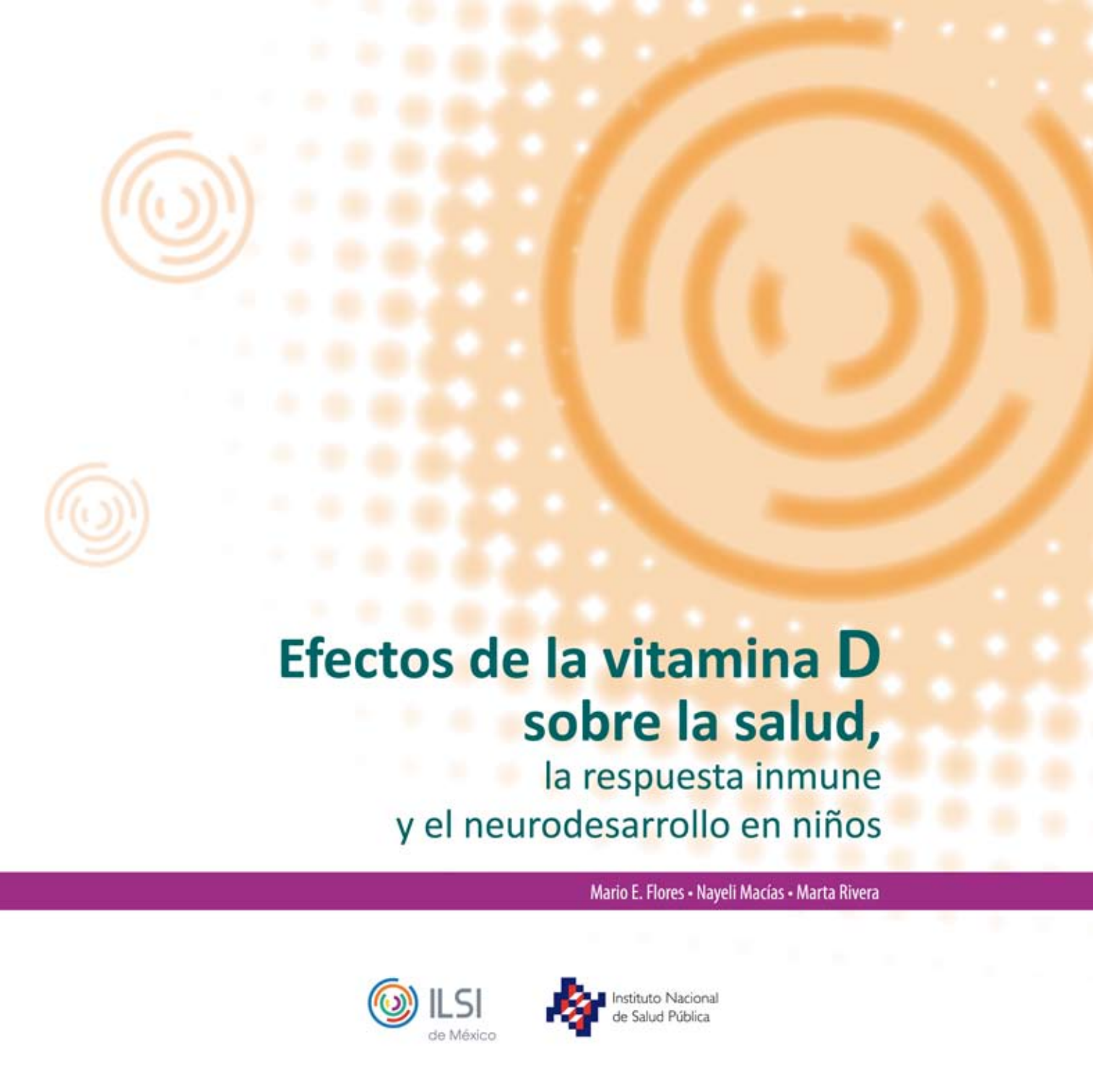




Efectos de la vitamina D **sobre la salud,** la respuesta inmune y el neurodesarrollo en niños

Mario E. Flores • Nayeli Macías • Marta Rivera

**Efectos de la vitamina D sobre la salud,
la respuesta inmune y el neurodesarrollo en niños.
Revisión de la literatura**



Efectos de la vitamina D **sobre la salud,** la respuesta inmune y el neurodesarrollo en niños

Mario E. Flores • Nayeli Macías • Marta Rivera

El International Life Sciences Institute (ILSI) es una organización internacional sin fines de lucro cuya misión es promover el conocimiento científico para mejorar la salud pública y el bienestar de la población. ILSI logra esta misión mediante el fomento de la colaboración entre expertos de la academia, gobierno e industria, en un foro neutro, para recopilar, resumir y difundir información científica. Sus actividades se enfocan principalmente en la promoción de la salud y de la correcta nutrición, abordando temas de inocuidad alimentaria, evaluación de riesgo y sustentabilidad ambiental. ILSI está afiliado a la Organización Mundial de la Salud (OMS) con el carácter de institución no gubernamental y mantiene un reconocimiento como ente consultivo especializado ante la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO). Fundado en 1991, ILSI de México representa la rama mexicana del International Life Sciences Institute. Al igual que el resto de oficinas, ILSI de México juega un papel crucial en el desarrollo y difusión de la información científica para la mejora de la salud y bienestar público, respondiendo a las necesidades de la región. www.ilsi-mexico.org

El Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) es una institución académica comprometida con la generación y difusión de resultados de investigación sobre problemas relevantes de la salud pública y con la formación de profesionales de la salud que ayuden a promover condiciones de vida saludable en los diversos grupos de la población mexicana.

La misión del INSP es contribuir a la equidad social y a la realización plena del derecho a la protección de la salud a través de la generación y difusión de conocimiento, la formación de recursos humanos de excelencia y la innovación en investigación multidisciplinaria para el desarrollo de políticas públicas basadas en evidencia.



Efectos de la vitamina D sobre la salud, la respuesta inmune y el neurodesarrollo en niños. Revisión de la literatura

Primera edición, 2012

D.R.© Instituto Nacional de Salud Pública
Av. Universidad 655, Col. Santa María Ahuacatitlán
62100 Cuernavaca, Morelos, México

ISBN 978-607-511-042-4

Impreso y hecho en México
Printed and made in Mexico

Citación sugerida: Flores ME, Macías-Morales N, Rivera-Pasquel ME. Efectos de la vitamina D sobre la salud, la respuesta inmune y el neurodesarrollo en niños. Revisión de la literatura. México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2012.

Mario E. Flores

MD (Universidad de San Carlos de Guatemala, 1991)

PhD (Food Policy and Applied Nutrition, Tufts University, Boston, 2010)

Investigador nacional nivel I del SNI. Investigador en Ciencias Médicas D. Jefe del Departamento de Epidemiología Nutricional del Centro de Investigación en Nutrición y Salud, Instituto Nacional de Salud Pública. Coordinador de la Maestría en Ciencias en Nutrición (2006-2012), de la Escuela de Salud Pública de México, Instituto Nacional de Salud Pública. Tiene más de 35 artículos científicos y 50 presentaciones en congresos nacionales e internacionales sobre los temas de sobrepeso y obesidad, transición nutricional, patrones de alimentación, deficiencias nutricias y enfermedades crónicas. Ha dirigido 10 tesis de maestría y 2 de licenciatura. Áreas de interés: nutrición e inmunidad, diabetes, obesidad, Vitamina D, enfermedades crónicas asociadas con la nutrición, migración y transición nutricional. Miembro de la World Public Health Nutrition Association (Ginebra, Suiza).

Nayeli Macías Morales

Lic. en Nutrición por la UAM-Xochimilco (1992-1997)

Maestra en Ciencias por el CIAD (1999-2001)

Medalla al Mérito Universitario por mejor promedio de su generación. Nutrióloga clínica del Departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (1997-1999). Docente de la Universidad Autónoma Metropolitana- Xochimilco (2002). Maestría en Ciencias, Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo (CIAD, 1999-2001), con especialización en composición corporal y validación de ecuaciones de estimación de grasa corporal. Investigador nacional nivel I del SNI. Investigadora en Ciencias Médicas C del Centro de Investigación en Nutrición y Salud, Instituto Nacional de Salud Pública (2004-). Miembro del Colegio de Profesores del INSP y actualmente coordinadora adjunta de la Maestría en Ciencias con área de concentración en nutrición. Cuenta con 15 publicaciones en revistas nacionales e internacionales arbitradas por pares. Ha sido revisora del International Journal of Obesity para el tema de composición corporal y de la revista de Salud Pública de México para el tema de actividad física. Áreas de interés: nutrición y enfermedades crónicas, actividad física, composición corporal y vitamina D.

Marta Elena Rivera Pasquel

Licenciada en Nutrición y Ciencia de los Alimentos por la Universidad Iberoamericana (1984-1989)

Maestra en Ciencias de la Salud por el INSP (2001-2003)

Nutrióloga en servicio en el Instituto Nacional de Perinatología (1989-1990). Coordinadora adjunta de la Maestría en Salud Reproductiva del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) (1991-2001). Maestría en Ciencias de la Salud con Área de Concentración en Nutrición del INSP (2001-2003). Coordinadora de la Maestría en Salud Pública con Área de Concentración en Nutrición (2007-2012). Investigador en Ciencias Médicas C (2011-2013). Áreas de interés: nutrición durante el embarazo y la lactancia, crecimiento y desarrollo de infantes, patrones de alimentación, salud reproductiva, migración y enfermedades crónicas. Ha participado en 10 publicaciones científicas en revistas revisadas por pares y 25 congresos nacionales e internacionales, y como revisora del Journal of Human Lactation para el tema de lactancia humana.

Contenido

Resumen	9
Presentación	11
I. Aspectos generales, funciones, requerimientos y recomendaciones de la vitamina D	13
II. La vitamina D en el sistema nervioso	34
III. Vitamina D y sistema inmune	43
IV. Estudios futuros y vacíos de información	50
Referencias	54

Resumen

La vitamina D facilita la absorción del calcio de la dieta, lo cual es indispensable para mantener unos huesos sanos y fuertes, así como para el crecimiento adecuado en los niños. Por esta razón, esta vitamina puede prevenir y curar el raquitismo en los niños y ayuda a evitar el debilitamiento de los huesos que ocurre en los adultos mayores. Sin embargo, en años recientes se ha descubierto que la vitamina D tiene otras muchas otras funciones en el organismo, que se relacionan con el crecimiento, el desarrollo y la función adecuada de numerosos órganos y sistemas.

En esta revisión de la literatura científica actual, se enfatizó principalmente en la influencia de la vitamina D sobre el desarrollo del sistema nervioso y en la respuesta inmune en niños, aspectos que son relativamente poco conocidos, pero importantes para la salud.

La evidencia indica que la vitamina D se relaciona con el desarrollo del sistema nervioso central. En niños, se ha observado que aquéllos cuyas madres tienen deficiencia de vitamina D durante el embarazo presentan con más frecuencia retraso en el crecimiento, problemas del habla y menor desempeño en pruebas mentales y psicomotoras, en comparación con los niños cuyas madres tienen un estado de vitamina D adecuado durante el embarazo. Más aún, la deficiencia de vitamina D en la infancia se ha asociado también con un riesgo mayor de padecer enfermedades degenerativas del sistema nervioso en la edad adulta.

Adicionalmente a las funciones sobre el metabolismo óseo, el crecimiento y el desarrollo neurológico, la vitamina D ayuda a un mejor funcionamiento del sistema inmune –las defensas del organismo–. Se ha observado también que la vitamina D protege contra infecciones respiratorias como la influenza y la tuberculosis, y ayuda a prevenir los ataques de asma en niños y. Asimismo, la vitamina D tiene una acción protectora contra la diabetes juvenil.

En conclusión, la vitamina D tiene numerosos efectos benéficos para la salud, el crecimiento y desarrollo de los niños, por lo que es necesario poner especial atención al estado de la vitamina D durante esta etapa de la vida.

Presentación

Es muy grato para mí atender la cordial invitación de Cecilia Robles M., Directora Ejecutiva de ILSI México, a escribir esta breve presentación de la revisión *Efectos de la vitamina D sobre la salud, la respuesta inmune y el neurodesarrollo en niños*, de los investigadores del Instituto Nacional de Salud Pública Mario E. Flores, Nayeli Macías y Martha E. Rivera, documento que ILSI ha decidido publicar como parte de su tarea de contribuir a diseminar el conocimiento científico en el campo de la nutriología.

La vitamina D fue descubierta en varios episodios entre 1919 y 1936 como la sustancia presente en el aceite de hígado de bacalao que era capaz de prevenir el raquitismo, enfermedad que ya había sido descrita en el papiro de Ebers hace 3500 años.

Sin embargo, esta sustancia, conocida como calciol o colecalciferol, suele ser escasa en la dieta humana y, en términos prácticos, su principal fuente es la síntesis que de ella misma hace el propio organismo. Por lo tanto se trata, más que de una vitamina, de una hormona que se produce en la piel gracias a la radiación ultravioleta, y que sucesivamente es modificada por el hígado y el riñón para finalmente producir calcitriol o 1, 25 di OH colecalciferol, sustancia que interactúa con un receptor nuclear en la célula intestinal y estimula así la absorción activa de calcio.

Hasta hace pocos años –finales del siglo XX– se consideraba que la única función de esta sustancia era la homeostasis de calcio, pero en los últimos tres lustros se ha identificado al receptor de vitamina D en numerosos tejidos, además del intestino y el hueso, y se han observado diversos efectos del calciol que pueden considerarse novedosos. La revisión que aquí se presenta los describe con detalle y con el apoyo de 184 referencias, que serán sin duda de interés para el lector que desee profundizar más en el tema. Por último, felicito a los autores por su trabajo y al ILSI por contribuir a su difusión.

Dr. Héctor Bourges Rodríguez

Aspectos generales, funciones, requerimientos y recomendaciones de la vitamina D



GENERALIDADES DE LA VITAMINA D

La vitamina D (VD) en su forma activa, conocida como calcitriol, tiene un papel fundamental en la homeostasis del calcio y el metabolismo óseo. Aun cuando se denomina “vitamina”, se trata en realidad de una hormona, que junto con la hormona paratiroidea (PTH), constituye un importante regulador de las concentraciones plasmáticas de calcio (Ca^{2+}). Tanto la forma activa de la VD como la PTH son pro-calcémicas, es decir tienden a elevar las concentraciones de Ca^{2+} . En contraste, la calcitonina, hormona secretada por la tiroides, tiene funciones hipocalcémicas.

Las siguientes características de la VD son congruentes con su naturaleza hormonal: se sintetiza en la piel y bajo circunstancias ideales no se requiere en la dieta; se transporta en la sangre hacia sitios distantes en el organismo, donde se activa o inactiva por medio de un proceso de retroalimentación negativa estrechamente regulado por medio de enzimas específicas; por último su forma activa se une a receptores específicos en tejidos blanco, lo que finalmente da lugar a un incremento de la concentración de Ca^{2+} plasmático, así como a una multitud de funciones en todo el organismo.¹

Debido a sus funciones en la absorción y metabolismo del calcio, la deficiencia de VD tiene consecuencias severas para la salud ósea, particularmente en el crecimiento de los niños, y ocasiona raquitismo. En adultos, la deficiencia de esta vitamina ocasiona osteopenia, osteoporosis, fracturas y discapacidad.²

Sin embargo, la función de la VD no se limita al metabolismo óseo y al mantenimiento de los niveles plasmáticos de calcio; la presencia del receptor de VD (VDR) así como la maquinaria enzimática requerida para su función ha sido identificada en tejidos tales como el sistema nervioso central, sistema inmune, tejido adiposo, mama, páncreas, y próstata, entre otros. A su vez, estudios epidemiológicos y clínicos sugieren que los niveles bajos de VD circulante podrían contribuir a la epidemia actual de enfermedades crónicas que caracteriza al fenómeno de la “transición epidemiológica”, entre las que se incluyen: diabetes mellitus (DM) tipo 1 y tipo 2, resistencia a la insulina y síndrome metabólico, hipertensión arterial (HTA), enfermedades autoinmunes e inflamatorias como artritis reumatoide y esclerosis múltiple (EM), tuberculosis, así como varios cánceres incluyendo cáncer de mama, de próstata y de colon.^{2,3}

El estado de VD se determina con base en las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D (25-OH-D), que es el producto de la primera hidroxilación de la prohormona que se sintetiza en la piel a partir del 7-dehidrocolesterol. Dicha hidroxilación ocurre a nivel hepático. En contraste, se ha establecido que la determinación de la forma activa circulante de la VD, el calcitriol o 1,25-dihidroxivitamina D₃ (1,25(OH)₂D₃), producto de la segunda hidroxilación que ocurre a nivel renal, no constituye un buen indicador del estado de VD. Esto se debe posiblemente a su vida media más corta y a mecanismos de regulación a nivel de riñón y tejidos periféricos.¹

En años recientes varios estudios han mostrado altas prevalencias (de 25 al 90%) de insuficiencia y deficiencia de VD (niveles séricos de 25-OH-D, <75 nmol/L) en niños, mujeres embarazadas y lactantes, adultos jóvenes y adultos mayores, no solamente en latitudes lejanas al Ecuador, sino incluso en lugares soleados como California, Arizona, Florida, sur de Italia, India, Australia y Emiratos Árabes. Esto muy posiblemente se debe a la evasión de la exposición a la luz solar, por ejemplo ropa, uso de bloqueadores solares, trabajo; si bien otros factores como la coloración oscura de la piel en algunos individuos, con la subsecuente disminución en la síntesis de VD en la piel asociada con una menor absorción de los rayos UVB, o la excesiva adiposidad en otros, a consecuencia del sobrepeso y obesidad –que conllevaría al almacenamiento e inactivación de la vitamina en el tejido adiposo– podrían a su vez ser factores contribuyentes a dicho fenómeno.^{1,2}

Además de lo anterior, estudios en cultivos celulares y en modelos animales apuntan hacia un papel importante de la VD en el neurodesarrollo y se han demostrado acciones específicas de la VD sobre las neurotrofinas, el crecimiento y la diferenciación neuronal. Es por ello que la VD se perfila como un fuerte candidato a ser factor de riesgo modificable en el desarrollo neurológico, así como en la EM y otros padecimientos neurodegenerativos.⁴

El estudio de las funciones no calcémicas de la VD, particularmente de sus efectos en la respuesta inmune y su papel en padecimientos crónicos e infecciosos, constituye un campo de gran interés para la medicina y la salud pública en la actualidad.

EVIDENCIA SOBRE DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Si bien no existe un acuerdo completo entre los expertos, se considera como deficiente un nivel sérico de 25-OH-D por debajo de 50 nmol/L (<20 ng/mL), como insuficiente un nivel sérico de entre 50 y <75 nmol/L (20<30 ng/mL) y como suficiente igual o mayor a 75 nmol/L (≥30 ng/mL). El nivel de 75 o más nmol/L corresponde a la concentración en suero de 25-OH-D por arriba de la cual la PTH alcanza una meseta y por tanto disminuye la resorción ósea para aumentar el Ca²⁺ sérico. Esta concentración se ha asociado con la prevención de fracturas en adultos.¹

En países industrializados como Estados Unidos de Norteamérica se han reportado casos clínicos de pacientes con raquitismo en fecha reciente.⁵ Sin embargo, la prevalencia de

deficiencia de VD en infantes ha sido difícil de establecer ya que no existe consenso sobre los criterios para evaluarla en este grupo de edad.^{6,7}

Algunos estudios han evaluado la prevalencia de deficiencia de VD en infantes, niños y adolescentes en Estados Unidos de Norteamérica.⁷⁻⁹ Resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) 2001-2004 muestran que el 9% de los niños y adolescentes de 1 a 21 años presentan niveles de 25-OH-D menores a 15 ng/mL (~37 nmol/L), cifra que representa 7.6 millones de niños y adolescentes Norteamericanos con deficiencia de VD.⁸ En el mismo estudio, 61% de los niños tenía niveles de 25-OH-D entre 15-29 ng/mL (~37-72 nmol/L), lo cual representa 50.8 millones de niños y adolescentes con insuficiencia de VD.⁸ De igual forma, el mismo estudio muestra que la deficiencia de VD se observa con mayor frecuencia en no-hispanos negros, Mexicano-Americanos, en niñas, en niños de mayor edad (6-11 años), así como en niños y adolescentes obesos.⁸ Más aún, la deficiencia de VD en niños y adolescentes se asoció con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular como hipertensión, bajos niveles de HDL y niveles elevados de hormona paratiroidea.⁸ Otros factores relacionados a la deficiencia de VD (25-OH-D <15 ng/mL) en niños fueron: tener un nivel socioeconómico bajo y pasar más tiempo viendo la televisión, jugando videojuegos o utilizando la computadora. En contraste, los niños que tomaban leche diariamente y aquellos que recibían suplementos de VD tuvieron niveles más altos de 25-OH-D.⁸

En una muestra de conveniencia de 380 infantes y menores de 3 años en EUA⁹ se encontró una prevalencia de deficiencia de VD (25-OH-D <20 ng/mL, ~50 nmol/L) del 12% y un 40% tenía niveles séricos de 25-OH-D ≤30 ng/mL, (~75 nmol/L). En modelos multivariados de regresión, la lactancia materna sin suplementación en los infantes y el bajo consumo de leche fueron predictores significativos de la deficiencia de VD. Asimismo, entre los niños con deficiencia de VD, el 7.5% tuvo hallazgos radiológicos sugestivos de raquitismo y el 32.5% mostró evidencia de desmineralización.⁹

Un estudio realizado en adolescentes hispanos y negros mostró una prevalencia de 52% con niveles de 25-OH-D menores a 15 ng/mL.¹⁰ Otro estudio realizado en niñas preadolescentes blancas mostró una prevalencia de 48% con niveles de 25-OH-D menores a 20 ng/mL (~50 nmol/L).¹¹

En Canadá, un estudio de representatividad nacional en 5,306 individuos entre 6 y 79 años (*Canadian Health Measures Survey* –CHMS- 2007-2009) encontró una prevalencia de niveles de 25-OH-D <50 nmol/L del 37.2% en invierno, entre los que no usaban suplementos de VD, y del 19% entre los usuarios de suplementos.¹² Las concentraciones promedio de 25-OH-D en niños de 6 a 11 años fueron de 83.1 y 79.1 nmol/L entre usuarios de suplementos en invierno y verano, respectivamente. Asimismo, la 25-OH-D en suero se encontró en 67.9 y 75.1 nmol/L en los no usuarios de suplementos durante invierno y verano, respectivamente.

