



## “La vitamina D” “vitamin D”

Abhel Calderón-Peña<sup>1</sup>, Cinthya Aspajo-Villalaz<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup> Departamento de Química Biológica y Fisiología Animal. Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional de Trujillo. Av. Juan Pablo II S/N, Trujillo. Perú.

Autor para correspondencia: [acalderonp@unitru.edu.pe](mailto:acalderonp@unitru.edu.pe)

**Recibido: 27 de Diciembre, 2017. Aceptado: 10 Mayo, 2018.**

### RESUMEN

La vitamina D tiene un rol importante en la homeostasis del calcio/fosfato, respuesta inmune, proliferación y diferenciación celular, procesos cognitivos. Sin embargo, su aporte deficiente o adecuado puede llevar al desarrollo de patologías o no. El receptor de vitamina D (VDR), perteneciente a la familia de receptores nucleares, desencadena la expresión o la transrepresión de genes involucrados con el metabolismo. El objetivo de esta investigación bibliográfica es mostrar los conocimientos actuales acerca de la vitamina D, comprender el mecanismo celular de la activación del receptor de vitamina D y los eventos fisiológicos y patológicos que se desencadenan cuando existe un adecuado e inadecuado aporte en la dieta. La vitamina D es una hormona que posee múltiples e importantes funciones en el organismo humano y animal. Podemos deducir que la mayor fuente de vitamina D en el organismo se encuentra en la síntesis en la piel, por el contrario, existen poblaciones en las cuales no se produce adecuadamente esta, es así que existe la necesidad de suplementar la dieta con vitamina D. La vitamina D tiene mucha influencia en el sistema inmune, proliferación y diferenciación celular, metabolismo y funciones cognitivas que, cuando se produce una deficiencia de esta vitamina suele desencadenar algunos fenómenos patológicos.

**Palabras clave:** vitamina D, receptor de vitamina D.

### ABSTRACT

Vitamin D plays an important role in calcium/phosphate homeostasis, immune response, cell proliferation and differentiation, cognitive processes. However, their deficient or adequate contribution can lead to the development of pathologies or not. The vitamin D receptor (VDR), belonging to the family of nuclear receptors, triggers the expression or transrepression of genes involved with metabolism. The objective of this bibliographical research is to show the current knowledge about vitamin D, to understand the cellular mechanism of vitamin D receptor activation and the physiological and pathological events that are triggered when there is an adequate and inadequate contribution in the diet. Vitamin D is a hormone that has multiple and important functions in the human and animal body. We can deduce that the greatest source of vitamin D in the body is in the synthesis in the skin, on the contrary, there are populations in which this is not produced properly, so there is a need to supplement the diet with vitamin D. Vitamin D has a great influence on the immune system, cell proliferation and differentiation, metabolism and cognitive functions that, when a deficiency of this vitamin occurs, usually trigger some pathological phenomena.

**Keywords:** vitamin D, vitamin D receptor.

## INTRODUCCIÓN

De naturaleza liposoluble, la vitamina D (Vit D), es considerada tanto una vitamina como una hormona, se sintetiza endógenamente en la epidermis por acción de la radiación ultravioleta de la luz solar (290 – 315 nm de longitud de onda) sobre su precursor 7-deshidrocolesterol (provitamina D<sub>3</sub>), que a su vez procede del colesterol; la Vit D<sub>2</sub> (ergocalciferol) es considerada como una prohormona<sup>1,2</sup>. El Ergosterol (provitamina D<sub>2</sub>), por otro lado, desempeña un papel importante en la estabilidad de la membrana celular y como transductores de señales en protozoos y hongos (levadura, por ejemplo) y es una forma de provitamina de vitamina D<sub>2</sub> o ergocalciferol<sup>3</sup>.

La Vit D no solo posee efectos sobre el metabolismo del calcio y los huesos, la Vit D es todo un sistema que comprende precursores hormonales, metabolitos activos, portadores, enzimas y receptores involucrados en los efectos genómicos y no genómicos. También se ha demostrado que activa múltiples mediadores moleculares y provoca muchas funciones fisiológicas. Estudios *in vitro* e *in vivo* se han centrado cada vez más en las acciones "no calcémicas" de la Vit D, que están asociadas con el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa, la morbilidad cardiovascular, la autoinmunidad, la inflamación y el cáncer<sup>4</sup>.

