

Actualizaciones en Vitamina D

Gilberto González V.¹ Claudia Torrejón S.²

¹Profesor Asociado, Depto. de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

²Alumna de Doctorado en Nutrición, INTA, Universidad de Chile

Resumen

La importancia de la vitamina D en la homeostasis cálcica y salud ósea es ampliamente conocida. Su función principal es mantener niveles normales de calcio en el líquido extracelular, para lo cual estimula la absorción intestinal de calcio y su salida desde el hueso al extracelular. Estudios de casos-controles y ensayos controlados han demostrado que la hipovitaminosis D aumenta el riesgo de fracturas osteoporóticas y que éste disminuye con la suplementación farmacológica o ingesta dietética adecuada de vitamina D. La hipovitaminosis D es muy frecuente a nivel global y también en Chile, incluso en sujetos aparentemente sanos. En años recientes múltiples evidencias sugieren que la vitamina D también tiene importantes efectos no calcémicos en patologías como cáncer, enfermedades autoinmunes y cardiovasculares. En este artículo se revisa la importancia actual de la vitamina D en la osteoporosis, así como información relevante de los efectos no calcémicos de la vitamina D.

Palabras clave: Vitamina D, deficiencia de vitamina D, osteoporosis.

Summary

The importance of vitamin D in calcium homeostasis and bone health is widely known. Its main function is to maintain normal calcium levels in extracellular fluid, stimulating the intestinal absorption of calcium and its exit from the bone. Case-control studies and controlled trials have shown that vitamin D deficiency increases the risk of osteoporotic fractures and that the same decreases with pharmacological or dietary supplementation of adequate doses of vitamin D. Vitamin D deficiency is highly prevalent worldwide and also in Chile, even in apparently healthy subjects. In recent years many evidences suggest that vitamin D also has important non-calcemic effects in pathologies such as cancer, and autoimmune and cardiovascular diseases. In this article we review the current

importance of vitamin D in osteoporosis, as well as significant data about the non-calcemic effects of vitamin D.

Key words: Vitamin D, vitamin D deficiency, osteoporosis.

La importancia de la vitamina D en la homeostasis cálcica y metabolismo óseo es ampliamente conocida. En adultos la hipovitaminosis D origina disminución en la absorción intestinal de calcio, hiperparatiroidismo secundario, aumento en la resorción ósea, con pérdida predominantemente de hueso cortical y, en forma asociada, defectos en la mineralización ósea. Todas estas alteraciones conducen finalmente a la fractura osteoporótica.⁽¹⁻³⁾ Sin embargo, en años recientes, distintas líneas de evidencia sugieren que la vitamina D también tiene importantes efectos no calcémicos que le otorgan funciones más allá del metabolismo óseo.^(1, 4-8) En este artículo se revisa la importancia actual de la vitamina D en la osteoporosis, así como las proyecciones de los efectos no calcémicos de la vitamina D.

La función principal de la vitamina D es mantener la concentración de calcio iónico dentro de límites normales en el líquido extracelular. Para cumplir este papel, la vitamina D estimula la absorción intestinal de calcio y promueve la formación de osteoclastos maduros, los cuales movilizarán calcio desde el hueso al extracelular en la fase de resorción ósea del remodelamiento óseo. Estas acciones son ejercidas principalmente por el 1,25(OH)₂D o calcitriol, cuya síntesis ocurre mayoritariamente a nivel renal a partir del 25(OH)D o calcidiol, metabolito hepático derivado de precursores cutáneos (colecalciferol o D3) y nutricionales (ergocalciferol o D2).^(1, 2)

El 1,25(OH)₂D actúa a nivel celular activando el receptor nuclear de la vitamina D o RVD y cuya afinidad por 1,25(OH)₂D es 1.000 veces mayor que para 25(OH)D. El RVD es miembro de una súper familia de receptores nucleares, la cual también incluye el receptor para hormonas tiroideas, glucocorticoides, estrógenos, andrógenos, ácido retinoico y receptores activadores de la producción de peroxisomas (PPAR). La secuencia exacta por la cual el 1,25(OH)₂D interactúa con su receptor y causa activación en la transcripción de genes específicos cuyos productos están involucrados en respuestas biológicas causadas por

