantener los niveles séricos de calcio normales. Esto provoca una disminución de la densidad mineral ósea pudiendo causar osteopenia u osteoporosis además de aumentar el riesgo de caídas. La pérdida de fósforo provoca un nivel de fósforo bajo que da como resultado a una cantidad calcio-fosforo inadecuada provocando una desmineralización del esqueleto (osteomalacia) y da lugar a muchos dolores musculares y óseos además de deformidades. Se manifiesta con deformidades en las piernas y en la caja torácica.

Otros de los síntomas de la deficiencia de vitamina D sería la fatiga y la debilidad muscular que en los niños se observa en dificultad para caminar mientras que en las personas mayores se observa con movimientos de balanceo y se caen con facilidad, aumentando el riesgo de fractura (18).

Además de todos estos síntomas, la deficiencia de vitamina D está relacionada con múltiples enfermedades cardiovasculares, autoinmunes, infecciosas, canceres, esquizofrenia, etc. Sin embargo, más adelante, analizaremos detenidamente si se trata de una relación causal o simplemente está asociada.

I.2.4. Diagnóstico

Para poder determinar el nivel de vitamina D en el organismo se pueden utilizar diferentes métodos. Generalmente, utilizamos la medición total de $25(\text{OH})\text{D}$ es la mejor prueba para poder determinar si existe déficit o no en la vitamina D ya que es el metabolito más abundante y estable, además de tener una duración aproximada de 3 semanas en el organismo (9,23).

Existe mucha confusión y debate a día de hoy sobre los diferentes rangos en los cuales se clasifica la deficiencia de vitamina D ya que dependiendo del estudio o de los laboratorios se observan unos rangos u otros. Una de las muchas clasificaciones del estado de la vitamina D (Figura 8) observamos una concentración deficiente por debajo de 10 ng/ml, una concentración insuficiente entre 11-29 ng/ml y una concentración óptima con más de 30 ng/ml.

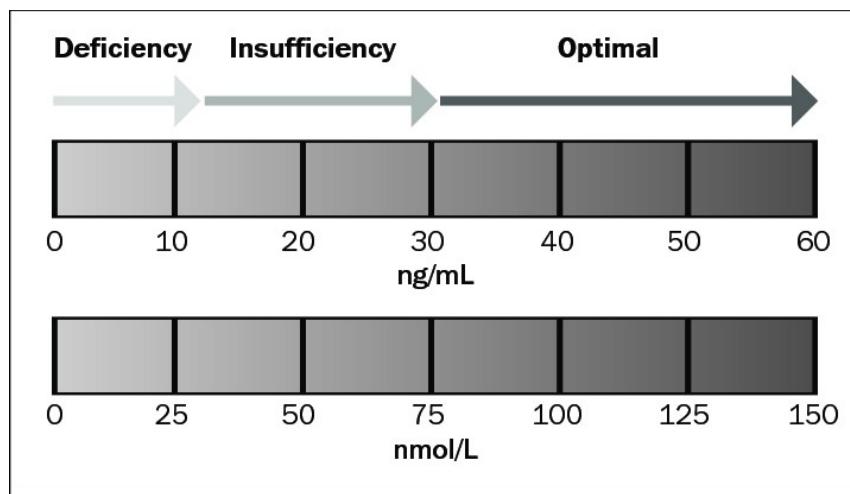


Figura 8: Clasificación del estado de la vitamina D según la concentración sérica. Fuente: DOI:[10.1080/09674845.2013.11669951](https://doi.org/10.1080/09674845.2013.11669951)

Por otro lado, según los Laboratorios Mayo Medical se establecen cuatro valores diferentes: (24) Se considera deficiencia severa cuando la concentración de 25(OH)D tiene valores por debajo de 10 ng/ml. Se trata de deficiencia leve o moderada cuando nos encontramos con valores de 25(OH)D entre 10-24 ng/ml. Un nivel óptimo de vitamina D es cuando la concentración de 25(OH)D está entre 25 y 80 ng/ml. Por último, se trata de toxicidad cuando supera la concentración de 80 ng/ml.

Por otro lado, también se han establecido dos puntos de corte diferentes para la normalidad de vitamina D, siendo por encima de 20 ng/ml para el Instituto de Medicina y siendo por encima de 30 ng/ml para la Fundación Internacional de Osteoporosis. Este último parámetro es apoyado por la Sociedad Endocrinóloga de EEUU y en por la Sociedad Española de Investigación ósea y del Metabolismo Mineral de España (25) ya que los diferentes investigadores han considerado que una definición funcional del estado óptimo de la vitamina D es el nivel de 25 (OH)D que suprime al máximo la secreción de la PTH porque el estímulo principal para la secreción de PTH es un nivel bajo de calcio. En diferentes exámenes transversales se ha demostrado que la meseta en la supresión de la PTH es cuando el nivel de 25(OH)D alcanza aproximadamente 30 ng/ml y por ello, este es valor de corte que se establece para determinar un valor óptimo de vitamina D.

La Sociedad Endocrinóloga de España en el año 2011 publicó los resultados de su panel de expertos de vitamina D donde se definía como deficiencia a aquellos valores por debajo de 20 ng/ml, insuficiencia a aquellos valores entre 21 y 29 ng/ml y suficiencia a aquellos por encima de 30 ng/ml.

Por lo tanto, aunque no se haya alcanzado un acuerdo universal sobre la definición de deficiencia de vitamina D, en general hay un acuerdo de que no deseamos tener individuos en las poblaciones con concentraciones circulantes menores a 30-25 ng/ml (26).

Para poder medir los niveles de 25 (OH)D existen diferentes métodos, sin embargo, el más común es el radio inmunoensayo. Se trata de una técnica en la que se combinan las propiedades de los radioisótopos con la especificidad del sistema inmunológico. Sin embargo, también se está empezando a utilizar la

cromatografía líquida y espectrometría de masas en tandem, que identifica las formas 25-hidroxiladas de la vitamina D₂ y D₃ (27).

Estas pruebas diagnósticas se recomiendan realizar cuando existen síntomas clínicos de raquitismo en niños u osteomalacia en adultos. Es decir, cuando existe dolor óseo, mialgias, debilidad generalizada, niveles elevados de fosfatasa alcalina o PTH o niveles bajos de calcio o fósforo (18).

1.1.5. Tratamiento

Para el tratamiento de una deficiencia de vitamina D se pueden utilizar tanto suplementos de vitamina D₂ como de vitamina D₃. La eficacia variable entre estos dos suplementos puede estar relacionado con las diferencias que tienen respecto a la vida media sérica siendo algo relevante para la dosis y la frecuencia del seguimiento (24). Una dosis única de 50.000 UI de D₂ o D₃ produce un aumento similar en las concentraciones de 25(OH)D pero la vida media de la D₃ es más larga sugiriendo una dosis menos frecuente en el tiempo frente a la D₂ (24). Ambos suplementos se pueden consumir en ayunas o en alguna comida (28).

Tanto para prevenir como para corregir una deficiencia de vitamina D se pueden utilizar diferentes estrategias. En primer lugar, tenemos una estrategia de dosis de carga que consta de 50.000 UI de vitamina D por vía oral una vez por semana durante 2-3 meses o 3 veces por semana durante un mes y equivale a una dosis diaria de 6600 UI. Este tipo de estrategia se suele utilizar en casos de deficiencia grave. Para el tratamiento de una deficiencia leve-moderada puede ser eficaz un intervalo más corto de tiempo o una dosis más baja. Independientemente del tratamiento inicial con vitamina D y suponiendo que no hay cambios ni en la dieta ni en el estilo de vida se necesitará una dosis de mantenimiento y/o prevención de 800 a 2000 UI o más para evitar una posible deficiencia recurrente. Una dosis de 2000 UI cumple con las pautas actuales de límite superior seguro y está por debajo de los límites superiores (24).

También se puede tratar la deficiencia de vitamina D utilizando los metabolitos como el calcidiol, especialmente en personas que tienen una función hepática o renal anormal, ahorrándose de esta manera la hidroxilación (6).

En el caso del tratamiento, hay una especial mención para aquellas personas que presentan una malabsorción o personas que requieren de alimentación enteral o parenteral por vía sonda. En el caso de la nutrición enteral o parenteral será similar a lo mencionado anteriormente siempre y cuando no exista una malabsorción. Sin embargo, hay que evitar las capsulas de ergocalciferol que contienen D₂ en aceite y pueden obstruir la sonda. Las capsulas de colecalciferol contienen la vitamina D₃ en forma de polvo por lo que pueden utilizarse sin obstruir la sonda de alimentación. Los pacientes que presenten malabsorción suelen tener dosis más elevadas de suplementación pudiendo necesitar unas dosis de mantenimiento de 50.000 UI desde una vez a la semana hasta incluso una vez al día. Si no responden adecuadamente al tratamiento oral, se ha visto que una exposición al sol podría ser de gran ayuda (24).

I.2.6. Prevalencia mundial y en España

Tal y como hemos visto en el apartado de diagnóstico, vamos a definir una insuficiencia en vitamina D cuando nos encontramos por debajo del rango 25-30 ng/ml de 25(OH)D en sangre.

Tras la realización de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición se pudo ver que el 24% de la población de Estados Unidos tenía insuficiencia de vitamina D y en Canadá se observó que un 36,8% de la población presentaban esta deficiencia (26).

En Europa la prevalencia de deficiencia de vitamina D fue del 40,4% (26,29). Estos datos se obtuvieron gracias a la recopilación de 14 encuestas a nivel nacional como parte del proyecto de vitamina D ODIN financiado por la Comisión Europea. Sin embargo, hay muchos países europeos (Albania, Bulgaria, Letonia, Macedonia, Moldavia, Montenegro, Eslovaquia...) que no están incluidos debido a que no tienen suficientes datos sobre la vitamina D y mucho menos, datos de encuestas que podrían estandarizarse.

Los niveles de 25(OH)D inferiores a 12 ng/ml en más del 20% de la población son comunes en India, Túnez, Pakistán y Afganistán. De hecho, se estima que 490 millones de personas tienen deficiencia de vitamina D en la India (26).

Los porcentajes de prevalencia varían según la edad y también según el grupo étnico en las diferentes regiones. De hecho, se ha observado como aquellas personas de piel negra tienen una prevalencia más alta en deficiencia de vitamina D. Por ejemplo, en Canadá observamos cómo un 6% de los canadienses blancos presentan deficiencia de vitamina D mientras que los canadienses negros presentan una prevalencia del 20% (30).

En España, la insuficiencia de vitamina D ya se puede observar en niños o jóvenes y persiste en adultos, mujeres menopáusicas y en ancianos, siendo mayor la prevalencia en aquellos que viven en residencias frente a los que viven en sus casas. Esta elevada prevalencia ocurre por una inadecuada exposición al sol. En el caso de los ancianos en verano vemos como la prevalencia aumenta, esto se debe a las temperaturas tan elevadas que se alcanzan en el sur de España provocando que no salgan de casa y por tanto, minimizando su exposición al sol.

En este estudio se puede observar como existe una clara insuficiencia de vitamina D en la población española en todas las edades estudiadas y en ambos sexos. Sin embargo, la prevalencia de deficiencia es mucho mayor en pacientes con factores de riesgo para presentar niveles séricos bajos de vitamina D (25). En otro estudio se observó a nivel infantil una deficiencia moderada en el 51% de los niños y una deficiencia severa en un 8% de los niños que participaban en el estudio (31).

Para finalizar hubo un estudio en el que se analizó los niveles de vitamina D en la zona mediterránea, más concretamente en la zona de Cataluña. En este estudio poblacional se observó como más del 75% de la población tiene niveles subóptimos de vitamina D a pesar de vivir en una zona donde hay suficiente exposición solar (32).

II. OBJETIVOS

Objetivo general:

Profundizar en el conocimiento de las causas, impacto en la salud, prevención y tratamiento de la deficiencia de vitamina D en niños y adultos.

Objetivos específicos:

- 1- Conocer las causas, síntomas y diagnóstico de una deficiencia/insuficiencia de vitamina D en el ser humano.
- 2- Profundizar en el metabolismo de la vitamina D y su relevancia fisiológica para el mantenimiento de un estado saludable.
- 3- Analizar los principales desordenes fisiológicos y patologías asociadas a una deficiencia de vitamina D en el ser humano.
- 4- Actualizar el conocimiento sobre las principales medidas de prevención y tratamiento de la avitamínosis D.
- 5- Valorar los beneficios de la suplementación de vitamina D en diferentes grupos poblacionales.
- 6- Analizar el riesgo asociado a una intoxicación de vitamina D.

III. METODOLOGÍA

Durante la realización de este trabajo, se ha llevado a cabo una búsqueda exhaustiva en bases de datos científicas, concretamente en PubMed y en ScienceDirect. Por otro lado, también hemos utilizado el propio buscador de Google academic además de la consulta de revistas científicas y la consulta de libros específicos, que en este caso ha sido El Tratado de Nutrición, Tomo 1.

Para la búsqueda de bibliográfica se han utilizado frases como “Vitamin D Deficiency”, “Vitamin D Metabolism”. Además de estas frases, utilizaba combinaciones de palabras utilizando los operadores booleanos, concretamente el término AND para poder obtener algo más concreto, como por ejemplo “Vitamin D Deficiency and Cancer”, “Vitamin D Deficiency and Rickets”, etc.

Durante la investigación, he podido observar la cantidad enorme de artículos científicos existentes por lo que en algunos casos, he tenido que acotar a los últimos 5-10 años de publicación del artículo, para que de esta manera fuera mucho más reciente.