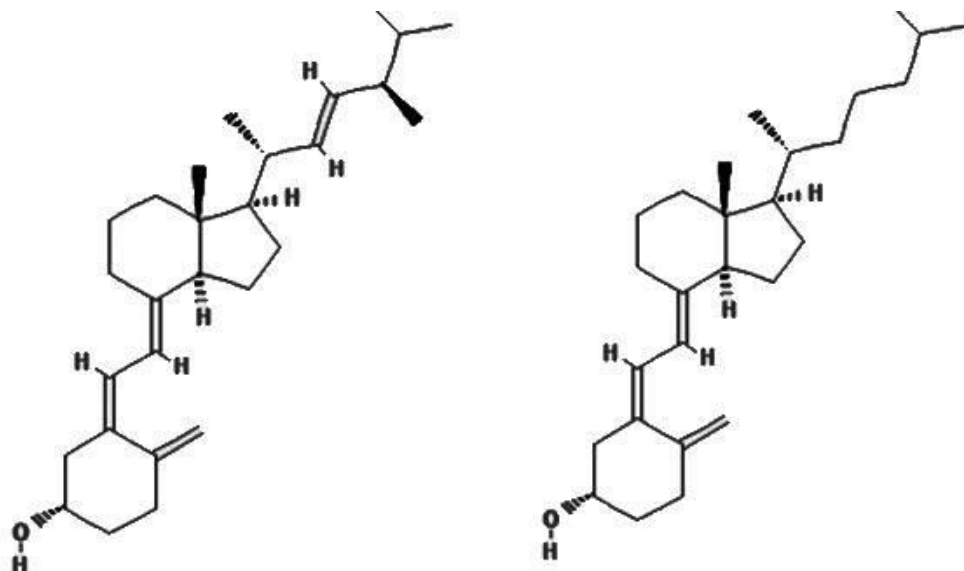
En los últimos años el creciente número de estudios relacionados con la Vit D ha puesto en evidencia una asociación multimodal que vincula el sistema de vitamina D con el desarrollo cerebral, las funciones y las enfermedades relacionadas con su deficiencia como son enfermedades metabólicas<sup>4</sup>, psoriasis<sup>5</sup>, varios tipos de cáncer, entre ellos el colorectal<sup>6</sup>, de mama y próstata, enfermedad inflamatoria intestinal<sup>7,8</sup>, entre otras.

El objetivo de esta investigación bibliográfica es mostrar los conocimientos actuales acerca de la vitamina D, comprender el mecanismo celular de la activación del receptor de vitamina D y los eventos fisiológicos y patológicos que desencadenan cuando existe una adecuada e inadecuada aporte en la dieta.

### Nomenclatura

El término genérico "Vitamina D" agrupa a dos moléculas distintas: el ergocalciferol o Vitamina D<sub>2</sub> (Vit D<sub>2</sub>) y el colecalciferol o Vitamina D<sub>3</sub> (Vit D<sub>3</sub>). Según la nomenclatura moderna, las Vit D<sub>2</sub> y Vit D<sub>3</sub> se denominan **ercalcio**l y **calcio**l<sup>9</sup>, respectivamente (figura 1). La Vit D<sub>2</sub> posee un doble enlace adicional en la cadena lateral y se produce mediante irradiación del ergosterol procedente de las plantas. Por su parte, la Vit D<sub>3</sub> es la principal

fuente de Vit D en la naturaleza, que puede ser producida de manera endógena mediante la irradiación del 7-deshidrocolesterol o bien proceder de la alimentación<sup>10-12</sup>.



**Figura 1. Estructura de la vitamina D:** izquierda: Ergocalciferol (ercalcinol o Vit D<sub>2</sub>) y derecha: Colecalciferol (calcinol o Vit D<sub>3</sub>). Tomado y adaptado de The Human Metaboloma Database<sup>9</sup>.