Correspondencia a: Dr. Gilberto González V.
Departamento de Endocrinología
Lira 85, piso 5. Santiago, Chile.
Fono: 56-2-354-3095
E.mail: ggonzale@med.puc.cl

vitamina D, no está aclarada totalmente. Sin embargo, se sabe que el RVD tiene mayor actividad transcripcional al formar un complejo heterodimérico con el receptor del ácido retinoico (RXR). Este complejo (RVD-RXR) es el que interacciona con elementos de respuesta específica para vitamina D dentro del DNA. El gen que codifica para el RVD se ubica en el cromosoma 12, contiene 9 exones y se caracteriza por presentar polimorfismos extensos. Existe evidencia para las acciones clásicas de vitamina D que la respuesta mediada por $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ puede variar dependiendo de estos polimorfismos en el RVD.^(1,2)

En adultos sanos el estatus o depósito corporal total de vitamina D depende principalmente de la síntesis cutánea de colecalciferol o D3 y de la ingesta dietética de vitamina D. La importancia relativa de ambos factores varía según la edad y la residencia geográfica del individuo, pero una reducción en cualquiera de estas dos fuentes puede llevar a un estatus anormal de vitamina D.⁽¹⁻³⁾

La síntesis cutánea de D3 es estimulada por la radiación ultravioleta en el espectro de 290 a 315 nm, transformándose el 50% de provitamina D3 a D3 en las dos horas siguientes de iniciada la exposición ultravioleta. La eficiencia de este proceso varía ampliamente, dependiendo principalmente de la edad del individuo y la latitud en que éste resida. Holick *et al.* han demostrado, por ejemplo, que a igual exposición solar sujetos de edades entre 62 a 80 años producen menos del 30% de D3 que adultos jóvenes de 22 a 30 años, lo cual se explicaría por una disminución relacionada con la edad en la cantidad de provitamina D3. Por lo anterior, para cualquier población, a mayor edad se observan valores menores de vitamina D. El efecto de la latitud en la síntesis cutánea de D3 fue evaluado también por Holick, quien midió ésta durante un año en cuatro ciudades: San Juan de Puerto Rico (18°N), Los Ángeles (34°N) y Boston (42°N) en EE.UU. y Edmonton en Canadá (52°N). La producción de D3 ocurrió durante todo el año en San Juan y Los Ángeles, equivalentes en latitud sur a Arica y Santiago, respectivamente. Sin embargo, en Edmonton, equivalente en latitud sur a Punta Arenas, no se observó producción de D3 en los meses de otoño e invierno, y en Boston, equivalente en latitud sur a Puerto Montt, tampoco hubo producción de D3 durante el invierno. Lo anterior se explica porque el intervalo ultravioleta que produce D3 es pequeño dentro de la radiación solar y su presencia no es constante durante todo el año, disminuyendo cuando la Tierra se aleja del Sol (otoño e invierno), en forma directamente proporcional a la distancia de la ciudad respecto del Ecuador. Como es obvio en zonas alejadas del Ecuador (latitud 40° o más), además del efecto físico de menor radiación ultravioleta, existirá en función del clima, y mayormente en la etapa otoño

e invierno, menor exposición a la luz solar, por mayor abrigo y mayor tiempo intradomiciliario. Otros factores que disminuyen la eficiencia de la síntesis cutánea de D3 son la pigmentación oscura de la piel (raza negra e indios asiáticos y pakistaníes), hábitos de vestuario (beduinos) y el uso de bloqueadores solares, cuya importancia es menor en nuestro medio.^(1, 2, 8)