Además, en el apartado en el que se relaciona la deficiencia de vitamina D con diferentes enfermedades, durante la búsqueda bibliográfica, he intentado darle más importancia a artículos científicos que fueran meta-análisis ya que, en este tipo de artículos se analizan múltiples estudios independientes sobre un tema concreto y se llega a una conclusión.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

IV.1. Efectos de la deficiencia de vitamina D en la salud del ser humano

IV.1.1. Raquitismo

Definimos el raquitismo como un trastorno de la mineralización y osificación del hueso cuando se encuentra en un proceso de crecimiento, por tanto, se trata de una enfermedad exclusiva de niños y adolescentes antes de que alcancen la madurez esquelética (33). Se caracteriza por tener los huesos blandos y deformes con una clara deformación de la parte inferior del cuerpo presentando una forma arqueada (Figura 9).



Figura 9: Tres niños con raquitismo. Fuente DOI: 10.1530/EC-18-0432

El raquitismo puede provenir por causas calcipénicas y fosfopénicas. Las causas calcipénicas por las que se padece raquitismo suele ser por anomalías de la vitamina D y deficiencia de calcio. La anomalía de la vitamina D más típica es su deficiencia generalmente por falta a la exposición solar, aunque también podría ser por un consumo insuficiente en la dieta o por problemas de malabsorción. Las causas fosfopénicas generalmente se dan por trastornos hereditarios o adquiridos de la pérdida de fosfato tubular renal, de hecho, la hipofosfatemia ligada al cromosoma X es la causa más frecuente de raquitismo hipofosfátemico siendo responsable del 80% de los casos. Sin embargo, ambas formas de raquitismo se asocian con niveles de bajos de fosfato sérico (34).

El raquitismo hipocalcémico tiene tres etapas descritas inicialmente por Fraser (Figura 10). En la primera etapa, cuando se desarrolla una deficiencia de vitamina D la absorción intestinal del calcio disminuye provocando hipocalcemia que puede ser silenciosa o manifestar algunos signos. En respuesta, se desarrolla un hiperparatiroidismo de segundo grado, que moviliza el calcio y el fosfato de los huesos y se aumenta la reabsorción renal del calcio y la excreción del fosfato. Estas adaptaciones nos llevan a

la segunda etapa en la cual, se produce una normalización del calcio circulante. La hormona PTH y la fosfatasa alcalina están más elevadas y hay hipofosfatemia. Con el empeoramiento de la deficiencia de vitamina D, llegamos a la tercera etapa en la cual se produce una disminución de la absorción intestinal del calcio, vuelve la hipocalcemia y se produce un empeoramiento del hiperparatiroidismo de segundo grado (35).

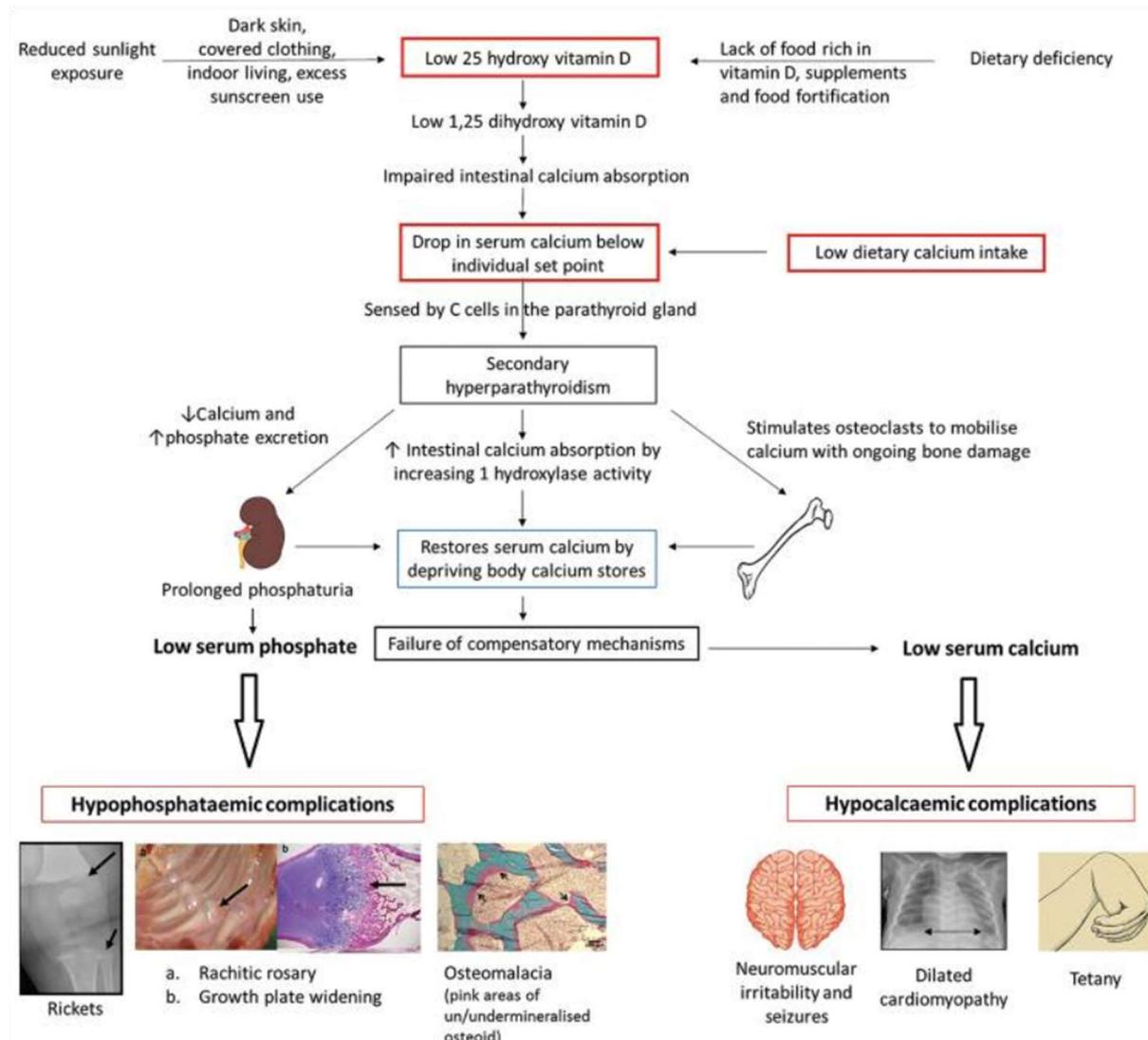


Figura 10: Fases del raquitismo. Fuente: DOI: 10.1007/s00467-021-05328-w

La presentación clínica depende de la edad y de la duración de la enfermedad, pero las características más comunes son unas muñecas y tobillos engrosados, retraso en el crecimiento, dolor óseo, debilidad muscular, retraso en la edad en la que se ponen de pie o caminan y piernas arqueadas. El raquitismo grave en la infancia puede llevar a un retraso en el cierre de las fontanelas y de las protuberancias frontales y craneotabes. Además, los bebés pequeños pueden presentar irritabilidad, mala alimentación y en ocasiones, apnea y estridor. Una de las manifestaciones iniciales del raquitismo son las

convulsiones hipocalcémicas en el primer año de vida. En los niños podemos encontrar otros signos como desarrollo de los dientes anormal y fracturas (33).

Para poder diagnosticar raquitismo es necesaria la realización de una radiografía de los huesos largos de las rodillas y de las muñecas. En la radiografía se observará el desgaste metafisario y el ensanchamiento de las placas (Figura 11).



Figura 11: Raquitismo por deficiencia de vitamina D en un niño de 1 año y 9 meses con 25D 17,9 ng/ml (deficiencia leve) y PTH elevada de 510 pg/ml. En la figura a observamos la muñeca y en la b las rodillas. Las opacidades débiles son indicativas de mineralización parcial del cartílago hipertrófico raquítico. Fuente: DOI: 10.1007/s00247-012-2536-6

Desde el punto de vista bioquímico se puede observar hipofosfatemia y un nivel elevado de fosfatasa alcalina. Además, las concentraciones de 25(OH)D son por debajo de 5ng/ml aunque se han observado casos en los cuales no existe una concentración tan baja de 25(OH)D porque el raquitismo está provocado por una deficiencia de calcio (27). También se tienen en cuenta otros parámetros bioquímicos en suero como creatinina, bicarbonato, alanina transaminasa, aspartato transaminasa, hormona paratiroidea, factor de crecimiento de fibroblastos (33).

Para poder prevenir el raquitismo se recomienda garantizar un adecuado aporte de vitamina D en mujeres embarazadas y en sus bebés. Además, también es importante una exposición a la luz solar de forma segura para garantizar unos adecuados niveles de vitamina D (36).

El tratamiento del raquitismo calcipénico puede ser de diferentes maneras: la más utilizada tradicionalmente ha sido la dosis diaria oral de vitamina D₂ O D₃ en una dosis mínima de 2000 UI (50 µg) junto con 500 mg de calcio al día, ya sea como ingesta dietética o como suplemento durante al menos 3 meses y después la duración del tratamiento se adaptará de manera individual dependiendo de cada individuo. El uso del calcio en el tratamiento permite una adecuada remineralización del esqueleto y previene una hipocalcemia sintomática. El uso de estos dos componentes es debido a que aquellos que presentan raquitismo en su infancia o adolescencia suelen tener una dieta con falta de estos nutrientes.

El tratamiento también puede constar de una inyección intramuscular de vitamina D con una dosis de 50.000 UI a partir de los 3 meses de edad hasta una dosis de 300.000 UI después de los 12 años de edad (37).

Sin embargo, el tratamiento de raquitismo fosfopénico es diferente y se suele tratar con fosfato. Si se trata de un problema ligado al cromosoma X se debe tratar con Burosunab (fármaco) o con dosis de sales de fosfato combinadas con vitamina D. Con el tratamiento convencional las dosis de fosfato son de 20 a 60 mg/Kg/día administrada al menos cuatro veces al día y estas dosis deben ajustarse dependiendo de las respuestas. Este tratamiento debe de ir acompañado de vitamina D activa y de esta manera se previene un posible hiperparatiroidismo secundario. El Burosunab solo se puede utilizar como tratamiento siempre y cuando el paciente supere los 12 meses y si se trata del tratamiento de jóvenes adolescentes sexualmente activas, solo pueden recibir este tratamiento si utilizan un método anticonceptivo adecuado, La dosis recomendada de Burosunab en niños es de 0,8 mg/Kg de peso corporal y debe administrarse en intervalos de dos semanas en forma de inyección subcutánea (37).

IV.1.2. Osteomalacia

La osteomalacia literalmente significa “hueso blando” y se da cuando hay una mineralización deficiente del hueso que puede manifestarse en varios tipos, que se diferencian entre si dependiendo de la relación entre el espesor de la matriz ósea no mineralizada con la superficie del osteoide y la tasa de aposición mineral. Se trata de la incapacidad del osteoide orgánico formado por osteoblastos para mineralizarse con calcio y fosforo. La osteomalacia se puede presentar a cualquier edad ya que se produce cuando hay un fallo en la mineralización del osteoide (38).

Existen diferentes mecanismos patogénicos para el desarrollo de la osteomalacia: deficiencia de vitamina D, raquitismo por deficiencia de calcio, depleción de fosfato causado por una enfermedad primaria o aumento de secreción de factor de crecimiento, fibroblastos o fosfatinas e inhibición de la mineralización causada por los efectos tóxicos de fármacos. La osteomalacia relacionada con el déficit de vitamina D evoluciona en tres etapas diferentes. En la primera etapa se observan unos niveles séricos normales de calcio, fosfato y una elevación de fosfatasa alcalina, PTH y 1,25(OH)2D. En la segunda etapa los niveles de calcio y fosfato suelen disminuir y los valores séricos de fosfatasa alcalina y PTH aumentan más respecto al primer nivel, mientras que los niveles de 1,25(OH)2D se mantienen. Para finalizar, en la etapa final hay una clara hipocalcemia e hipofosfatemia (39).

La osteomalacia, sin embargo, también puede ser hereditaria, se trata de la osteomalacia hipofosfatémica dominante ligado al cromosoma X, al igual que hemos visto en el apartado anterior de raquitismo.

Las diferentes causas de osteomalacia por deficiencia de vitamina D las hemos comentado en la introducción, pero se clasifican en extrínsecas e intrínsecas. Las causas extrínsecas son aquellas que son ajenas al individuo. Algunas causas serían la ingesta inadecuada de vitamina D en la dieta, el uso de protectores solares con un factor de protección alto, el tipo de ropa que se lleva dependiendo de la cultura y la pigmentación de la piel. Las causas intrínsecas, sin embargo, son específicas del individuo, en este

caso podemos encontrar la disminución de producción cutánea de vitamina D debido al envejecimiento y una malabsorción de la vitamina D provocada por diferentes patologías como la enteropatía por gluten, gastrectomía, colangitis biliar primaria, etc. (39).

Algunos síntomas de la osteomalacia son dolor óseo, debilidad de algunos músculos e inestabilidad andando y/o de pie y un patrón de fractura característico que se denomina pseudofractura de Looser que involucra cuello femoral, pelvis, cara externa de la escápula y los metatarsiano y es casi siempre, diagnóstico de osteomalacia (Figura 12). Desde un punto de vista mecánico, el hueso incompletamente mineralizado es más débil pero más flexible provocando la curvatura de los huesos largos en extremidades inferiores (38).



Figura 12: Localizaciones de pseudofracturas de Looser en el fémur, donde la flecha señala.
Fuente: DOI: 10.5001/omj.2010.38.