En un estudio en 136 adolescentes de una escuela rural de Sao Paulo, Brasil llevado a cabo en el otoño de 2006, la concentración promedio de 25-OH-D fue de 73.0 ± 22

nmol/L (29.2 ± 8.8 ng/mL). Se observó insuficiencia de vitamina D en un 60% de los adolescentes (25-OH-D entre $25 < 75$ nmol/L).¹³ El mismo estudio mostró cómo solamente 14% de los individuos cubría la recomendación de ingesta diaria (AI), que en ese tiempo estaba en 200 UI/día.

En México, un estudio publicado en 2011 evaluó las concentraciones séricas de 25-OH-D en suero en una muestra representativa nacional de 1 025 niños (366 preescolares, de 2 a 5 años y 659 escolares, de 6 a 12 años); 513 adolescentes (13 a 19 años) y 964 adultos (20 años y más) que participaron en la ENSANUT 2006. El estudio referido mostró que la insuficiencia y la deficiencia de VD son un problema de salud pública en el país.¹⁴ Se encontró una prevalencia de deficiencia de VD (25-OH-D < 50 nmol/L) de 24.6% en preescolares, del 10% en escolares y del 8% en adolescentes. Asimismo, la prevalencia de insuficiencia de VD (25-OH-D: $50 < 75$ nmol/L) fue del 30% en preescolares, del 18% en escolares y del 23% en adolescentes. Las prevalencias más altas se observaron en las áreas urbanas, en comparación con las áreas rurales. El Distrito Federal fue la región más afectada, observándose en contraste menores prevalencias en la región Sur-Sureste del país. La concentración promedio de 25-OH-D en suero en los preescolares fue de 78.3 nmol/L y en los escolares fue de 106 nmol/L.¹⁴

Un estudio reciente realizado en una muestra aleatoria de 198 niños de 6 a 12 años que asistían a escuelas públicas de Monterrey, Elizondo y cols. reportó una prevalencia de deficiencia de VD (25-OH-D < 50 nmol/L) del 27% en niños obesos y del 13% en niños no obesos. Un 62% de los niños tuvo insuficiencia de VD (25-OH-D $50 < 75$ nmol/L) Se observaron concentraciones promedio de 25-OH-D de 62 nmol/L.¹⁵

HISTORIA DE LA VITAMINA D

La VD es una de las hormonas más antiguas, presente desde hace más de 750 millones de años en las formas de vida primitivas, el fitoplancton y el zooplancton. La mayor parte de las plantas y animales que están expuestos a los rayos solares tienen la capacidad de sintetizarla y ha sido de vital importancia a lo largo de la evolución, tanto para el mantenimiento del metabolismo del calcio como para la supervivencia de diferentes formas de vida.^{16,17}

El primer indicio de la importancia de la luz solar con relación a la deficiencia de VD surgió con la revolución industrial en Europa, ya que hasta ese momento el ser humano había vivido expuesto a la luz solar y por ende con un suministro suficiente de VD; no fue sino hasta el siglo XIX cuando la exposición al sol se redujo en las grandes ciudades a causa de la contaminación provocada por las fábricas, el trabajo en lugares cerrados y oscuros y el hacinamiento. Esta reducción en la exposición a la luz solar produjo como consecuencia retraso en el crecimiento y deformidad en niños, enfermedad que fue llamada raquitismo. Posteriormente, al comparar las enfermedades asociadas a la forma de vida en las ciudades con otros lugares, se llegó a la conclusión de que la exposición solar podría ser un factor protector contra algunas enfermedades. Sin embargo fue hasta 1890 que Palm reconoció la

importancia del sol en la prevención y cura del raquitismo.^{16,17} En 1903 Finsen recibió un Premio Nobel gracias al trabajo en el que demostró que la exposición a la luz del sol era un tratamiento eficaz para varias enfermedades.¹⁸ El origen del raquitismo fue desconocido hasta el descubrimiento en 1918 de un compuesto nutricional contenido en el aceite de hígado de bacalao, que corregía el raquitismo, compuesto que más tarde se acuñó con el término de “vitamina D”.¹⁹ En 1921 Huldschinsky, Hess y Unger formularon por primera vez el concepto de irradiación solar artificial para el tratamiento y prevención del raquitismo.¹⁹ Los investigadores llegaron a la conclusión de que tanto la exposición solar como la ingestión de VD eran esenciales para la prevención y tratamiento del raquitismo. La identificación química y la síntesis de la VD le trajo a Windaus el premio Nobel de química en 1938.²⁰

Otro suceso de gran relevancia en la historia de la VD fue el descubrimiento de sus metabolitos, los cuales son biológicamente más activos. El calcidiol ($25(\text{OH})\text{D}_3$) y el calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) fueron aislados, identificados y sintetizados químicamente.²¹

METABOLISMO DE LA VITAMINA D

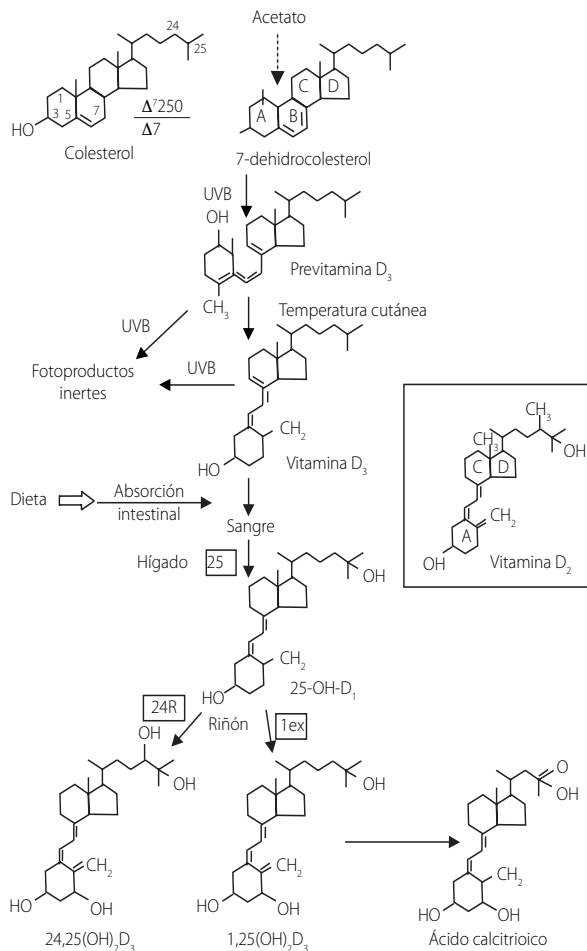
Los seres humanos obtienen la VD por medio de la exposición a la luz solar, de la dieta y de los suplementos nutricionales. La principal fuente de VD (aproximadamente 95%) es la radiación solar ultravioleta (UV), particularmente la del rango B (290-315 nm). Esta radiación penetra en la piel y causa la conversión del 7-dehidrocolesterol a previtamina D_3 . Esta previtamina D_3 es rápidamente convertida a vitamina D_3 . Debido a que el exceso en la producción de vitamina D_3 es destruido en la piel, la exposición excesiva a la luz solar no causa intoxicación por VD.¹ Por su parte, la VD proveniente de los alimentos y suplementos se absorbe a través del sistema linfático en quilomicrones y es posteriormente transportada al hígado.² Después de 2 hidroxilaciones sucesivas en el hígado y en el riñón, la 25-OH-D_3 , que es la forma utilizada para medir el estatus de VD, se convierte en $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en las células tubulares renales principalmente; este metabolito es la forma activa de la vitamina y actúa a nivel de receptores para varias funciones como: absorción de calcio y fosfato en el intestino, movilización de calcio en hueso y reabsorción de calcio en el riñón, entre otras.¹⁶

La oferta endógena de 25-OH-D_3 depende de factores tanto físicos como biológicos.^{22,23} Entre los factores físicos destacan aquellos que atenúan la exposición y/o radiación de rayos ultravioleta B (UVB), por ejemplo vivir en países distantes del Ecuador –latitudes superiores a 37°N y por debajo de 37°S – la exposición a los rayos UVB también se afecta por la variación estacional durante el invierno y el aumento en las nubosidades.^{22,23} Entre los determinantes biológicos de la biodisponibilidad de VD se encuentra la eficacia de la síntesis cutánea que depende de la pigmentación de la piel y la edad, mientras que la degradación continua intercutánea, posterior a la exposición de radiación UVB, depende de la duración de la misma en lugar de la frecuencia de las exposiciones repetidas. Por su parte, el aumento en la pigmentación de la piel puede reducir la producción cutánea por lo que los individuos afro-americanos y los de piel oscura necesitan mayor exposición solar.^{24,25}

Brannon, Prentice y colaboradores en artículos publicados en un suplemento sobre VD, exponen la evidencia analizada por el Instituto Nacional de Normas y Tecnología en coordinación con el Consejo Nacional de Institutos de Salud de la Oficina de Suplementos Dietéticos; ahí concluyen que el mejor biomarcador del estado de VD son las concentraciones circulantes de 25-OH-D₃, ya sea en suero o plasma.^{23,26} El 25-OH-D₃ puede surgir a partir de la hidroxilación de vitamina D₂ o de vitamina D₃ (ambos 25-OH-D₂ y 25-OH-D₃). Gracias a la vida media de este metabolito se puede obtener información sobre el equilibrio entre el aporte al organismo y el metabolismo a nivel tisular; además de que las muestras de 25-OH-D₃ son muy estables durante su almacenamiento.^{26,27} La Figura 1, muestra las vías metabólicas de esta vitamina.

FIGURA 1

Vías metabólicas para la producción de VD. Adaptado de: Holick MF. Vitamin D: Photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications En: Favus MJ, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Third Edition. New York: Lippincott. Raver, 1996:74-81.



Con respecto a la edad, la baja variabilidad de la dieta, la escasa exposición solar, la disminución de la síntesis cutánea (debido a la reducción de la capacidad de la piel para sintetizar vitamina D_3) así como mayor acumulación de tejido adiposo, contribuyen a la deficiencia de dicha vitamina en adultos mayores.²¹ Por otra parte, algunos medicamentos pueden afectar negativamente el metabolismo y/o biodisponibilidad de la VD, por ejemplo: anticonvulsivos, corticosteroides, rifampicina, colestiramina, entre otros.²² El tejido adiposo ha mostrado tener una fuerte asociación inversa con 25-OH-D_3 ^{24,27} y se han reportado alteraciones en el sistema endócrino de la VD en individuos con un alto porcentaje de grasa corporal.²⁷ Se piensa que la insuficiencia de VD relacionada con la obesidad puede deberse a una menor exposición solar (consecuente a la disminución en la actividad física), la utilización de prendas que cubren más la piel, así como al depósito e inactivación de la VD en el tejido adiposo y la disminución en su absorción intestinal.²³⁻²⁵

EL RECEPTOR NUCLEAR DE VITAMINA D

La mayoría de las actividades biológicas de los metabolitos de la VD se dan a través de un receptor nuclear, el cual es un factor transcripcional activado por el ligando. El receptor de VD (VDR) tiene muchas de las propiedades estructurales y funcionales de los receptores para las hormonas esteroideas.²⁸ Por otra parte, el calcidiol se une al VDR casi 100 veces menos que el calcitriol.²⁹ El peso molecular del VDR en los mamíferos oscila entre 52-60 kDa. La Figura 2 muestra la estructura del receptor.

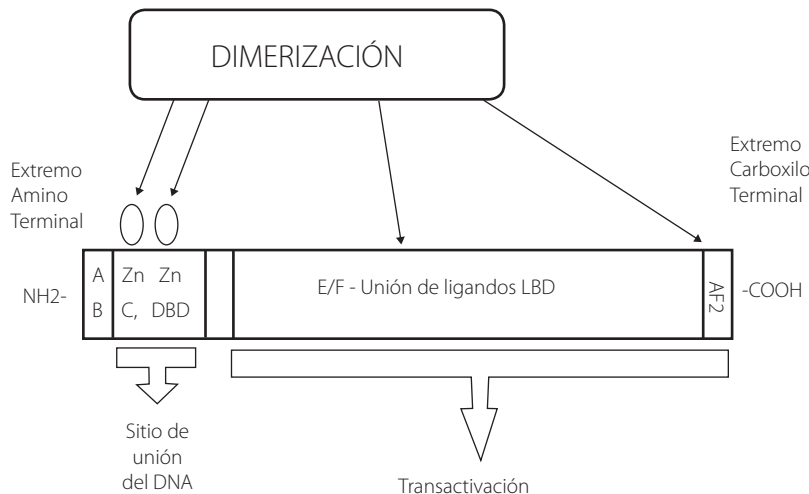


FIGURA 2
Esquema simplificado de los diferentes dominios estructurales del receptor de la VD.

Este receptor contiene varias regiones bien definidas que pueden funcionar de forma autónoma. El dominio N-terminal para la unión al DNA (*DNA-Binding Domain*, DBD) que contiene dos fragmentos de 30 residuos con capacidad para ligar al zinc (llamados dedos para el zinc) es responsable de que el VDR pueda unirse a los promotores de los genes dependientes de VD.³⁰ El dominio DBD es también el responsable de la heterodimerización del receptor VDR con el receptor para los retinoides (RXR), un proceso indispensable para que el VDR tenga una alta afinidad hacia el DNA.³¹ Además, el receptor contiene un dominio de unión de ligandos (*Ligand-binding Domain*, LBD) que constituye la región carboxi-terminal del receptor en la que reside la capacidad del receptor para unirse a la forma activa de la VD (o sus análogos funcionales).³²

La estructura del VDR es muy parecida a la de otros receptores nucleares; contiene 13 α -hélices que forman una especie de “sandwich”. La unión de un ligando al VDR produce cambios estructurales que lo vuelven resistente a la digestión proteolítica el dominio de unión de ligandos, esta región del receptor puede realizar interacciones de alta afinidad con otras proteínas como el RXR, co-activadores y otras proteínas que intervienen en la transcripción formando un núcleo de activación (llamado AF-2, función 2 de activación).³³ La conformación de este núcleo cambia dependiendo de si el receptor se encuentra ocupado o no. Estas diferencias son las que deciden tanto los tejidos diana como los efectos que deben llevar a cabo los diferentes complejos ligando-receptor.³²

RXR: Receptor X de Retinoides

VDR: Receptor de la VD

VDRE: Elementos que Responden a la VD

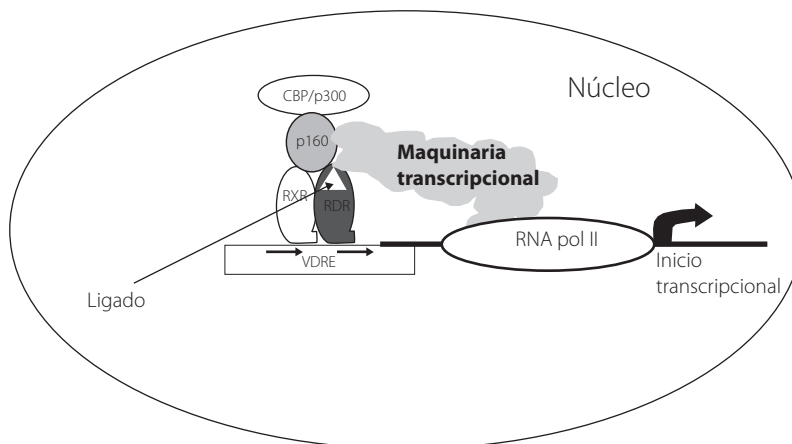
p160: Proteínas co-activadoras de receptores nucleares

CBP/p300: Co-activadores transcripcionales

RNA: Ácido Ribonucleico

► FIGURA 3

Regulación de la transactivación del receptor de la VD.
Modificado de: Rosenfeld MG, Lunyak VV, Glass CK. Sensors and signals: a coactivator/corepressor/epigenetic code for integrating signal-dependent programs of transcriptional response. *Genes Dev* 2006;20:1405-28.



El papel fundamental que juega el VDR en la transducción de las señales de la VD queda demostrado por la existencia de un tipo de raquitismo familiar hereditario en el que los individuos son resistentes a la VD. Los síntomas y signos de los pacientes con esta enfermedad son idénticos a los mostrados en los pacientes con raquitismo por deficiencia de VD, pero no pueden ser revertidos con esta ya que el problema se encuentra en mutaciones que disminuyen la expresión o las acciones del VDR. El mismo fenotipo se ha conseguido en ratones transgénicos en los que se ha eliminado el gen que codifica el VDR (ratones VDR-nulos).³⁴ La Figura 3 muestra el proceso de transactivación del receptor de VD.

El VDR es muy abundante en los órganos que participan en el metabolismo del calcio y en el remodelado óseo: el intestino, del que depende la absorción de calcio; el riñón, que regula la reabsorción de calcio y la síntesis de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; el hueso, que responde a la deficiencia de calcio o de fósforo; y la glándula paratiroides que actúa concomitantemente con la VD para mantener la homeostasia del calcio y del fósforo. En los últimos años se ha puesto de manifiesto la existencia de receptores VDR en tejidos relacionados con el sistema inmunológico y neuroendócrino; igualmente algunos investigadores han observado que la VD y algunos de sus metabolitos pueden actuar sólo en casos de enfermedad o lesión como una especie de mecanismo compensador.³⁵

Estudios en roedores con supresión del sistema VD/VDR revelan que el VDR puede tener funciones independientes del ligando, especialmente en la piel y en el sistema inmunológico.³⁵ En humanos los genes del VDR presentan muchas variantes alélicas (polimorfismos), incluyendo Cdx-2, FokI, BsmI, Apal y TaqI, fenotipos que han sido lo más comúnmente investigados y asociados con la densidad mineral ósea, riesgo de fracturas y cáncer.³⁶ Además, la variabilidad genética del VDR influye en la susceptibilidad a los cambios en la cognición y síntomas depresivos asociados con la edad.³⁷

PRINCIPALES FUNCIONES DE LA VITAMINA D

Un sinnúmero de datos indican que muchos tejidos tienen el receptor de VD o VDR y responden al $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en mecanismos que no se relacionan con la homeostasis del Ca^{2+} . Muchos de estos tejidos son capaces de convertir el 25-OH-D_3 a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.²² La función protectora de la VD contra el cáncer se ha demostrado en la próstata, en la mama y en el colon mediante el control de la diferenciación y proliferación celular. Sin embargo, al momento no existen estudios concluyentes a nivel clínico o epidemiológico.^{38,39,40}

La piel es el órgano blanco más evidente del sistema endocrino VDR/VD, como se demostró en los ratones genéticamente modificados y en pacientes con raquitismo hereditario (raquitismo tipo 1 o dependiente de la VD) en los cuales se ha reportado alopecia, folículos de cabello dilatados y quistes dérmicos.⁴¹ El VDR es un potente represor del gen HR (gen implicado en la alopecia) y tiene propiedades antiproliferativas en los queratinocitos psoriásicos.⁴²

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y el VDR controlan algunas de las funciones cardíacas y de la presión arterial.^{43,44} La VDR y la $1\text{-}\alpha$ -hidroxilasa de los roedores KO sobre-expresan la

renina, lo que causa hipertensión arterial sistémica e hipertrofia cardíaca. La 1,25(OH)₂D₃ y el VDR regulan el crecimiento y la diferenciación del músculo esquelético.⁴⁵ Asimismo y en gran medida, la VD es un modulador de la respuesta inmune con importantes funciones en el control del proceso infeccioso y de las enfermedades autoinmunes.^{3,4} Finalmente, el VDR se encuentra ampliamente distribuido en el cerebro y en el sistema nervioso periférico (SNP)⁴⁶⁻⁴⁸ lo que indica un papel relevante de la VD en el sistema nervioso. En la Tabla 1 se muestra un resumen de las principales funciones de esta vitamina.