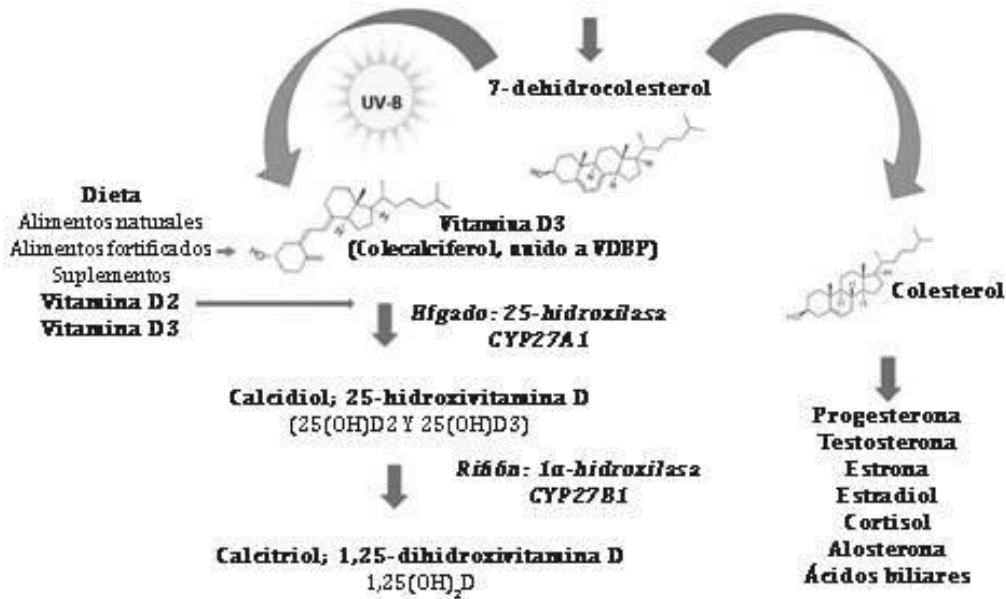
### Bioactivación de la vitamina D

La síntesis de Vit D en la piel es la fuente más importante y depende de la intensidad de la radiación ultravioleta, que a su vez depende de la estación y la latitud. Se produce en la piel a partir del 7-dehidrocolesterol. Tras la irradiación, el 7-dehidrocolesterol se convierte previtamina D<sub>3</sub>. También se puede tomar en la dieta; sin embargo, la Vit D está presente en solo unos pocos alimentos (que incluyen productos lácteos fortificados y aceites de pescado)<sup>11,12</sup>.

La Vit D se transporta en la sangre por la proteína de unión a la Vit D (DBP, que une la vitamina D y sus metabolitos en el suero); en el hígado, la Vit D es hidroxilado en C-25 para producir 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> [25 (OH) D<sub>3</sub>]. La 25 (OH) D<sub>3</sub> es la principal forma circulante de Vit D<sup>13</sup>. Muchas enzimas del citocromo *P*-450 (CYP), incluidas CYP2R1, CYP27A1 y CYP2D25, han sido consideradas como candidatas para la enzima responsable de la conversión de la Vit D en 25 (OH) D<sub>3</sub><sup>14</sup>. El primero identificado como una vitamina D 25-hidroxilasa microsomal es el CYP2R1<sup>15</sup> (figura 2).

La 25 (OH) D<sub>3</sub> se transporta al riñón por DBP y se filtra por el glomérulo. En este órgano, la megalina, un miembro de la superfamilia del receptor de lipoproteínas de baja densidad, que es una proteína transmembrana de 600 kDa actúa como un receptor de superficie celular para la DBP que produce una absorción de 25 (OH) D en las células epiteliales tubulares por endocitosis. La adquisición e internalización de DBP a través de su receptor de megalina es un componente fundamental del metabolismo renal de la Vit D<sup>16</sup>. En el túbulo contorneado proximal, la 25 (OH) D<sub>3</sub> se hidroxila en la posición del carbono 1 del anillo A, lo que da como resultado la formación de 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, la forma funcional y hormonalmente activa de la Vit D que es responsable de la mayoría, si no todas, de las acciones biológicas de la Vit D. La 25 (OH) D 1α hidroxilasa renal (mitocondrial CYP27B1), que metaboliza 25(OH) D<sub>3</sub> a 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, comprende un citocromo *P*-450, una ferredoxina y una ferredoxina reductasa y está presente predominantemente en el riñón (túbulos rectos proximales) y contribuye a las concentraciones circulantes de 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub><sup>17,18</sup> (figura 2).