Cuando hay una anomalía grave en el metabolismo mineral como podría ser una hipofosfatemia inducida por tumores se pueden producir deformaciones esqueléticas, observándose una deformidad en la caja torácica y un aumento de la curvatura de la columna asociado con una disminución de la altura.

En una osteomalacia no se forman cristales de hidroxiapatita y la matriz esquelética no puede mineralizarse. Los osteoclastos son incapaces de reabsorber la matriz no mineralizada que se sigue produciendo y acumulando. La mayor cantidad de osteoide es el sello distintivo de todas las osteomalacias provocando un ablandamiento del tejido óseo (Figura 13) (38).

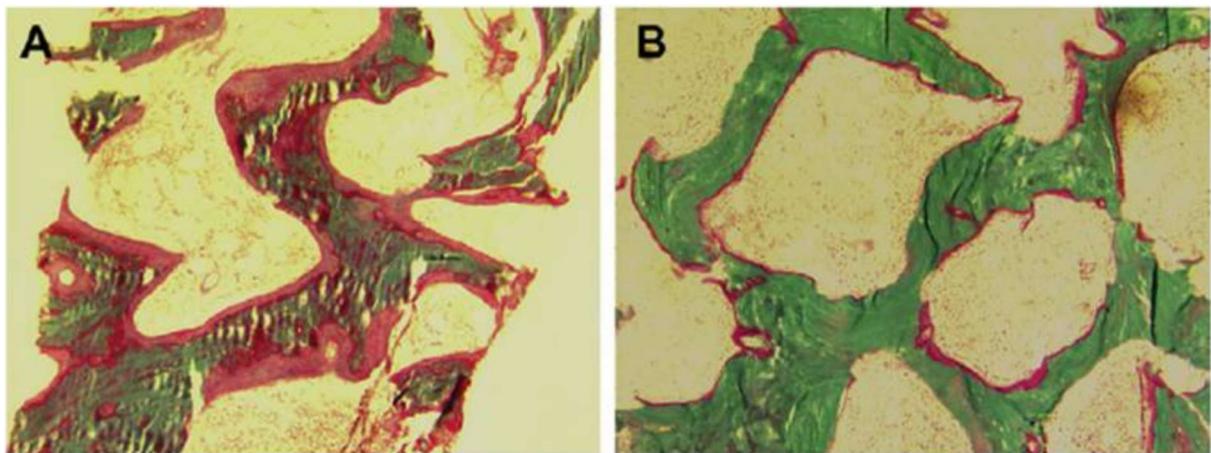


Figura 13: En la imagen A podemos observar una mayor cantidad de osteoide (en rojo) depositada sobre el hueso pobremente mineralizado (verde). En la imagen B se observa la mejora tras un tratamiento de la deficiencia en vitamina D que había provocado esta osteomalacia.

Fuente: DOI 10.3390/ijms232314896

La exploración por absorciometría ósea con rayos X de energía dual muestra una disminución de la densidad mineral ósea. Sin embargo, para hacer un adecuado diagnóstico hay que diferenciarlo correctamente de otras patologías que comparten una posible disminución de densidad mineral ósea como podría ser una osteoporosis. Al tratarse la osteomalacia de una afección metabólica, la gammagrafía ósea puede ayudar a revelar diferentes alteraciones óseas (38).

Pasando al punto de vista bioquímico el de fosfatasa alcalina es un valor clave para poder determinar la gravedad de la enfermedad y controlar el efecto del tratamiento. La fosfatasa alcalina tiene mucha importancia debido a su efecto en el hueso de precipitación del fosfato cálcico en estos. Los niveles de fosfatasa alcalina nos mostrarán el aumento de actividad osteoblástica que se produce en la osteomalacia que además podremos observar en el examen histológico. Sin embargo, los niveles de fosfatasa pueden estar en rangos normales en los primeros estadios de la enfermedad. También hay que analizar el calcio, fosfato, PTH y 25(OH)D en los valores bioquímicos. Los niveles de calcio y de fosfato suelen encontrarse en niveles bajos, al igual que el calcidiol (38).

La prevalencia de osteomalacia es muy difícil de determinar por diferentes causas. En primer lugar, por una falta de documentación histológica, en segundo lugar, por un diagnóstico incorrecto de osteoporosis y para finalizar, por una falta de conciencia por parte del personal sanitario (39).

El tratamiento depende de la etiología de la osteomalacia. Cuando la deficiencia de vitamina D es la causa de la osteomalacia, una suplementación de esta corregirá todas las anomalías. Las dosis orales diarias de vitamina D se encuentran en un rango de 800-1200 UI, aunque existen otros métodos de dosis semanales. Este tratamiento debe ser acompañado de suplementos adecuados de calcio que se debe consumir con las comidas para facilitar la disolución del suplemento (39).

Cuando la etiología es una enfermedad congénita o adquirida en las que faltan enzimas 25-hidroxilasas o 1alfa-hidroxilasas el tratamiento concreto es un metabolito específico de la vitamina D. Para finalizar, encontramos el tratamiento para una osteomalacia hipofosfatémica hereditaria. Este tratamiento consiste

en la administración de sales de fosfato junto a calcitriol para evitar de esta manera un hiperparatiroidismo secundario tal y como hemos visto en el caso del raquitismo (38).

IV.1.3. Densidad ósea, fracturas y caídas

La vitamina D se ha asociado con múltiples beneficios esqueléticos. De hecho, existe evidencia de una asociación positiva entre la densidad ósea y las concentraciones séricas de 25(OH)D en adolescentes. Un aporte adecuado de vitamina D se relaciona con la prevención de fracturas y caídas. Dado que las caídas es un factor que contribuye fuertemente a padecer fracturas, la reducción de las fracturas puede deberse a una reducción de las propias caídas. De hecho, se ha observado evidencia clara de que con una dosis mínima de vitamina D de 800 UI/d se reduce el riesgo de caídas y fracturas en adultos mayores (27). El uso de vitamina D como suplemento para tratar enfermedades óseas se observó por primera vez en los años 1920 cuando niños con raquitismo recibieron una suplementación de vitamina D además de una exposición suficiente al sol (40). En un estudio se analizó la eficacia de la suplementación de la vitamina D en niños para la mejora de la densidad ósea y la conclusión fue que en caso de niños con deficiencia de vitamina D, la suplementación de vitamina D ayudó a mejorar la densidad ósea corporal y más concretamente de la zona lumbar. Esto sin embargo, no se apreció en caso de niños sin la deficiencia (41).

En otro estudio se pudo observar como la suplementación de vitamina D en mujeres posmenopáusicas ayudó a prevenir la pérdida ósea y con la suplementación de calcio de manera simultánea se observó cómo se redujo el riesgo de fracturas (42).

En diferentes estudios podemos observar como una dosis más alta de vitamina D, debería reducir las fracturas en al menos un 20% en personas de 65 años o más. Esto es porque se muestra una tendencia positiva entre las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D , la densidad ósea y la fuerza de las extremidades inferiores (43).

También se evaluó el impacto de la suplementación de vitamina D sobre la tasa de caídas y el equilibrio en mujeres menopáusicas y se llegó a la conclusión de que la suplementación de vitamina D durante 9 meses tuvo como resultado una menor incidencia en caídas y una mejora en la postura de las mujeres (44). Sin embargo, también hemos podido observar estudios en los que no se logró demostrar como la suplementación de vitamina D ayuda a prevenir las caídas y las fracturas (45,46).

En general y cómo podemos observar, la evidencia actual es contradictoria y a pesar de que encontramos muchos estudios donde se sugieren que unos adecuados aportes de vitamina D pueden ser útiles para reducir la tasa de caídas y fracturas, sobre todo en personas mayores también hay otros estudios donde se muestra una ausencia de esta reducción.

IV.1.4. Enfermedad cardiovascular

Se entiende como enfermedad cardiovascular (ECV) a un conjunto de desórdenes del corazón y de los vasos sanguíneos que se manifiestan como infartos y accidentes cardiovasculares. Se pueden distinguir

diferentes tipos de ECV: cardiopatía coronaria, insuficiencia cardiaca, arritmias, enfermedades de las válvulas cardiacas, arteriopatía periférica, hipertensión, accidente cardiovascular y cardiopatía congénita.

Las enfermedades cardiovasculares requieren de mucha atención ya que son la causa más común de muerte a nivel mundial estimando que en 2016 murieron 17,9 millones de personas a causa de una, representando un 31% de las muertes mundiales (47).

Como hemos visto anteriormente la vitamina D tiene diversas funciones esqueléticas y extra esqueléticas. La vitamina D desempeña un papel muy importante en la salud cardiovascular y es que la vitamina D actúa en el sistema renina-angiotensina y en la homeostasis del calcio. Además, también influye en la proliferación de células lisas vasculares y en la inflamación.

Presión arterial alta

Se ha demostrado que la vitamina D inhibe el sistema renina-angiotensina-aldosterona favoreciendo así la protección de los vasos sanguíneos y teniendo un efecto protector cardiovascular (6). De hecho, unos valores de la actividad de la renina plasmática altos se asocian con una mayor incidencia de infarto de miocardio, peor pronóstico de insuficiencia cardiaca y aumento de la mortalidad por causa cardiovascular.

Por otro lado, la homeostasis del calcio también nos protege de enfermedades cardiovasculares ya que los desórdenes del metabolismo del calcio están relacionados con el desarrollo de hipertensión arterial. (48). Existe diferentes teorías sobre la relación entre el calcio y la hipertensión. La primera de ellas es que la vitamina D está vinculada con la regulación de la entrada de calcio en las células del músculo liso de los vasos sanguíneos haciendo que existan unas concentraciones intracelulares de calcio y provocando una disminución de secreción de renina.

Además, se ha demostrado que los niveles bajos de vitamina D provocan un aumento del estrés oxidativo, una disfunción endotelial y una disminución de prostaglandinas tal y como vemos en la figura 14. Todo esto, favorece un aumento de la presión arterial y, por tanto, un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares.

En varios meta-análisis se analizó la relación entre déficit de vitamina D y la presión arterial, en uno de ellos se pudo observar como la suplementación de vitamina D tenía un impacto en la presión arterial disminuyéndola (49). Por otro lado, en otro meta-análisis se pudo observar que la vitamina D tenía efecto en la presión arterial pero que no era suficientemente significativo aunque en el caso de pacientes con enfermedad cardiometabólica sí que hubo una reducción significativa de la presión arterial con la suplementación de vitamina D (50).

En otro estudio también se evaluó si unos mejores niveles de 25(OH)D se asociaban con la presión arterial y se pudo ver como no se asoció de manera significativa (51). También encontramos otro estudio más donde se observó que la vitamina D no tuvo ningún efecto significativo en la presión arterial (52).

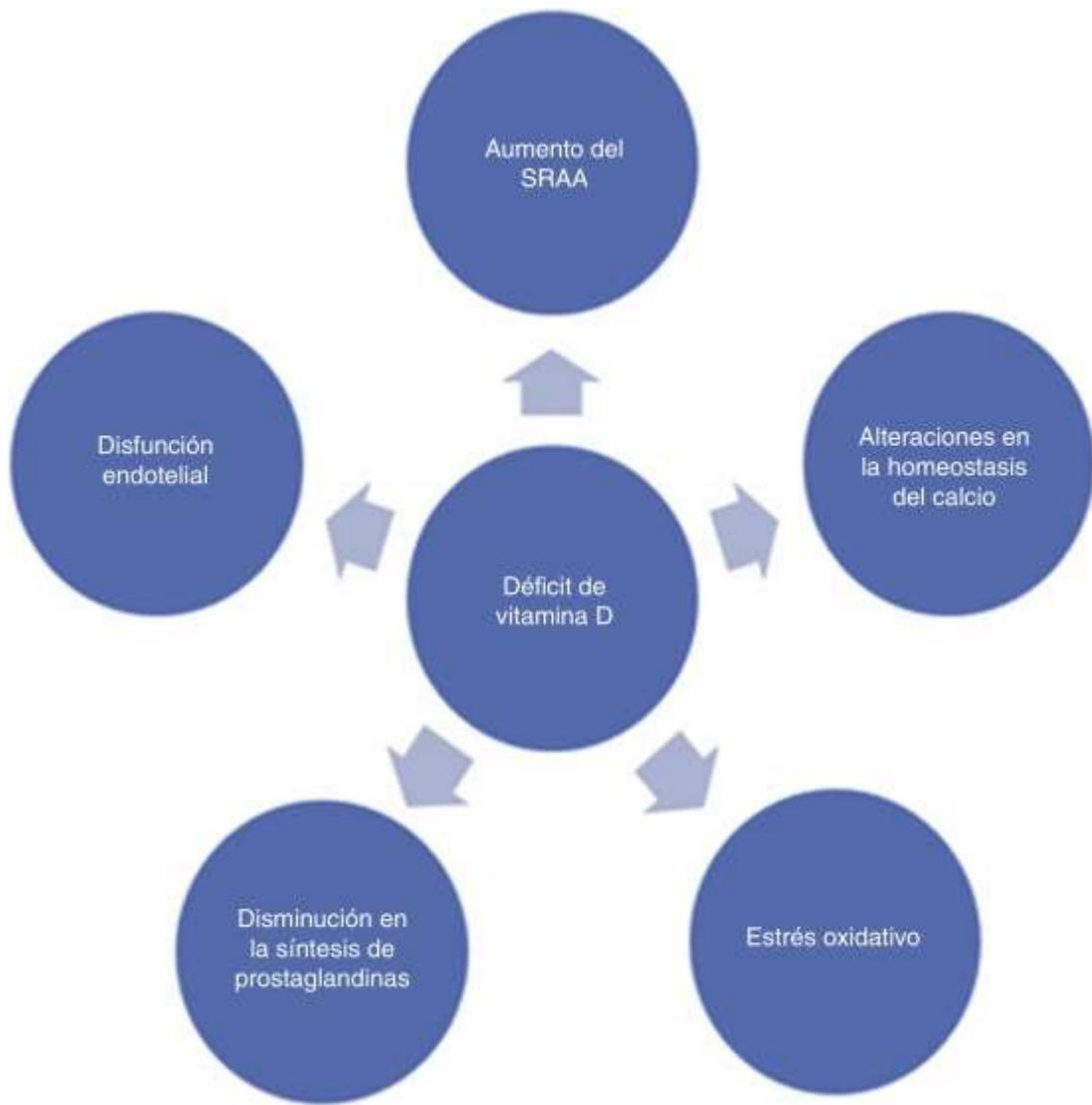


Figura 14: Los diferentes mecanismos fisiopatológicos del aumento de la presión arterial cuando existe un déficit de vitamina D. Fuente: <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2015.06.005>

Para finalizar, en otro meta análisis de 3 cohortes se asoció una concentración más baja de 25(OH)D con hipertensión y en otro meta análisis de 10 ensayos, sin embargo, una suplementación de vitamina D no ayudó a reducir de manera significativa la presión arterial (53).

