



Revista Venezolana de Ciencia y Tecnología de Alimentos. 8 (2): 148-177. Julio-Diciembre, 2017
<https://sites.google.com/site/1rvcta>

ISSN: 2218-4384 (versión en línea)



Asociación RVCTA, 2017. RIF: J-29910863-4. Depósito Legal: ppi201002CA3536.

Revisión

Riesgo de niveles bajos de vitamina D en la población y cómo la fortificación de alimentos puede corregirlos

Risk of low levels of vitamin D in the population and how food fortification can help

**Yorleny Araya Quesada¹, Lea Wexler Goering¹, Elba Cubero Castillo¹,
Carlos Alberto Padrón Pereira²**

¹Escuela de Tecnología de Alimentos, Universidad de Costa Rica. San Pedro de Montes de Oca,
San José, Costa Rica.

E-correos: yorleny.araya@ucr.ac.cr, lea.wexler@ucr.ac.cr, elba.cubero@ucr.ac.cr

²Asociación RVCTA. Avenida Andrés Bello N° 101-79, Valencia, Carabobo, Venezuela.

E-correo: carlospadron1@gmail.com

Aceptado 29-Enero-2018

Resumen

El ergocalciferol y el colecalciferol, vitamina D₂ y vitamina D₃, respectivamente, se conocen comúnmente con el nombre de vitamina D. La vitamina D₃ se sintetiza en la piel a partir de 7-dehidrocolesterol a causa de la irradiación de los rayos ultravioleta. La bioactivación de la vitamina D₃ como hormona posteriormente se lleva a cabo por 1 α ,25-dihidroxitamina D₃ (calcitriol) en el riñón. La concentración de la vitamina D₃, 25-(OH)D₃ se ha usado como indicador del estatus de vitamina D. Se han detectado deficiencias en la población, debido al aumento en un estilo de vida sedentario y a la protección solar que utilizan los individuos o a causa de ciertas enfermedades, y se considera un problema emergente de salud mundial. El riesgo de insuficiencia de vitamina D se relaciona con la raza (color de la piel), latitud geográfica, exposición solar (estilo de vida), género y la salud del individuo en general. Es mayor la deficiencia en zonas del sur del continente que del norte y más en mujeres que en hombres, así como en invierno. Se hizo una recopilación del impacto de la vitamina D en suero sanguíneo sobre la salud, como lo es la osteoporosis, efecto sobre la tiroides y el cerebro, enfermedades cardiovasculares, artritis enfermedades autoinmunes, cáncer y diabetes, y las dosis recomendadas de

vitamina D para mantener los niveles suficientes, así como la fortificación de alimentos para lograr llenar esas recomendaciones.

Palabras claves: cáncer, cerebro, deficiencia de vitamina D, diabetes, fortificación con vitamina D, osteoporosis.

Abstract

Ergocalciferol and cholecalciferol, vitamin D₂ and vitamin D₃, respectively, are commonly known as vitamin D. Vitamin D₃ is synthesized in the skin from 7-dehydrocholesterol due to the irradiation of ultraviolet rays. The bioactivation of vitamin D₃ as a hormone is subsequently carried out by 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol) in the kidney. The concentration of vitamin D₃, 25-(OH)D₃ has been used as an indicator of the status of vitamin D. Deficiencies have been detected in the population, due to the increase in a sedentary lifestyle and sun protection used by individuals or due to certain diseases, and is considered an emerging global health problem. The risk of vitamin D insufficiency is related to race (skin color), geographic latitude, sun exposure (lifestyle), gender and the individual health in general. The deficiency is greater in south areas of the continent than in the north areas and more in women than in men, as well as in winter. A compilation of the impact of vitamin D on blood serum on health was made, such as osteoporosis, thyroid and brain effect, cardiovascular diseases, arthritis, autoimmune diseases, cancer and diabetes, and the recommendation of vitamin D doses for maintenance of sufficient levels, as well as food fortification to achieve these recommendations.

Key words: brain, cancer, diabetes, osteoporosis, vitamin D deficiency, vitamin D fortification.