El segundo determinante del estatus de vitamina D es la ingesta dietética de ésta. Los únicos alimentos que contienen naturalmente cantidades significativas de vitamina D son los pescados grasos, hígado de pollo y, en menor grado, huevos, mientras el contenido de vitamina D en la leche y derivados o carnes es bajo. Dado el bajo contenido natural de vitamina D en los alimentos habituales, la ingesta de vitamina D ha sido encontrada repetidamente muy inferior a lo recomendado a nivel global.^(1, 2) En una encuesta realizada por nuestro grupo en Santiago, encontramos que el 100% de mujeres adultas mayores sanas ingerían vitamina D en cantidad inferior a lo recomendado (promedio 111 UI/d).⁽⁹⁾

Existe consenso en la literatura en utilizar la medición del $25(\text{OH})\text{D}$ en suero como índice del estatus o depósito corporal total de vitamina D, dado que el $25(\text{OH})\text{D}$ es el metabolito más abundante de la vitamina D en el suero y que tiene además una vida media prolongada (semanas).^(1, 2) La mayoría de los autores propone en la actualidad que el nivel óptimo del $25(\text{OH})\text{D}$, en términos de una adecuada salud ósea, está alrededor de 30 ng/ml.^(1, 3) El fundamento para ello proviene de distintos estudios y metaanálisis que muestran que entre 28-32 ng/ml de $25(\text{OH})\text{D}$ se obtiene el máximo de estímulo en la absorción intestinal de calcio, prevención del hiperparatiroidismo secundario, mejoría del equilibrio y fuerza muscular y de eficacia anti-fractura.⁽¹⁰⁻¹⁴⁾ Concordante con ello, en la nomenclatura actual se proponen las siguientes categorías: niveles adecuados de vitamina D con $25(\text{OH})\text{D} > 30\text{ng/ml}$; para los niveles inadecuados, $25(\text{OH})\text{D} < 30\text{ng/ml}$; se subdividen en deficiencia, $25(\text{OH})\text{D} < 10\text{ng/ml}$ e insuficiencia como $25(\text{OH})\text{D}$ entre 10-30 ng/ml.^(1, 3)

En mujeres, especialmente después de la menopausia, y también en hombres mayores de 50 años existe una elevada prevalencia de niveles inadecuados de vitamina D tanto a nivel global como también en Chile.^(1, 3, 15) Así, por ejemplo, en un estudio internacional transversal de 2.606 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, realizado en 18 países con una latitud que variaba de 64°N a 38°S, Lips y cols. encontraron que el 64% de las mujeres tenían niveles de $25(\text{OH})\text{D} < 30\text{ng/ml}$, variando entre el 54% para Latinoamérica al 82% en el Medio Oriente.⁽¹⁶⁾ En Santiago, Chile (latitud 33°S), donde la radiación solar es suficiente durante todo el año para estimular la síntesis cutánea

de vitamina D, nosotros hemos demostrado en un estudio transversal de 90 mujeres sanas, sin factores de riesgo conocido para deficiencia de vitamina D y con exposición solar adecuada, que el 60% de las mujeres posmenopáusicas (n = 60), así como el 27% de las mujeres premenopáusicas (n = 30) tenían niveles de 25(OH)D < 20 ng/ml. Los porcentajes de mujeres posmenopáusicas con niveles < 20 ng/ml fueron del 63% y del 57% en invierno y verano, respectivamente, y de mujeres premenopáusicas, 47% y 7%, respectivamente.⁽¹⁵⁾ En otros estudios que hemos realizado en adultas mayores sin factores de riesgo conocido para deficiencia de vitamina D, y estudiadas al final del invierno, hemos encontrado valores inadecuados de vitamina D hasta del 82% en Santiago y de similar magnitud entre Coquimbo hasta Punta Arenas.⁽⁹⁾ La principal causa para estos hallazgos es la disminución en la capacidad de sintetizar vitamina D en la piel asociada al envejecimiento, que puede descender hasta al 20% de lo normal. Esta menor síntesis cutánea no es compensada, como debiera ser, con una mayor ingesta dietética de vitamina D, dado el bajo contenido natural de ésta en la dieta y la ausencia de fortificación de la misma en los alimentos en nuestro país. Otras causas para explicar la elevada prevalencia de valores inadecuados de vitamina D en los distintos estudios han sido: falta de exposición al sol, insuficiente radiación solar, piel más pigmentada, hábitos de vestuario o uso excesivo de bloqueadores solares.^(1, 16)