Por lo que podemos ver, a pesar de que existen estudios observacionales donde se observa una clara relación entre el nivel de vitamina D y la presión arterial, los estudios de intervención no muestran evidencia clara sobre la suplementación de vitamina D y la disminución de la presión arterial.

Insuficiencia cardiaca

Cada vez más aumenta la prevalencia en insuficiencia cardiaca y el aumento de la deficiencia en vitamina D hace que la probabilidad de que existan las dos en el mismo individuo sean muy elevadas, sin embargo, ahora veremos si existe relación entre estas dos.

En primer lugar encontramos un estudio en el cual se evalúa la asociación entre vitamina D y la insuficiencia cardiaca y observó cómo tanto los niveles bajos de 25(OH)D como niveles bajos de calcitriol, son ambas características típicas de personas que padecen insuficiencia cardiaca por lo que podría tratarse de un factor que contribuya al padecimiento de esta patogénesis (54). Sin embargo, a pesar del estudio observacional ya comentado, no existe ningún ensayo clínico donde se pueda ver la existencia de un factor causalidad.

Desde el punto de vista suplementación, en un estudio se analizó los efectos de la suplementación de vitamina D en personas mayores que padecían insuficiencia cardiaca y como resultado se pudo ver como no mejoró ni la calidad de vida, ni la capacidad funcional de dichas personas (55).

Por tanto, no podemos concluir que exista un proceso causa-efecto entre vitamina D e insuficiencia cardiaca. También observamos que la suplementación con vitamina D no tiene ningún efecto beneficioso en estos casos.

Enfermedades cardiovasculares

También, se ha podido observar como existe evidencia de la presencia de VDR y de 1α -hidroxilasa en el corazón y en los vasos sanguíneos por lo que se ha sugerido que la vitamina D tiene una participación directa en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (56).

En múltiples estudios e investigaciones se ha observado como una hipovitaminosis de vitamina D puede llegar a influir en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. De hecho, se ha han observado niveles bajos de 25(OH)D en enfermedades cerebrovasculares, insuficiencia cardiaca y enfermedades coronarias. Además, de esto, unos niveles bajos de vitamina D se ha relacionado con tasas más alta de síndrome metabólico, hipertensión, diabetes, infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica y enfermedad cardiovascular (57).

En diferentes estudios observaciones, aunque no se pueda demostrar que la falta de vitamina D cause enfermedades cardiovasculares, se ha podido observar como las concentraciones bajas de 25(OH)D se asocian con marcadores séricos de inflamación que son indicadores de riesgo cardiaco.

En un estudio meta análisis se analizaron diferentes estudios de cohortes observacionales y longitudinales y se observó cómo en cinco (de nueve) una concentración más baja de 25(OH)D se asoció a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. En este mismo meta-análisis se analizaron varios ensayos donde se sacó la conclusión de que la suplementación de vitamina D no tuvo ningún efecto significativo en el resultado de problemas cardiovasculares (53).

En conclusión, a pesar de que se ha podido observar una asociación entre la deficiencia de vitamina D y una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares, todavía no se conoce exactamente el mecanismo de la vitamina D en las ECV y su relevancia. Además, la ingesta de suplementos de vitamina D tampoco ha mostrado ningún beneficio en términos de reducción de riesgos (47).

IV.1.5. Diabetes mellitus

La diabetes mellitus se trata de un conjunto de enfermedades caracterizadas por una hiperglucemia como consecuencia de una falta de producción insulina o por una resistencia a la insulina. Se trata de un problema de salud global con una prevalencia mundial del 10,5% de la población adulta superando los 500 millones de personas que padecen diabetes (58).

La vitamina D tiene funciones extra esqueléticas y parece desempeñar un papel regulador en la secreción de insulina, la supervivencia de las células beta y el flujo de calcio dentro de estas células. Esto es porque la VDR se expresa en los islotes pancreáticos

Diabetes tipo 2

La resistencia a la insulina está presente en la mayoría de los pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2. La sensibilidad a la insulina está determinada por la capacidad del músculo y del tejido adiposo para responder a la utilización de glucosa inducida por la insulina. En varios estudios se ha podido observar como la vitamina D afecta al proceso de utilización de glucosa.

La vitamina D puede modular la acción de la insulina y mejorar la respuesta mediante una estimulación directa al gen receptor de insulina. Además, la vitamina D también tiene una función reguladora del calcio por lo que esta regulación puede promover la desfosforilación del transportador de glucosa 4 (GLUT-4) lo que lleva a una disminución del transporte de glucosa estimulada por la insulina (59).

En la diabetes tipo 2 también se produce una pérdida de células β y la vitamina D parece desempeñar un papel importante en el mantenimiento de células β pancreáticas, aunque el mecanismo todavía no esté claro.

La inflamación se trata de otro factor implicado en la patogénesis de la diabetes tipo 2 y se ha visto que la vitamina D podría disminuir directa o indirectamente los efectos de la inflamación sistémica ya que la vitamina D desactiva las citoquinas inflamatorias y promueve la expresión de calbindina, proteína fijadora del calcio que protege contra la apoptosis.

En un meta-análisis realizado se pudo observar como en diferentes estudios de cohortes observacionales existía una asociación entre el nivel de vitamina D y el riesgo de padecer diabetes tipo 2. En este mismo meta-análisis se analizó el efecto de la suplementación de la vitamina D en la diabetes tipo 2 y se observó cómo no existía ningún efecto ni sobre la glucemia ni sobre la propia diabetes tipos 2 (53).

Para finalizar, tras múltiples estudios realizados, todavía se necesita más investigación sobre el papel de la vitamina D en la prevención de diabetes tipo 2 y se debe ofrecer únicamente vitamina D cuando existe una deficiencia clara de esta.

Diabetes tipo 1

La diabetes tipo 1 se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células beta de los islotes pancreáticos conduciendo a una deficiencia absoluta de insulina. La vitamina D es un inmunomodulador que puede actuar tanto para inmunidad innata como para la inmunidad adaptativa. $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}_3$ regula las células dendríticas mieloides, las células presentadoras de antígenos más eficaces, suprimiendo una

mayor activación de los linfocitos T. Dado que este compuesto inhibe la maduración y presentación de antígenos y aumenta la apoptosis de células dendríticas maduras, se considera que tiene propiedades inmunosupresoras.

Tras varios estudios, se puede observar como parecen resultados más consistentes; sin embargo, falta todavía mucho por investigar. En diferentes estudios se ha podido ver una relación entre un adecuado aporte de vitamina D y una menor proporción de diabetes. Sin embargo, no se puede establecer que se trate de una causa efecto por lo que se necesitan más estudios (60).

IV.1.6. Cáncer

El cáncer es una enfermedad muy heterogénea en la cual se produce un aumento descontrolado de células anormales en el organismo.

Existen cambios en el epigenoma que modulan estas inestabilidades genómicas que pueden tener efectos beneficios o perjudiciales sobre la aparición y progresión del cáncer. Estas acciones se basan principalmente en enzimas modificadoras de cromatina o en factores de transcripción que a menudo son los puntos finales de cascadas de transducción de señales. Señales extracelulares e intracelulares como citoquinas, quimiocinas, nutrientes o toxinas inician esta señalización y modulan el epigenoma de tumores malignos y células de su microambiente. La vitamina D es una de estas señales y tiene un efecto antitumoral ya que ayuda a provocar la diferenciación celular y también porque lleva a cabo el aumento de la apoptosis de células neoplásicas.(6) Además, la señalización de calcidiol/VDR tiene la capacidad de regular negativamente las vías de la ciclooxigenasa, las prostaglandinas y en Nf-Kb inhibiendo así la inflamación asociada a los tumores y suprimiendo las proteínas antiapoptóticas y activando las proteínas proapoptóticas (61).

La función extra esquelética más importante de la vitamina D es su papel en la modulación del sistema inmunitario incluyendo el apoyo a células del sistema inmunológico innato como monocitos, macrófagos y células dendríticas. También, previene reacciones excesivas de las células del sistema inmunológico adaptativo. La vitamina D afecta a la diferenciación, crecimiento y apoptosis de monocitos, células dendríticas y diferentes tipos de células. Además, la vitamina D ayuda a la prevención del cáncer gracias a la actuación de las células T citolíticas que detectan células cancerosas en una etapa temprana y las elimina. Por tanto, podemos decir que la acción anticancerígena de la vitamina D se debe a sus efectos en el sistema inmunológico (62).

Se ha descubierto como muchos tumores malignos expresan VDR, incluyendo el cáncer de mama, de pulmón, piel, colón y hueso, lo que sugiere que podrían ser susceptibles a los efectos de la vitamina D. En un ensayo aleatorio se estudió el poder de prevención de riesgo de padecer cáncer y la suplementación de vitamina D y calcio. La conclusión que se obtuvo fue que la mejora de parámetros como vitamina D y calcio, redujo el riesgo de padecer cáncer (63). En otro estudio sin embargo, se pudo observar como la suplementación con vitamina D no ayudó a reducir el riesgo de padecer canceres (64).

En diferentes estudios se ha podido observar una relación entre un nivel bajo de vitamina D y el riesgo de padecer un cáncer, sin embargo, no se puede confirmar esta teoría ya que la mayoría de estudios son observacionales o con animales (30). Correlación no implica causalidad.

En un meta-análisis realizado se observó como la suplementación de vitamina D redujo el riesgo de muerte por cáncer significativamente pero no redujo la mortalidad por enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares (65).

Por tanto, no se puede concluir que la vitamina D sea protectora contra el cáncer ya que existen estudios que muestran resultados positivos mientras que otros muestran resultados negativos. Sin embargo, a pesar de que no existen estudios concluyentes protectores del cáncer, existe suficiente evidencia que relaciona la vitamina D con la reducción del riesgo de cáncer (66).

Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal es uno de los cánceres más diagnosticados y una de las principales causas de muerte a nivel mundial en la actualidad representando el 10% de la aparición de cánceres y el 9,4% del total de muertes por cáncer. La creciente prevalencia de deficiencia en vitamina D hace que la probabilidad de que exista una deficiencia de vitamina D y un cáncer colorrectal sea alta, por ello, se ha estudiado en múltiples ensayos la posible asociación de estos dos (67).

En un estudio se pudo observar como existe evidencia de una asociación inversa entre altas concentraciones de 25(OH)D y un menor riesgo de cáncer colorrectal (67). En otro estudio se midieron los niveles de vitamina D en el momento de la cirugía del cáncer y aquellos que se encontraban en el cuartil con mayores concentraciones de vitamina D tuvieron una reducción significativa en la tasa de mortalidad (68). En un meta-análisis donde se estudiaba la asociación entre los niveles de 25(OH)D y la supervivencia en pacientes de cáncer colorrectal se observó cómo existía una mayor supervivencia en el caso de aquellas personas que presentaban concentraciones más altas de 25(OH)D. Sin embargo, a pesar de toda esta evidencia, todos los estudios se tratan de estudios observacionales por lo que no se puede establecer una relación causa-efecto y falta mucho por investigar.

Por otro lado, también se ha llevado a cabo la investigación del efecto de suplementar con vitamina D para prevenir o paliar síntomas del cáncer de colorrectal y se observó como la suplementación con vitamina D no resultó en una menor incidencia de cáncer (64).

Por tanto, a pesar de que se haya podido observar una asociación entre niveles bajos de vitamina D y mayor incidencia de cáncer, no se puede establecer una relación causal. Además, también se ha visto como la suplementación con vitamina D no ayuda ni a prevenir ni a paliar el cáncer colorrectal (69) .

Cáncer de mama

El cáncer de mama se trata de uno de los cánceres más diagnosticados en mujeres y sabemos que la vitamina D tiene un efecto en el desarrollo de la glándula mamaria mediado por su receptor VDR, por ello, se ha estudiado la relación entre vitamina D y cáncer de mama. En un estudio realizado en Iowa se

observó cómo existía un menor riesgo de padecer cáncer de mama entre las mujeres posmenopáusicas que consumían al menos 800 UI de vitamina D frente a aquellas que consumían una ingesta menor a la adecuada (70).

En otro estudio noruego, se analizó la relación entre la radiación solar y la dieta con el riesgo de padecer cáncer de mama y no se observaron asociaciones significativas entre la dosis de radiación ultravioleta, la ingesta de vitamina D y el riesgo de padecer cáncer de mama (71).