INTRODUCCIÓN

Dos compuestos distintos, ergocalciferol y colecalciferol, vitamina D₂ y vitamina D₃ respectivamente, se conocen comúnmente con el nombre de vitamina D (Gilaberte *et al.*, 2011). La vitamina D₃ (Fig. 1), el precursor secosteroide inerte, se sintetiza en la piel a partir de 7- dehidrocolesterol a causa de la irradiación de los rayos ultravioleta, seguido por la isomerización térmica, o puede ser obtenida a partir de la ingesta alimentaria. La vitamina D₂ (Fig. 1), un derivado de plantas, no se produce naturalmente en el cuerpo y se adquiere exógenamente. Ambas vitaminas D₃ y D₂ juegan un papel importante en la salud ósea (Zhu y DeLuca, 2012).

La bioactivación de la vitamina D₃ involucra 2 pasos de hidroxilación en secuencia

que son catalizados por las enzimas 25-hidroxilasa y 1 α -hidroxilasa para producir 25-hidroxivitamina D₃ o calcidiol (25-(OH)D₃) en el hígado y posteriormente activada como hormona por 1 α ,25-dihidroxivitamina D₃ (calcitriol) en el riñón, cuya nomenclatura es (1,25-(OH)₂D₃) (Alzaman *et al.*, 2016; Brouwer-Brolsma *et al.*, 2016). Hay evidencia que la enzima del citocromo P450 llamada CYP2R1 es la 25-hidroxilasa de vitamina D involucrada en la bioactivación de la vitamina D en humanos (Zhu y DeLuca, 2012). La síntesis renal de calcitriol es homeostáticamente controlada por la hormona paratiroidea, y a su vez ésta es regulada por las concentraciones en suero de calcio y fósforo (Zittermann, 2003).

La concentración de la vitamina D₃, 25-(OH)D₃, es la mayoritaria en suero humano, y se ha usado como indicador del estatus de

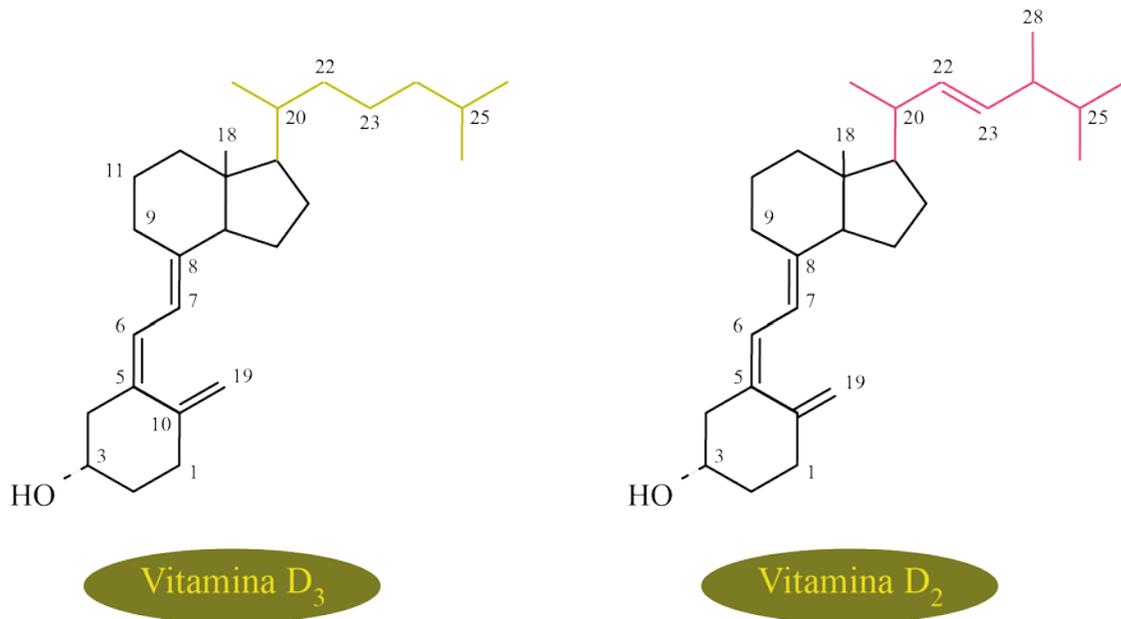


Figura 1.- Estructuras de las vitaminas D₃ y D₂.

vitamina D (Jones y Prosser, 2011), tanto la libre como la total (Alzaman *et al.*, 2016).