TABLA 1. Resumen de las funciones de la vitamina D sobre diferentes tejidos y sistemas.

FUNCIÓN DE LA VITAMINA D	TEJIDO O SISTEMA EN EL QUE ACTÚA	REFERENCIA
Regulación de las cifras plasmáticas y el metabolismo de Ca ²⁺	Plasma y óseo	Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007; 357:266-281.
Absorción de Calcio y Fosfato	Intestino	Holick M. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2004;80(suppl):1678S– 88S.
Movilización de Ca ²⁺ del hueso y resorción de Calcio	Hueso y riñón	Holick M. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2004;80(suppl):1678S– 88S.
Regulación del crecimiento y diferenciación del músculo esquelético	Músculo esquelético	Endo I, Inoue D, Mitsui T, Umaki Y, Akaike M, Yoshizawa T, Kato S, Matsumoto T. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. Endocrinology 2003; 144: 5138-5144.
Regulación de las funciones motoras	Neuronas motoras	Stumpf WE, Clark SA, O'Brien LP, Reid FA. 1,25(OH) ₂ vitamin D3 sites of action in spinal cord and sensory ganglion. Anat Embryol 1988; 177: 307-10.
El receptor de VD (VDR) se encuentra en los sistemas sensoriales olfativo, visual y auditivo, lo que sugiere que el sistema somatosensorial es también blanco de 1,25(OH) ₂ D ₃	Sistemas Olfativo, Visual y Auditivo	Glaser SD, Veenstra TD, Jirikowski GF, Prufer K. Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor immunoreactivity in the rat olfactory system. Cell Mol Neurobiol 1999; 19: 613-24. Prufer K, Veenstra TD, Jirikowski GF, Kumar R. Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor immunoreactivity in the rat brain and spinal cord. J Chem Neuroanat 1999; 16: 135-45. Zou J, Minasyan A, Keisala T, Zhang Y, Wang JH, Lou YR, Kalueff A, Pyykko I, Tuohimaa P. Progressive Hearing Loss in Mice with a Mutated Vitamin D Receptor Gene. Audiol Neurotol 2008; 13: 219-230.

CONTINUA/

/CONTINUACIÓN

Regula la homeostasis del Ca^{2+} neuronal y confiere protección a las neuronas cuando existe entrada excesiva de calcio en el cerebro	Sistema Nervioso Central	Brewer LD, Thibault V, Chen KC, Langub MC, Landfield PW, Porter NM. Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with downregulation of Ltype calcium channel expression in hippocampal neurons. <i>J Neurosci</i> 2001; 21: 98-108. Brewer LD, Porter NM, Kerr DS, Landfield PW, Thibault O. Chronic 1alpha, 25-(OH)(2)vitamin D(3) treatment reduces Ca(2+)-mediated hippocampal biomarkers of aging. <i>Cell Calcium</i> 2006; 40: 277-86.
Modulación de las vías de desintoxicación del SNC	Sistema Nervioso Central	Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. <i>Trends Endocrinol Metab</i> 2002; 13: 100-5. Garcion E, Sindji L, Leblondel G, Brachet P, Darcy F. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates the synthesis of gamma-glutamyl transpeptidase and glutathione levels in rat primary astrocytes. <i>J Neurochem</i> 1999; 73: 859-66.
Inhibición de la síntesis de óxido nítrico sintasa-inducido (iNOS)	Sistema Nervioso Central y efecto sistémico	Garcion E, WionBarbot N, MonteroMenei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. <i>Trends Endocrinol Metab</i> 2002; 13: 100-5.
Protección de la estructura y la integridad de las neuronas a través de neurotrofinas (NT), la síntesis del factor de crecimiento nervioso (NGF) y regulación de elementos tróficos	Sistema Nervioso Central	Cornet A, Baudet C, Neveu I, Baron-Van Evercooren A, Brachet P, Naveilhan P. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulates the expression of VDR and NGF gene in Schwann cells in vitro. <i>J Neurosci Res</i> 1998; 53: 742-6. Wang Y, Chiang YH, Su TP, Hayashi T, Morales M, Hoffer BJ, Lin SZ. Vitamin D(3) attenuates cortical infarction induced by middle cerebral arterial ligation in rats. <i>Neuropharmacology</i> 2000; 39: 873-80. Naveilhan P, Berger F, Haddad K, Barbot N, Benabid AL, Brachet P, Wion D. Induction of glioma cell death by 1,25(OH)2 vitamin D3: towards an endocrine therapy of brain tumours? <i>J Neurosci Res</i> 1994; 37: 271-7.
Propiedades anticonvulsivantes	Sistema Nervioso Central	Siegel A, Malkowitz L, Moskovits MJ, Christakos S. Administration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 results in the elevation of hippocampal seizure threshold levels in rats. <i>Brain Res</i> 1984; 298: 125-9. Tetich M, Dziedzicka-Wasylewska M, Kusmider M, Kutner A, Leskiewicz M, Jaworska-Feil L, Budziszewska B, Kubera M, Myint AM, BastaKaim A, Skowronski M, Lason W. Effects of PRI-2191a low-calcemic analog of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on the seizure-induced changes in brain gene expression and immune system activity in the rat. <i>Brain Res</i> 2005; 1039:1-13.

/CONTINUACIÓN

Influye el funcionamiento cognitivo y los síntomas depresivos en adultos mayores	Sistema Nervioso Central	Kuningas M, Mooijaart SP, Jolles J, Slagboom PE, Westendorp RG, van Heemst D. VDR gene variants associate with cognitive function and depressive symptoms in old age. <i>Neurobiol Aging</i> 2009; 30: 466-73.
Neuroprotección e inmunomodulación en enfermedades neurológicas y neurodegenerativas	Sistema Nervioso Central	Wilkins CH, Sheline YI, Roe CM, Birge SJ, Morris JC. Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. <i>Am J Geriatr Psychiatry</i> 2006;14:1032-40. Cannell JJ, Hollis BW. Use of vitamin D in clinical practice. <i>Altern Med Rev</i> 2008;13: 6-20. McGrath J, Eyles D, Mowry B, Yolken R, Buka S. Low maternal vitamin D as a risk factor for schizophrenia: a pilot study using banked sera. <i>Schizophr Res</i> 2003;63: 73-8. Przybelski RJ, Binkley NC. Is vitamin D important for preserving cognition? A positive correlation of serum 25-Hydroxyvitamin D concentration with cognitive function. <i>Arch Biochem Biophys</i> 2007; 460: 202-5.
Regula la respuesta Th1	Sistema inmunológico	Becker B, H.D., O'Herrin J, Malin G, Sollinger H, DeLuca H, Vitamin D as immunomodulatory therapy for kidney transplantation. <i>Transplantation</i>, 2002. 74(8): p. 1204-6. Lemire, J.M., et al., Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. <i>J Nutr</i>, 1995. 125(6 Suppl): p. 1704S-1708S.
Activación de la vía de la catelicidina	Sistema inmunológico	Adams JS, Hewinson M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. <i>Endocrinology and metabolism</i> 2007; 4(2): 80-90.
Regula la expresión de receptores como los tipo Toll (TLR) que median la respuesta inflamatoria que causan las infecciones	Sistema inmunológico	White JH. Vitamin D signalling , infectious diseases, and regulation of innate immunity. <i>Infect Immunity</i> 2008; 76(9): 3837-43.
Antagoniza factores de transcripción y provoca la disminución de la expresión de algunas citocinas promoviendo la disminución de la inflamación vía la enzima mitocondrial CYP27B1	Sistema inmunológico	Hewinson M. Vitamin D and innate immunity. <i>Current Opinion in investigational Drugs</i> 2008; 9(5): 485-90. Chun RF, Adams JS, Hewinson M. Back to the future: a new look at "old vitamin D. <i>J Endocrinol</i> 2008; 198: 261-69.

/CONTINUACIÓN

Induce síntesis de péptidos antimicrobianos como la catelicidina y las defensinas	Sistema inmunológico	White JH. Vitamin D signalling , infectious diseases, and regulation of innate immunity. <i>Infect Immunity</i> 2008; 76(9): 3837-43. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. <i>Int J Epidemiol</i> 2008;37:113-119. Nursyam EW, Amin Z, Rumende CM. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculosis lesion. <i>Acta Med Indones</i> 2006;38:3-5. Selvaraj P, Prahbu-Anand S, Harishankar M, Alagarasu K. Plasma 1,25 dihydroxy vitamin D3 level and expression of vitamin D receptor and cathelicidin in pulmonary tuberculosis. <i>J Clin Immunol</i> 2009;29:470-78. Martineau AR, Griffiths CJ, Wilkinson RJ. Vitamin D in the treatment and prevention of tuberculosis. <i>Expert Rev Endocrinol Metab</i> 2008;3(2):105-7.
Control de la diferenciación y proliferación celular	Próstata, colon y mama	Tuohimaa P, Golovko O, Kalueff A, Nazarova N, Qiao S, Syvala H, Talonpoika R, Lou YR. Calcidiol and prostate cancer. <i>J Steroid Biochem Mol Biol</i> 2005; 93:183-90. Wactawski-Wende J, Kotchen JM , Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ, et al . Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. <i>N Engl J Med</i> 2006; 354: 684-96. Zinser GM, Suckow M, Welsh J. Vitamin D receptor (VDR) ablation alters carcinogeninduced tumorigenesis in mammary gland, epidermis and lymphoid tissues. <i>J Steroid Biochem Mol Biol</i> 2005; 97:153-64.
Mejora la secreción de péptido-C –un indicador de mejoría en la secreción de insulina en pacientes con diabetes mellitus de inicio reciente	Páncreas	Pozzilli P, C.A., et al., Vitamin D Supplementation in Patients with recent onset type1 Diabetes: IMDIAB XI Trial. <i>Diabetes</i>, 2003. 52(supplement 1): p. A44.
Previene alopecia y tiene propiedades antiproliferativas en los queratinocitos psoriásicos	Piel	Cordero JB, Cozzolino M, Lu Y, Vidal M, Slatopolsky E, Stahl PD, Barbieri MA, Dusso A. 1,25-Dihydroxyvitamin D down-regulates cell membrane growth- and nuclear growth-promoting signals by the epidermal growth factor receptor. <i>J Biol Chem</i> 2002; 277: 38965-71.

REQUERIMIENTOS Y RECOMENDACIONES DE INGESTA DE VITAMINA D.

Las recomendaciones del IOM de 1997.

Las recomendaciones diarias de VD se establecieron primeramente en 1997 por el *Food and Nutrition Board* del *Institute of Medicine* (IOM). El panel de expertos que determina la ingestión diaria recomendada (IDR) decidió que no había suficiente evidencia para estimar los requerimientos nutrimentales promedio de VD, por lo tanto se estableció la ingestión diaria sugerida (IDS) para esta vitamina. Las IDR se determinan frecuentemente con un método factorial que ajusta las demandas nutrimentales por aumento y pérdidas obligatorias por absorción, o por la ingestión requerida para la retención máxima. Ninguna de estas aproximaciones es adecuada para establecer IDR para VD ya que esta vitamina se metaboliza como una hormona. Debido a la inadecuación de dichos acercamientos, los requerimientos de VD pueden determinarse observando la ingestión adecuada en poblaciones sanas o aquellas que maximizan la función del indicador.⁴⁹ El panel de expertos del IOM recomendó en 1997 una ingesta diaria de 200 UI/día de VD para prevenir la deficiencia de VD en infantes, niños y adolescentes normales.⁵⁰

Las IDR son difíciles de establecer para VD ya que no es fácil diferenciar el aporte proveniente de alimentos y del de la luz solar.

Requerimientos en prescolares.

Algunos estudios realizados en países industrializados han mostrado recientemente que los niños alimentados exclusivamente al seno materno, que no han recibido suplemento de VD, que han recibido poca o ninguna exposición a la luz solar (UV-B) particularmente aquellos de piel oscura, y que usan excesivamente bloqueador solar, tienen mayor riesgo de deficiencia de VD.⁷ El contenido de VD en la leche humana está directamente relacionado con el estado de nutrición de la vitamina en la madre; por ejemplo, en una madre que lacta y que está recibiendo 400 UI/día de VD el contenido de dicha vitamina en su leche varía entre < 25 y 78 UI/L.⁵¹ Por lo tanto, los infantes que son alimentados exclusivamente al seno materno pero que no reciben suplementos de VD, o una exposición adecuada a la luz solar, tienen mayor riesgo de presentar deficiencia de VD y/o raquitismo.⁵²

Pocos estudios han evaluado el efecto de la suplementación con VD en madres que lactan y las concentraciones de 25-OH-D en los lactantes.⁵³ Dos estudios piloto que dieron suplementos de VD a mujeres lactantes (6,400 UI/d) mostraron un incremento de 873 UI/L sin evidencia de toxicidad de la vitamina en las madres.^{54,55} Las concentraciones de 25-OH-D en los lactantes de las madres que recibieron la suplementación de 6,400 UI/d de VD aumentó en promedio de 32 a 115 nmol/L.⁵³ Estos resultados fueron comparables con estudios en los que los niños recibieron de 300 a 400 UI/d; en ellos se observó un aumento promedio de 25-OH-D entre 35 y 107 nmol/L, lo cual indica que es equivalente ofrecer una suplementación de VD a los niños o a las mujeres lactantes.⁵⁶

En un reciente artículo de posición de la Asociación Americana de Pediatría (AAP)⁴⁷ se sugiere que las recomendación previa de ingesta de 200 UI/día de VD, en niños a partir de los 2 meses de edad hasta la adolescencia, sea reemplazada por 400 UI/día desde los primeros días de vida. Lo anterior en virtud de evidencia sobre la función de la VD en el mantenimiento de la respuesta inmune innata, la prevención de la diabetes tipo 1 y la evidencia de seguridad de dicha dosis, así como continuos reportes sobre la presencia de raquitismo en EUA aunado a evidencias recientes de deficiencia de VD en este grupo de edad.⁵¹ Si bien hasta el momento no existe consenso en relación a los niveles séricos de 25-OH-D para definir deficiencia de VD en infantes y niños, se ha observado que la administración de 400 UI/día de VD es útil para mantener las concentraciones séricas de 25-OH-D por encima de 50 nmol/L en niños alimentados exclusivamente al seno materno, nivel mínimo necesario para definir suficiencia de VD en adultos.⁵¹

De acuerdo con la AAP cualquier niño que reciba lactancia materna, independientemente si recibe o no fórmula, debe ser suplementado con 400 UI de VD por día ya que es raro que un lactante consuma 1L ($\approx 1\text{qt}$) de fórmula por día, cantidad que podría contener 400 UI de VD. Los niños que no reciben lactancia materna y los niños más grandes que están tomando menos de 1000 mL/día de leche o fórmula fortificada con VD deben recibir una suplementación de 400UI/día de VD.⁵⁷

Recomendaciones para neonatos e infantes que reciben lactancia materna exclusiva

En una revisión reciente realizada con base en la Biblioteca Cochrane, los autores reportan que una ingesta diaria de 400 UI ha mostrado ser suficiente para mantener los niveles séricos de 25-OH-D por arriba de 50 nmol/L en infantes alimentados exclusivamente al seno materno.⁵⁸ Sin embargo, en esta revisión de al menos 5 ensayos clínicos controlados de suplementación con VD en infantes y neonatos realizada en lugares tan diversos como Irán, Alemania y China, esta dosis no fue superior en términos de eficacia comparada con 200-250 UI/ día para la prevención de raquitismo y deficiencia de VD. Algunos de los estudios han reportado efectos secundarios como diarrea y nerviosismo cuando se administraron dosis de tipo bolus de 50,000 UI, por tanto esa práctica no sería recomendable en niños pequeños.⁵⁷

Cuando la exposición a la luz solar es limitada, debe ponerse especial atención a la necesidad de suplementar con VD a los niños desde los primeros días de vida, así como a sus madres.⁵⁸ Así lo mostró un estudio realizado en 120 parejas madre-hijo de Cincinnati, que fueron seguidos durante un año a partir de las 4 semanas del nacimiento. Se observó que al mes post-parto un 18% de las madres y un 95% de los niños tenían deficiencia de VD (25-OH-D < 50 nmol/L). Dieciocho por ciento de los niños tuvieron deficiencia severa de VD (25-OH-D < 25 nmol/L). La deficiencia de VD en los niños disminuyó a un 12% a las 52 semanas debido principalmente a la exposición a la luz solar, la cual se evaluó por medio de un cuestionario durante el seguimiento.

En un estudio realizado en 41 neonatos a término y sin complicaciones en Polonia, se observó que un 80% de sus madres tomaron algún suplemento con VD durante el embarazo.⁵⁹ La ingesta de VD promedio en estas mujeres fue de 420±80 UI/día. A pesar de ello, el 100% de los niños tuvieron deficiencia de VD al nacimiento (25-OH-D < 50 nmol/L). La concentración promedio de 25-OH-D en los neonatos fue de 26.3±10 nmol/L. Los autores concluyen que la ingesta de 400 UI/día de VD durante el embarazo es inadecuada cuando existe escasa exposición a la luz solar. No se observaron diferencias estacionales en el estudio.

Las nuevas recomendaciones del IOM de 2011.

Las nuevas recomendaciones de ingestas de VD del Instituto de Medicina de Estados Unidos (IOM), publicadas a finales de 2011, surgieron de una revisión de más de 1,000 estudios sobre diversos desenlaces en salud (cáncer, enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes, síndrome metabólico, respuesta inmune, neurofisiología, preeclampsia y desenlaces reproductivos) que incluyó 2 revisiones sistemáticas.⁶⁰ Después de este trabajo, el comité decidió que los desenlaces no eran concluyentes y que por tanto no existe una evidencia científica suficiente para establecer recomendaciones de ingestas de VD fuera del ámbito correspondiente a la salud ósea. Dicha postura, así como las recomendaciones establecidas, han sido duramente criticadas por varios expertos.⁶¹ Asumiendo una mínima exposición a la luz solar, debido a los riesgos a la salud que conlleva la exposición excesiva a los rayos UVB, el IOM considera que una ingesta de 400 UI de VD por día es suficiente para cubrir las necesidades de todos los individuos, desde el nacimiento hasta los 70 años, para ambos sexos, incluyendo a las mujeres embarazadas y lactantes. Para los mayores de 70 años se considera que una ingesta de 800 UI por día es suficiente. En la Tabla 2 se muestran las nuevas recomendaciones, así como la ingesta máxima tolerable, por grupos de edad.⁶⁰

TABLA 2. Ingestas diarias recomendadas de vitamina D (IOM, 2011)

GRUPO DE EDAD / ESTADO FISIOLÓGICO	REQUERIMIENTO ESTIMADO PROMEDIO (EAR) UI/DÍA	INGESTA DIARIA RECOMENDADA (DRI) UI/DÍA	INGESTA MÁXIMA TOLERABLE (UL)
Infantes 0-6 meses	400	*	1,000
Infantes 6-12 meses			1,500
1-3 años		600	2,500
4-8 años			3,000
9-70 años			4,000
> 70 años		800	
Embarazadas y lactantes de 14-50 años		600	

* Para infantes de 0 a 12 meses de edad, la Ingesta Adecuada (AI) es de 400 UI/día

Las recomendaciones de la Sociedad de Endocrinología de 2011.