Se ha sugerido que en animales y humanos sanos el CYP27B1 solo se expresa en el riñón y en la placenta durante el embarazo<sup>19</sup>. También se ha reportado lugares extrarrenales donde la CYP27B1 está presente, tenemos el caso de individuos con sarcoidosis en la cual los macrófagos fueron identificados como la fuente de producción extrarrenal de 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> dando como resultado hipercalcemia e hipercalciuria en estos individuos. Además, también se ha identificado hipercalcemia en pacientes con enfermedad de Crohn. Se sugirió que los macrófagos activados del granuloma de Crohn son responsables de la hipercalcemia en la enfermedad de Crohn<sup>20</sup>.

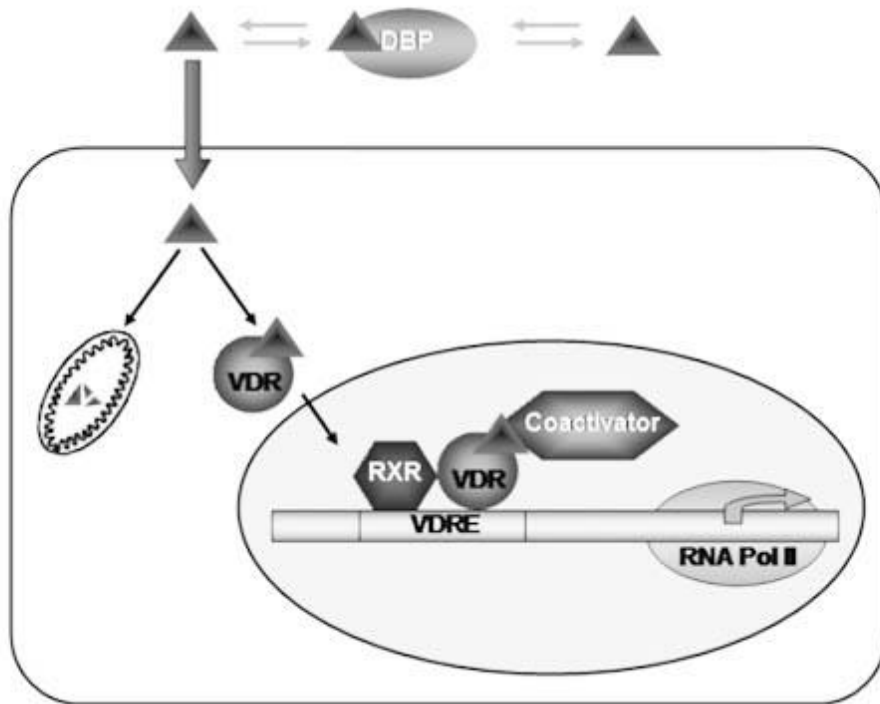


**Fig. 2. Síntesis de vitamina D:** diagrama esquemático de la síntesis de vitamina D. Tomado y adaptado de Kočovská et al<sup>21</sup>.

### Receptor de vitamina D

El gen VDR se conserva evolutivamente entre peces, aves y mamíferos<sup>22</sup>. Los genes VDR humanos y de ratón se localizan en los cromosomas 12 y 15, respectivamente<sup>23</sup>. La proteína VDR (que contiene 423 aminoácidos (VDR de ratón) o 427 aminoácidos (VDR humano)) funciona como un heterodímero obligado con el receptor X de retinoides (RXR) para la activación de genes diana de vitamina D<sup>22,24</sup>.