Ambas previenen deficiencias, y en estudios se ha encontrado que la D₃ es más eficaz que la D₂, pero en otros, no se han encontrado diferencias; destacando que en esos estudios se utilizó vitamina D₃ (dietética), obviando la necesidad de exposición al sol (Wolpowitz & Gilchrest, 2006). La D₂ ha sido más discriminada en cuanto a potencia y algunos lo atribuyen en parte a diferencias en la cantidad y frecuencia de las dosis. A altas dosis D₂ es menos efectiva que D₃. Se ha sugerido que la D₂ es menos tóxica que la D₃, pero los estudios se han realizado en animales no humanos (IOM, 2011).

Se han detectado deficiencias en la población, por esta razón en los últimos años se ha apostado a que la ingesta de vitamina D, mayormente por medio de alimentos fortificados y de suplementos, pueda solventar la deficiencia de esta vitamina. Sin embargo, la suplementación como estrategia preventiva es costosa y es de interés para las poblaciones de alto riesgo; por lo que, para la población en

general, se tiene el gran reto de la sostenibilidad. Consecuentemente se investiga en el mundo la fortificación de los alimentos (Nikooyeh *et al.*, 2016). Surge en este contexto la pregunta de ¿Cuál es el alimento que podría ser el mejor vehículo para la fortificación con vitamina D? En todo caso, este deberá ser aquel o aquellos que estén disponibles para la población y que su consumo no se afecte considerablemente por factores socioeconómicos, la educación o el ingreso.

CONTENIDO

- 1.- Factores que afectan los niveles de vitamina D en suero sanguíneo
- 2.- Impacto de la vitamina D en suero sanguíneo sobre la salud y las dosis recomendadas de vitamina D para mantener los niveles suficientes
 - 2.1.- Impacto del nivel de la vitamina D en la salud ósea y la mortalidad
 - 2.2.- Efecto sobre la tiroides
 - 2.3.- Enfermedades cardiovasculares
 - 2.4.- Artritis y otras enfermedades autoinmunes

2.5.- Cerebro

2.5.1.- Desórdenes neuropsiquiátricos

2.5.2.- Esclerosis múltiple, Parkinson, Alzheimer

2.5.3.- Depresión

2.6.- Cáncer

2.7.- Diabetes

3.- Fortificación de alimentos

REVISIÓN DE LA LITERATURA**1.- Factores que afectan los niveles de vitamina D en el suero sanguíneo**

La insuficiencia o deficiencia de vitamina D es común en el mundo (Hoffman *et al.*, 2015). Debido al aumento en un estilo de vida sedentario y a la protección solar que utilizan los individuos, la deficiencia de esta vitamina es cada vez más prevalente. Adicionalmente, los pacientes con enfermedades crónicas que tienen una alteración de la absorción de vitamina D en el intestino (como la enfermedad de Crohn y la celiaquía), enfrentan retos importantes para adecuar los niveles de vitamina D recomendables en el metabolismo humano.

De forma natural, el organismo humano obtiene la vitamina D por medio de una síntesis cutánea al exponerse a los rayos ultravioleta (UV) de la luz solar, a longitudes de onda de 290 a 315 nm. Sin embargo, los factores ambientales, culturales, sociales, así como individuales, pueden influir en la cantidad de UV que absorbe la piel y, por tanto, la síntesis de calciferol. Uno de ellos es que estas longitudes de onda están asociadas a eritema solar y carcinoma que implica daño al ADN celular. Por lo que, la exposición a radiaciones solares nocivas es necesaria para producir los precursores de la vitamina D en la piel y conlleva, entonces, a una caracterización de la dosis de radiación necesaria para producir un efecto biológico positivo o negativo. Sin embargo, la exposición a radiaciones solares para obtener una dosis eritematogénica es de 20

minutos en España en el verano, mientras que se requieren 5 minutos de exposición de brazos, piernas y cara para obtener una dosis estándar de vitamina D de 1000 UI (Gilaberte *et al.*, 2011).