Actualmente existe controversia con relación a las recomendaciones de ingesta de VD propuestas por el IOM,⁶¹ ya que algunos las consideran insuficientes para mejorar el estado de VD o para el mantenimiento de niveles séricos por arriba de 50 nmol/L de 25-OH-D.⁶² Por este motivo, en 2011 la Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos lanzó sus propias recomendaciones basadas en una amplia revisión de la literatura sobre efectos calcémicos y no calcémicos de la vitamina. Estas recomendaciones difieren de las del IOM del mismo año en que son en promedio 200 UI/día mayores para los individuos entre 1 y 70 años y 400 UI más altas para los adultos de 70 años y más (Tabla 3).⁶⁵

Asimismo, se hacen recomendaciones para el tratamiento de la deficiencia de VD por grupos de edad en las que se considera la opción de administrar mega-dosis semanales seguidas de terapia de mantenimiento en todos los grupos de edad. Los expertos recomiendan que los individuos con obesidad reciban 2 a 3 veces la dosis indicada por vía oral, es decir de 6,000 a 10,000 UI/día. Esta es la primera vez que se hace una recomendación específica para este grupo de pacientes.

Más aún, se incluyen recomendaciones específicas para mantener un nivel de 25-OH-D mayor a 75 nmol/L por considerarlo óptimo para maximizar las funciones de la VD con relación al metabolismo del calcio, la salud ósea, la fuerza muscular y posiblemente para la prevención de enfermedades crónicas como cánceres, enfermedades autoinmunes, enfermedad cardiovascular e incluso para la prevención de enfermedades infecciosas.

TABLA 3. Ingestas diarias recomendadas de vitamina D (Sociedad de Endocrinología, 2011)

GRUPO	RECOMENDACIÓN DIARIA DE INGESTA (UI/DÍA)	INGESTIÓN RECOMENDADA PARA MANTENER 25-OH-D > 75 NMOL/L (UI/DÍA)	TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA (25-OH-D < 50 NMOL/L)	INGESTIÓN MÁXIMA TOLERABLE (UL) (UI/DÍA)
0 – 6 meses	400	1,000	2,000 UI/día ó 50,000 UI/ sem x 6 sem + dosis de mantenimiento de 400 – 1,000 UI/día	1,000
6 –12 meses				1,500
1 – 3 años	600	1500 – 2,000	2,000 UI/día ó 50,000 UI/ sem x 6 sem + dosis de mantenimiento de 600 – 1,000 UI/día	2,500
4 – 8 años				3,000
9 – 18 años				4,000
19 – 70 años	800	1500 – 2,000	6,000 UI/día ó 50,000 UI/sem x 8 sem + dosis de mantenimiento de 1,500 – 2,000 UI/día *	
70 + años				
Embarazadas/ Lactantes	600	1500 – 2,000		

* Los individuos con obesidad pueden requerir 2 o 3 veces la dosis recomendada, es decir de 6,000 a 10,000 UI/día hasta alcanzar 75 nmol/L de 25-OH-D, seguido de dosis de mantenimiento de 3,000 a 6,000 UI/día.

Recomendaciones mexicanas de ingesta de vitamina D.

De acuerdo a las Recomendaciones de Ingestión de Nutrientes para la población mexicana, publicadas en 2005,⁶³ la principal fuente de vitamina D hasta los 50 años de edad debe ser la exposición a la luz solar. Sin embargo, se emiten recomendaciones de ingesta cuando no existe suficiente exposición a la luz solar. Para los niños de 0 a 6 meses se recomienda suplementar la leche o proporcionar fórmula que contenga 5µg (200 UI)/ día.

Niveles séricos de 25-OH-D como indicador del estado de vitamina D.

El indicador más adecuado para evaluar el estado de VD es la medición en suero de 25-OH-D, donde tiene una vida media de aproximadamente 20 días.¹⁻³ La medición de la 1,25(OH)₂D₃ –calcitriol– que es la hormona activa, se considera que no refleja adecuadamente el estado de VD debido a su corta vida media y a la producción extrarrenal, y quizás paracrina, de la misma.¹⁻³

La 25-OH-D en suero refleja tanto el consumo de VD a través de la dieta como la síntesis cutánea de la misma por exposición a la radiación UVB. Por el momento existen varias clasificaciones para determinar los distintos estados de la VD en adultos; la mayoría de estas clasificaciones concuerdan en que un nivel de 25-OH-D por debajo de 50 nmol/L (20 ng/mL) es indicativo de deficiencia de VD y que un nivel < 25 nmol/L (10 ng/mL) es indicativo de deficiencia severa, asociada con raquitismo en niños y con osteopenia y osteomalacia en adultos.¹⁻³ A pesar de que no existe un acuerdo entre los expertos, algunos consideran que un nivel de 25-OH-D en suero por arriba de 75 nmol/L es óptimo para maximizar las funciones tradicionales y no calcémicas de la VD. Lo primero guarda relación con la inhibición de la hormona paratiroidea, la cual no se alcanza sino hasta un nivel cercano a 75 nmol/L. Por lo tanto, valores de 25-OH-D entre 50 y 75 nmol/L podrían considerarse como “insuficiencia de VD”.¹⁻³ Sin embargo el IOM no comparte este punto de vista y considera como “suficientes” niveles de 25-OH-D mayores a 50 nmol/L.⁶¹

La medición de la 25-OH-D en suero no se afecta por el ayuno y la 25-OH-D es estable por varias horas a temperatura ambiente.

Fuentes dietéticas

Para asegurar un adecuado consumo de VD se deben consumir alimentos que sean fuente rica de esta vitamina o suplementos (Tabla 4). Los alimentos que la contienen y se encuentran en la naturaleza son principalmente salmón, sardinas, hígado, aceites de pescado, yema de huevo y leche fortificada.

Cabe mencionar que el método que se utiliza para cocinar los alimentos mencionados en la Tabla 4 puede tener efectos en el contenido de VD. Por ejemplo, el freír el pescado

TABLA 4. Contenido de Vitamina D en algunos alimentos

ALIMENTOS	CONTENIDO DE VITAMINA D, UI
Leche entera	3-40/L
Leche fortificada/Sucedáneo de leche (fórmula)	400/L
Jugo de naranja fortificado/leche de soya/leche de arroz	400/L
Mantequilla	35/100g
Margarina/fortificada	60/cucharada
Yogurt (normal, bajo en grasa, sin grasa)	89/100g
Queso Cheddar	12/100g
Queso Parmesano	28/100g
Queso Suizo	44/100g
Cereal fortificado	40/porción
Tofu fortificado (1/5 cuadro)	120
Champiñones frescos (Shitske)	100/100g
Yema de Huevo	20-25 por yema
Camarón	152/100g
Hígado de becerro	15-50/100g
Atún enlatado/sardinas/salmón/en aceite	224-332/100g
Salmón rosa enlatado con huesos en aceite	624/100g
Salmón cocido	345-360/100g
Pez del Atlántico crudo	360/100g
Arenque del Atlántico crudo	1628/100g
Arenque Ahumado	120/100g
Arenque en salmuera	680/100g
Bacalao crudo	44/100g
Aceite de hígado de bacalao	175/g;1360/cucharada

Adaptado de www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/Other/vit_d99.pdf
Madhusmita Misra,Danièle Pacaud,Anna Petryk,Paulo Ferrez,Collett-Solberg,Michael Kappy, on behalf of the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D Deficiency in Children and its Management: Review of Current Knowledge and Recommendations, Pediatrics 2008;122(2):398-417.

reduce el contenido de la VD aproximadamente en un 50%, mientras que el cocimiento lento no afecta el contenido de VD.

Ingestas y adecuaciones de vitamina D en niños mexicanos (ENSANUT, 2012)

Las ingestas de VD así como la adecuación a las recomendaciones del IOM han sido recientemente analizadas por los autores con base en datos obtenidos por medio de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos aplicado a las madres de niños participantes en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2012 (ENSANUT 2012).

Se analizaron datos de 9,072 niños en edad escolar (de 6 a 12 años) quienes representan aproximadamente a 12.6 millones de niños. Previo a los cálculos, los autores actualizaron la base de datos de contenido de VD en los alimentos utilizando datos de fuentes actuales, e incluso datos proporcionados por los fabricantes y/o etiquetado de los alimentos. No se incluyó en este análisis la cantidad de VD proporcionada por suplementos vitamínicos.

Como puede observarse en la Tabla 5, las ingestas promedio y las adecuaciones son sumamente bajas en los niños. Prácticamente ningún niño pudo alcanzar la recomendación de 400 UI/día. Se concluye que la dieta en los niños mexicanos en edad escolar por sí sola, incluyendo el consumo de leche fortificada, es insuficiente para cubrir los requerimientos diarios. Estos datos están en concordancia con las altas prevalencias de deficiencia e insuficiencia de VD observadas por los autores en niños mexicanos.¹⁴ Ambos hallazgos indican que posiblemente ni la exposición a la luz solar ni la dieta están siendo suficientes para garantizar un adecuado estado de VD en los niños. Por esta razón se recomienda ampliamente el uso de suplementos que contengan VD en todos los niños, a partir de las primeras semanas de vida, con la finalidad de cubrir las recomendaciones diarias. El desarrollo de una política de fortificación con VD de alimentos frecuentemente consumidos por los niños también sería muy recomendable.

TABLA 5. Ingestas promedio y adecuaciones de vitamina D en niños mexicanos en edad escolar, proveniente exclusivamente de alimentos y bebidas. ENSANUT 2012.

VARIABLE	INGESTA (UI/DÍA) MEDIA (IC 95%)	% DE ADECUACIÓN (EAR) MEDIA (IC 95%)	% POR DEBAJO DEL EAR (RIESGO DE DEFICIENCIA DIETÉTICA)
Edad (años)			
6 a 9	95.42 (91.28 - 99.55)	23.85 (22.82 - 24.88)	99.3
10 a 12	102.62 (97.34 - 107.90)	25.65 (24.33 - 26.98)	99
Sexo			
Masculino	101.77 (96.69 - 106.86)	25.44 (24.17- 26.71)	99.2
Femenino	94.28 (89.81 - 98.73)	23.57 (22.45 -24.68)	99.2
IMC			
Normal	95.16 (90.88 - 99.42)	23.79 (22.72 - 24.86)	99.2
Sobrepeso	106.61 (98.88 - 114. 35)	26.65 (24.72 - 28.59)	99.3
Obesidad	104.38 (93.88 - 114.88)	26.09 (23.47 - 28.72)	99
Área			
Urbana	106.46 (101.40 - 111.52)	26.61 (25.35 - 27.87)	99
Rural	77.98 (73.24 - 82.71)	19.49 (18.31 -20.67)	99.7
Región			
Norte	112.32 (104.82 - 119.82)	28.08 (26.20 - 29.96)	99.2
Centro	104.84 (97.66 - 112.03)	26.21 (24.41 - 28.01)	98.7
D.F.	89.23 (79.00 - 99.47)	22.31 (19.75 - 24.87)	99.9
Sureste	87.86 (81.71 - 94.02)	21. 97 (20.43 - 23.51)	99.3
Nivel socioeconómico			
Bajo	76.83 (72.54 - 81.13)	19.21 (18.13 - 20.28)	99.6
Medio	107.85 (101.00 - 114.70)	26.96 (25.25 - 28.68)	98.6
Alto	120.55 (111.73 - 129.38)	30.14 (27.93 -32.34)	99
Total	97.98 (94.17-101.80)	24.4 (23.54-25.45)	99.2

N= 9,072. Datos expandidos, n=12.6 millones

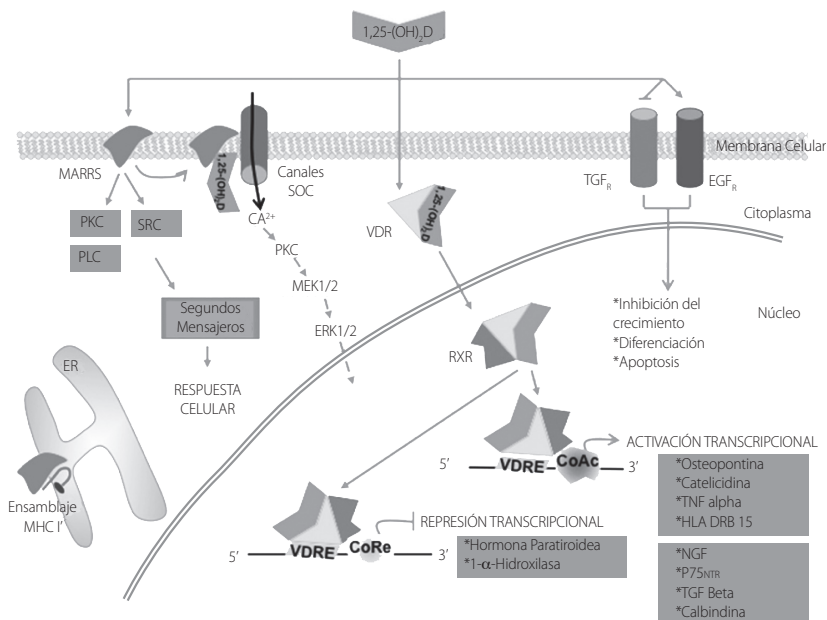
II

La vitamina D en el sistema nervioso

La forma más activa de la VD es el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -calcitriol- y se encuentra implicada tanto en el desarrollo como en la funcionalidad cerebral en humanos.^{46,47} Los efectos biológicos de esta hormona esteroidea se traducen por un receptor nuclear (VDR), un factor transcripcional activado por el ligando ampliamente localizado en el Sistema Nervioso Central (SNC) (Figura 4).^{47,48}

FIGURA 4

Rutas de señalización genómicas y no genómicas de la VD. Adaptado de: Fernandes de Abreu, D.A., et al, Vitamin D, a neuro-immunomodulator: Implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. Psychoneuroendocrinology (2009), doi:10.1016/j.psyneuen.2009.05.023.



ER: Reticulo Endoplasmático
MARRS: Proteína de Respuesta Rápida Ligada a Esteroides asociada a Membrana
PKC: Proteína Kinasa C
SRC: Co-activadores de Receptores Esteroides
PLC: Fosfolipasa C
SOC: Canales operados por pozas
ERK 1/2: Kinasas activadas por señales Extracelular uno y dos

MEK 1/2: Kinasa de MAP Kinasa de la Proteína Activada por Mitógenos uno y dos
VDRE: Elementos respuesta a la CoRe: Factores Co-Represores
VDR: Receptor de RXR: Receptor X de Retinoides
CoAc: Factores Co-Activadores

TNF: Factor de Necrosis Tumoral
NGF: Factor de Crecimiento Nervioso
TGF: Factor de Crecimiento Transformador
EGF: Factor de Crecimiento Epidérmico
MHC I: Principal Complejo de Histocompatibilidad clase I
p75^{NTR}: Receptor de Neurotrofina de baja intensidad

La localización reciente de la D_3 -25-hidroxilasa y la 25-hidroxi D_3 α -hidroxilasa, y la distribución de VDR en el tejido cerebral, sugieren que la VD puede tener propiedades autocrinas y paracrinas para la bioactivación de la previtamina D_3 , como se estableció en los cultivos de las células de la microglía en la producción de la $1,25(OH)_2D_3$ y sus precursores. También se ha evidenciado el catabolismo de la hormona a través de la 24-hidroxilasa.⁶⁴ Acciones genómicas a través del receptor VDR y no-genómicas, a través de canales de Ca^{2+} y de algunas vías como la proteína kinasa y algún receptor en el plasmalema, son estudios que se están realizando en animales de experimentación y en el humano, así como una serie de investigaciones sobre sus funciones neuroprotectoras e inmunomoduladoras.

DISTRIBUCIÓN DEL RECEPTOR DE VITAMINA D EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y FUNCIONES DE LA VITAMINA D EN EL CEREBRO

La evidencia del papel de la VD en la función cerebral se comenzó a recabar desde hace 2 décadas aproximadamente con estudios de autorradiografía de cerebros de roedores con $1,25(OH)_2D_3$ marcado con tritio, lo cual permitió mostrar los lugares destino de la VD en ciertas neuronas del cerebro anterior, metencéfalo, la médula espinal y los ganglios sensoriales.^{65,66} Tanto los resultados de las autorradiografías como de los estudios de inmunohistoquímica demostraron la presencia del VDR en las células de la hipófisis⁶⁷ y la expresión del RNA mensajero y de la proteína VDR en la glándula pituitaria humana,⁶⁷ lo que sugiere un posible papel de la VD en la regulación del sistema endocrino cerebral.

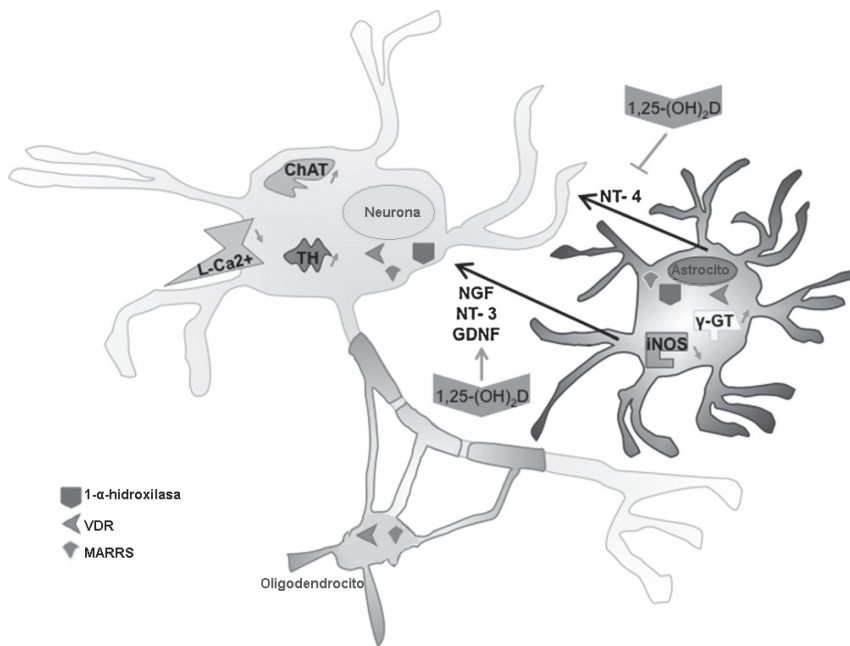
Resultados de estudios en animales e *in vitro* confirman la presencia de VDR y 1α -hidroxilasa en el cerebro.⁶⁸ Estudios en animales han revelado la presencia del VDR tanto en procesos de maduración como de desarrollo cerebral.⁶⁹⁻⁷³ Los estudios inmunohistoquímicos revelaron que la distribución de VDR en los cerebros humanos y de roedores es bastante similar.⁷⁰ El VDR se ha encontrado en la microglía, astrocitos, oligodendrocitos y células de Schwann.^{74,75} Todos estos datos apoyan la función neuroreguladora de la VD (Figura 5).

La presencia del VDR en el sistema límbico, la corteza y el cerebelo de los roedores y seres humanos respalda la posibilidad de un papel funcional de VD en la regulación de la conducta y las funciones cognitivas.^{76,77} El VDR se encuentra en los sistemas sensoriales olfativo, visual y auditivo,⁷⁸⁻⁸⁰ lo que sugiere que el sistema somatosensorial es también un objetivo de $1,25(OH)_2D_3$. Por medio de inmunorreactividad se ha localizado al VDR en el núcleo vestibular, que extiende sus eferencias a las células de Purkinje del cerebelo y la parte del tálamo del sistema vestibular y del núcleo ventrolateral; esto sugiere que el sistema vestibular es también un objetivo de la VD.⁷⁸⁻⁸⁰

Asimismo, la expresión del VDR en neuronas motoras⁷⁸ sugiere un papel en la regulación de las funciones motoras. El receptor de $1,25(OH)_2D_3$ se ha detectado en el cerebro de pollo,⁸⁰ lo que permite suponer que $1,25(OH)_2D_3$ podría actuar al igual que otras hormonas neuroactivas en la modulación de la actividad neuronal y de los receptores de los

FIGURA 5

Células del Sistema Nervioso Central y su relación con la VD. Adaptado de: Fernandes de Abreu, D.A., et al., Vitamin D, a neuro-immunomodulator: Implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. Psychoneuroendocrinology (2009), doi:10.1016/j.psyneuen.2009.05.023.



ChAT: Colina Acetiltransferasa
TH: Tirosina Hidroxilasa
NGF: Factor de Crecimiento Nervioso
NT3: Neurotrofina 3
NT4: Neurotrofina 4
L- Ca²⁺: Canales de Calcio de tipo L

GDNF: Factor Neurotrófico derivado de la línea de Células Gliales
γ-GT: Gama Glutamil Transpeptidasa
iNOS: Óxido Nítrico Sintetasa Inducible
VDR: Receptor de VD
MARRS: Proteína de Respuesta Rápida Ligada a Esteroides asociada a Membrana

neurotransmisores.^{81,82} Es de particular importancia que el VDR y las enzimas catalíticas están co-localizadas (mediante microscopía de fluorescencia) en el cerebro,⁸³ lo que proporciona evidencia de una función autocrina/paracrina de la VD. Estos resultados apoyan un posible papel funcional de esta vitamina en el cerebro humano.⁸⁴

EFFECTOS NEUROPROTECTORES DE LA 1,25(OH)₂D₃.