El receptor de Vit D (VDR) regula la expresión de más de 900 genes involucrados en una amplia gama de factores fisiológicos<sup>25</sup>, es un receptor nuclear que pertenece a una superfamilia de factores de transcripción, cuyos miembros tienen la propiedad exclusiva de ser activados directamente por pequeños compuestos lipófilos. Es por ello que el ligando específico de alta afinidad de VDR es el 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> que es el compuesto de Vit D más activo biológicamente<sup>26</sup>. Los estudios *in vitro* mostraron que VDR se une a las secuencias de tipo DR3, que están unidas preferentemente por heterodímeros de VDR con el RXR<sup>27,28</sup>. En ausencia de 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, el VDR se distribuye principalmente en el citoplasma<sup>29</sup>. Este complejo interactúa con el elemento de respuesta de la vitamina D (VDER) en el ADN (figura 3), y esta interacción tiene como resultado la transcripción de los genes seguida de la síntesis de ARNm para varias proteínas<sup>2</sup>.



**Fig. 3. Acción de la vitamina D en su receptor (VDR).** El metabolito activo de la Vit D [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] entra en las células diana y puede ser degradado o unirse al VDR que entra al núcleo y tras heteromerizar con el RXR, activa o inhibe la expresión génica de los genes diana. Tomado y adaptado de Panizo<sup>30</sup>.

La respuesta biológica del VDR regulada por la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> depende de diferentes factores: la accesibilidad del ligando, el contenido de VDR, modificaciones genéticas y postraduccionales, disponibilidad y estado de activación de los correguladores. El VDR y la 1- $\alpha$  hidroxilasa están expresados en casi todos los tejidos humanos, lo que plantea la probabilidad de efectos autocrinos y paracrinos de la hormona D. El heterodímero se une a regiones promotoras de genes específicos en los tejidos diana, los VDREs, formando complejos con proteínas adicionales coactivadoras y correpresoras de la transcripción de manera que pueden incrementar o disminuir la expresión de los genes diana<sup>31</sup> (figura 3).

### Respuestas de la activación del VDR

La Vit. D tiene muchos tipos de respuesta. Pueden afectar a diferentes procesos o respuestas, que pueden clasificarse en: 1 - Respuesta clásica de la Vit D, como la regulación de la concentración del calcio y fosfato en la sangre por la acción de Vit D en los intestinos, hueso y riñón; 2 - Respuestas no clásicas de la Vit D que se pueden clasificar en tres

categorías: la regulación de la secreción hormonal, de la función inmune<sup>31</sup>, y de la proliferación y diferenciación celular de la Vit D, en los procesos de proliferación y diferenciación de diversos tipos celulares como en células epiteliales de la piel, células intestinales, etc<sup>1,12,31,32</sup>. Asimismo, existen fuertes indicios de que la Vit D contribuye a la neuroprotección mediante la modulación del crecimiento nervioso y la disminución de la expresión del canal de calcio tipo L, encargado de regular la toxicidad de especies reactivas de oxígeno<sup>33</sup>.

El propio VDR y varias hidroxilasas (CYP24A1, CYP27B1) son también blancos directos del calcitriol. Luego se sintetiza ARNm y siguen las cascadas metabólicas que llevan a la regulación del metabolismo fosfocálcico, entre muchos otros efectos. Ciertos cambios en la expresión de algunos genes blanco pueden resultar en modificaciones biológicas del mensaje hormonal<sup>32</sup>.

### **Acción en el sistema inmune**

La Vit D es un regulador directo e indirecto de los linfocitos T (LT). Los efectos *in vivo* de la Vit D sobre células T murinas incluyen la inhibición de la proliferación de estas células, la inhibición de IFN- $\gamma$ , IL-17 y la inducción de IL-4. Experimentos en ratones demuestran que la efectividad de 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> requiere células NKT, IL-10, IL-10R e IL-4. Las comparaciones de LT de ratón y humanas muestran que 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> inhibe IL-17 e IFN- $\gamma$ , e induce LT reguladores e IL-4; IL-4 fue inducida por 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> en células NKT de ratón y humanas. Los datos apoyan los efectos tardíos de la vitamina D en enfermedades como la enfermedad inflamatoria intestinal y la esclerosis múltiple, en la que sería beneficioso reducir la IL-17 y el IFN- $\gamma$  y favorecer la producción de la IL-4 y la IL-10<sup>34</sup>.