Distintos ensayos clínicos de suplementación de vitamina D aislada o en combinación con calcio han demostrado que esta intervención es eficaz y segura en prevenir fractura de cadera y vertebral, tanto en mujeres mayores de 50 años que viven en la comunidad, como en las mayores de 80 años institucionalizadas, con una disminución promedio alrededor del 25% en el riesgo relativo de fractura de cadera y vertebral, comparado con placebo.^(12, 13) Además, múltiples estudios han demostrado que la suplementación de vitamina D disminuye en alrededor de un 20% el riesgo de caídas en adultas mayores, efecto no óseo que explicaría una parte de la eficacia antifractura de la vitamina D. Los mecanismos propuestos para esta última acción de la vitamina D son el aumento en el transporte de calcio, la síntesis de proteína y la función contráctil del músculo, además de un probable efecto a nivel central mejorando el equilibrio.^(11, 14)

El análisis global de estos estudios revela que, para alcanzar estos efectos, es necesario que la suplementación de vitamina D sea en dosis alrededor de 800 UI/día. Dosis menores a 800 UI/día no permitirían alcanzar valores adecuados de 25(OH)D. Dado lo anterior, y desde 2007, la ingesta adecuada de vitamina D para los mayores de 50 años se ha aumentado a 800 UI/día.^(1, 3, 12)

EFFECTOS EXTRAÓSEOS DE LA VITAMINA D

Distintas líneas de evidencias sugieren que la vitamina D desempeña actividades no calcémicas o funciones no relacionadas con el metabolismo óseo, que podrían tener implicaciones fisiológicas y patológicas significativas en distintas enfermedades inmunes, cáncer y enfermedad cardiovascular.^(1, 4-8, 17-20) Entre las principales evidencias para tales efectos se encuentran:

1. El descubrimiento del RVD en órganos o células no relacionadas con el metabolismo óseo, como son: cerebro, próstata, mama, gónadas, colon, páncreas, queratinocitos, monocitos y linfocitos T y B activados. La expresión de RVD en estos órganos o células y no en otros sugiere que la vitamina D ejerce alguna acción en ellos.

2. El reconocimiento que el 1,25(OH)₂D o análogos farmacológicos de éste ejercen efectos: a) antiproliferativos e inductores de diferenciación celular en líneas celulares tumorales de órganos como los mencionados previamente; b) inmunomoduladores, favoreciendo el desarrollo de tolerancia y anergia; c) estimulantes sobre la síntesis y secreción de insulina, directamente a través de la interacción entre RVD y célula beta o indirectamente elevando la concentración de calcio, y d) efectos bloqueadores de la síntesis de renina que de esta forma podría influenciar el control de la presión arterial.

3. El descubrimiento que la enzima 1 hidroxilasa, que regula la síntesis renal del 1,25(OH)₂D, se expresa normalmente también en otros órganos como próstata, colon, piel y mama, sugiere la existencia de producción local o autocrina en éstos del 1,25(OH)₂D, regulando el crecimiento celular y otras actividades celulares.

4. Finalmente, se ha descrito una asociación epidemiológica entre la ocurrencia de enfermedades varias no relacionadas con el metabolismo óseo, tales como diabetes mellitus I, cáncer de colon, esclerosis múltiple e índices de suficiencia de vitamina D, tales como exposición solar, ingesta de vitamina D, niveles de 25(OH)D, etc.