Varios estudios han demostrado que la VD confiere beneficios de regulación de la homeostasis del Ca²⁺ neuronal y que ésta les confiere protección a las neuronas cuando existe entrada excesiva de calcio en el cerebro. La regulación de la homeostasis del calcio en el cerebro se produce a través de la regulación negativa de los canales de Ca²⁺ dependientes de voltaje tipo L (LVSCCs) en las neuronas del hipocampo cultivadas, lo que contribuye a la protección de la muerte celular excitotóxica.⁸⁵

Estos cambios benéficos protegen las neuronas durante los eventos isquémicos o excitotóxicos. El efecto neuroprotector del $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ puede también ocurrir a través de la reducción de la toxicidad del Ca^{2+} por la estimulación de expresión de Ca^{2+} unido a proteínas, apoyando así la idea de que la VD regula la homeostasis neuronal y puede impedir el envejecimiento neuronal.⁸⁶ Existe evidencia de que el tratamiento con $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en ratas ancianas restaura las neuronas envejecidas.⁸⁷

El envejecimiento es el factor de riesgo más común para el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. La pérdida de células neuronales del hipocampo y el envejecimiento se han atribuido a la alta densidad de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje tipo L y a la neurotoxicidad de glucocorticoides (GC).⁸⁸ El $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ participa en la modulación de las vías de desintoxicación del SNC a través de la regulación de γ -glutamyl transpeptidasa (γ -GT), una enzima que regula al alza el glutatión (GTH), concentra y reduce la producción de especies reactivas de nitrógeno en los astrocitos.⁸⁹

El aumento de los niveles de GTH en el cerebro a través del $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ también protege contra la toxicidad en cultivos de neuronas del mesencéfalo.^{90,91} El γ -GT está implicado en la eliminación de especies reactivas de oxígeno (ROS). El estrés oxidativo también puede contribuir a la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas.⁹² Estos datos sugieren que la VD podría ser útil en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas asociadas con el envejecimiento.⁹³

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ también ha demostrado ser un potente inmunomodulador.⁹⁴ La forma activa de la VD puede inhibir la síntesis de sintasa inducible de óxido nítrico (iNOS),⁹⁵ una enzima que se produce en respuesta a estímulos inflamatorios y que puede tener efectos dañinos sobre el SNC.⁹⁵ La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ tiene efectos inmunosupresores en los distintos modelos de enfermedades autoinmunes.⁹⁶⁻⁹⁸ Asimismo, la VD puede proteger la estructura y la integridad de las neuronas a través de neurotrofinas (NT), la síntesis del factor de crecimiento nervioso (NGF)⁷⁵ y la regulación de elementos tróficos como el factor **neurotrófico derivado** de la línea de **células gliales** (GDNF) en la corteza y el cuerpo estriado,⁹⁹ así como de las células cancerígenas del cerebro.¹⁰⁰

Las neurotrofinas son proteínas necesarias para la supervivencia neuronal en el envejecimiento y las condiciones neuropatológicas.¹⁰¹ En modelos animales, el tratamiento con GDNF produce un aumento de calcitriol y reduce el estrés oxidativo en la enfermedad de Parkinson.¹⁰¹ El agotamiento de la VD en el útero resultó en menores niveles de NGF y GDNF, así como cambios morfológicos cerebrales en roedores recién nacidos que se mantuvieron durante la edad adulta.¹⁰² Además, se ha reportado la actividad del $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ contra el cáncer del cerebro.⁹⁹

ACCIÓN ANTICONVULSIVANTE DE LA VITAMINA D

Los resultados de las investigaciones señalan que la deficiencia de VD se asocia con la epilepsia, puesto que se han encontrado niveles bajos de $25(\text{OH})\text{D}_3$ en pacientes epilépticos.¹⁰³⁻¹⁰⁵

El consumo de medicamentos antiepilépticos se asocia con baja densidad ósea^{106,107} y la deficiencia severa de VD en pacientes con raquitismo y osteomalacia se relaciona con convulsiones hipocalcémicas.¹⁰⁸

Las propiedades anticonvulsivantes del calcitriol han sido demostradas por Siegel y colaboradores;¹⁰⁹ ellos probaron que el calcitriol aumenta el umbral anticonvulsivo hipocámpico en las ratas. A nivel molecular, la expresión del ARNm del VDR en la formación hipocámpica aumentó en las ratas a las que se les indujo episodios epilépticos mediante pilocarpina.¹¹⁰ Un estudio reciente demostró que el calcitriol puede aumentar los efectos anticonvulsivantes de varios fármacos antiepilépticos. El análogo del calcitriol, PRI-2191, fue capaz de prevenir convulsiones relacionadas con los cambios del sistema inmune periférico y el cerebro.¹¹¹ Esto sugiere que el sistema endocrino VD/VDR tiene efectos directos o indirectos en la actividad epiléptica y puede desempeñar un papel importante en la regulación de la epileptogénesis.

EXPERIMENTOS EN ANIMALES

Numerosos estudios se han realizado con ratones y ratas para examinar los efectos de los niveles maternos bajos de VD en el desarrollo cerebral, la expresión génica y algunos indicadores del comportamiento, ya sea en recién nacidos o en etapas adultas de estos animales.^{100,101}

La deficiencia de VD en etapas tempranas de la vida tiene efectos neuroconductuales adversos. Los cerebros de los roedores recién nacidos de madres deficientes de VD son más grandes y largos, con una corteza y un ventrículo lateral de mayor volumen pero con una neocorteza más delgada, y poseen una proliferación celular incrementada de las células cerebrales. La expresión del factor **neurotrófico derivado** de la línea de **células gliales** (GDNF) y del factor de crecimiento nervioso (NGF) fue menor en ratas de madres con deficiencia de VD.^{112,113} Este efecto fue permanente en su etapa adulta, ya que a las 10 semanas de edad el ventrículo lateral siguió siendo grande y la expresión de los genes implicados en la función neuronal (NGF, **ácido gamma-aminobutírico**, GABA) fueron más bajos transitoriamente en las ratas deficientes en estadios tempranos.^{114,115} Adicionalmente, estudios *in vitro* sugieren que la VD es un potente promotor de la mitosis neuronal y en consecuencia aumenta el número de neuronas y la cantidad de NGF en el cerebro del embrión.¹¹⁶

El análisis de las áreas prefrontal y del hipocampo de los cerebros de ratas expuestas a deficiencia de VD prenatal transitoria evidenció la desregulación de las proteínas implicadas en una variedad de funciones celulares, la mitad de ellos expresaron síntomas característicos de esquizofrenia o Esclerosis Múltiple (EM).¹¹⁷ La deficiencia de VD en los roedores también tuvo efectos importantes; por ejemplo, alteraciones de la conducta en la vida adulta como hiperlocomoción, alteraciones en el aprendizaje y disfunción en la memoria.¹⁰⁴ Esto sugiere que la deficiencia de VD prenatal puede alte-

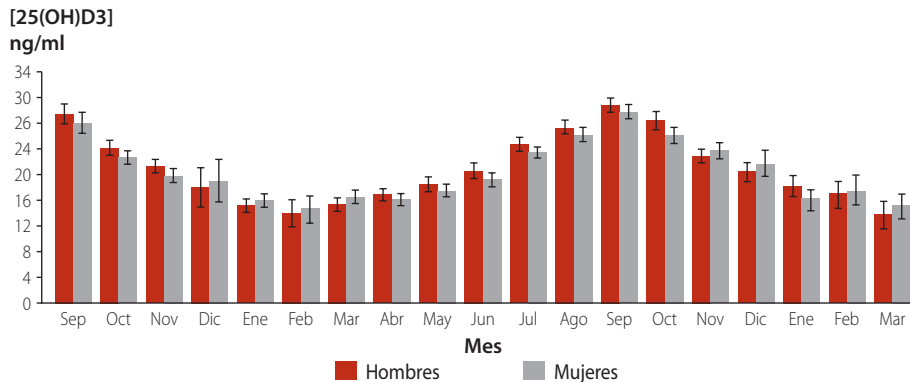
rar el cerebro en la etapa de la adultez y asociarse con la presencia de esquizofrenia.¹¹⁸ Los efectos neuroprotectores del calcitriol también se han mostrado en modelos con roedores con accidente cerebrovascular y con toxicidad de 6-hidroxidopamina. En las ratas, el calcitriol aumenta el umbral de la actividad convulsiva.¹¹⁸

En resumen, estos datos con roedores sugieren que la deficiencia de VD perinatal puede resultar en cambios permanentes en la expresión de genes y proteínas, y puede estar asociado con anomalías de la estructura cerebral y de la conducta.

EVIDENCIA CLÍNICA

La deficiencia de VD se asocia con varios trastornos psiquiátricos y neurológicos. Existe evidencia de asociación de niveles bajos de VD con ansiedad y depresión cuando se padece fibromialgia.¹¹⁹ Algunos estudios demuestran que pacientes psiquiátricos que cursaban con depresión tenían niveles bajos de VD.^{120,121} Una investigación hecha por Kuningas *et al* demostró que la variación en el gen VDR influye tanto en el funcionamiento cognitivo como en los síntomas depresivos en adultos mayores.³⁷ La deficiencia de VD se considera un factor de riesgo para el trastorno afectivo estacional (*Seasonal Affective Disorder* “SAD”) puesto que el SAD es más frecuente en invierno, cuando la exposición al sol disminuye significativamente.¹²²

Paralelamente, otros estudios han dejado sentada la relación entre niveles bajos de VD y trastornos del estado de ánimo en adultos mayores,¹²³ lo cual se acompaña de deterioro de las funciones cognitivas.¹²⁴ Un posible vínculo entre el autismo y rayos UVB se estableció en fechas recientes debido a que dicha alteración es más frecuente en las latitudes menos soleadas.¹²⁵ Los bajos niveles de calcidiol en las madres embarazadas se han asociado con un mayor riesgo de esquizofrenia de sus hijos.¹²⁶ Los cambios morfológicos cerebrales observados en ratas con deficiencia de VD son consistentes con los cambios



► **FIGURA 6**

Media geométrica de las variaciones mensuales en los niveles calcidiol (25(OH)D³), en una cohorte de población británica a la edad de 45 años. Adaptado de: Conell JJ, Et al., On the epidemiology of influenza. *Virology Journal* (2008), 5:29 doi:10.1186/1743-422X-5-29.

observados en los cerebros humanos con esquizofrenia. Bajos niveles de VD también pueden observarse en pacientes con la enfermedad de Alzheimer.¹²⁷ La evidencia clínica apunta a que la VD y sus metabolitos tienen efectos neuroprotectores e inmunomoduladores de valor potencial en las enfermedades neurológicas y neurodegenerativas.

Diversos estudios han dilucidado que el consumo de suplementos de VD puede prevenir el desarrollo de la EM.¹²⁸⁻¹³⁰ La incidencia geográfica de la EM indica un aumento en esta patología conforme disminuye la exposición a la luz solar. Por otra parte, la VD reduce la incidencia de las convulsiones.¹³¹ La deficiencia en la ingestión de VD que resulta en osteomalacia se asoció con sordera coclear bilateral y vértigo episódico. Adicionalmente, se encontró correlación entre la pérdida de audición y debilidad muscular, pero el consumo diario de calciferol mejoró significativamente la debilidad auditiva unilateral.¹³² A su vez, la VD parece estar involucrada en la modulación de los neurotransmisores cerebrales como acetilcolina y catecolaminas, ampliamente conocidos por estar implicados en la regulación de la conducta emocional.¹³³

ESTADO MATERNO DE VITAMINA D Y DESENLACES EN EL PRODUCTO

Neurodesarrollo.

En seres humanos son varios los desenlaces adversos asociados con insuficiencia de VD durante el embarazo; entre los principales se encuentran el retardo en el crecimiento intrauterino, reducción en la mineralización ósea y problemas respiratorios de tipo hiperreactividad bronquial. Asimismo, existe interés en el estudio de la asociación entre estado de VD materno y desarrollo neurológico, debido principalmente a evidencia en modelos animales.¹³⁴

Un estudio realizado en 743 mujeres caucásicas en Perth (Australia) tuvo como objetivo evaluar la asociación entre los niveles maternos de 25-OH-D, medidos a las 18 semanas de embarazo, y desenlaces conductuales, emocionales y del lenguaje a los 5 y 10 años de edad de sus hijos.¹³⁴ El estudio no encontró asociaciones significativas entre el estado de VD de la madre y problemas emocionales o conductuales en los niños. Sin embargo, se observó una tendencia estadísticamente significativa entre los niveles de 25-OH-D de las madres y los problemas del lenguaje a los 5 y 10 años de edad. Se realizó un análisis multivariado controlando por variables potencialmente confusoras, tales como edad materna, ingreso familiar, tabaquismo, paridad y estacionalidad. Los resultados mostraron que los hijos de las madres que tenían deficiencia de VD (25-OH-D ≤ 46 nmol/L) a las 18 semanas de gestación tuvieron casi el doble de riesgo de tener dificultades del lenguaje durante la niñez (Razón de Momios= 1.97, IC 95%: 1.00-3.93). Los autores concluyen que, si bien el estudio no demuestra una asociación causal, los resultados sugieren que el estado de VD en el embarazo tiene implicaciones importantes para el neurodesarrollo y que la suplementación con VD a las madres podría reducir el riesgo de problemas del lenguaje en los niños.¹³⁴

Con la finalidad de investigar la asociación entre los niveles circulantes de 25-OH-D durante la gestación y el desarrollo neuropsicológico de los infantes, un estudio de cohorte en España evaluó a 1,820 parejas madre-hijo seguidos desde el primer trimestre de embarazo.¹³⁵ El estado de VD se evaluó por medio de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) a las 13.5 semanas de gestación y la evaluación psicomotora y mental se hizo por medio de la escala de Bayley a los 14 meses de edad. La concentración promedio de 25-OH-D fue de 74 nmol/L. Se observó una relación lineal positiva entre las concentraciones maternas de 25-OH-D y los puntajes en las pruebas de valoración mental y psicomotora en los niños. Se realizó un análisis de regresión lineal multivariada para ambos desenlaces, desarrollo mental y desarrollo psicomotor, ajustando por los siguientes confusores potenciales: área de estudio, sexo, peso al nacer, edad materna, nivel socioeconómico, educación materna, país de origen, IMC pregestacional, paridad y consumo de tabaco o alcohol durante el embarazo. Los hijos de las madres que tuvieron concentraciones de 25-OH-D >75 nmol/L tuvieron mayores puntajes en la prueba mental ($\beta=2.60$, IC 95%: 0.63-4.56) y psicomotora ($\beta=2.32$, IC 95%: 0.36-4.28) en comparación con los niños cuyas madres tuvieron niveles de 25-OH-D < 50 nmol/L. Los autores concluyen que, si la asociación encontrada fuese de naturaleza causal, el mantenimiento de niveles adecuados de VD durante el embarazo podría tener un impacto positivo en el neurodesarrollo de los infantes. Asimismo, las altas prevalencias de deficiencia de VD observadas en diversas poblaciones podrían estar afectando el desarrollo neurológico de los niños a través del estado de VD de las madres.¹³⁵ Se requiere de ensayos clínicos aleatorizados de suplementación con VD a mujeres durante el embarazo para evaluar con mayor precisión el efecto de la VD sobre el neurodesarrollo.

RIESGO DE ENFERMEDADES CRÓNICO-DEGENERATIVAS.

Esclerosis múltiple

Existe evidencia observacional de que los niveles bajos de VD se asocian con mayor riesgo de EM. Asimismo, se ha observado un fenómeno estacional con relación al nacimiento y el riesgo subsecuente de EM, tanto en el hemisferio norte como en el sur.¹⁴⁰

En un estudio ecológico basado en registros de casos de EM en Australia, se evaluó la exposición a luz UV ambiental durante el primer trimestre del embarazo en 1,524 pacientes con EM nacidos entre 1920 y 1950. Se observó un patrón de riesgo de EM para aquellos nacidos en noviembre-diciembre comparados con los que nacieron entre mayo y junio (Razón de tasas de incidencia= 1.32, IC 95%: 1.10-1.58). Cuando se ajustó por exposición ambiental a la luz UV, desapareció la asociación con mes de nacimiento. Lo anterior coincide con los meses de menor exposición a la luz solar durante el primer trimestre de embarazo, dado que en el hemisferio sur las estaciones están revertidas con respecto al hemisferio norte. Los autores concluyen que la baja exposición a la luz UV, y por consecuencia el estado inadecuado de VD durante el embarazo, puede ser un importante factor de riesgo para el desarrollo de EM.¹³⁶

Diabetes tipo 1 y obesidad

Debido a la naturaleza autoinmune de la diabetes tipo 1 (DM1) y a las propiedades inmuno-reguladoras de la VD, existe interés en el estudio de la asociación entre el estado de VD y el desarrollo de este padecimiento. Estudios de cohorte realizados en varios miles de individuos, sobre todo en países nórdicos, han mostrado que el consumo de VD en los primeros años de vida se asocia con menor riesgo de DM1.^{137,138} Sin embargo, los estudios sobre el particular que evalúan el consumo de VD durante el embarazo son escasos.

En un estudio reciente en Noruega las concentraciones bajas de 25-OH-D durante el embarazo se asociaron con un incremento en el riesgo de DM1 en el producto.¹³⁹ Los investigadores realizaron un estudio de casos y controles anidado en una cohorte de 29,072 mujeres durante 1992 a 1994 en el que analizaron 109 casos que desarrollaron DM1 antes de los 15 años de edad. Los niveles de 25-OH-D se midieron por radioinmunoensayo en las madres de los casos; en las de 219 controles, en muestras de suero obtenidas durante el último trimestre del embarazo. El riesgo de desarrollar DM1 fue más del doble en los hijos de madres con niveles bajos de 25-OH-D (<54 nmol/L) en comparación con las que estaban en el cuartil superior (>89 nmol/L, RM= 2.38, IC 95%: 1.12-5.07). Estos resultados están ajustados por estacionalidad y sexo del niño. Sin embargo, no es posible atribuir causalidad en dicho estudio entre otras cosas por el hecho de que la fuente de VD, al ser aceite de hígado de bacalao, tiene un alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados n-3; de modo que los niveles séricos de 25-OH-D muy posiblemente estarían correlacionados positivamente con el consumo de ácidos grasos n-3. Si éste fuera el caso, los resultados podrían estar confundidos por dicho factor, asociado con una disminución en el riesgo de DM1.¹⁴⁰

Con relación a la obesidad, se ha observado una asociación inversa entre el estado de VD y la adiposidad corporal a diversas edades. Sin embargo, poco se sabe acerca de la relación entre el estado de VD materno y la composición corporal del recién nacido. Con la finalidad de evaluar dicha asociación, los investigadores realizaron un estudio en 977 mujeres embarazadas en las que midieron las concentraciones en suero de 25-OH-D a las 34 semanas de gestación y posteriormente hicieron un seguimiento del producto a las 3 semanas, a los 4 y 6 años de edad.¹⁴¹ La 25-OH-D se midió por radioinmunoensayo y la composición corporal por medio de DEXA. Se observó que los niveles bajos de VD se asociaron con menor masa grasa en el recién nacido pero con mayor adiposidad a los 4 y 6 años de edad. Estas asociaciones, excepto a los 4 años, permanecieron después de ajustar por ganancia de peso en el embarazo, IMC pregestacional, paridad, talla materna, duración de la lactancia, tabaquismo durante el embarazo, estado socioeconómico y nivel de educación materno, así como por consumo de VD y actividad física en el niño. Si bien se requiere de más estudios para entender la compleja relación entre VD y adiposidad, los autores plantean la hipótesis de que los bajos niveles de VD en la madre inducen efectos de programación metabólica en el feto que lo predisponen a una mayor ganancia de peso en la infancia.¹⁴¹

Vitamina D y sistema inmune



RESPUESTA INMUNE TH1-TH2

La respuesta inmune ante un estímulo antigénico puede dividirse en respuesta inmune humoral, mediada por anticuerpos específicos contra determinantes antigénicos, versus una respuesta celular y regulada por la expresión y secreción de citocinas. La naturaleza de la respuesta que se observa está influenciada por el tipo de linfocitos T que se aglomeran en el sitio de contacto con el antígeno, usualmente presentado por monocitos o células dendríticas, así como por las citocinas en el entorno.^{142,143} En términos generales, los parásitos extracelulares (por ejemplo bacterias y protozoarios) provocan una respuesta inmune mediada por anticuerpos; en cambio, los parásitos intracelulares (por ejemplo virus, hongos y micobacterias) promueven una respuesta inmune mediada por células.^{144,145}

La subpoblación Th0 o células precursoras de los linfocitos se diferencian en Th1 o Th2 de acuerdo al tipo de antígeno que presenta el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) por medio de las células presentadoras de antígeno (APCs) y por el microambiente local de citocinas.¹⁴⁶ Los linfocitos Th0 pre-inmunes o vírgenes se activan a través de la presentación antigénica mediada por las células presentadoras de antígenos (APC). Una vez activados, los linfocitos Th0 expresan un panel de citocinas induciendo el tipo de respuesta inmune de los linfocitos T cooperadores CD4+. El patrón de expresión de citocinas se clasifica en citocinas Th1 (IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-12) o Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13) y Th3 (TGF- β 1)

Así, en presencia de linfocitos T CD8 α + y/o IL-12, IL-18 o IFN- γ , los precursores Th0 se diferencian en linfocitos Th1.¹⁴⁷ De manera análoga, en presencia de IL-4 los linfocitos Th0 derivan en Th2. Existe un mecanismo de auto-regulación entre linfocitos y citocinas Th1 y Th2 de modo que cada subpoblación de linfocitos es capaz de inhibir o inducir el desarrollo y el fenotipo promovido por el patrón de citocinas opuesto.¹⁴⁸ Estas reacciones representan la respuesta celular y humoral, respectivamente.^{149,150} La naturaleza, intensidad y duración de una respuesta inmune específica depende del delicado balance entre las actividades de las células y de las citocinas Th1 y Th2.