En un meta-análisis realizado se observó cómo en un 63% de los estudios realizados las concentraciones elevadas en 25(OH)D resultaron en un riesgo reducido de cáncer. Sin embargo, el porcentaje de estudios restante no mostró ninguna asociación entre las concentraciones de vitamina D y el riesgo de padecer cáncer de mama (72).

En otro estudio de casos controles no hubo asociación significativa entre bajas concentraciones de 25(OH)D y la recurrencia de cáncer de mama (73).

Como podemos ver, los resultados son variados por lo que no se puede concluir nada. Se necesitan muchos más estudios para poder determinar si existe una relación causal y si la suplementación con vitamina D puede ser beneficiosa.

IV.1.7. Inflamación y enfermedades autoinmunes

Una enfermedad autoinmune es cuando el sistema inmunitario del organismo ataca a los propios tejidos sanos porque los confunde como tejido ajeno. La mayoría de estas enfermedades provocan inflamación y existen muchas de ellas como la diabetes tipo 1, la artritis reumatoide, lupus, enfermedad celiaca, esclerosis múltiple, etc. Este tipo de enfermedades son la tercera causa de morbilidad.

Como ya hemos visto, la vitamina D tiene un impacto en el sistema inmune. Además, existen estudios donde se demuestra que la vitamina D tiene funciones antioxidantes y antifibróticas previniendo así la respuesta inflamatoria del organismo, además de intervenir en lesiones autoinmunes (74). Por ello, se ha estudiado sobre el tratamiento de este tipo de enfermedades con la suplementación de vitamina D.

Se ha podido observar como los niveles bajos de vitamina D están correlacionados con una mayor incidencia de enfermedades autoinmunes aunque se necesitan más estudios prospectivos (75).

Los experimentos con animales mostraron como una suplementación de vitamina D previno el inicio y la progresión de enfermedades como encefalomielitis autoinmune y la artritis. Sin embargo, en el caso de estudios con humanos, los resultados fueron mixtos.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es un trastorno inflamatorio crónico que afecta a las articulaciones produciéndose dolor, deformidad y dificultad para el movimiento, pero puede llegar a afectar a otras partes del organismo como la piel, los pulmones, el corazón y los vasos sanguíneos.

Debido al papel de la vitamina D sobre el sistema inmune se ha estudiado la relación entre los niveles de 25(OH)D y el riesgo de padecer artritis reumatoide. En un meta análisis realizado, se observó cómo

siete de ocho estudios mostraban una relación inversa entre los niveles séricos de vitamina D y la actividad de artritis reumatoide (76). Sin embargo, se necesitan más estudios para poder saber si se trata de un efecto causa-efecto o simplemente existe relación dado que, dependiendo de la gravedad de la enfermedad, está tan dificultada la movilidad de la persona, que apenas puede salir a la calle y por tanto la exposición al sol es menor que en un individuo sano.

Lupus eritematoso

Se trata de una enfermedad autoinmune que puede afectar a diversos órganos, pero se caracteriza por tener síntomas en la piel. Se ha estudiado sobre la importancia de la deficiencia de la vitamina D en el lupus y en varios estudios se ha observado una correlación inversa entre la concentración sérica de vitamina D y la actividad de la enfermedad del lupus (77).

En otro meta análisis se concluyó como los niveles bajos de vitamina D son significativamente más altos en pacientes con lupus en comparación con individuos sanos (78).

Sin embargo, no se ha podido establecer una relación causal directa y se sospecha que estos niveles inferiores en personas que padecen lupus, es porque son fotosensibles y tratan de no exponerse mucho al sol, haciendo entonces, que la síntesis de vitamina D sea menor frente a personas sanas (79). Además, existen otros factores más allá de la enfermedad que pueden explicar esa menor concentración de vitamina D como por ejemplo la medicación.

A pesar de que depende de muchos factores, se ha estudiado el uso de vitamina D para la mejora de la enfermedad. En un estudio se observó como la suplementación con vitamina D ayudó a mejorar la densidad mineral ósea, pero, sin embargo, no mejoró los marcadores inmunológicos ni la actividad de la enfermedad (80,81).

IV.1.8. Inmunidad a infecciones

En los últimos años, los datos epidemiológicos han demostrado que una deficiencia de vitamina D se asocia con morbilidad de enfermedades infecciosas. Un nivel sérico bajo de 25(OH)D se correlaciona con la morbilidad en infecciones del trasto respiratorio superior incluida la gripe. Esta mayor morbilidad de gripe en invierno podría deberse a una menor exposición a luz solar y por tanto a una menor síntesis de vitamina D. Se han realizado diferentes estudios para poder analizar la relación entre la vitamina D y las enfermedades infecciosas (82). En uno de los estudios, se administró más de 100.000 UI de vitamina D3 durante 1 mes, pero la morbilidad de infecciones del tracto respiratorio no disminuyó. Sin embargo, por otro lado, se demostró que la administración de vitamina D3, concretamente 300 UI al día durante 3 meses sí que resultó en una disminución de la morbilidad relacionada con infecciones del tracto respiratorio en niños mongoles (83). En otro estudio se analizó la prevención de infección y enfermedad tuberculosa con la suplementación de vitamina D y se observó como la vitamina D no resultó en un menor riesgo de infección frente al placebo (84).

IV.1.9. Vitamina D y COVID

En la reciente pandemia, el COVID-19 fue una de las enfermedades infecciosas con más relevancia. COVID-19 tiene una variedad de síntomas que puede ir desde la asintomatología hasta insuficiencias respiratorias e incluso la muerte. Existe una fuerte asociación entre la infección por COVID-19 y la presencia de comorbilidades como hipertensión, diabetes, obesidad, enfermedades cardiovasculares, etc. Todas estas condiciones aumentan el riesgo de infección, pero también aumentan la gravedad de la infección. De hecho, se ha podido observar como la deficiencia de vitamina D está asociada a una infección de COVID-19 grave. Sin embargo, también hay otros factores que afectan a una mayor gravedad de esta enfermedad como podrían ser: trastornos respiratorios, afecciones cardíacas, hipertensión y obesidad. De hecho, algunos de estos mismos factores también están relacionados con una deficiencia de vitamina D. En un meta-análisis se pudo asociar unos niveles bajos de vitamina D con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas en pacientes con COVID-19 positivo. Sin embargo, se necesita más investigación para determinar si existe una relación causa-efecto (85).

En otro meta-análisis realizado para observar esta relación se pudo observar una ausencia de asociación estadísticamente significativa entre las concentraciones de vitamina D < 20 ng/ml y la infección por COVID-19. Sin embargo, la concentración de vitamina D en los pacientes de COVID-19 frente a individuos sanos fue menor en el caso de los enfermos. También se observó cómo existía una prevalencia del 39% de deficiencia de vitamina D en pacientes con COVID. Respecto a la gravedad de la enfermedad, también se observó como aquellos individuos con COVID más grave presentaban un 65% más de deficiencia de vitamina D (86)

Al finalizar este meta análisis se pudo revelar una relación entre deficiencia de vitamina D y una infección de COVID, sobretodo en personas mayores. Esto puede explicarse con diferentes razones: en primer lugar, con una menor exposición a la luz solar y en segundo lugar por una menor síntesis de vitamina D a través de la piel debido a la edad. Además, a mayor edad, mayor es la probabilidad de presentar enfermedades crónicas.

Sin embargo, a pesar de todo lo que hemos visto anteriormente, no se puede afirmar la existencia de una asociación entre el déficit de vitamina D y una mayor probabilidad de padecer COVID ya que hasta el momento, no se ha analizado la existencia de una relación causal. Además, hay que tener en cuenta muchos más factores que puedan influir (86).

IV.1.10. Vitamina D y depresión

La depresión es un trastorno mental que se caracteriza por un bajo estado de ánimo, falta de esperanza, de valor, anhedonia, etc. y afecta a millones de personas en todo el mundo. A pesar de que se han propuesto múltiples teorías biológicas, psicológicas y medioambientales, la fisiopatología de la depresión sigue siendo algo que se desconoce y se piensa que puede ser una enfermedad multifactorial. Se piensa que la vitamina D puede tener un factor en el desarrollo de la depresión ya que los receptores de vitamina D están presentes en las neuronas y la glía en muchas áreas del cerebro. La vitamina D

participa en muchos procesos cerebrales como podrían ser la neuroinmunomodulación, la neuroprotección, la neuroplasticidad y el desarrollo del cerebro, lo que hace que pueda estar asociada con la depresión (87).

En una revisión sistemática realizada y meta-análisis se investiga sobre diferentes cuestiones: si la deficiencia de vitamina D puede aumentar el riesgo de padecer depresión y si la suplementación de esta vitamina mejora los síntomas depresivos. En esta revisión se pudo ver unos niveles más bajos de vitamina D en personas con depresión en comparación a los controles. También, en los estudios de cohorte se mostraron con mayor riesgo de padecer depresión en aquellas personas con menores concentraciones de vitamina D (87).

También se ha estudiado el efecto de la suplementación de vitamina D para paliar síntomas de la depresión y los resultados son divergentes. En un estudio se observó como aquellos que recibían dosis más elevadas de vitamina D mejoraron su escala de bienestar frente a los que recibían dosis más bajas (88) . Sin embargo, falta mucha más investigación antes de recomendar la suplementación de vitamina D para el tratamiento de síntomas depresivos.

IV.1.11. Vitamina D, enfermedades inflamatorias intestinales y celiaquía

Las enfermedades inflamatorias intestinales que incluyen enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y enfermedad inflamatoria no clasificada son un conjunto de enfermedades inflamatorias crónicas con períodos de actividad. Se desconocen las causas exactas, pero se cree que intervienen diferentes factores: ambiental, alteración del sistema inmunológico, predisposición genética y microbioma intestinal.

La enfermedad celiaca se trata de una enfermedad multisistémica de carácter autoinmune provocada por la ingesta de gluten. Cuando se consume gluten, el organismo reacciona desarrollando anticuerpos que atacan al intestino, por lo que se produce un daño intestinal que a largo plazo puede llevar a malabsorción de nutrientes.

La vitamina D también tiene funciones para preservar la integridad de la barrera epitelial intestinal. Algunos de estos mecanismos que ayudan son: la regulación del moco colónico, preservación de la integridad epitelial, capacidad de regulación positiva de las proteínas de uniones estrechas además de la suprimir significativamente la liberación de zonulina (moléculas responsables del aumento de permeabilidad intestinal (89).

En la mayoría de enfermedades intestinales se produce un aumento en la concentración de bacterias patógenas y una disminución en bacterias beneficiosas. Esto se asocia con un posible bloqueo de las respuestas inmunitarias potenciadas por la vitamina D.

Como hemos visto anteriormente, la vitamina D tiene una función en el sistema inmune aumentando la producción de neutrófilos, macrófagos y células que cubren superficies epiteliales con una actividad antimicrobiana, mejora la transcripción de CAMP y DEFB4, además de regular la diferenciación y maduración de células dendríticas, aumentar las células T reguladoras, etc.

Un estudio prospectivo de Nurses Health Study reveló que un nivel alto de 25(OH)D estaba relacionado con la disminución del 46% en el desarrollo de la Enfermedad de Crohn y el del 35% en el desarrollo de colitis ulcerosa. Además, en varios ensayos se informó que la suplementación ayudó a disminuir la tasa de recaída y a mejorar la homeostasis intestinal bacteriana en pacientes con enfermedad celiaca (74). Por otro lado, en otros estudios se ha demostrado que los ratones con deficiencia de vitamina D tienen una mayor gravedad de la colitis ulcerosa (90).

Sin embargo, a pesar de todos los estudios realizados, en humanos no se puede concluir que la vitamina D pueda tener un factor protector en este tipo de enfermedades intestinales, aunque la mayoría de expertos recomiendan monitorizar los niveles de vitamina D tanto en enfermedad celiaca como en enfermedad inflamatoria intestinal y una administración de esta vitamina, en caso de hipovitaminosis.

IV.2. Prevención y tratamiento de la avitaminosis

IV.2.1. Actividad física:

La actividad física al aire libre podría beneficiarnos de dos maneras diferentes: en primer lugar, por la propia actividad física que provoca un gasto energético y, en segundo lugar, por la exposición solar y por tanto, una síntesis de vitamina D. En una revisión narrativa se analiza el impacto de la actividad física tanto al aire libre como en interiores para el aumento de los niveles plasmáticos de vitamina D (91). En esta revisión se puede observar como la realización de actividad física al aire libre tiene un impacto positivo en las concentraciones de vitamina D provocada por esta exposición al sol, aunque hay que tener en cuenta factores como tipo de ropa que se lleva puesto, uso de protector solar, hora del día, estación del año, cantidad de melanina en la piel, edad del individuo y la latitud del lugar.

Sin embargo, también existen estudios donde se mencionan altos niveles de vitamina D con la realización de actividad física independientemente de que se realice al aire libre o en interiores. Esto podría ser por el impacto de la actividad física en el organismo como la disminución del fosfato sérico y calcio ionizado (92) . En otro estudio se ha observado como el ejercicio físico por si sólo puede aumentar los niveles de vitamina D (6).

Para finalizar, en otra revisión sistemática y meta análisis podemos observar como la práctica de actividad física tiene una relación directa y proporcional con los niveles de vitamina D (93).