Estudios recientes han demostrado que un mayor estado de Vit D se asocia con una mejor función pulmonar y que la terapia con Vit D puede ayudar a la recuperación de las exacerbaciones pulmonares de la fibrosis quística (FQ). Los mecanismos por los cuales la Vit D puede ejercer sus acciones beneficiosas en la FQ probablemente estén relacionados con el papel que tiene la Vit D en la modulación de la respuesta inmunitaria adaptativa e innata<sup>35</sup>. En un ensayo piloto clínico se pudo observar que la suplementación con Vit D puede modular la activación inmune en la FQ de una manera compleja. La observación sugiere que la vitamina D<sub>2</sub> puede ser un sustituto no inferior a la vitamina D<sub>3</sub> actualmente recomendada, si se administra en dosis más altas<sup>36</sup>.

### **Acción sobre el metabolismo**

En estudios observacionales se determinó que niveles subóptimos de Vit D y calcio se han asociado con un mayor riesgo de diabetes tipo 2 (DMT2), la suplementación a corto plazo con colecalciferol mejoró la función de las células  $\beta$  y tuvo un efecto marginal para atenuar el aumento de la hemoglobina glucosilada<sup>37</sup>. La deficiencia/insuficiencia de Vit D puede tener algún papel en el desarrollo/empeoramiento de la resistencia a la insulina en personas con prediabetes<sup>38</sup>. En otro estudio de prueba se encontró que la administración semanal de 50,000 UI de Vit D<sub>2</sub> en mujeres con DMT2 que tenían síntomas depresivos significativos y niveles bajos de 25 (OH) D tuvieron una mejoría en la depresión, la ansiedad y los resultados de salud mental<sup>39</sup>. Se reportó una reducción moderada de la hemoglobina glucosilada después del tratamiento con Vit D en adultos con DMT2, aunque con una heterogeneidad sustancial entre los estudios y sin diferencias en la glicemia en ayunas<sup>40</sup>.

### **Relación con la cognición**

Tanto el VDR como el CYP27B1 están muy extendidos en regiones importantes del cerebro humano, incluido el hipocampo, que está particularmente afectado por trastornos neurodegenerativos<sup>41,42</sup>. El VDR también se expresa en la corteza prefrontal, la circunvolución cingulada, el cerebro anterior basal, el caudado, el putamen, el tálamo, la sustancia negra, los núcleos geniculados laterales, el hipotálamo y el cerebelo<sup>43</sup>. Es importante destacar que los polimorfismos del gen VDR se asocian con deterioro cognitivo, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple<sup>44,45</sup>. La población de mayor edad tiene un riesgo especialmente alto de deficiencia de Vit D debido a la disminución de la síntesis cutánea y la ingesta dietética de Vit D. Estudios recientes han confirmado una asociación entre el deterioro cognitivo, la demencia y la deficiencia de Vit D<sup>33</sup>.

## **CONCLUSIÓN**

La vitamina D es una hormona que posee múltiples e importantes funciones en el organismo humano y animal. Podemos deducir que la mayor fuente de vitamina D en el organismo se produce por la síntesis en la piel; por el contrario, existen poblaciones en las cuales no se produce adecuadamente esta, es así que existe la necesidad de suplementar la dieta con Vit D.