VITAMINA D Y SISTEMA INMUNE

El RVD se encuentra presente en las células presentadoras de antígenos (macrófagos y células dendríticas) y células T activadas. Macrófagos activados y las células dendríticas son capaces de secretar y sintetizar 1,25(OH)₂D ya que poseen 1 alfa hidroxilasa. Cuando los valores de vitamina D son inadecuados, los macrófagos sólo son capaces de producir cantidades limitadas de 1,25(OH)₂D. Ello explicaría, por ejemplo, el deterioro de la función y activación de los macrófagos asociado a una alta prevalencia de infecciones en los niños con raquitismo.⁽²¹⁻²³⁾

Además, en presencia de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$: 1) las células dendríticas maduras tienen menos expresión de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II y de moléculas de adhesión necesarias para la estimulación de células T; 2) inhibe la interleuquina 12 (IL12), la citoquina más importante en el reclutamiento y activación de las células T hacia una respuesta Th1, a través de la interferencia con el factor nuclear κB (FN- κB); 3) inhibe a otras citoquinas de las células T, como la interleuquina 2 (IL2) y el interferón γ (IFN γ), y 4) estimula algunas citoquinas de respuesta Th2 como la IL 4. De esta manera, la acción global de la vitamina D sobre las células T, estimulada por citoquinas, podría ser la de dirigir su respuesta hacia una respuesta del tipo Th-2 sobre Th-1, convirtiéndose así en agente de prevención y tratamiento de enfermedades autoinmunes mediadas por Th-1. Algunas de estas acciones ya han sido demostradas en enfermedades como la psoriasis, esclerosis múltiple y diabetes mellitus tipo 1 y se está estudiando su acción en otras patologías autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal y artritis reumatoide.^(1, 4-6, 8)

VITAMINA D Y CÁNCER

El interés en la vitamina D como un factor protector del cáncer comenzó en 1980 cuando Garland *et al.* realizaron el mapa de mortalidad por cáncer en EE.UU. y vieron que el cáncer de colon era menor en el sur del país. Se planteó así la posible asociación entre la exposición al sol y un menor riesgo para este tipo de cáncer. Luego se demostró una asociación similar para el cáncer de mama, ovario, linfoma no-Hodgkin y próstata. Apoyando esta asociación se ha demostrado que los grupos con mayor riesgo de deficiencia de vitamina D presentan peor pronóstico de mortalidad asociado al cáncer, por ejemplo, la obesidad, patología en la que se observan niveles más bajos de vitamina D que en población eutrófica, presenta una mayor mortalidad para diferentes tipos de cáncer, como colon, mama y próstata. Los afroamericanos, que también tienen menores niveles de $25(\text{OH})\text{D}$ que la raza blanca, presentan así, mismo una mayor mortalidad debida a cánceres tanto en hombres como mujeres.^(7, 8)

Existe una relación entre la diferente expresión de RVD y el riesgo de cáncer. En el tejido normal colónico la expresión de RVD y 1 hidroxilasa es baja, pero en las primeras etapas de la progresión del cáncer los niveles comienzan a elevarse como un fenómeno autocrino/paracrino que controlaría la progresión del tumor. La mayor expresión de RVD en las células tumorales es un indicador de buen pronóstico, ya que se ha visto que a medida que el tumor progresa a etapas más avanzadas la expresión de RVD disminuye. Además de la falla en los mecanismos

protectores, en etapas avanzadas del cáncer se produce un aumento de CYP24 que lleva a un catabolismo aumentado de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, lo que empeora el control del crecimiento tumoral. La importancia de RVD en la hiperproliferación de las células colónicas quedó demostrada en los trabajos realizados en ratones *knock-out* para el receptor de RVD, los cuales presentan mayor hiperproliferación colónica, elevación de la ciclina D1 y un dramático aumento de daño al DNA. Además, se ha encontrado una asociación entre la disminución del calcio y el cáncer de colon. Si bien el calcio puede disminuir la hiperproliferación por sí mismo, actualmente se sabe que éste puede actuar sinérgicamente con la vitamina D. Ingestas bajas en calcio producen un aumento de CYP24 a nivel del colon ascendente, manteniendo igual la 1 hidroxilasa, lo que llevaría a un mayor catabolismo de $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$, favoreciendo la proliferación celular.^(7, 8, 19, 20)