Adicionalmente a su papel en la protección del organismo, las respuestas Th1 y Th2 polarizadas son responsables de diferentes tipos de reacciones inmunopatológicas.¹⁵¹ Así, las citocinas Th1 se relacionan con la patogénesis de desórdenes autoinmunes en órga-

nos específicos, tales como la destrucción selectiva de las células β del páncreas en la diabetes mellitus insulino-dependiente, la inflamación y destrucción de cartílago en la artritis reumatoide, la úlcera péptica inducida por *H. pylori*, y otras enfermedades autoinmunes.¹⁵²⁻¹⁵⁵ En contraste, se ha observado una respuesta polarizada Th2 en desórdenes atópicos como asma y rinitis alérgica y en algunos cánceres.^{156,157} Asimismo, la intensidad de la respuesta Th2 tiene un papel fisiopatológico en la evolución de la infección por VIH a SIDA y se correlaciona directamente con la severidad del padecimiento.

EFFECTOS METABÓLICOS DE LAS CITOCINAS Th1-Th2

Son importantes los efectos metabólicos de la IL-1 y el TNF- α , dos de las principales citocinas del tipo Th1; ambas son fuertes inhibidores de la lipoproteinlipasa, por lo que pueden conducir a niveles aumentados de VLDL e hipertrigliceridemia. Se ha evidenciado que la acción en el hígado de IL-1 β produce la dislipidemia con elevación de VLDL y disminución de la HDL característica del síndrome metabólico.^{158,159} Igualmente, estas citocinas ejercen importantes efectos sobre el metabolismo de la glucosa y la energía como hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina y redistribución de la grasa corporal.¹⁶⁰ Niveles circulantes elevados de IL-6 se han asociado con inhibición de la síntesis de glucógeno hepático, activación de la fosforilasa de glucógeno y lipólisis con producción aumentada de triglicéridos.

EFFECTOS ANTI-INFLAMATORIOS Y METABÓLICOS DE LA VITAMINA D

Adicionalmente a sus efectos ampliamente conocidos sobre el metabolismo del calcio y del fósforo, la VD regula la proliferación de células inmunes, su diferenciación y capacidad de respuesta. Se ha demostrado que la VD inhibe la proliferación y la función de células T citotóxicas en cultivos de linfocitos. Asimismo, la VD modula la síntesis de inmunoglobulinas y la producción de citocinas, incluyendo IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α e IFN- γ .¹⁶¹

La observación de que el 1,25(OH)2D3 inhibe específicamente las citocinas Th1 IL-12 e IFN- γ , pero tiene poco efecto sobre la citocina Th2 IL-4, ha llevado a la hipótesis de que las acciones inmunosupresoras de la VD se deben a la regulación de las células y citocinas del tipo Th1. Así, se ha evidenciado que la VD suprime la incidencia de diabetes en ratas NOD posiblemente al modular el balance Th1/Th2 en la lesión pancreática.^{162,163} Asimismo, algunos estudios indican que la VD y sus análogos son agentes inmuno-moduladores efectivos.

Previo al presente estudio, los autores realizaron una revisión de 185 artículos científicos¹⁶⁴ identificados por búsquedas en MEDLINE, OVID, HealthStar y otros buscadores en línea, desde 1985 a la fecha, sobre la fisiopatología de la respuesta inmune Th1-Th2 y su papel en enfermedades crónico-degenerativas asociadas con la nutrición. La evidencia indica que la asociación entre proteína C-reactiva elevada y obesidad, aterosclerosis y diabetes mellitus se debe a una desregulación de la respuesta inmune Th1-Th2

que se orienta hacia un perfil pro-inflamatorio. La expresión aumentada de la respuesta inflamatoria se debe a un aumento en la producción de IL-6, TNF- α , IL1- β e IFN- γ que adicionalmente se acompaña de la disminución en la expresión de las citocinas reguladoras IL-4, IL-10 y TGF- β 1. La importancia del tejido adiposo en este sentido deriva del hecho de que las citocinas pro-inflamatorias se producen de manera importante por este tejido, lo cual establece un vínculo entre obesidad y enfermedades crónico-degenerativas.¹⁶⁴

La desregulación de la respuesta inmune Th1-Th2 tiene un papel fisiopatológico crucial en estos padecimientos crónico degenerativos y revela una conexión importante entre inflamación crónica de baja intensidad y anomalías metabólicas debido a los efectos de las citocinas pro-inflamatorias sobre el metabolismo. El conocimiento de estos mecanismos fisiopatológicos puede ser la base para el planteamiento de nuevas estrategias preventivas y terapéuticas basadas en las propiedades inmuno-moduladoras de algunos micronutrientes, como la VD.¹⁶⁴⁻¹⁶⁶

Por otra parte, la acción de la VD sobre las citocinas pro-inflamatorias podría tener un efecto en las anomalías metabólicas relacionadas con la DM2. Recientemente se demostró que la suplementación con VD mejora la secreción de péptido-C, un indicador de mejoría en la secreción de insulina en pacientes con diabetes mellitus de inicio reciente.¹⁶⁶ Estos hallazgos son de suma importancia y refuerzan la hipótesis de un posible papel terapéutico de la VD en inflamación crónica de baja intensidad y en la resistencia a la insulina en pacientes con diabetes. En este sentido, algunos ensayos clínicos controlados con suplementación de VD han demostrado menor deterioro en los niveles de glucosa en ayuno y en indicadores de resistencia a la insulina como el HOMA en sujetos que recibieron la vitamina.¹⁶⁶

Existe evidencia sobre cómo la deficiencia de VD y la de Ca⁺⁺ puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de DM2. En un metanálisis desarrollado por Pittas y colaboradores se analizaron estudios observacionales y ensayos clínicos con resultados que se relacionaban con la homeostasis de la glucosa; en él se concluye que la deficiencia de ambos nutrientes podría afectar negativamente la glicemia. Sin embargo, la mayoría de los estudios en este sentido son de tipo transversal lo que limita la posibilidad de definir relación causa-efecto.¹⁶⁶

VITAMINA D Y SISTEMA INMUNE INNATO

En los años ochenta del siglo veinte algunos investigadores realizaron cultivos celulares de macrófagos con VD; a partir de estos experimentos clásicos se pensó por vez primera que la VD podría tener efectos sobre el sistema inmune. Aparentemente la modulación de esta vitamina sobre dicho sistema se encuentra mediada por la activación de la vía de la catelicidina, sustancia conocida por sus propiedades antibacterianas. La forma 1,25(OH)₂D₃ que se sintetiza localmente en los macrófagos favorece la defensa del hospedero al estimular la producción de esta y otras sustancias conocidas como defensinas. Los agentes patógenos inhiben la producción de las defensinas como parte de los mecanismos que les permiten

atacar el sistema inmune del hospedero; por el contrario, la VD estimula su producción habilitando de esta manera el sistema de defensa contra agentes patógenos.¹⁶⁷

De forma paralela, algunos estudios han demostrado que durante la incubación de macrófagos con bacterias, particularmente las que causan la tuberculosis, se activan genes relacionados con el receptor de la VD; dicha incubación mostró que como respuesta al antígeno se activaron, además de genes propios de la respuesta inmune, los que se relacionan con el receptor de VD (VDR) y los de la enzima 25-OH-D-1 α hidroxilasa (CYP27B1), que cataliza la conversión de 25-OH-D₃ a 1,25(OH)₂D₃. La activación de ambos genes ha permitido suponer que esta vitamina tiene una función autócrina y que es parte esencial de la respuesta inmune contra infecciones.¹⁶⁷

Adicionalmente a la regulación de la catelicidina y otras defensinas, la vitamina en su forma activa regula la expresión de receptores como los tipo Toll (TLR). Estos receptores median las respuestas inflamatorias que causan las infecciones. Al parecer la VD no solamente aumenta la expresión de sustancias antibacteriales sino que atenúa los efectos mediados por los TLRs permitiendo una mejor respuesta ante los agentes infecciosos y atenuando la inflamación y el daño tisular.^{168,169} Existe evidencia de una fuerte asociación entre los TLR4, TLR2, CD14 y la VD; tanto el TLR2 como el TLR4 favorecen la señalización de la VD al regular la expresión del VDR y la hidroxilasa CYP27B1. Sin embargo, este mecanismo se ha observado en queratinocitos y no en otros tipos celulares como los monocitos. Por el contrario, sí funciona en las células presentadoras de antígenos; esta razón conduce a algunos autores a especular que la VD atenúa la respuesta inflamatoria Th1 y la autoinmunidad. Es posible concluir entonces que el mecanismo por el cual actúa la VD sobre el sistema inmune depende del tejido en el que se esté dando dicha respuesta.¹⁷⁰

Es importante señalar que los receptores TLR se encargan de reconocer a los patógenos induciendo la transcripción de la respuesta del sistema inmune innato. El aumento en la expresión de estos receptores estimula a su vez la expresión del receptor de VD (VDR), lo que finalmente promueve la expresión de la encima mitocondrial activadora de VD (CYP27B1). La 1,25(OH)₂D₃ genera un dímero con el receptor de retinol RXR cuando se une a su receptor VDR; el dímero VDR-RXR ocasiona que los elementos que responden a la VD antagonicen factores de transcripción y provoquen la disminución selectiva de la expresión de algunas citosinas, promoviendo la disminución de la inflamación. Paralelamente, estos elementos respondedores estimulan la síntesis de proteínas antimicrobianas como la catelicidina; una vez que los macrófagos fagocitan a la bacteria, estimulan su destrucción. Finalmente la VD modula la expresión de los TLRs evitando que haya una expresión exagerada de la respuesta inmune ante la infección.¹⁷¹

Otro factor que se ha relacionado a la susceptibilidad a infecciones es la existencia de polimorfismos de los VDR. Algunos polimorfismos de VDR se han asociado con mayor susceptibilidad a infecciones por micobacterias como la tuberculosis. Varios experimentos han mostrado que la unión de los péptidos antimicrobianos a los receptores VDR/RXR depende de la presencia de VD. Es precisamente la VD la sustancia que estimula los genes

que inducen la producción de péptidos antimicrobianos de la familia de la catelicidina. Resulta importante aclarar que existen diferentes tipos de defensinas; un grupo es el de las proteínas antimicrobianas que generan la respuesta inmune en contra de bacterias, hongos y el ataque de virus; por otro lado están los péptidos antimicrobianos de la catelicidina, conocidos como β -defensinas, que actúan como componentes químicos que atraen a los neutrófilos, monocitos y otros tipos celulares de la respuesta inmune. La forma activa de la VD induce ambas respuestas e inclusive algunos autores sugieren que esta vitamina tiene efectos antiretrovirales.¹⁷²

PROPIEDADES ANTIMICROBIANAS DE LA VITAMINA D

Según se ha mencionado en una sección anterior, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es un potente inmunomodulador con efectos específicos sobre las citocinas Th1 y Th2.¹⁷³ Sin embargo, las funciones inmunes de la VD no terminan allí.

Los monocitos y los macrófagos expuestos a la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ mejoran su capacidad quimiotáctica y fagocítica, indispensables para su actividad antitumoral citotóxica y antimicrobiana.¹⁷⁴ Los monocitos y los macrófagos actúan como células presentadoras de antígeno (APCs), actores clave en la orquestación de la respuesta inmune innata contra varios agentes infecciosos, incluyendo bacterias, virus, hongos y parásitos.¹⁷⁴

Se ha observado que cuando los monocitos y los macrófagos son estimulados a través de su receptor tipo Toll 2/1 (TLR2/1) por lipopolisacárido o agentes infecciosos como *Mycobacterium tuberculosis*, los primeros regulan el gen del VDR a la alta, así como el gen de la 1α -hidroxilasa (CYP27B1).¹⁷⁵ El aumentar la producción local de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ resulta en la síntesis de péptidos antimicrobianos como defensinas y catelicidinas, capaces de promover la destrucción de *M. tuberculosis* y de otros agentes infecciosos. También es probable que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ producida de esta manera actúe localmente sobre linfocitos T activados, los cuales regularían la síntesis de citocinas, así como sobre linfocitos B activados, induciendo la síntesis de anticuerpos. Es de notar que cuando los niveles séricos de 25-OH-D caen por debajo de 50 nmol/L los monocitos o macrófagos no son capaces de iniciar la respuesta inmune innata, dado que se requieren niveles de 25-OH-D de 75 nmol/L o superiores para promover la síntesis local de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, compuesto que puede regular la respuesta inmune, como se ha mencionado anteriormente.¹⁷⁶⁻¹⁷⁸

El péptido antimicrobiano catelicidina humana 18 (hCAP18), también conocido como LL-37 o FALL-39, es una proteína de 18kDa y es la única catelicidina humana conocida al momento. La hCAP18 se adhiere a la membrana celular microbiana alterando su permeabilidad y con ello el metabolismo de la bacteria u hongo, causándole la muerte de manera muy rápida.; también se supone que la hCAP18 es efectiva eliminando bacterias antibiótico-resistentes. Adicionalmente a sus funciones como un antibiótico natural, la hCAP18 es capaz de regular la respuesta inmune e inflamatoria; algunas de estas actividades incluyen la neutralización del lipopolisacárido, quimioatracción de neutrófilos y células

T y supresión de la apoptosis de neutrófilos.¹⁷⁸ En un estudio reciente, la suplementación durante 4 semanas con (0.1 µg/kg/día de 1α-hidroxi-D₃ –alfacalcidol-) incrementó significativamente la expresión de hCAP18 en neutrófilos de neonatos con signos radiológicos de raquitismo.¹⁷⁹ Los resultados de dicho estudio pueden tener implicaciones importantes en la prevención de las infecciones graves y la mortalidad perinatal.

VITAMINA D Y TUBERCULOSIS

Aún antes del descubrimiento del bacilo de la tuberculosis por Robert Koch en 1903, la VD contenida en el aceite de hígado de bacalao y la exposición a la luz solar formaban parte del tratamiento contra la enfermedad.¹⁷²

Estudios poblacionales han encontrado una asociación entre la deficiencia de VD y un riesgo aumentado de tuberculosis (TB). En un meta-análisis reciente¹⁷² se estimó que los niveles de VD fueron en promedio 0.68 D.E. menores en individuos con tuberculosis, comparados con los controles. Sin embargo, el estudio no consideró variables confusoras importantes, como el fumar y la exposición a la luz solar. En un ensayo clínico aleatorizado de suplementación con VD (10,000 UI/d) durante 6 semanas en pacientes indonesios con TB pulmonar y controlado por placebo, se reportó una negatividad de esputo más rápida y mejoría radiológica en los pacientes suplementados en comparación con los controles ($p < 0.001$).¹⁷⁵

Existen al menos dos posibles mecanismos por medio de los cuales la forma activa de la VD, la 1,25(OH)₂D₃ podría tener una función protectora contra la tuberculosis. Primeramente, la 1,25(OH)₂D₃ puede limitar la viabilidad de *M. tuberculosis* al promover la fusión del fagosoma con el lisosoma en macrófagos infectados; el impedir esta fusión parece ser uno de los mecanismos básicos de supervivencia de la bacteria. El otro mecanismo importante parece ser la inducción de la expresión de catelicidina (hCAP18).¹⁷⁷

VITAMINA D, INFLUENZA Y OTRAS INFECCIONES RESPIRATORIAS

Recientemente, algunos investigadores han abogado por una función del estado de VD como una explicación plausible de la estacionalidad de la influenza, así como para explicar la súbita aparición simultánea de las epidemias en América y Europa aún en tiempos en que la transportación de individuos y animales ocurría a un ritmo mucho más lento que en la actualidad.^{180,181} Estos autores argumentan que el virus de la influenza permanece latente en un grupo de portadores asintomáticos hasta que un estímulo estacional, la baja en los niveles séricos de VD asociada con la escasa luz solar en el invierno, facilita la replicación del virus y la diseminación de la enfermedad.^{180,181} Un análisis *post-hoc* mostró que individuos que habían recibido un suplemento de VD tuvieron un menor auto-reporte en la incidencia de influenza y síntomas de gripa.¹⁸¹

En el único ensayo clínico aleatorizado del que se tiene noticia a la fecha sobre suplementación con VD e influenza se evidenció que niños escolares que recibieron un su-

plemento de 1,200 UI de Vitamina D3 durante 4 meses tuvieron un RR de 0.58 (IC 95%: 0.34,0.99, $p=0.04$) de presentar influenza A, comparados con los niños que recibieron un placebo.¹⁸² El estudio sugiere que la suplementación con VD durante el invierno puede reducir la incidencia de influenza A. Se observó también que hubo una menor incidencia de ataques de asma en el grupo suplementado, lo cual es sugestivo de efectos anti-inflamatorios o de regulación inmune a nivel pulmonar en los niños que recibieron VD.

Aunque la evidencia al momento no es concluyente, un posible efecto benéfico de la VD en la influenza podría deberse, por una parte, a su capacidad de promover la expresión epitelial de antibióticos naturales (catelicidinas y defensinas) y por otra a su capacidad inmuno-moduladora, particularmente al disminuir la respuesta inflamatoria que es responsable de los signos y síntomas agudos de la enfermedad.

El efecto de la suplementación con VD sobre otras infecciones del tracto respiratorio ha sido recientemente evaluado en un ensayo clínico aleatorizado en Mongolia.¹⁸³ El estudio incluyó a 247 niños de 10 años de edad en promedio, 104 de los cuales recibieron leche regular y 143 recibieron leche fortificada que proporcionaba 300 UI/ de VD por día. El desenlace fueron las infecciones respiratorias superiores (IRAs) de acuerdo a lo reportado por los padres del niño durante los 3 meses del estudio. La media de 25-OH-D en suero al inicio fue de 17.5 nmol/L, sin diferencias entre grupos de tratamiento; sin embargo, a los 3 meses la 25-OH-D en el grupo control permaneció sin cambios, mientras que en el grupo que recibió leche fortificada subió en promedio a 47.5 nmol/L. En comparación con el grupo control, los niños que recibieron VD reportaron menos IRAs, resultado que permaneció estadísticamente significativo después de ajustar por edad, sexo e historia de hiperreactividad bronquial (RR: 0.50, IC 95%: 0.28-0.88).¹⁸³

ASMA Y VITAMINA D

El asma es un padecimiento que causa una alta morbilidad en niños y es causa frecuente de hospitalizaciones debido a exacerbaciones o crisis asmáticas. Muchas de estas exacerbaciones son ocasionadas por infecciones respiratorias. Las propiedades inmuno-reguladoras de la forma activa de la VD podrían tener una función al disminuir la inflamación de las vías respiratorias en éstos casos. Es de particular importancia el hecho de que la enzima 1- α -hidroxilasa (CYP27B1) se encuentra presente en el epitelio respiratorio, dando lugar a la conversión y efectos locales de la 1,25(OH)2D3 a partir de la 25-OH-D.¹⁸⁴ Se estudió a 1,024 niños con asma persistente leve a moderada que fueron aleatorizados en un estudio multicéntrico para recibir uno de varios tratamientos: budesonida, nedocromil o placebo. Un 35% de los niños tenían insuficiencia de VD al inicio (25-OH-D <75 nmol/L). Después de ajustar por edad, sexo, IMC, ingreso de los padres y grupo de tratamiento, los niños con insuficiencia de VD tuvieron mayor riesgo de ser hospitalizados (RM: 1.5, IC 95%: 1.1-1.9, $p=0.1$).¹⁸⁴ Es necesario llevar a cabo estudios aleatorizados de suplementación con VD en éstos pacientes para valorar su posible utilidad clínica.