La Vitamina D tiene mucha influencia en el sistema inmune, proliferación y diferenciación celular, metabolismo y funciones cognitivas que, cuando se produce una deficiencia de esta vitamina suele desencadenar algunos fenómenos patológicos.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.**

1. Hossein-nezhad A, Holick M. Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clinic Proceedings* 2013; 88(7): 720–755.
2. de Oliveira V, Lara G, Lourenço E, Boff B, Stauder G. Influencia de la vitamina D en la salud humana. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. 2014; 48(3): 329-337.
3. Decloedt A, Van Landschoot A, Watson H, Vanderputten D, Vanhaecke L. Plant-Based Beverages as Good Sources of Free and Glycosidic Plant Sterols. *Nutrients*. 2017;10(1):21. doi:10.3390/nu10010021
4. Di Somma C, Scarano E, Barrea L, Zhukouskaya V, Savastano S, Mele C, et al. Vitamin D and Neurological Diseases: An Endocrine View. *International Journal Molecular Science*. 2017;18(11):2482. doi:10.3390/ijms18112482
5. Rosen C, Adams J, Bikle D, Black D, Demay M, Manson J, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Review*. 2012;33(3):456-92.
6. Dou R, Ng K, Giovannucci E, Manson J, Qian Z, Ogino S. Vitamin D and colorectal cancer: molecular, epidemiological and clinical evidence. *British Journal Nutrition*. 2016; 115(9):1643-1660.
7. Meeker S, Seamons A, Maggio-Price L, Paik J. Protective links between vitamin D, inflammatory bowel disease and colon cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2016; 22(3): 933-948.
8. Bakke D, Sun J. Ancient Nuclear Receptor VDR with new functions: Microbiome and Inflammation. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2018; 24(6): 1149-1154.
9. The Human Metabolome Database. Canada: Showing metabocard for Vitamin D. 2018.
10. Lucas F, Babot E, Cañellas M, del Rio J, Kalum L, Ullrich R, et al. Molecular determinants for selective C<sub>25</sub>-hydroxylation of vitamins D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub> by fungal peroxygenases. *Catalysis Science & Technology*. 2016; 1(6): 73-80.

11. Carmeliet G, Dermauw V, Bouillon R. Vitamin D signaling in calcium and bone homeostasis. A Delicate balance. *Best Practice Residential Clinic Endocrinology Metabolism*. 2015; 4: 621-631.
12. Wacker M, Holick M. Vitamin D—Effects on Skeletal and Extraskelatal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients*. 2013; 5: 111-148.
13. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiological Reviews*. 2015; 96(1): 365-408.
14. Zhu J, De Luca H. Vitamin D 25-hydroxylase: four decades of searching, are we there yet? *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 523: 30–36, 2012.
15. Cheng J, Motola D, Mangelsdorf D, Russell D. De-orphanization of cytochrome P450 2R1: a microsomal vitamin D 25-hydroxylase. *Journal of Biological Chemistry*. 2003; 278(39): 38084-38093.
16. Chun R, Percy B, Orwoll E, Nielson C, Adams J, Hewison M. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2013; 144 Pt A:132-7.
17. Jones G, Prosser D, Kaufmann M. Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *Journal of Lipid Research*. 2014; 55(1): 13-31.
18. Masuda S, Prosser D, Guo Y, Kaufmann M, Jones G. Generation of a homology model for the human cytochrome P450, CYP24A1, and the testing of putative substrate binding residues by site-directed mutagenesis and enzyme activity studies. *Archives Biochemistry and Biophysics*. 2007; 460: 177–191.
19. De Luca H. Evolution of our understanding of vitamin D. *Nutrition Reviews*. 2008; 66(2): 73–87.
20. Bosch X. Hypercalcemia due to endogenous overproduction of 1,25-dihydroxyvitamin D in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1998; 114: 1061–1065.
21. Kočovská E, Gaughran F, Krivoy A, Meier U. Vitamin-D Deficiency As a Potential Environmental Risk Factor in Multiple Sclerosis, Schizophrenia, and Autism. *Frontiers in Psychiatry*. 2017; 8:47. doi:10.3389/fpsy.2017.00047
22. Haussler M, Whitfield G, Kaneko I, Haussler C, Hsieh D, Hsieh J, et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcified Tissue International*. 2013; 92(2): 77–98.