Como conclusión, podemos decir que la actividad física está relacionada con mejores parámetros de vitamina D, pero faltan más estudios donde se compare la actividad física en interiores y exteriores y la mejora de estos parámetros. Además, desconocemos si se trata de un efecto causal o simplemente esta correlacionado, generalmente las personas que realizan actividad física suficiente también se preocupan por otros aspectos como la dieta, exponerse suficiente al sol, el descanso, etc.

IV.2.2. Dietas ricas en vitamina D

Aumentar la diversidad dietética suele tratarse de un recurso muy útil cuando existe deficiencia de algún micronutriente, sin embargo, en el caso de la vitamina D es algo más complicado de llevar a cabo debido

a la poca presencia de alimentos ricos en vitamina D (Tabla 1) (94). Además, la mayoría de alimentos ricos en vitamina D de manera natural, no son consumidos con mucha frecuencia en la población y los que lo son, dependen mucho de la renta económica que se tenga en esa población.

Por tanto, se ha visto que fomentar un mayor consumo de alimentos ricos en vitamina D no resulta algo efectivo para la prevención de la deficiencia de vitamina D, por lo que se propone para solucionar esta situación es la fortificación de alimentos. La fortificación de los alimentos tiene un impacto más lento a lo largo del tiempo, pero también se mantiene más a largo plazo. Esta fortificación sería efectiva desde el punto de vista de intervención siempre y cuando la población consumiera de manera adecuada estos alimentos fortificados de hecho, se han realizado revisiones sistemáticas y meta análisis para observar la eficacia de la fortificación de alimentos en vitamina D para la mejora de los niveles de vitamina D y se ha visto como mejoran los parámetros. Sin embargo, si la fortificación de la vitamina D se realiza únicamente en un grupo de alimentos, como podría ser el sector lácteo, no mejoraría en aquella población que no consume este tipo de productos. Por ello, se ha estudiado el impacto de la fortificación de otro tipo de alimentos y se ha observado como la fortificación en la harina de trigo fue incluso más efectiva que la fortificación de la leche. Además, tanto la harina de trigo como la leche se tratan de alimentos que se ha demostrado que son seguros en términos de ingesta máxima tolerable de vitamina D. Existe una gran barrera respecto a la fortificación de grupos de alimentos y es la barrera económica ya que agregar esta vitamina a los diferentes productos, conlleva un gasto. Sin embargo, a pesar de este gasto la OMS y la FAO consideran que es una forma adecuada y asequible de conseguir una ingesta adecuada de micronutrientes (26).

Tabla 1: Contenido en vitamina D en diferentes alimentos. (DOI: 10.1210/jc.2011-0385)

ALIMENTO	CONTENIDO EN VITAMINA D
Aceite de hígado de bacalao	400-1000 UI/cucharadita vitamina D3
Salmón fresco capturado medio silvestre	600-1000UI /100g
Salmón fresco de piscifactoría	100-250 UI/100g
Sardinas en lata	300 UI/100g
Caballa en lata	250 UI/100g
Atún en lata	236 UI/100g
Hongos shiitake frescos	100UI/100g
Yema de huevo	20UI/yema
Leche enriquecida	100UI/ 230ml
Yogures fortificados	100UI/230g
Mantequilla fortificada	56UI/100g
Margarina fortificada	426 UI/100g
Cereales fortificados	100 UI/ porción

Luz solar	20.000 UI/1 dosis eritematosa mínima (dosis de radiación ultravioleta necesaria para producir un eritema perceptible a las 24h)
-----------	---

IV.3. Efectos beneficiosos de la ingestión de suplementos de vitamina D en determinados pacientes y grupos poblacionales

Dependiendo del lugar y de la edad las cantidades recomendadas de vitamina D varían, según se indica en la Tabla 2.

Tabla 2: Valor dietético de referencia de Vitamina D dependiendo del país.
DOI: 10.3389/fendo.2018.00373.

PAIS	EEUU Y CANADÁ (OIM)	EUROPA (EFSA)	ALEMANIA, AUSTRIA Y SUIZA (DACH)	REINO UNIDO (SACN)	PAISES NORDICOS (NORDEN)
GRUPOS DE EDAD	Vitamina D en µg al día (1µg=40UI)				
0-6 meses	10 µg	-	10 µg	8,5-10 µg	10 µg
7-12 meses	10 µg	10 µg	10 µg	8,5-10 µg	10 µg
1-3 años	15 µg	15 µg	20 µg	10 µg	10 µg
4-6años	15 µg	15 µg	20 µg	10 µg	10 µg
7-8 años	15 µg	15 µg	20 µg	10 µg	10 µg
9-10 años	15 µg	15 µg	20 µg	10 µg	10 µg
11-14años	15 µg	15 µg	20 µg	10 µg	10 µg
15-17 años	15 µg	15 µg	20 µg	10 µg	10 µg
18-65años	15 µg	15 µg	20 µg	10 µg	10 µg
70-74 años	20 µg	15 µg	20 µg	10 µg	10 µg
75 años y más	20 µg	15 µg	20 µg	10 µg	20 µg
Embarazada	15 µg	15 µg	20 µg	10 µg	10 µg
Lactancia	15 µg	15 µg	20 µg	10 µg	10 µg

IV.3.1. Lactantes y niños pequeños

El contenido de vitamina D en la leche materna es bastante estable incluso en lactancias prolongadas, con variaciones estacionales y depende del estado materno de vitamina D, pero de manera global se indica un valor medio de 45 UI/L por lo que se trata de un contenido bajo para satisfacer los

requerimientos de los lactantes (95). Es por ello, que cada vez se observan más casos de bebes con deficiencia de vitamina D.

En varios ensayos clínicos controlados se ha comprobado que la suplementación de madres lactantes con altas dosis de vitamina D (6000-6400 UI) aumenta las cantidades de vitamina D en la leche materna alcanzando 800 UI. La sociedad Endocrina de EEUU recomienda una dosis diaria de 1500-2000 UI para madres que amamantan y una dosis de 400 UI para los bebés desde que nacen hasta los 6 meses de edad. Sin embargo, si los bebes no pueden recibir esta suplementación, se recomienda que la madre se suplemente con 4000-6000 UI para poder satisfacer sus requerimientos y los de su bebe (96).

En una revisión sistemática se comparan diferentes estrategias para una obtención adecuada de vitamina D, en primer lugar, se analiza la suplementación en madres lactantes y en segundo lugar la suplementación directamente en los bebés lactantes y se comparan los resultados. En el primer caso, la madre recibe una dosis de 6400 UI y en el segundo caso, se ofrece de una dosis única o un enriquecimiento de la leche de 50.000 UI al niño. La conclusión es que ambas estrategias son buenas para la obtención de cantidades adecuadas de vitamina D en bebes lactantes (97).

En otro estudio se analizó si la suplementación de vitamina D durante el primer año de vida en bebes amamantados se podía asociar con una mayor densidad ósea en la infancia de estos frente a los que no reciben esta suplementación. El grupo que recibió suplemento tomaba una dosis de 400 UI/día durante un periodo de 12 meses. Aquel grupo que recibió suplemento, en la infancia se asoció con mejor densidad ósea frente a los que no recibieron suplemento (98). Por ello, sería muy conveniente seguir estudiando el uso de suplementación de vitamina D en edades tempranas para poder prevenir dolencias y enfermedades carenciales.

Concluimos entonces que la suplementación de bebes en el primer año de vida, con una dosis diaria de 400 UI/día ayuda a prevenir enfermedades asociadas a la vitamina D además de ayudar en otros aspectos como la mejora de la densidad ósea.

IV.3.2. Embarazadas

Durante el embarazo, la vitamina D desempeña un papel fundamental en la embriogénesis, especialmente en el desarrollo esquelético del feto y en la homeostasis del calcio. (99) El feto depende totalmente del nivel de vitamina D de la madre y del cordón umbilical. La 25(OH)D cruza la placenta pero la 1,25(OH)₂D no, aunque es producida por los riñones fetales. En general las concentraciones de 25(OH)D en sangre del cordón umbilical son aproximadamente el 50-80% de las concentraciones de la madre (100).

Un adecuado aporte de vitamina D durante el embarazo y la lactancia son muy importantes para evitar alteraciones en el metabolismo óseo y mineral. De hecho, un adecuado aporte de vitamina D puede prevenir múltiples problemas que se darían por posible deficiencia tanto en la madre como en el feto (figura 15). Las repercusiones de la deficiencia de vitamina D en la madre pueden ser: pre-eclampsia, diabetes gestacional, cesárea, nacimiento prematuro, perdida recurrente del bebé y depresión postparto

mientras que las repercusiones sobre el feto podrían ser: peso bajo del bebé en el nacimiento, bebé pequeño para la edad gestacional, infecciones del tracto respiratorio, asma, inmunidad baja, autismo, hipocalcemia neonatal, que puede provocar un ablandamiento de los huesos y en casos más graves, convulsiones y miocardiopatía dilatada.

Según las recomendaciones del Instituto de Medicina la ingesta diaria recomendada de vitamina D durante el embarazo y la lactancia es de 600 UI.

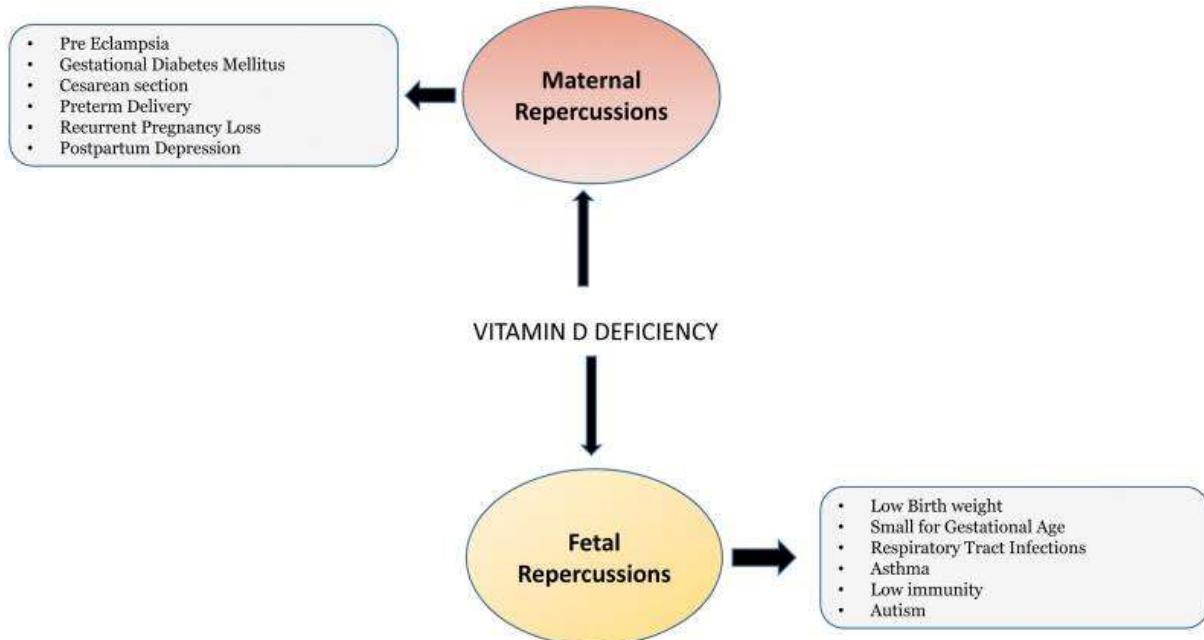


Figura 15: Repercusiones para la madre y el feto de una deficiencia de vitamina D.
Fuente: DOI: 10.1080/10408398.2016.1220915

Debido a la importancia de la vitamina D durante el embarazo, se ha estudiado mucho sobre la suplementación de esta durante esta etapa de la vida.

En un estudio de intervención hubo 506 mujeres que recibieron una suplementación diaria de 400 UI de vitamina D a las 12 de semanas de gestación y se comparó con 633 mujeres que recibieron suplementación con placebo. Se observó cómo los bebés de aquellas madres que tomaron suplementación tenían concentraciones más altas de calcio, más bajas en fósforo y una menor incidencia de hipocalcemia que los bebés de las madres que tomaron placebo (101).

En otro estudio se suplementó a 59 mujeres asiáticas y otras 67 mujeres fueron placebo. En este estudio se observó como aquellas madres y bebés que se suplementaron presentaron unas concentraciones adecuadas de vitamina D mientras que aquellas que no se suplementaron presentaban concentraciones bajas de vitamina D, de calcio y una elevada actividad de fosfatasa alcalina. Además, cinco de los bebés de las madres que no se suplementaron presentaron hipocalcemia sintomática. También se observó como aquellos bebés de las mujeres que no se suplementaron presentaron fontanelas más grandes, sugiriendo una peor osificación (102).

Sin embargo, a pesar de estos estudios, en una revisión sistemática sobre la suplementación en el embarazo se llegó a la conclusión de que, aunque las dosis de suplementación de vitamina D parecen seguras a corto plazo, no existen datos que informen sobre los efectos a largo plazo en la salud de los hijos (103). Por esto mismo, no se debe de recomendar la suplementación de vitamina D en el embarazo a no ser que exista una deficiencia clara de esta vitamina.

IV.3.3. De niños a adolescentes

Los niños y adolescentes requieren de dosis adecuadas de vitamina D para el desarrollo óptimo del esqueleto y una adecuada mineralización ósea. Sin embargo, la mayoría de niños suelen tener una suficiente exposición solar (debido a actividades extraescolares, ir al parque, etc.) lo que ayuda a tener un aporte adecuado de vitamina D. Por ello, se aconseja una ingesta diaria de 200 UI/día para aquellos que estén suficientemente expuestos al sol y 400-600 UI/día para el resto.