IV

Estudios futuros y vacíos de información

METABOLISMO DE LA VITAMINA D

El metabolismo de la VD ha sido ampliamente estudiado desde hace aproximadamente 30 años. Sin embargo, quedan algunos aspectos por estudiar que consideramos importantes; uno de ellos es el estudio de la producción local (parácrina) de la forma activa de VD -1,25(OH)₂D₃- por diversos tejidos y células, por ejemplo por las células inmunes, y sus efectos en los tejidos y células circunvecinos sin afectar las concentraciones séricas de la vitamina.

Otro tema de estudio que nos parece relevante sería la recuperación de la VD de sus depósitos en el tejido adiposo como parte del tratamiento de la deficiencia relativa de VD que podría existir asociada con la obesidad. Sería interesante estudiar en qué medida se recupera la VD de estos depósitos durante alguna intervención no quirúrgica para reducir el peso corporal, así como los efectos fisiológicos relacionados con este fenómeno, por ejemplo disminución en la resistencia a la insulina, inflamación crónica, dislipidemias.

DEFICIENCIA, REQUERIMIENTOS Y RECOMENDACIONES

Antes que nada, es urgente caracterizar al interior de los países el estado de VD en diferentes grupos poblacionales, de acuerdo a edad y sexo, con el fin de identificar si existe un estado de deficiencia y cuantificar la magnitud y distribución de la misma, estudiar los factores determinantes, así como posibles barreras y oportunidades; por ejemplo actitudes y percepciones sobre la exposición a la luz solar, uso de bloqueadores, consumo de suplementos y alimentos que contienen VD. Aunado a este esfuerzo, si existiera un problema de insuficiencia o deficiencia sería preciso definir con bases científicas las mejores acciones y estrategias para combatir el problema en los grupos más vulnerables.

Sin duda, un tema prioritario es el estudio de los requerimientos y recomendaciones de VD para diferentes edades, género, estado fisiológico y condiciones patológicas como obesidad, diabetes, hipertensión arterial y quizá en algunos cánceres como el de mama, próstata y colon. Conjuntamente deben realizarse estudios de dosis-respuesta en poblaciones sanas de adultos, mujeres embarazadas y niños, con el fin de evaluar adecuadamente las dosis e identificar los factores que condicionan una adecuada respuesta a la suplementación con VD.

Asimismo, desde el punto de vista de la salud pública, sería importante realizar estudios de eficacia y efectividad de suplementación con VD, así como hacer investigación sobre estrategias y programas dirigidos a combatir la deficiencia de VD en diferentes grupos y estratos de la población, incluyendo la evaluación del papel de suplementos específicos y de vehículos con potencial para hacer llegar la VD a grupos de riesgo. Para ello se requerirá de estudios controlados a nivel clínico y en comunidad.

Particular interés reviste el estudio de los polimorfismos del receptor de VD (VDR) a nivel poblacional y su asociación con eventos funcionales asociados a las acciones de la VD en diversos tejidos, órganos y sistemas.

RESPUESTA INMUNE Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS

El potencial anti-infeccioso de la VD puede ser de suma importancia en el escenario actual de las crisis financieras de los sistemas de salud y de las enfermedades infecciosas nuevas y re-emergentes, como el SIDA, la tuberculosis fármaco-resistente, la influenza, infecciones respiratorias agudas y las infecciones en el período neonatal, entre otras.

Se requiere de estudios controlados en humanos que examinen parámetros intermedios de la respuesta inmune, como la expresión de catelicidinas y péptidos antimicrobianos en respuesta a la suplementación de VD, tanto en individuos sanos como enfermos, y que además incluyan la medición de parámetros clínicos, inmunes y bioquímicos en éstos últimos.

NEURODESARROLLO

La evidencia creciente en relación a la función de la VD en el neurodesarrollo y el sistema nervioso amerita estudios experimentales que evalúen el efecto de la VD.

Por ejemplo, podrían realizarse estudios controlados de suplementación con VD en el período periconcepcional y durante el embarazo en mujeres con insuficiencia de VD con el fin de evaluar el efecto en el desarrollo físico, neurológico y conductual del infante. Estos estudios requerirían de períodos de seguimiento adecuados, así como de pruebas cuidadosas para la evaluación del desarrollo neuroconductual; pueden añadirse otros parámetros de interés como el estudio del crecimiento, de la función inmune y de la morbilidad en el primer año de vida.

En individuos adultos, el estudio del efecto de la VD sobre el desorden afectivo estacional (SAD), la depresión crónica y la esclerosis múltiple, son temas de interés indispensables.

ENFERMEDADES CRÓNICAS NO TRANSMISIBLES

La evidencia sobre una posible función de la VD en la prevención de numerosas enfermedades crónicas no transmisibles está creciendo a una velocidad sorprendente. La diabetes

tipo 1 y tipo 2, la obesidad, dislipidemias, presión arterial alta, enfermedades alérgicas como el asma, enfermedades autoinmunes y algunos tipos de cáncer se cuentan entre los padecimientos que se asocian con el estado de VD. Estudios observacionales de larga duración con desenlaces bien definidos, así como estudios experimentales en muchos individuos, aportarán la información necesaria para establecer si la VD tiene una función causal en estos padecimientos.

CONCLUSIÓN

Más allá del papel de la VD sobre el metabolismo del calcio, del fósforo y la salud ósea, su función como un agente regulador del metabolismo energético, de la respuesta inmune, de la proliferación celular, de la función cardiovascular y del desarrollo neurológico, entre otros, está siendo reconocida cada día más por medio de numerosos estudios biomédicos, clínicos y epidemiológicos que así lo demuestran.

Además, es preocupante que la evidencia científica reciente señala la existencia de prevalencias altas de deficiencia o insuficiencia de VD en todo el mundo, incluyendo países y regiones soleados, razón por la cual se le ha llamado “la epidemia no reconocida”.

² Por mencionar sólo un ejemplo, un estudio publicado en *Pediatrics* en 2009 mostró que 7 de cada 10 niños y adolescentes estadounidenses de entre 1 y 21 años tienen insuficiencia o deficiencia de VD; de acuerdo a dicho estudio, se estima que 7.6 millones de niños tendrían deficiencia de VD en EUA y más de 50 millones tendrían insuficiencia de VD.⁸ En México, datos recientes indican que la deficiencia e insuficiencia de VD son altamente prevalentes, sobre todo en niños en edad preescolar;¹⁵ Según estos datos y los observados en otros países, la insuficiencia de VD sería una de las principales deficiencias asociadas con la nutrición en el mundo y podría tener implicaciones importantes en la actual epidemia de enfermedades crónico-degenerativas asociadas con la nutrición, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo.

Asimismo, algunos expertos opinan que las recomendaciones actuales de ingestas dietéticas, si bien han sido recientemente revisadas por el IOM, son aún insuficientes para garantizar un adecuado estado de VD en individuos y poblaciones. Lo mismo puede decirse sobre los niveles de ingestión actualmente aceptados como “seguros” (UL). Por otra parte, tampoco existe una recomendación sobre suplementación o dosis recomendadas para individuos con niveles “insuficientes” de VD (50 < 75 nmol/L de 25-OH-D en suero), ni mucho menos sobre exposición sensible a la luz solar para garantizar un aporte adecuado de la vitamina en diferentes grupos de edad y población. Sin embargo, son muchas las voces que advierten sobre esta última aproximación dado que podría tener consecuencias adversas a la salud, como un aumento en el cáncer de piel y lesiones oculares o pérdida gradual de la visión. Por este motivo los autores recomiendan ahondar en el estudio de suplementos y fortificación de alimentos como vías seguras, económicas y eficientes para mejorar el estado de VD.

Finalmente, y aunque en aquel tiempo aún no era reconocida como tal, sería bueno recordar que la VD tuvo un papel importante durante la revolución industrial, período caracterizado por grandes migraciones poblacionales del campo a las ciudades donde el ambiente de hacinamiento, la mala alimentación y la falta de exposición a la luz solar precipitaban el desarrollo de raquitismo en los niños.

Ahora, más de cien años después y en medio de una revolución tecnológica, volvemos a enfrentarnos a grandes cambios económicos, sociales y demográficos, como la migración del campo a las ciudades, y a cambios en los estilos de vida y en la alimentación que se acompañan de perfiles de morbilidad y mortalidad caracterizados por el incremento en las enfermedades crónico-degenerativas, así como por el resurgimiento de padecimientos infecciosos que han afectado a la humanidad desde antaño. Quizás sea el momento de contar nuevamente con la VD para el mejoramiento de la salud de las poblaciones humanas.

Referencias

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.
2. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87(suppl):1080S-6S.
3. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003;89:552-572.
4. Fernandes de Abreu DA, Eyles D, Féron F. Vitamin D, a neuro-immunomodulator: Implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinology* 2009; doi:10.1016/j.psyneuen.2009.05.023.
5. Perrine CG, Sharma AJ, Jefferds MED, Serdula MK, Scalón KS. Adherence to Vitamin D Recommendations Among US Infants. *Pediatrics* 2010;125:627-632.
6. Mimouni FB, Shamir R. Vitamin D requirements in the first year of life. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(3):287-92.
7. Merewood A, Mehta Supriya D, Grossman X, Chen Tai C, Mathieu Jeffrey S, Holick Michael F. and Bauchner H. Widespread Vitamin D Deficiency in Urban Massachusetts Newborns and their Mothers. *Pediatrics* 2010;125:640-47.
8. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Michal L. Prevalence and association of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US Children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics* 2009;e362-e370 (doi:10.1542/peds.2009-0051).
9. Gordon CM, Feldman HA, Sinclair L, Williams AL, Kleinman PK, Perez-Rosello J, Cox JE, Prevalence of Vitamin D Deficiency Among Healthy Infants and Toddlers. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(6):505-12.
10. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(6):531-537.
11. Sullivan SS, Rosen CJ, Halteman WA, Chen TC, Holick MF. Adolescent girls in Maine are at risk for vitamin D insufficiency. *J Am Diet Assoc*. 2005;105(6):971-74.
12. Withing SJ, Langlois KA, Vatanparast H, Greene-Finestone LS. The vitamin D status of Canadians relative to the 2011 Dietary Reference Intakes: an examination in children and adults with and without supplement use. *Am J Clin Nutr* 2011;94:128-35.
13. Emo Peters BS, dosSantos LC, Fisberg M, Wood RJ, Araújo Martini LA. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann Nutr Metab* 2009;54(1):15-21.
14. Flores M, Sánchez-Romero LM, Macías N, Lozada A, Díaz E, Barquera S. Concentraciones séricas de vitamina D en niños, adolescentes y adultos mexicanos. Resultados de la ENSANUT 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2011.
15. Elizondo-Montemayor L, Ugalde-Casas PA, Serrano-González M, Cuello-García CA. Borbolla-Escoboza JRet al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration, life factors and obesity in Mexican children. *Obesity* 2010;18:1805-11.
16. Holick MF. Sunlight, vitamin D and health: A D-lightful story. 2007 http://www.dnva.no/geomed/solarpdf/Nr_12_Holick.pdf
17. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116:2062-2072.
18. Mellanby, E. An experimental investigation on rickets. *Lancet* 1919;1:407-412.
19. Huldshinsky K. Heilung von rachitis durch kunstlich höhensonne. *Deut Med Wochenschr* 1919;45: 712-713.
20. Windaus A, Linsert O. Vitamin D1. *Ann Chem* 1928; 465:148.

21. Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I. Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. *Am J Clin Nutr* 2008;88(suppl):500S–6S.
22. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80S:1689s-96s.
23. Gilchres BA. Sun exposure and vitamin D sufficiency. *Am J Clin Nutr* 2008;88:570s-77s
24. Bolland MJ, Grey AB, Ames RW, Mason BH, Horne AM, Gamble GB, Reid IR. The effects of seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D and fat mass on a diagnosis of vitamin D sufficiency, *Am J Clin Nutr* 2007;86:959–64.
25. Harris SS, Bess DH. Reduced Sun Exposure Does Not Explain the Inverse Association of 25-Hydroxyvitamin D with Percent Body Fat in Older Adults. *J Clin Endocrin Metab* 2007;92:3155-57.
26. Brannon PM, Yetley EA, Bailey RL, Picciano MF. Overview of the conference Vitamin D and Health in the 21st Century: an Update *Am J Clin Nutr* 2008;88:383s–90s.
27. Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr* 2008;88:558s-64s.
28. Carlberg C, Seuter S. The vitamin D receptor. *Dermatol Clin* 2007;25:515-23.
29. Mellon WS, DeLuca HF. An equilibrium and kinetic study of 1,25dihydroxyvitamin D3 binding to chicken intestinal cytosol employing high specific activity 1,25dihydroxy-vitamin D3. *Arch Biochem Biophys* 1979;197:90-5.
30. Jurutka PW, Remus LS, Whitfield GK, Thompson PD, Hsieh JC, Zitzer H, Tavakkoli P, Galligan MA, Dang HT, Haussler CA, Haussler MR. The polymorphic N terminus in human vitamin D receptor isoforms influences transcriptional activity by modulating interaction with transcription factor IIB. *Mol Endocrinol* 14(3),401-20.
31. Nakajima S, Hsieh JC, MacDonald PN, Galligan MA, Haussler CA, Whitfield GK, Haussler MR. The C-terminal region of the vitamin D receptor is essential to form a complex with a receptor auxiliary factor required for high affinity binding to the vitamin D responsive element. *Mol Endocrinol* 1994;8:159-72.
32. McDonnell DP, Scott RA, Kerner SA, O'Malley BW, Pike JW. Functional domains of the human vitamin D3 receptor regulate osteocalcin gene expression. *Mol Endocrinol* 1989;3:635-44.
33. Masuyama H, Brownfield CM, St-Arnaud R, MacDonald PN. Evidence for ligand-dependent intramolecular folding of the AF-2 domain in vitamin D receptor-activated transcription and coactivator interaction. *Mol Endocrinol* 1997;11:1507-17.
34. Yoshizawa T, Handa Y, Uematsu Y, Takeda S, Sekine K, Yoshihara Y, Kawakami T, Arioka K, Sato H, Uchiyama Y, Masushige S, Fukamizu A, Matsumoto T, Kato S. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. *Nat Genet* 1997;16:391-6.
35. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice. *Endocr Rev* 2008;29:726-76.
36. Uitterlinden AG, Fang Y, van Meurs JB, van Leeuwen H, Pols HA. Vitamin D receptor gene polymorphisms in relation to Vitamin D related disease states. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90:187-93.
37. Kuningas M, Mooijaart SP, Jolles J, Slagboom PE, Westendorp RG, van Heemst D. VDR gene variants associate with cognitive function and depressive symptoms in old age. *Neurobiol Aging* 2009;30:466-73.
38. Tuohimaa P, Golovko O, Kalueff A, Nazarova N, Qiao S, Syvala H, Talonpoika R, Lou YR. Calcidiol and prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;93:183-90.
39. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354:684-96.
40. Zinser GM, Suckow M, Welsh J. Vitamin D receptor (VDR) ablation alters carcinogen-induced tumorigenesis in mammary gland, epidermis and lymphoid tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:153-64.
41. Li YC, Pirro AE, Demay MB. Analysis of vitamin D-dependent calcium-binding protein messenger ribonucleic acid expression in mice lacking the vitamin D receptor. *Endocrinology* 1998;139:847-51.
42. Cordero JB, Cozzolino M, Lu Y, Vidal M, Slatopolsky E, Stahl PD, Barbieri MA, Dusso A. 1,25-Dihydroxyvitamin D down-regulates cell membrane growth- and nuclear growth-promoting signals by the epidermal growth factor receptor. *J Biol Chem* 2002;277:38965-71.
43. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the rennin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229-238.

44. Simpson RU, Hershey SH, Nibbelink KA. Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:521-4.
45. Endo I, Inoue D, Mitsui T, Umaki Y, Akaike M, Yoshizawa T, Kato S, Matsumoto T. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology* 2003;144:5138-5144.
46. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience* 2003; 18:641-653.
47. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 α hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29:21-30.
48. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:100-5.
49. Connie M Weaver and James C Fleet. Vitamin D requirements: current and future. *Am J Clin Nutr* 2004;80 (suppl):175S-9S.
50. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. In: *Dietary Reference Intakes*. Washington, D.C. National Academy Press; 1997:250-287.
51. Wagner CL, Greer FR, and the Section on Breastfeeding Committee on Nutrition. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children and Adolescents. *Pediatrics* 2008;122:1142-1152
52. Pettifor JM. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 suppl):1725S-1729S.
53. Ala-Houhala M. 25(OH)D levels during breast-feeding with or without maternal or infantile supplementation of vitamin D. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.1985;4(2):220-226.
54. Wagner CL, Husley TC, Fanning D, Ebeling M, Hollis BW. High dose vitamin D3 supplementation in a cohort of breastfeeding mothers and their infants: a six month follow- up pilot study. *Breastfeeding Med* 2006;1(2):59-70.
55. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: High- dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D in both mother and nursing infant. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 suppl):1752S-1758S.
56. Perrine Cria G., Sharma Andrea J., Jeffers Maria Elena D., Serdula Mary K. and Scanlon Kelley S. Adherence to Vitamin D Recommendations Among US Infants. *Pediatrics* 2010;125:627-632
57. Onwuneme Ch, Carroll A, McCarthy R, et al. Question 2: What is the ideal dose of vitamin D supplementation for term neonates? *Arch Dis Child* 2012;97(4):387-389.
58. Dawodu A, Zalla L, Woo JG, et al. Heightened attention to supplementation is needed to improve the vitamin D status of breastfeeding mothers and infants when sunshine exposure is restricted. *Maternal and Child Nutrition* 2012; DOI:10.1111/j.1740-8709.2012.00422.x
59. Czech-Kowalska J, Dobrzańska A, Gruszfeld D, Zochowska A, Malinowska E, Golkowska M, Karczmarewicz E. High prevalence of neonatal vitamin D deficiency- rationale for reevaluation of Vitamin D supplementation during pregnancy. *Arch Perinatal Med* 2008;14:18-22.
60. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US);2011.
61. Heaney RP, Holick MF. Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. *J Bone Miner Res*. 2011;26(3):455-7.
62. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30.
63. Halhali A, DeSantiago S, Díaz L, et al. Vitamina D. En: Bourges H, Casanueva E, Rosado J (editores). *Recomendaciones de ingestión de nutrientes para la población mexicana*. Tomo 1. Ed. Médica Panamericana, México, D.F. 2005.
64. Stumpf WE, Sar M, Clark SA, DeLuca HF. Brain target sites for 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Science* 1982; 215:1403.