23. Zella L, Kim S, Shevde N, Pike J. Enhancers located within two introns of the vitamin D receptor gene mediate transcriptional autoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Molecular Endocrinology*. 2006; 20(6): 1231–1247.
24. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *American Physiology Society*. 2015; 96(1): 365–408.
25. Kongsbak M, Levring T, Geisler C, von Essen M. The vitamin d receptor and T cell function. *Front Immunol*. 2013; 4: 148. doi:10.3389/fimmu.2013.00148
26. Tuoresmäki P, Väisänen S, Neme A, Heikkinen S, Carlberg C. Patterns of genome-wide VDR locations. *PLoS One*. 2014; 9(4): e96105. doi:10.1371/journal.pone.0096105
27. Umesono K, Murakami K, Thompson C, Evans R. Direct repeats as selective response elements for the thyroid hormone, retinoic acid, and vitamin D<sub>3</sub> receptors. *Cell*. 1991; 65: 1255–1266.
28. Carlberg C, Bendik I, Wyss A, Meier E, Sturzenbecker L, Grippo J, et al. Two nuclear signalling pathways for vitamin D. *Nature*. 1993; 361: 657–660.
29. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocrinology Reviews*. 2005; 26: 662–687 10.1210/er.2004-0002
30. Panizo S. *Mecanismos de calcificación vascular asociado a la uremia y al tratamiento con calcitrol*. Tesis doctoral. Universidad de Lleida; 2009.
31. Prietl B, Treiber G, Pieber T, Amrein K. Vitamin D and Immune Function. *Nutrients*. 2013; 5: 2502-2521.
32. Macías-Tomei C, Palacios C, Mariño M, Caría D. Valores de referencia de calcio, vitamina D, fósforo, magnesio y flúor para la población venezolana. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*. 2013; 63: 362-378.
33. Schlögl M, Holick M. Vitamin D and neurocognitive function. *Clinical Interventions in Aging*. 2014; 9: 559–568.
34. Cantorna M, Snyder L, Lin Y, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)<sub>2</sub>D regulation of T cells. *Nutrients*. 2015; 7(4): 3011-3021. doi:10.3390/nu7043011
35. Chesdachai S, Tangpricha V. Treatment of vitamin D deficiency in cystic fibrosis. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2015; 164: 36-39.

36. Pincikova T, Paquin-Proulx D, Sandberg J, Flodström-Tullberg M, Hjelte L. Vitamin D treatment modulates immune activation in cystic fibrosis. *Clinical & Experimental Immunology*. 2017; 189(3): 359-371.
37. Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu F, Pittas A. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic  $\beta$  cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011; 94(2): 486-494.
38. Dutta D, Maisnam I, Shrivastava A, Sinha A, Ghosh S, Mukhopadhyay P, et al. Serum vitamin-D predicts insulin resistance in individuals with prediabetes. *Indian Journal of Medical Research*. 2013; 138(6): 853-860.
39. Penckofer S, Byrn M, Adams W, Emanuele M, Mumby P, Kouba J, et al. Vitamin D Supplementation Improves Mood in Women with Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes Research*. 2017; 2017: 8232863.
40. Lee C, Iyer G, Liu Y, Kalyani R, Bamba N, Ligon C, et al. The effect of vitamin D supplementation on glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2017; 31(7): 1115-1126.
41. Eyles D, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath J. Distribution of the vitamin D receptor and 1  $\alpha$ -hydroxylase in human brain. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. 2005; 29(1):21–30.
42. Dhikav V, Anand K. Potential predictors of hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Drugs Aging*. 2011; 28(1): 1–11.
43. Nimitphong H, Holick M. Vitamin D, neurocognitive functioning and immunocompetence. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2011;14(1): 7–14.
44. Beydoun M, Ding E, Beydoun H, Tanaka T, Ferrucci L, Zonderman A. Vitamin D receptor and megalin gene polymorphisms and their associations with longitudinal cognitive change in US adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2012; 95(1): 163-178.

45. Kuningas M, Mooijaart S, Jolles J, Slagboom P, Westendorp R, van Heemst D. VDR gene variants associate with cognitive function and depressive symptoms in old age. *Neurobiology of Aging*. 2009; 30(3):466-473.