En un estudio realizado en España se ha podido observar como en muchos casos, concretamente en un 86,9% de los niños, la ingesta de vitamina D se encuentra por debajo de la ingesta diaria recomendada. Además, un 50% de los niños presentaba déficit moderado y un 8% presentaba un déficit severo en vitamina D (31). Es por ello que se ha estudiado mucho sobre el uso de suplementos en niños para poder mejorar estos parámetros además de otros beneficios posibles como la mejora de densidad mineral ósea y prevención de caídas.

En un estudio se ha podido observar como la suplementación de vitamina D era beneficiosa para aquellos niños que presentaban unas concentraciones inferiores a 14 ng/ml pero no en aquellos que presentaban concentraciones adecuadas (31). En otro estudio se analizó el efecto de la suplementación de vitamina D sobre la densidad ósea en niños y adolescentes sanos y se concluyó como la suplementación de vitamina D en niños y adolescentes con niveles normales de vitamina D no presentaban beneficio alguno mientras que aquellos que presentan deficiencia sí podrían tener mejoras clínicas (104).'

En conclusión, podemos decir que la suplementación de vitamina D tiene beneficios en aquellos niños que presentan deficiencia mientras que no existen beneficios para aquellos que tienen adecuados niveles de vitamina D. Sin embargo, se necesitan más evidencia para poder apoyar o refutar la suplementación de vitamina D en niños.

IV.3.4. Adultos

Se aconseja una ingesta adecuada de 200 UI/día, aunque hasta una dosis de 400 podría ser razonable y no causaría ningún efecto adverso. Sin embargo, para aquellos adultos que sobrepasen los 51 años hasta los 70, la dosis recomendada es directamente de 400 UI/día pudiendo incrementarse hasta 600 en personas que no se exponen suficiente a la luz solar.

Se ha estudiado la suplementación de vitamina D en adultos para la mejora de la densidad mineral ósea, pero se ha podido observar como no hay diferencias significativas con aquellos que no se suplementan. Sin embargo, sí que se ha observado diferencia cuando se ha suplementado vitamina D junto con calcio

para la mejora de la densidad mineral. Como no están claros los beneficios del uso de suplementos de vitamina D, se recomienda su uso únicamente cuando se observe una deficiencia clara para poder paliarla (105).

Por otro lado, se ha estudiado la suplementación de vitamina D para mejorar ciertos aspectos o prevenir enfermedades, pero se ha observado que la suplementación de vitamina D en adultos que tienen unos niveles adecuados de vitamina D no obtienen ningún beneficio extra. Por tanto, únicamente deberían de suplementarse aquellos adultos que tengan deficiencia de vitamina D (106).

IV.3.5. Otros

Ancianos

En el caso de personas que sobrepasan los 71 años, debido a la edad, la capacidad de producir vitamina D a través de la fotobiogénesis está disminuida ya que tienen una menor concentración del precursor 7-deshidrocolesterol. Además, a esto se le suma que disminuye la capacidad renal de la hidroxilación de 25(OH)D. Por ello, este grupo se trata de un grupo de riesgo en el que las dosis recomendadas por el Comité de Alimentos y Nutrición son de 200 a 600 UI/día.

Se ha estudiado la suplementación de vitamina D en personas ancianas y no se ha observado ningún beneficio por lo que se recomienda únicamente suplementar en el caso de que exista una deficiencia de vitamina D.

IV. Intoxicación por exceso de vitamina D

Al tratarse la vitamina D de una vitamina liposoluble, existe preocupación sobre la toxicidad en la suplementación excesiva y aunque la toxicidad de la vitamina D es muy rara y se podría dar de forma aguda debido a una suplementación excesiva, suele darse después de la ingestión de grandes dosis de vitamina D (>10.000 UI/día) durante períodos muy largos en personas con absorción intestinal normal o en pacientes que a su vez están ingiriendo demasiada cantidad de calcio (7). Esto suele dar a concentraciones de 25(OH)D superiores a 150 ng/ml. Sin embargo, también se ha visto toxicidad cuando hay una administración de dosis superiores a 4.000 UI/día durante tiempos prolongados pudiendo llegar a concentraciones en sangre de entre 50 y 150 ng/ml (6).

Aunque la toxicidad de vitamina D sea poco frecuente, cada vez podemos ver más casos donde los niveles de 25(OH)D están aumentados y esto se debe principalmente a la suplementación sin control médico y al consumo de alimentos fortificados. De hecho, en un estudio realizado en Minnesota se realizó un estudio poblacional retrospectivo en un periodo de 10 años y se pudo observar como la incidencia de valores de 25(OH)D superiores a 50ng/ml aumentó de 9 casos a 233 por 100.000 personas aunque solo se obtuvo un caso de toxicidad (107).

Se ha podido observar como en general se ha visto aumentada la administración de vitamina D y aunque se presenten pocos casos de toxicidad, es algo con lo que debemos de tener cuidado.

Desde el punto de vista bioquímico, se puede considerar que existe una posible toxicidad cuando la concentración de 25(OH)D es >80 ng/ml aunque generalmente no se diagnostica únicamente hipervitaminosis de vitamina D por un nivel elevado de 25(OH)D en suero, sino que se suele dar como un síndrome clínico junto con una hipercalcemia que suele ir acompañada también de hiperfosfatemia e hipercalciuria (24).

Los síntomas y signos que se presentan pueden provenir de la propia hipercalcemia o de la hipercalciuria. Los primeros síntomas de la toxicidad de la vitamina D incluyen trastornos gastrointestinales como diarrea, estreñimiento, náuseas y vómitos. También existen otros síntomas como dolor de huesos, somnolencia, jaquecas, latidos cardiacos irregulares, pérdida de apetito, debilidad, nerviosismo, cálculos renales (108). En casos graves se puede producir poliuria, polidipsia, insuficiencia renal, calcificaciones ectópicas además de depresión, confusión o coma (6).

Destacar que la exposición prolongada a la luz solar no produciría cantidades tóxicas de vitamina D debido a la fotoconversión de la previtamina D3 en lumisterol y taquisterol, que no tienen funciones endocrinas conocidas, así como a la fotoconversión de la propia vitamina D3 en supraesteroles I y II (3). Por lo que es importante divulgar en salud pública que una exposición solar suficiente y segura es un gran método para conseguir sintetizar suficiente vitamina D.

En la mayoría de estudios coinciden con la dosis segura de vitamina D, concretamente se habla de que dosis de hasta 4.000 UI/día o su equivalente mensual, son dosis seguras para la mayoría de las personas adultas (Tabla 3).

Tabla 3: Niveles máximos de ingesta tolerables de vitamina dependiendo del grupo de edad y del país.
DOI: 10.3389/fendo.2018.00373

PAÍS	ESTADOS UNIDOS Y CANADÁ (OIM)	EUROPA (EFSA)
GRUPO DE EDAD	Vitamina D en μ g por día (1 μ g = 40UI)	
0-6 meses	25 μ g- 1000UI	25 μ g-1000UI
6-12 meses	37,5 μ g-1500UI	25 μ g-1000UI
1-3 años	62,5 μ g-2500UI	50 μ g-2000UI
4-8 años	75 μ g-3000UI	50 μ g-2000UI
9-10 años	100 μ g-4000UI	50 μ g-2000UI
11-17 años	100 μ g-4000UI	100 μ g-4.000UI
>18 años	100 μ g-4000UI	100 μ g-4000UI
Embarazo	100 μ g-4000UI	100 μ g-4000UI
Lactancia	100 μ g-4000UI	100 μ g-4000UI

V. CONCLUSIONES

1. La deficiencia de vitamina D en el ser humano se produce fundamentalmente por una escasa exposición a la luz solar, aunque otros parámetros fisiológicos como la mala absorción o ciertas patologías también influyen. El síntoma característico de una deficiencia de vitamina D es una pérdida en la densidad mineral que puede causar patologías óseas como osteomalacia, osteoporosis y raquitismo en niños, pero hay otros como la fatiga y debilidad o dolor muscular. En el diagnóstico de la deficiencia/insuficiencia de la vitamina D todavía hay mucho debate, pero en España, la Sociedad Endocrinóloga definió deficiencia cuando los valores estaban por debajo de 20 ng/ml, insuficiencia cuando se encontraban entre 21-29 ng/ml y suficiencia a aquellos por encima de 30 ng/ml.
2. El 80% de la vitamina D proviene de la fotobiogénesis, sin embargo, también podemos consumirla junto con los alimentos, tanto de origen animal como vegetal. La vitamina D tiene mucha relevancia en el organismo y una de sus funciones más importantes es la del mantenimiento del homeostasis mineral, aunque también otras funciones en el sistema inmune, nervioso, etc.
3. Las principales patologías asociadas a la deficiencia de vitamina D son el raquitismo y la osteomalacia. Aunque se ha visto una asociación entre la deficiencia de vitamina D con otras patologías, (cardiovasculares, diabetes mellitus, canceres, etc.) no podemos establecer una relación causa-efecto como en las dos primeras mencionadas. Además, la suplementación de vitamina D en estas patologías únicamente es útil cuando existe una deficiencia de esta vitamina.
4. Como medidas de prevención de hipovitaminosis de vitamina D tenemos el ejercicio y la dieta. Existe una relación directa y proporcional entre la práctica de ejercicio físico y los niveles de vitamina D, sin embargo, se necesitan más estudios para poder determinar si se trata por la propia actividad física o por la exposición al sol cuando se realiza la actividad física. Por otro lado, respecto a la dieta, se ha visto como el enriquecimiento de diferentes grupos de alimentos podría ayudar a prevenir la deficiencia de vitamina D.
5. Se ha visto que el único grupo que se ve beneficiado al suplementar con vitamina D es en el caso de los bebés lactantes y madres lactantes eligiendo a uno u otro, debido a la poca cantidad de esta vitamina en la leche materna. En el resto de grupos poblacionales no se ha observado ningún beneficio de suplementar con vitamina D a no ser que existiera una clara deficiencia de esta vitamina.
6. Se puede producir una toxicidad cuando hay una suplementación excesiva con dosis que sobrepasen los 4.000 UI/día durante períodos muy largos, llegando a que las concentraciones en sangre de 25(OH)D sean superiores a 80ng/ml.

VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Jones G. The discovery and synthesis of the nutritional factor vitamin D. *Int J Paleopathol.* 2018;23:96–9.
2. Wolf G. The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus. *J Nutr.* 2004;134(6):1299–302.
3. Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, Barbagallo M, Santoro D. *metabolites* H OH OH Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. 2021;
4. Khammissa RAG, Fourie J, Motswaledi MH, Ballyram R, Lemmer J, Feller L. The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health. 2018;
5. Gil a-d Julio Plaza-Diaz a-c María Dolores Mesa a-c Á, Carlos III S, Gil A. Vitamin D: Classic and Novel Actions; d CIBEROBN (CIBER Physiopathology of Obesity and Nutrition CB12/03/30028), Instituto de. *Rev Artic Ann Nutr Metab.* 2018;72:87–95.
6. Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, Barbagallo M. Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. *Metabolites.* 2021;11(4).
7. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. For personal use. Mass reproduce only with permission from Mayo Clinic Proceedings a. Vitamin D Deficiency in Adults: When to Test and How to Treat CONCISE REVIEW FOR CLINICIANS:752-758 AI = adequate intake; CKD = chronic kidney disease; D 2 = vitamin D 2 ; D 3 = vitamin D 3 ; 1,25(OH) 2 D = 1,25-dihydroxyvitamin D; HPT = hyper-parathyroidism; 25(OH)D = 25-hydroxyvitamin D; PTH = parathyroid hormone; UVB = ultraviolet B. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(8):752–8.
8. Gil Hernandez Á et al. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. *Tratado Nutr.* 2005;1260.
9. Weitzel K michael, Chemie F, Rev MS, Introduction I, Reference C. Bond-Dissociation Energies of Cations — Pushing the. *WHO Libr Cat Data.* 2011;(i):221–35.
10. Lehmann B, Meurer M. Vitamin D metabolismd th_1286 2..12 DERMATOLOGIC THERAPY. *Dermatol Ther.* 2010;23:2–12.
11. Bender DA. *Nutritional Biochemistry of the Vitamins SECOND EDITION.*
12. Lieben L, Carmeliet G. The delicate balance between vitamin D, calcium and bone homeostasis: Lessons learned from intestinal- and osteocyte-specific VDR null mice. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;136(1):102–6.

13. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014;21(3):319–29.
14. Jurutka PW, Whitfield GK, Hsieh JC, Thompson PD, Haussler CA, Haussler MR. Molecular Nature of the Vitamin D Receptor and its Role in Regulation of Gene Expression. *Rev Endocr Metab Disord*. 2001;2(2):203–16.
15. Sirajudeen S, Shah I, Al Menhali A. A narrative role of vitamin d and its receptor: With current evidence on the gastric tissues. *Int J Mol Sci*. 2019;20(15).
16. Pike JW, Meyer MB, Lee SM, Onal M, Benkusky NA. The Vitamin D receptor: Contemporary genomic approaches reveal new basic and translational insights. *J Clin Invest*. 2017;127(4):1146–54.
17. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Janet Barger-Lux M. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(1):204–10.
18. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 1911;96(7):1911–30.
19. O’Neill CM, Kazantzidis A, Ryan MJ, Barber N, Sempos CT, Durazo-Arvizu RA, et al. Seasonal Changes in Vitamin D-Effective UVB Availability in Europe and Associations with Population Serum 25-Hydroxyvitamin D. *Nutrients*. 2016;8:533.
20. 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.
21. Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF. INCREASED SKIN PIGMENT REDUCES THE CAPACITY OF SKIN TO SYNTHESISE VITAMIN D3. *Lancet*. 1982;319(8263):74–6.
22. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):690–3.
23. Pilz S, Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Lerchbaum E, Keppel MH, et al. Vitamin D testing and treatment: A narrative review of current evidence. *Endocr Connect*. 2019;8(2):R27–43.
24. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: When to test and how to treat. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(8):752–8.
25. Valverde N, Gómez Q, Quesada JM. Vitamin D deficiency in Spain. Reality or myth? *Rev Osteoporos Metab Min*. 2014(6):5–10.