De acuerdo a Rizzoli *et al.* (2013) la insuficiencia de vitamina D tiene una variedad de causas que incluyen una síntesis endógena reducida o enfermedades concomitantes, como se observa en el Cuadro 1. El riesgo de insuficiencia de vitamina D se relaciona con la raza (color de la piel), latitud geográfica, exposición solar (estilo de vida), género y la salud del individuo en general.

La circulación de la vitamina D en suero se cree que está ligada a la proteína de unión a la vitamina D (DBP, 'vitamin D-binding protein'). El mecanismo es el siguiente: El 7-dehidrocolesterol que se acumula en la piel pasa por una reacción no enzimática en el momento de la exposición a luz UV-B (absorción de un cuanto de luz), lo que da previtamina D₃; esta última pasa por una reacción adicional para formar vitamina D₃ (colecalfiferol) (Murray *et al.*, 2013) la cual es removida por unión a la proteína de transporte en el plasma, proteína de unión a la vitamina D, presente en el lecho capilar de la dermis y luego la unión DBP-D₃ entra al sistema circulatorio general (Fig. 2). Si esta tiene una concentración alterada en el organismo, debido a condiciones tales como el embarazo, diabetes o enfermedades hepáticas, se puede afectar los niveles de 25-(OH)D en el individuo.

La insuficiencia de vitamina D está presente en todas las regiones del mundo, sin embargo, son mayores en el Este Medio y en Asia del Sur. En poblaciones adultas mayores europeas la deficiencia de vitamina D es más común en el sur que en el norte del continente y es más común en mujeres que en hombres (Rizzoli *et al.*, 2013). Está presente en el 50 % de las mujeres con osteoporosis y la insuficiencia de esta vitamina aumenta con la edad debido a la menor exposición solar, a

Cuadro 1.- Causas de la insuficiencia de vitamina D.

Ejemplo	Causa
Síntesis epidérmica reducida	Uso de bloqueador solar
Disponibilidad disminuida	Mala absorción u obesidad
Catabolismo aumentado	Uso de anticonvulsivos, enfermedad cardíaca, síndrome nefrótico
Embarazo o lactancia	-
Síntesis reducida de 25-(OH)D	Fallas hepáticas
Síntesis reducida de 1,25-(OH) ₂ D	Falla renal crónica, hipofosfatemia, osteomalacia oncogénica

Adaptado por Rizzoli *et al.* (2013), en parte de Holick *et al.* (2011) y Bischoff-Ferrari *et al.* (2012).