65. Stumpf WE, Clark SA, O'Brien LP, Reid FA. 1,25(OH)₂ vitamin D₃ sites of action in spinal cord and sensory ganglion. *Anat Embryol* 1988;177:307-10.
66. Perez-Fernandez R, Alonso M, Segura C, Munoz I, Garcia-Caballero T, Diguez C. Vitamin D receptor gene expression in human pituitary gland. *Life Sci* 1997;60:35-42.
67. Stumpf WE, Sar M, O'Brien LP. Vitamin D sites of action in the pituitary studied by combined autoradiography-immunohistochemistry. *Histochemistry* 1987;88:11-6.
68. Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, Hewison M. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alphahydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:888-94.
69. Johnson JA, Grande JP, Windebank AJ, Kumar R. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) receptors in developing dorsal root ganglia of fetal rats. *Brain Res Dev Brain Res* 1996;92:120-4.
70. Langub MC, Herman JP, Malluche HH, Koszewski NJ. Evidence of functional vitamin D receptors in rat hippocampus. *Neuroscience* 2001;104:49-56.
71. Luine VN, Sonnenberg J, Christakos S. Vitamin D: is the brain a target? *Steroids* 1987;49: 133-53.
72. Musiol IM, Stumpf WE, Bidmon HJ, Heiss C, Mayerhofer A, Bartke A. Vitamin D nuclear binding to neurons of the septal, substriatal and amygdaloid area in the Siberian hamster (*Phodopus sungorus*) brain. *Neuroscience* 1992;48:841-8.
73. Taniura H, Ito M, Sanada N, Kuramoto N, Ohno Y, Nakamichi N, Yoneda Y. Chronic vitamin D₃ treatment protects against neurotoxicity by glutamate in association with upregulation of vitamin D receptor mRNA expression in cultured rat cortical neurons. *J Neurosci Res* 2006;83:1179-89.
74. Baas D, Prufer K, Ittel ME, Kuchler-Bopp S, Labourdette G, Sarlieve LL, Brachet P. Rat oligodendrocytes express the vitamin D(3) receptor and respond to 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Glia* 2000;31:59-68.
75. Cornet, A, Baudet C, Neveu I, Baron-Van Evercooren A, Brachet P, Naveilhan P. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ regulates the expression of VDR and NGF gene in Schwann cells in vitro. *J Neurosci Res* 1998;53:742-6.
76. Walbert T, Jirikowski GF, Prufer K. Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor immunoreactivity in the limbic system of the rat. *Horm Metab Res* 2001;33:525-31.
77. Glaser SD, Veenstra TD, Jirikowski GF, Prufer K. Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor immunoreactivity in the rat olfactory system. *Cell Mol Neurobiol* 1999;19:613-24.
78. Prufer K, Veenstra TD, Jirikowski GF, Kumar R. Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor immunoreactivity in the rat brain and spinal cord. *J Chem Neuroanat* 1999;16:135-45.
79. Zou J, Minasyan A, Keisala T, Zhang Y, Wang JH, Lou YR, Kalueff A, Pykko I, Tuohimaa P. Progressive Hearing Loss in Mice with a Mutated Vitamin D Receptor Gene. *Audiol Neurotol* 2008;13:219-230.
80. Jia, Z, Nemere I. Immunochemical studies on the putative plasmalemmal receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ II. Chick kidney and brain. *Steroids* 1999;64:541-50.
81. Rupprecht R, Holsboer F. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. *Trends Neurosci* 1999;22:410-6.
82. Zakon HH. The effects of steroid hormones on electrical activity of excitable cells. *Trends Neurosci* 1998;21:202-7.
83. Melcangi RC, Panzica G. Steroids in the nervous system: a Pandora's box? *Trends Neurosci* 2001;24:311-2.
84. McGrath J, Feron F, Eyles D, Mackay-Sim A. Vitamin D: the neglected neurosteroid? *Trends Neurosci* 2001;24:570-2.
85. Brewer LD, Thibault V, Chen KC, Langub MC, Landfield PW, Porter NM. Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with downregulation of Ltype calcium channel expression in hippocampal neurons. *J Neurosci* 2001;21:98-108.
86. de Viragh PA, Haglid KG, Celio MR. Parvalbumin increases in the caudate putamen of rats with vitamin D hypervitaminosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:3887-90.
87. Brewer LD, Porter NM, Kerr DS, Landfield PW, Thibault O. Chronic 1alpha, 25-(OH)₂vitamin D(3) treatment reduces Ca(2+)-mediated hippocampal biomarkers of aging. *Cell Calcium* 2006;40:277-86.
88. Kimura M, Sawada K, Miyagawa T, Kuwada M, Katayama K, Nishizawa Y. Role of glutamate receptors and voltage-dependent calcium and sodium channels in the extracellular glutamate/aspartate accumulation

- and subsequent neuronal injury induced by oxygen/glucose deprivation in cultured hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;285:178-85.
89. Garcion E, Sindji L, Leblondel G, Brachet P, Darcy F. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ regulates the synthesis of gamma-glutamyl transpeptidase and glutathione levels in rat primary astrocytes. *J Neurochem* 1999;73:859-66.
90. Ibi M, Sawada H, Nakanishi M, Kume T, Katsuki H, Kaneko S, Shimohama S, Akaïke A. Protective effects of 1 alpha,25-(OH)₂D₃ against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic culture. *Neuropharmacology* 2001;40:761-71.
91. Shinpo K, Kikuchi S, Sasaki H, Moriwaka F, Tashiro K. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on cultured mesencephalic dopaminergic neurons to the combined toxicity caused by L-buthionine sulfoximine and 1-methyl-4-phenylpyridine. *J Neurosci Res* 2000;62:374-82.
92. Buell JS, Dawson-Hughes B. Vitamin D and neurocognitive dysfunction: Preventing "D"ecline? *Mol Aspects Med* 2008;29:415-22.
93. Cass WA, Smith MP, Peters LE. Calcitriol protects against the dopamine and serotonin depleting effects of neurotoxic doses of methamphetamine. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1074:261-71.
94. Kiraly SJ, Kiraly MA, Hawe RD, Makhani N. Vitamin D as a neuroactive substance: review. *Scientific World Journal* 2006;6:125-39.
95. Dawson VL, Dawson TM. Nitric oxide neurotoxicity. *J Chem Neuroanat* 1996;10:179-90.
96. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:7861-4.
97. Cantorna MT, Woodward WD, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a positive regulator for the two antiencephalitogenic cytokines TGF beta 1 and IL4. *J Immunol* 1998;160:5314-9.
98. Wang Y, Chiang YH, Su TP, Hayashi T, Morales M, Hoffer BJ, Lin SZ. Vitamin D₃ attenuates cortical infarction induced by middle cerebral arterial ligation in rats. *Neuropharmacology* 2000;39:873-80.
99. Naveilhan P, Berger F, Haddad K, Barbot N, Benabid AL, Brachet P, Wion D. Induction of glioma cell death by 1,25(OH)₂ vitamin D₃: towards an endocrine therapy of brain tumors? *J Neurosci Res* 1994;37:271-7.
100. Wang JY, Wu JN, Cherng TL, Hoffer BJ, Chen HH, Borlongan CV, Wang Y. Vitamin D₃ attenuates 6-hydroxydopamine induced neurotoxicity in rats. *Brain Res* 2001;904:67-75.
101. Woo NH, Lu B. Regulation of cortical interneurons by neurotrophins: from development to cognitive disorders. *Neuroscientist* 2006;12:43-56.
102. Becker A, Eyles DW, McGrath JJ, Grecksch G. Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with subtle alterations in learning and memory functions in adult rats. *Behav Brain Res* 2005;161:306-12.
103. Camadoc L, Tibbott R, Isaza F. Maternal vitamin D deficiency associated with neonatal hypocalcaemic convulsions. *Nutr J* 2007;6:23.
104. Erdevi O, Atasay B, Arsan S, Siklar Z, Ocal G, Berberoglu M. Hypocalcemic seizure due to congenital rickets in the first day of life. *Turk J Pediatr* 2007;49:301-3.
105. Mintzer S, Boppa P, Toguri J, DeSantis A. Vitamin D levels and bone turnover in epilepsy patients taking carbamazepine or oxcarbazepine. *Epilepsia* 2006;47:510-5.
106. ElHajj Fuleihan G, Dib L, Yamout B, Sawaya R, Mikati MA. Predictors of bone density in ambulatory patients on antiepileptic drugs. *Bone* 2008;43:149-55.
107. Vestergaard P. Changes in bone turnover, bone mineral and fracture risk induced by drugs used to treat epilepsy. *Curr Drug Saf* 2008;3:168-72.
108. Orbak Z, Karacan M, Doneray H, Karakelleoglu C. Congenital rickets presenting with hypocalcaemic seizures. *West Indian Med J* 2007;56:364-7.
109. Siegel A, Malkowitz L, Moskovits MJ, Christakos S. Administration of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ results in the elevation of hippocampal seizure threshold levels in rats. *Brain Res* 1984;298:125-9.
110. Janjoppi L, Katayama MH, Scorza FA, Folgueira MA, Brentani M, Pansani AP, Cavalheiro EA, Arida RM. Expression of vitamin D receptor mRNA in the hippocampal formation of rats submitted to a model of temporal lobe epilepsy induced by pilocarpine. *Brain Res Bull* 2008;76:480-4.
111. Tetich M, Dziedzicka-Wasylewska M, Kusmider M, Kutner A, Leskiewicz M, Jaworska-Feil L, Budziszewska B, Kubera M, Myint AM, Basta-Kaim A, Skowronski M, Lason W. Effects of PRI-2191a low-calcemic analog of 1,25-

- dihydroxyvitamin D3 on the seizure-induced changes in brain gene expression and immune system activity in the rat. *Brain Res* 2005;1039:1-13.
112. McGrath JJ, Saari K, Hakko H, Jokelainen J, Jones P, Jarvelin MR, Chant D, Isohanni M. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr Res* 2004;67:237-45.
 113. McGrath JJ, Feron FP, Burne TH., MackaySim A, Eyles DW. Vitamin D3 implications for brain development. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;8990:557-60.
 114. Becker A, Grecksch G. Pharmacological treatment to augment hole board habituation in prenatal Vitamin D-deficient rats, *Behav. Brain Res* 2006;166:177–183.
 115. Eyles D, Almeras L, Benech P, Patatian A, MackaySim A, McGrath J, Feron F. Developmental vitamin D deficiency alters the expression of genes encoding mitochondrial, cytoskeletal and synaptic proteins in the adult rat brain. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:538-45.
 116. Brown J, Bianco J, McGrath JJ, Eyles DW. 1,25dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett* 2003;343:139-43.
 117. Almeras L, Eyles D, Benech P, Laffite D, Villard C, Patatian A, Boucraut J, MackaySim A, McGrath J, Feron F. Developmental vitamin D deficiency alters brain protein expression in the adult rat: Implications for neuropsychiatric disorders. *Proteomics* 2007;7:769-80.
 118. Wang JY, Wu JN, Cherg TL, Hoffer BJ, Chen HH, Borlongan CV, Wang Y. Vitamin D3 attenuates 6-Hydroxydopamine-induced Neurotoxicity in rats. *Brain Res* 2001;904:67-75.
 119. Armstrong DJ, Meenagh GK, Bickle I, Lee AS, Curran ES, Finch MB. Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia. *Clin Rheumatol* 2007;26:551-54.
 120. Jorde R, Waterloo K, Saleh F, Haug E, Svartberg J. Neuropsychological function in relation to serum parathyroid hormone and serum 25hydroxyvitamin D levels. The Tromso study. *J Neurol* 2006;253,464-70.
 121. Schneider B, Weber B, Frensch A, Stein J, Fritz J. Vitamin D in schizophrenia, major depression and alcoholism. *J Neural Transm* 2000;107:839-42.
 122. Lansdowne AT, Provost SC. Vitamin D3 enhances mood in healthy subjects during winter. *Psychopharmacology* 1998;135:319-23.
 123. Dumville JC, Miles JN, Porthouse J, Cockayne S, Saxon L, King C. Can vitamin D supplementation prevent wintertime blues? A randomised trial among older women. *J Nutr Health Aging* 2006;10:151-3.
 124. Wilkins CH, Sheline YI, Roe CM, Birge SJ, Morris JC. Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:1032-40.
 125. Cannell JJ, Hollis BW. Use of vitamin D in clinical practice. *Altern Med Rev* 2008;13:6-20.
 126. McGrath J, Eyles D, Mowry B, Yolken R, Buka S. Low maternal vitamin D as a risk factor for schizophrenia: a pilot study using banked sera. *Schizophr Res* 2003;63:73-8.
 127. Przybelski RJ, Binkley NC. Is vitamin D important for preserving cognition? A positive correlation of serum 25-Hydroxyvitamin D concentration with cognitive function. *Arch Biochem Biophys* 2007;460:202-5.
 128. Brown, S. J.. The role of vitamin D in multiple sclerosis. *Ann Pharmacother* 2006;40(6):1158-61.
 129. Hayes C.E. Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis. *Proc Nutr Soc* 2000;59:531-5.
 130. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernan MA, Olek MJ, Willett WC, Ascherio, A. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62:60-5.
 131. Kragt JJ, van Amerongen BM, Killestein J, Dijkstra CD, Uitdehaag BM, Polman CH, Lips P. Higher levels of 25hydroxyvitamin D are associated with a lower incidence of multiple sclerosis only in women. *Mult Scler* 2009;15:9-15.
 132. Brookes EB, Morrison AW. Vitamin D deficiency and deafness. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;283:273-4.
 133. Sonnenberg J, Luine VN, Krey LC, Christakos S. 1,25Dihydroxyvitamin D3 treatment results in increased choline acetyltransferase activity in specific brain nuclei. *Endocrinology* 1986;118: 1433-9.
 134. Whitehouse AJO, Holt BJ, Serralha M, et al. Maternal serum vitamin D levels during pregnancy and offspring neurocognitive development. *Pediatrics* 2012; 129:3 485-493.
 135. Morales E, Guxens M, Llop S, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D3 in pregnancy and infant neuropsychological development. *Pediatrics* 2012; DOI: 10.1542/peds.2011-3289.

136. Staples J, Ponsonby A-L, Lim L. Low maternal exposure to ultraviolet radiation in pregnancy, month of birth, and risk of multiple sclerosis in offspring: longitudinal analysis. *BMJ* 2010; 340:c1640.
137. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: the EURODIAB substudy 2 study group. *Diabetologia* 1992;42:51-54.
138. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-1503.
139. Sorensen IM, Joner G, Jenum PA, et al. Maternal serum levels of 25-hydroxy-vitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes* 2012;61:175-178.
140. Niinistö S, Uusitalo L, Miettinen ME, Virtanen SM. Comment on: Sorensen IM, et al. Maternal serum levels of 25-hydroxy-vitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes* 2012;61:175-178. DOI: 10.2337/db12-0220.
141. Crozier SR, Harvey NC, Inskip HM, et al. Maternal vitamin D status in pregnancy is associated with adiposity in the offspring: findings from the Southampton Women's Survey. *Am J Clin Nutr* 2012;96:57-63.
142. Mossman T, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone: I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol*, 1986. 136: 2348-57.
143. Berger S, H. Ballo, and H.J. Stutte, Distinct antigen-induced cytokine pattern upon stimulation with antibody-complexed antigen consistent with a Th1→Th2-shift. *Res Virol*, 1996. 147(2-3): 103-8.
144. Zinkernagel R.M., Some general aspects of immunity to viruses. *Vaccine*, 1994. 12(16): 1493-4.
145. Shearer, G.M. and M. Clerici, In vitro analysis of cell-mediated immunity: clinical relevance. *Clin Chem*, 1994. 40(11 Pt 2): 2162-5.
146. Mosmann, T.R. and R.L. Coffman, TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol*, 1989. 7:145-73.
147. Neurath, M.F., S. Finotto, and L.H. Glimcher, The role of Th1/Th2 polarization in mucosal immunity. *Nat Med*, 2002. 8(6):567-73.
148. Mosmann TR and Moore KW, The role of IL-10 in crossregulation of T(H)1 and T(H)2 responses. *Parasitol Today*, 1991. 7(3):49-53.
149. Romagnani S., Th1 and Th2 in human diseases. *Clin Immunol Immunopathol*, 1996. 80(3 Pt 1):225-35.
150. Pritchard D, Hewitt C, and Moqbel R. The relationship between immunological responsiveness controlled by T-helper 2 lymphocytes and infections with parasitic helminths. *Parasitology* 1997;115 Suppl:S33-44.
151. Romagnani S. Lymphokine production by human T cells in disease states. *Annu Rev Immunol*, 1994. 12:227-57.
152. Katz JD, Benoist C, and Mathis D. T helper cell subsets in insulin-dependent diabetes. *Science*, 1995. 268(5214):1185-8.
153. Karlsson MG, Lawesson SS, Ludvigsson J. Th1-like dominance in high-risk first-degree relatives of type 1 diabetic patients. *Diabetologia*, 2000. 43(6):742-9.
154. Skapenko A, et al. Altered memory T cell differentiation in patients with early rheumatoid arthritis. *J Immunol* 1999. 163(1):491-9.
155. Aguilar GR, Ayala G, Fierros-Zarate G. *Helicobacter pylori*: recent advances in the study of its pathogenicity and prevention. *Salud Publica Mex*, 2001. 43(3):237-47.
156. Kero, J, et al., Could TH1 and TH2 diseases coexist? Evaluation of asthma incidence in children with coeliac disease, type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis: a register study. *J Allergy Clin Immunol*, 2001. 108(5):781-3.
157. Herten, L.C., The hygiene hypothesis in the development of atopy and asthma--still a matter of controversy? *Qjm*, 1998. 91(11):767-71.
158. Jovinge, S, et al., Evidence for a role of tumor necrosis factor alpha in disturbances of triglyceride and glucose metabolism predisposing to coronary heart disease. *Metabolism*, 1998. 47(1):113-8.
159. Beutler BA, Cerami A. Recombinant interleukin 1 suppresses lipoprotein lipase activity in 3T3-L1 cells. *J Immunol* 1985. 135(6):3969-71.
160. Tsigos C, et al., Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(12):4167-70.

161. Lemire, J.M., et al., Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr* 1995; 125(6 Suppl):1704S-1708S.
162. Pittas AG, Lau J, Hu Fb, Dawson-Hughes B. Review: the role of Vitamin D and Calcium in type 2 diabetes. A systemic review and meta-analysis. *Endocrino Metab* 2007;2017-29.
163. Adorini, L, Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting autoimmune diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2003. 987:258-61.
164. Flores-Aldana M, Peralta-Zaragoza O, Barquera S. El paradigma inmune Th1-Th2: un vínculo entre obesidad, aterosclerosis y diabetes. *Clin Invest Arterioscl* 2005;17(5):232-48.
165. Pozzilli P, C.A., et al., Vitamin D Supplementation in Patients with recent onset type1 Diabetes: IMDIAB XI Trial. *Diabetes* 2003; 52(supplement 1):A44.
166. Pittas AG, Harris S, Stark PC, Dawson- Hughes B. the effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care* 2007;980-86.
167. Adams JS, Hewinson M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptative immunity. *Endocrinology and metabolism* 2007;4(2):80-90.
168. Hewinson M. Vitamin D and innate immunity. *Current Opinion in investigational Drugs* 2008;9(5):485-90.
169. Kimball S, El-hajj G, Vieth R. Vitamin D: A growing perspective. *Critical Reviews Clinical Lab Sciences* 2008;45(4):330-414.
170. White JH. Vitamin D signaling, infectious diseases, and regulation of innate immunity. *Infect Immunity* 2008;76(9):3837-3843.
171. Chun RF, Adams JS, Hewinson M. Back to the future: a new look at 'old vitamin D. *J Endocrinol* 2008;198:261-69.
172. Chocano-Bedoya P, Ronnenberg AG. Vitamin D and tuberculosis. *Nutr Rev* 2009;67(5):289-93.
173. Baeke F, et al. Vitamin D3 and the immune system: maintaining the balance in health and disease. *Nutr Res Rev* 2007;20:106-118.
174. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008;37:113-119.
175. Nursyam EW, Amin Z, Rumende CM. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculosis lesion. *Acta Med Indones* 2006;38:3-5.
176. Selvaraj P, Prahbu-Anand S, Harishankar M, Alagarasu K. Plasma 1,25 dihydroxy vitamin D3 level and expression of vitamin D receptor and cathelicidin in pulmonary tuberculosis. *J Clin Immunol* 2009;29:470-78.
177. Martineau AR, Griffiths CJ, Wilkinson RJ. Vitamin D in the treatment and prevention of tuberculosis. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2008;3(2):105-107.
178. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006;134:1129-1140.
179. Misawa Y, Baba A, Ito S, Tanaka M, Shiohara M. Vitamin D induces expression of human cathelicidin antimicrobial peptide 18 in newborns. *Int J Hematol* 2009;90:561-70.
180. Cannell JJ, Zasloff M, Garland CF, Scragg R, Giovannucci E. On the epidemiology of influenza. *Virology Journal* 2008;5:29.
181. Aloia JF, Li-Ng M. Re: Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2007;135(7):1095-6.
182. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2009;doi:10.3945/ajcn.2009.29094.
183. Camargo CA, Ganmaa D, Frazier AI, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory tract infection in Mongolia. *Pediatrics* 2012;130:e561-e567.
184. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbridge AL, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(1):52-58.

Agradecimientos

ILSI de México agradece el invaluable respaldo en la revisión de esta publicación del Dr. Oscar H. Brunetto, Jefe División Endocrinología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Buenos Aires, Argentina; Dr. Jorge Morales Torres, Jefe de la Clínica de Osteoporosis, Hospital Aranda de la Parra, León, Gto. México; Dr. Hamilton Cassinelli, Médico Pediatra Endocrinólogo, Médico de Planta, División de Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Bs. As. Secretario de la Asociación de Endocrinología Pediátrica Argentina. Coordinador Científico Curso Salud Ósea en Pediatría, IOF; Dr. Herbert Weinstein, Miembro Honorario Asesor de ILSI de México y de la M en C Angélica Aranda, miembro del Comité de Publicaciones de ILSI de México.

**Efectos de la vitamina D sobre la salud,
la respuesta inmune y el neurodesarrollo en niños.
Revisión de la literatura**

Se terminó de imprimir en diciembre de 2012
y la edición consta de 5 000 ejemplares.