26. Cashman KD. Vitamin D Deficiency: Defining, Prevalence, Causes, and Strategies of Addressing. *Calcif Tissue Int.* 1234;106:14–29.
27. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D Insufficiency. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(1).
28. Gröber U, Spitz J, Reichrath J, Kisters K, Holick MF. Vitamin D: Update 2013 - From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol.* 2013;5(3):331–47.
29. Cashman KD, Dowling KG, Skrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? 1,2. *Am J Clin Nutr.* 2016;103:1033–77.
30. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(11):1498–513.
31. Winzenberg T, Lamberg-Allardt C, El-Hajj Fuleihan G, Mølgaard C, Zhu K, Wu F, et al. Does vitamin D supplementation improve bone density in vitamin D-deficient children? Protocol for an individual patient data meta-analysis. *BMJ Open.* 2018;8:19584.
32. Díaz-Rizzolo DA, Kostov B, Gomis R, Sisó-Almirall & A. Paradoxical suboptimal vitamin D levels in a Mediterranean area: a population-based study. *Sci Reports* |. 123AD;12:19645.
33. Shore RM, Chesney RW. Rickets: Part I.
34. Haffner D, Leifheit-Nestler M, Grund A, Schnabel D. Rickets guidance: part I-diagnostic workup. *2022;37:2013–36.*
35. Shore RM, Chesney RW, Shore RM, Chesney RW. Rickets: Part II. *Pediatr Radiol.* 2013;43:152–72.
36. Shaw NJ. Prevention and treatment of nutritional rickets. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;164:145–7.
37. Haffner D, Leifheit-Nestler M, Grund A, Schnabel D. Rickets guidance: part II-management. *Pediatr Nephrol.* 1:3.
38. Cianferotti L. Osteomalacia Is Not a Single Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23).
39. Minisola S, Colangelo L, Pepe J, Diacinti D, Cipriani C, Rao SD. Osteomalacia and Vitamin D Status: A Clinical Update 2020. 2020;
40. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006;116(8):2062–72.
41. Winzenberg TM, Powell S, Shaw KA, Jones G. Vitamin D supplementation for improving bone

- mineral density in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(10).
42. Nakamura K, Masayuki I. Efficacy of optimization of vitamin D in preventing osteoporosis and osteoporotic fractures: A systematic review. *Environ Health Prev Med*. 2006;11(4):155–70.
 43. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of Nonvertebral Fractures With Oral Vitamin D and Dose Dependency: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med*. 2009;169(6):551–61.
 44. Cangussu LM, Nahas-Neto J, Orsatti CL, Poloni PF, Schmitt EB, Almeida-Filho B, et al. Effect of isolated Vitamin D supplementation on the rate of falls and postural balance in postmenopausal women fallers: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause*. 2016;23(3):267–74.
 45. Law M, Withers H, Morris J, Anderson F. Vitamin D supplementation and the prevention of fractures and falls: results of a randomised trial in elderly people in residential accommodation. *Age Ageing*. 2006;35(5):482–6.
 46. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual High-Dose Oral Vitamin D and Falls and Fractures in Older Women: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2010;303(18):1815–22.
 47. de la Guía-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H. Vitamin D and cardiovascular health. *Clin Nutr*. 2021;40(5):2946–57.
 48. Castro Torres Y, Fleites Pérez A, Carmona Puerta R, Vega Valdez M, Santiestebán Castillo I. Cardiología Déficit de la vitamina D e hipertensión arterial. Evidencias a favor. *Rev Colomb Cardiol*. 2016;23(1):42–8.
 49. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2009;27(10):1948–54.
 50. Kunutsor SK, Burgess S, Munroe PB, Khan H. META-ANALYSIS Vitamin D and high blood pressure: causal association or epiphenomenon?
 51. Snijder MB, Lips P, Seidell JC, Visser M, Deeg DJH, Dekker JM, et al. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: A population-based study in older men and women. *J Intern Med*. 2007;261(6):558–65.
 52. Jorde R, Bønaa KH. Calcium from dairy products, vitamin D intake, and blood pressure: The Tromso study. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(6):1530–5.
 53. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, et al. Vitamin D and Cardiometabolic Outcomes: A Systematic Review.

54. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Körfer R, Stehle P, et al. Heart Failure Low Vitamin D Status: A Contributing Factor in the Pathogenesis of Congestive Heart Failure? 2003;
55. Witham MD, Crighton LJ, Gillespie ND, Struthers AD, McMurdo MET. The Effects of Vitamin D Supplementation on Physical Function and Quality of Life in Older Patients With Heart Failure A Randomized Controlled Trial. *Circ Hear Fail*. 2010;3:195–201.
56. Latic N, Erben RG. Molecular Sciences Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure.
57. Reis JP, Von Mühlen D, Miller Iii ER, Michos ED, Appel LJ. Vitamin D Status and Cardiometabolic Risk Factors in the US Adolescent Population NIH Public Access. *Pediatrics*. 2009;124(3):371–9.
58. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 HHS Public Access. *Diabetes Res Clin Pr*. 2022;109119.
59. Grammatiki M, Rapti E, Karras & S, Ajjan RA, Kotsa K. Vitamin D and diabetes mellitus: Causal or casual association?
60. Holick MF. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(3):353–73.
61. Khammissa RAG, Fourie J, Motswaledi MH, Ballyram R, Lemmer J, Feller L. The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health. 2018;
62. Carlberg C, Velleuer E. Vitamin D and the risk for cancer: A molecular analysis. *Biochem Pharmacol*. 2022;196:114735.
63. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies M, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial 1,2. 2007;
64. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(1):33–44.
65. Zhang Y, Fang F, Tang J, Jia L, Feng Y, Xu P, et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis.
66. Feldman D, Krishnan A V, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. 2014;14.

67. Li J, Qin S, Zhang S, Lu Y, Shen Q, Cheng L, et al. C A N C E R E P I D E M I O L O G Y Serum vitamin D concentration, vitamin D-related polymorphisms, and colorectal cancer risk. *Int J Cancer*. 2023;153:278–89.
68. Mezawa H, Sugiura T, Watanabe M, Norizoe C, Takahashi D, Shimojima A, et al. Serum vitamin D levels and survival of patients with colorectal cancer: Post-hoc analysis of a prospective cohort study. *BMC Cancer*. 2010;10(1):1–8.
69. D' R, Peixoto A, Jonata L, Oliveira C, De Melo Passarini T, Chaves Andrade A, et al. Vitamin D and colorectal cancer-A practical review of the literature. *Cancer Treat Res Commun*. 2022;32:100616.
70. Ae KR, Ae GJC, Lazovich D. Vitamin D intake and breast cancer risk in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study.
71. Re 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.
72. Hossain S, Beydoun MA, Beydoun HA, Chen X, Zonderman AB, Wood RJ. Vitamin D and breast cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies HHS Public Access. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;30:170–84.
73. Jacobs ET, Thomson CA, Flatt SW, Al-Delaimy WK, Hibler EA, Jones LA, et al. Vitamin D and breast cancer recurrence in the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) Study 1-3. *Am J Clin Nutr*. 2011;93:108–25.
74. Sîrbe C, Rednic S, Grama A, Pop TL. An Update on the Effects of Vitamin D on the Immune System and Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17).
75. Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Jonsson R, Szegedi A, Zold E, et al. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol*. 2008;68(3):261–9.
76. Gyu Song G, Bae SC, Ho Lee Y. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis.
77. Amital H, Szekanecz Z, Szücs G, Dankó K, Nagy E, Csépány T, et al. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1155–7.
78. Islam MA, Khandker SS, Alam SS, Kotyla P, Hassan R. Vitamin D status in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2019;18(11):102392.

79. Ahluwalia J, Marsch A. Photosensitivity and photoprotection in patients with lupus erythematosus. *Lupus*. 2019;28(6):697–702.
80. Al-Kushi AG, Azzeh FS, Header EA, ElSawy NA, Hijazi HH, Jazar AS, et al. Effect of Vitamin D and Calcium Supplementation in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Saudi J Med Med Sci*. 2018;6(3):137.
81. Aranow C, Kamen DL, Dall'Era M, Massarotti EM, MacKay MC, Koumpouras F, et al. Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial of the Effect of Vitamin D3 on the Interferon Signature in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2015;67(7):1848.
82. Ao T, Kikuta J, Ishii M. The effects of vitamin D on immune system and inflammatory diseases. *Biomolecules*. 2021;11(11):1–9.
83. Camargo CA, Ganmaa D, Frazier AL, Kirchberg FF, Stuart JJ, Kleinman K, et al. Randomized Trial of Vitamin D Supplementation and Risk of Acute Respiratory Infection in Mongolia. *Pediatrics*. 2012;130(3):e561–7.
84. Ganmaa D, Uyanga B, Zhou X, Gantsetseg G, Delgerekh B, Enkhmaa D, et al. Vitamin D Supplements for Prevention of Tuberculosis Infection and Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(4):359.
85. Ben-Eltri ki M, Hopefl R, Wright JM, Deb S. Association between Vitamin D Status and Risk of Developing Severe COVID-19 Infection: A Meta-Analysis of Observational Studies. 2021;
86. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(5):1308–16.
87. Anglin RES, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis.
88. Vieth R, Kimball S, Hu A, Walfish PG. Randomized comparison of the effects of the vitamin D 3 adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients. 2004;
89. Infantino C, Francavilla R, Vella A, Cenni S, Principi N, Strisciuglio C, et al. Bowel Diseases. 2022;
90. Harrison SR, Li D, Jeffery LE, Karim Raza ·, Hewison M. Vitamin D, Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis. *Calcif Tissue Int*. 1234;106:58–75.
91. Rassi Fernandes M, Dos Reis Barreto Junior W. Association between physical activity and

- vitamin D: A narrative literature review. *rev assoc Med Bras.* 2017;550(6):550–6.
92. Wanner M, Richard A, Martin B, Linseisen J, Rohrmann S. Associations between objective and self-reported physical activity and vitamin D serum levels in the US population. *Cancer Causes Control.* 2015;26(6):881–91.
 93. Mori B, Barcellos JFM, Lima LER, Zaranza V, Autran RG, Camargo EB, et al. Relationship between vitamin D and physical activity: systematic review and meta-analysis Relação entre vitamina D e atividade física: revisão sistemática e meta análise. | <https://orig.artic.int/j/neotropbiol/int/j/globbiodiversenvir.2022;82>.
 94. Cashman KD. Vitamin D Deficiency: Defining, Prevalence, Causes, and Strategies of Addressing. *Calcif Tissue Int.* 1234;106:14–29.
 95. Hollis BW, Pittard WB, Reinhardt TA. Relationships among Vitamin D, 25-Hydroxyvitamin D, and Vitamin D-Binding Protein Concentrations in the Plasma and Milk of Human Subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62(1):41–4.
 96. Dur T, Gallinas-victoriano F. Pregnancy , Breastfeeding , and Vitamin D. 2023;1–12.
 97. Corsello A, Milani GP, Giannì ML, Dipasquale V, Romano C, Agostoni C. Different Vitamin D Supplementation Strategies in the First Years of Life: A Systematic Review. *Healthc.* 2022;10(6):1–13.
 98. Zamora SA, Rizzoli R, Belli DC, Slosman DO, Bonjour JP. Vitamin D Supplementation during Infancy Is Associated with Higher Bone Mineral Mass in Prepubertal Girls*. *J Clin Endocrinol Metab Print.* 1999;84(12).
 99. Agarwal S, Kovilam O, Agrawal DK. Vitamin D and its impact on maternal-fetal outcomes in pregnancy: A critical review.
 100. Pilz S, Zittermann A, Obeid R, Hahn A, Pludowski P, Trummer C, et al. The Role of Vitamin D in Fertility and during Pregnancy and Lactation: A Review of Clinical Data. *Int J Environ Res Public Heal.* 2018;15:2241.
 101. Cockburn F, Belton NR, Giles MM, Brown JK, Turner TL, Wilkinson EM, et al. Maternal vitamin D intake and mineral metabolism in mothers and their newborn infants. *Br Med J.* 1980;281(6232):11–4.
 102. References 1 Joint Working Party of the Royal College of Physicians of London and.
 103. Harvey NC, Holroyd C, Ntani G, Javaid K, Cooper P, Moon R, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. *Health Technol Assess (Rockv).* 2014;18(45):1–189.

104. Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: systematic review and meta-analysis.
105. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: A systematic review and meta-Analysis. *Lancet*. 2014;383(9912):146–55.
106. Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, Trajanoska K, Rivadeneira F, Brent Richards J. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies.
107. Dudenkov D V, Yawn BP, Oberhelman SS, Fischer PR, Singh RJ, Cha SS, et al. Changing Incidence of Serum 25-Hydroxyvitamin D Values Above 50 ng/mL: A 10-Year Population-Based Study. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(5):577–86.
108. Alshahrani F, Aljohani N. Vitamin D: Deficiency, Sufficiency and Toxicity. *Nutrients*. 2013;5:3605–16.