En el cáncer de próstata, si bien estudios *in vitro* han demostrado el efecto beneficioso de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sobre la prevención y control de la proliferación del tumor, estudios epidemiológicos no reflejan una asociación tan fuerte como el cáncer de colon y vitamina D. Esto se debería a que el cáncer de próstata, a diferencia del de colon, tiene menor expresión de la 1 hidroxilasa, lo que hace que se vuelva menos sensible a los niveles circulantes de $25(\text{OH})\text{D}$ y más dependiente a los niveles circulantes de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Por el contrario, en el cáncer de colon los niveles de 1 hidroxilasa se encuentran conservados o aumentados, por lo que la luz solar, la ingesta de vitamina D y la $25(\text{OH})\text{D}$ circulante podrían ser más importantes, mientras que los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ podrían ser más irrelevantes porque las células podrían producirla.^(7, 8)

Si bien tanto el riesgo de cáncer de próstata como el de mama han sido relacionados con los niveles de $25(\text{OH})\text{D}$, es el cáncer de colon en el que la evidencia epidemiológica es más fuerte. Grant estimó que alrededor de 7.000 muertes prematuras por cáncer de colon se deben a dosis inadecuadas de vitamina D.⁽²⁴⁾

Las evidencias previas han sido las bases para el desarrollo de estudios sobre una serie de análogos de la vitamina D, los cuales se ha visto que aumentan los efectos citotóxicos de la quimioterapia y la radioterapia. Éstos han alcanzado etapas de fase I y II tanto para cáncer de colon, próstata y mama.^(8, 19, 25)

VITAMINA D Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La mayor información del rol protector de la vitamina D en la enfermedad cardiovascular (ECV) proviene de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRC). Los pacientes con IRC bajo hemodiálisis o peritoneo-diálisis presentan una mortalidad ajustada por ECV que es 10 a 20 veces más alta que la población general. Asi-

mismo, se ha visto que el uso de 1 vitamina D o análogos de vitamina D se asocia a reducción del riesgo de muerte por ECV. Por otro lado, es bien conocido que el aumento de los niveles de PTH incrementa la presión arterial y la contractilidad miocárdica, llevando a la hipertrofia de los cardiomiocitos y a fibrosis intersticial del corazón. Por lo tanto, el exceso de PTH contribuye a la ECV. (26-28)

La vitamina D podría influir también en la ECV dado que participa en la regulación de la presión arterial influenciando la activación del Sistema Renina Angiotensina (SRA). El calcitriol es un regulador negativo del SRA.⁽¹⁷⁾ En algunos casos el tratamiento con calcitriol mostró una reducción en la actividad de la renina, niveles de angiotensina II, presión sanguínea e hipertrofia miocárdica. Se ha demostrado, además, que la exposición regular a la radiación UVB, pero no a la UVA, aumenta los niveles circulantes de 25(OH)D sobre el nivel de 40 ng/ml y reduce significativamente la presión sanguínea aproximadamente en 6 mmHg en pacientes hipertensos con niveles iniciales de 25(OH)D de 10 ng/ml, en una intervención de seis semanas. Además los niveles de PTH disminuyeron en un 15%. La asociación entre la vitamina D y la prevención de ECV es reafirmada también por la correlación que existe, en países europeos, entre mayor mortalidad por estas enfermedades a mayor latitud, conocido factor que se asocia valores inadecuados de vitamina D. (29, 30)