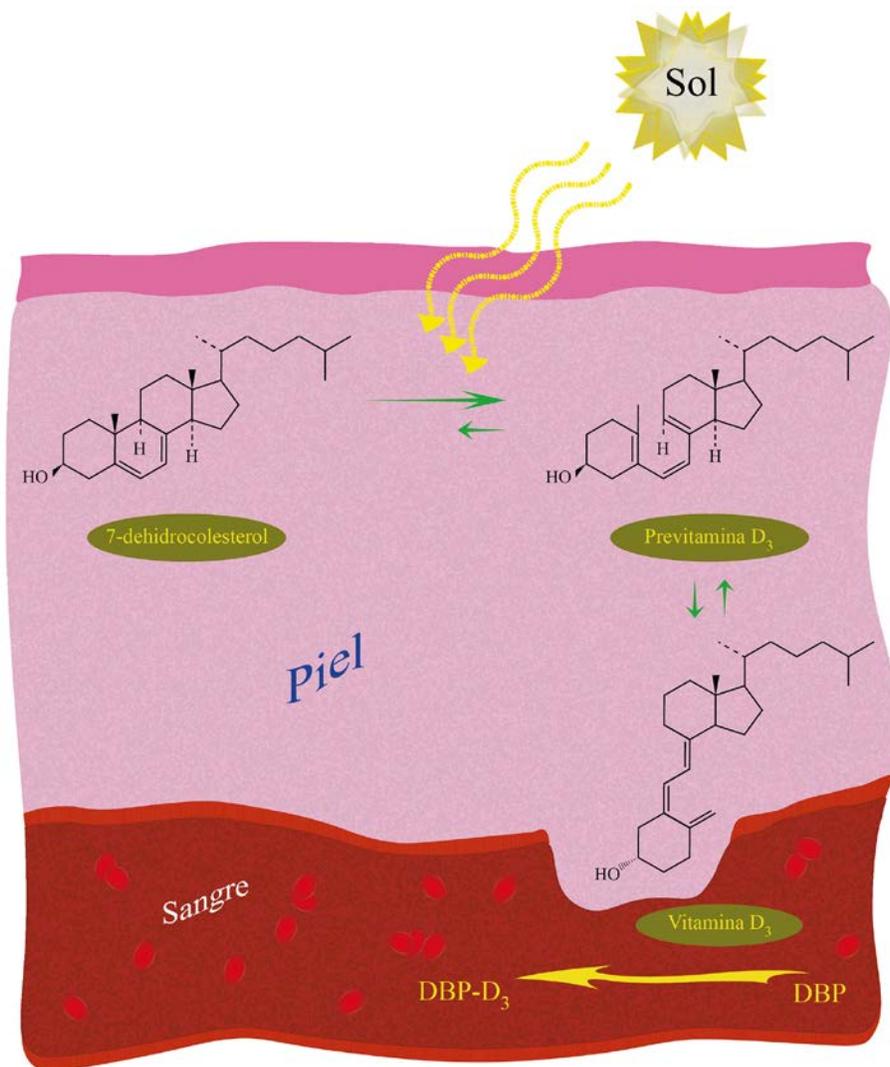


Figura 2.- Síntesis de la vitamina D en la piel.

problemas de alimentación y a un detrimento de la capacidad de la piel de producirla. De acuerdo a varios autores, la prevalencia de la insuficiencia de vitamina D en el mundo está en aumento, a pesar de las recomendaciones de suplementación, y es un problema emergente de salud mundial.

Los datos publicados sobre el estatus de vitamina D de la población en diferentes partes del mundo mostraron que hay un alto grado de variabilidad entre los estudios, los países y las regiones. No se encontraron diferencias entre los valores de 25-(OH)D entre niños, adolescentes, adultos y ancianos. Aun así, se encontró que más de una tercera parte de los estudios analizados mostraron valores de 25-(OH)D por debajo de 50 nmol/L (20 ng/mL) (Hilger *et al.*, 2014).

En zonas como Brasil, donde aún en invierno hay suficiente luz solar se ha encontrado que hay una hipovitaminosis de 25-(OH)D después del invierno; sin embargo, también fue encontrado que después del verano al menos 40 % de la muestra de individuos evaluada todavía presentaba niveles insuficientes de vitamina D (Unger *et al.*, 2010).

En adultos saludables se han encontrado grandes fluctuaciones de los niveles de 25-hydroxivitamina D (25-(OH)D) en el suero sanguíneo, que dependen de las estaciones del año en que se analicen. Siempre se informan menores concentraciones en suero en pacientes estudiados durante épocas de invierno; aun en niños y adolescentes, con diversas actividades al aire libre y frecuente exposición solar, se encuentran niveles bajos de 25-(OH)D en épocas de invierno. Esto se debe a que la concentración de esta vitamina en la sangre es altamente dependiente de la síntesis epidérmica y que la radiación UV es mucho menor en los meses de octubre a abril en latitudes 52° N y de noviembre a febrero en latitudes 42° N (Zittermann, 2003). En los meses de la estación de invierno, cuando el ángulo cenital del sol disminuye (Fig. 3) de tal manera que la luz UV-

B no penetra en la atmósfera, la síntesis de vitamina D₃ en la piel es insignificante. Canadá hizo una propuesta de cambio del valor diario requerido de vitamina D de 5 a 15 µg para uso en el cálculo del porcentaje del valor diario de la vitamina D en conjunto con los otros nutrientes de la tabla de información nutricional ('nutrition facts') (Health Canada, 2014). Se trata de declarar en las etiquetas y no el enriquecer o fortificar los alimentos. La declaración obliga a mostrar la información nutricional del producto y listar los ingredientes, pero no a enriquecer o fortificar. Por otra parte, los niveles de vitaminas A y C (que son etiquetados) no son un problema en Canadá y hoy en día son menos importantes que la vitamina D. Esto sin dudas hace probable que al etiquetar a la vitamina D, se genere interés en fortificar o enriquecer alimentos con vitamina D, situación que es permitida por la legislación canadiense.

En contraposición, la síntesis epitelial de la vitamina D se da en todo el año en latitudes 32° N o cercanas al ecuador. No obstante, de acuerdo a Zittermann (2003), incluso en países con suficiente exposición solar durante el año, como Turquía, se han encontrado bajos niveles de 25-(OH)D en el suero de mujeres premenopáusicas, si no se garantiza una suficiente exposición solar.

La incidencia en la deficiencia de vitamina D está en aumento en Europa del Norte, las tasas de hospitalización han incrementado debido a desórdenes relacionados con la deficiencia, tal como el raquitismo en niños (Goldacre *et al.*, 2014).

Generalmente los adultos mayores tienen mayor deficiencia de vitamina D que los menores, debido principalmente al decrecimiento de la capacidad de la piel de producirla con la edad. En la población adulta mayor, si tiene niveles de 25-(OH)D en el suero sanguíneo menores que 50 nmol/L (20 ng/mL), puede padecer de defectos de mineralización de los huesos que causan osteoporosis, fracturas y pérdida ósea. Esto ocurre vía la desregulación

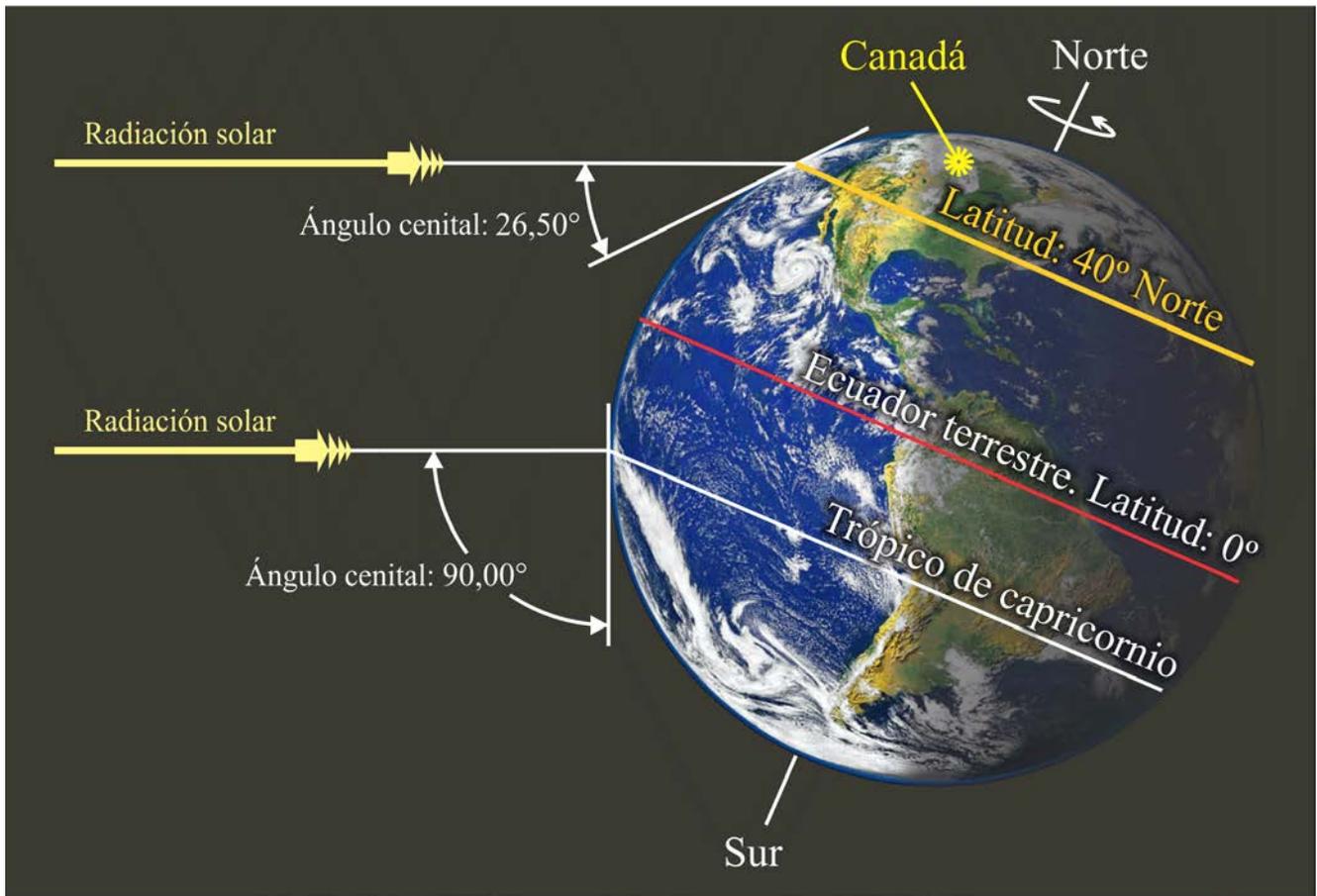


Figura 3.- Inicio del solsticio de invierno en el hemisferio norte.

de la homeostasis de calcio y del aumento en suero de la hormona paratiroidea, lo que afecta de forma negativa la remodelación ósea. En los adultos mayores y en mujeres posmenopáusicas esto exacerba la osteoporosis. En esta población es alta la frecuencia de fracturas no vertebrales, como de la cadera, que pueden ser mortales.

Una baja densidad mineral ósea debida a insuficiencia de vitamina D puede reflejar algún grado de osteomalacia. Las mediciones densitométricas solo determinan el contenido de mineral óseo, que son bajas en la osteomalacia y en la osteoporosis. La disminución de vitamina D en sangre debida a una poca exposición solar durante los meses de invierno, puede provocar una disminución de la densidad mineral de la médula espinal en

mujeres La incidencia de fracturas de caderas sube 10 veces en mujeres blancas en edades entre 75 y 95 años, siendo las mayores en los países del norte de Europa (Zittermann, 2003).