El mayor conocimiento de estas acciones no clásicas de la vitamina D promete nuevas formas de control para enfermedades de alta prevalencia, como las aquí mencionadas. Sin embargo, por ahora, la evidencia del rol de la vitamina D en éstas es indirecta y su importancia debe ser mejor precisada a través de ensayos clínicos controlados. Mientras, respecto de las acciones clásicas de la vitamina D, no debemos olvidar que la eficacia antifractura de la suplementación de vitamina D en dosis de 800 UI/día tiene sólido respaldo, es segura y costo-efectiva y, por lo tanto, debiese ser utilizada ampliamente. (1, 3, 12)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
- Thomas MK, Demay MB. Vitamin D deficiency and disorders of vitamin D metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29:611-627.
- Roux C, Bischoff-Ferrari HA, Papapoulos SE, de Papp AE, West JA, Bouillon R. New insights into the role of vitamin D and calcium in osteoporosis management: an expert roundtable discussion. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:1363-1370.
- Arnsón Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1137-1142.
- Cantorna MT. Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 223:230-233.
- DeLuca HF, Cantorna MT. Vitamin D: Its role and uses in immunology. *FASEB* 2001; 15: 2579-2585.
- Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: A review (United States) *Cancer Causes and Control* 2005; 16: 83-95.
- Holick MF. Vitamin D: Importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:362-371.
- González G, Tala H, Arteaga E y cols. Alta prevalencia de hipovitaminosis D, hiperparatiroidismo 2° y resorción ósea aumentada durante el invierno en mujeres sanas de la tercera edad en Santiago. En: Libro de resúmenes del XI Congreso de la Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral, 2003.
- Dawson-Hughes B. Serum 25-hydroxyvitamin D and functional outcomes in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2008 (2):537S-540S.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF y cols. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16:713-6.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, Thoma A, Kiel DP, Henschkowski J. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose-dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009; 169:551-61.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB y cols. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293:2257-64.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291:1999-2006.
- González G, Alvarado JN, Rojas A, Navarrete C, Velásquez CG, Arteaga E. High prevalence of vitamin D deficiency in Chilean healthy postmenopausal women with normal sun exposure: additional evidence for a worldwide concern. *Menopause* 2007; 14:455-61.
- Lips P, Hosking D, Lippuner K, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006; 260:245-54.
- Li Y, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu S, Cao LP. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229-238.
- Mathieu C, Gysemans C, Giuletti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005; 48:1247-1257.
- Van den Bemd GJ, Chang GT. Vitamin D and vitamin D analogs in cancer treatment. *Curr Drug Targets* 2002; 3:85-94.
- Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:888-94.
- Mathieu C, et al. Vitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ as modulators in the immune system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90: 449-452.
- Hewison M, Freeman L, Hughes SV, Evans KN, Bland R, Eliopoulos AG, Kilby MD, Moss PA, Chakraverty R. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 2003; 170:5382-5390.
- Gavison R, Bar-Shavit Z. Impaired macrophage activation in vitamin D₃ deficiency, differential in vitro effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on mouse peritoneal macrophage functions. *J Immunol* 1989; 143:3686-90.
- Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the US due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 2002; 94:1867-1875.
- Nagpal S Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26:662-687.
- Foley, R.N., Parfrey, P.S., Sarnaak, M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 32 (5 Suppl 3):S112-S119.
- Shoji T, Shinohara K, Kimoto E, Emoto M, Tahara H, Koyama H, Inaba M, Fukumoto S, Ishimura E, Miki T, Tabata T, Nishizawa Y. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1alpha-hydroxy vitamin D₃ users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:179-184.
- Rostand SG, Drueke TB, 1999. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 2004; 56:383-392.
- Kimura Y, Kawamura M, Owada M, Oshima T, Murooka, M, Fujiwara, T, Hiramori, K. Effectiveness of 1,25-dihydroxyvitamin D supplementation on blood pressure reduction in a pseudohypoparathyroidism patient with high rennin activity. *Intern Med* 1999; 38:31-35.
- Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998; 352:709-710.