Existe una gran controversia en cuanto a si la raza influye en la deficiencia de 25-hydroxivitamina D (25-(OH)D) y, por tanto, se han realizado ensayos clínicos que permitirán establecer mejor los niveles adecuados de suplementación en cada una de ellas. Alzaman *et al.* (2016) publicaron un estudio con los niveles de esta vitamina en una población de estadounidenses blancos y negros. También analizaron las concentraciones de los metabolitos en el suero sanguíneo, luego de suplementar a una población de ambas razas con diferentes dosis diarias de colecalciferol.

Los investigadores concluyeron en este estudio que la relación entre el 25-(OH)D libre y el total no varió sistemáticamente en ambas razas. La concentración de 25-(OH)D libre, medida de forma directa en suero, fue menor en la raza negra que en la blanca (media ajustada: 4,5 ng/mL (11,3 nmol/L) comparada con 5,7 ng/mL (14,3 nmol/L), respectivamente). La suplementación con colecalciferol aumentó los niveles tanto de 25-(OH)D libre como el total en ambas razas sin diferencias significativas, concluyen los autores. Se ha encontrado que cuanto más oscura es la piel, mayor es la radiación requerida para formar eritema y vitamina D, ya que la melanina compite con los fotones activos para su producción. Se ha desarrollado la teoría que al estudiar los movimientos migratorios se han asociado las enfermedades de ciertas razas con la deficiencia de vitamina D y las patologías asociadas con cáncer de piel. No obstante, algunos estudios apuntan a que la causa de estos niveles bajos de vitamina D están más relacionados con el estilo de vida o hábitos de exposición solar que con los foto tipos de piel (Malvy *et al.*, 2000).

La Sociedad Europea de Aspectos Clínicos y Económicos de la Osteoporosis y Osteoartritis (ESCEO, 'European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis') llevó a cabo una reunión para proveer recomendaciones para la práctica clínica, con el fin de asegurar el manejo adecuado por medio de suplementación de vitamina D a la población adulta mayor y a las mujeres posmenopáusicas (Rizzoli *et al.*, 2013). En esta se concluyó que la concentración mínima de 25-(OH)D en suero sanguíneo debe ser de 50 nmol/L (20 ng/mL) para asegurar una salud ósea óptima. Debajo de estos niveles se recomienda suplementar con 800 a 1000 UI/d.

2.- Impacto de la vitamina D en suero sanguíneo sobre la salud y las dosis recomendadas de vitamina D para mantener los niveles suficientes

La vitamina D y el calcio se requieren para el mantenimiento de la salud músculo-

esquelética, entre otras. Algunos estudios han relacionado las bajas concentraciones de 25-hidroxitamina D (25-(OH)D) circulando en sangre con un mayor riesgo de padecer muchas condiciones médicas comunes incluyendo osteoporosis, diabetes y enfermedades cardiovasculares. Aunque los niveles por debajo 25 nmol/L (10 ng/mL) de 25-(OH)D han sido asociados con trastornos del metabolismo óseo (van Schoor y Lips, 2011) y se usan para mostrar una severa deficiencia de vitamina D, el umbral para definir las reservas adecuadas de vitamina D en humanos no se ha establecido claramente (Thacher y Clarke, 2011).

Se dan también varias clasificaciones del contenido de vitamina D en suero: 25 nmol/L (10 ng/mL) de 25-(OH)D se considera deficiente, individuos con contenido en suero de 25 hasta 50 nmol/L (10 hasta 20 ng/mL) se consideran insuficientes y los que tienen más de 50 nmol/L (20 ng/mL) serían individuos con suficiente vitamina D. El límite superior donde podría haber efectos adversos sería 125 nmol/L (50 ng/mL) (Rizzoli *et al.*, 2013). El Instituto de Medicina (USA) ha sugerido, por ejemplo, que aproximadamente 97,5 % de la población en todos los grupos de edad cumplan los requisitos para la vitamina D, de tener valores de 25-(OH)D en suero sanguíneo más alto que 50 nmol/L (20 ng/mL) (Ross *et al.*, 2011). Sin embargo, hay otros criterios que consideran adecuados los valores de 75 nmol/L (30 ng/mL) o superiores de 25-(OH)D (Holick, 2007). El riesgo de toxicidad de la vitamina D se asocia con niveles altos, donde dosis de 10000 UI/d hasta por 8 semanas es seguro (Hathcock *et al.*, 2007).

En las siguientes secciones se presentará la relación de la deficiencia de vitamina D con ciertas enfermedades.

2.1.- Impacto del nivel de la vitamina D en la salud ósea y la mortalidad

La forma activa de la vitamina D, 1,25-(OH)₂D, juega un rol importantísimo en regular

los procesos múltiples en tejidos meta del intestino, del riñón y del esqueleto, donde el calcio se absorbe o se deposita y, por lo tanto, en mantener niveles normales de calcio en suero. Sin embargo, la función principal de 1,25-(OH)₂D es incrementar la absorción de calcio en el intestino, durante ingestas bajas o normales del mismo, mientras cuando la cantidad de calcio es suficiente no se hace necesario (Lieben *et al.*, 2011). La insuficiencia de vitamina D (< 50 nmol/L o 20 ng/mL) está asociada con un incremento en la desmineralización del hueso e incremento de la hormona paratiroidea, así como una mayor fragilidad, fracturas y mortalidad.

El metabolito activo de la vitamina D, 1,25-(OH)₂D, abre canales de calcio en el intestino, estimula la formación de la proteína que se une al calcio en las células intestinales y, de este modo, provoca la absorción de calcio y fosfato en el intestino. Todo esto crea las condiciones óptimas para la mineralización ósea. La mineralización en sí misma es un proceso pasivo, una vez que están disponibles suficiente calcio y vitamina D. En caso de deficiencia de vitamina D, la concentración de 1,25-(OH)₂D podría disminuir y menos calcio estará disponible para la mineralización ósea. El nivel de hormona paratiroidea aumentará, estimulando la hidroxilación de 25-(OH)D en el riñón a 1,25-(OH)₂D. El aumento de la hormona paratiroidea en suero estimula el recambio óseo llevando a la pérdida de hueso. En el nuevo estado estacionario, la 1,25-(OH)₂D en suero está dentro del intervalo normal de referencia y la absorción del calcio se restaura, a expensas del aumento de la resorción ósea. En períodos prolongados de deficiencia de vitamina D la pérdida de hueso se incrementa y esto puede conducir a la osteoporosis. La pérdida ósea en pacientes con deficiencia de vitamina D se debe principalmente al hiperparatiroidismo secundario y es en gran parte irreversible. El estatus de la vitamina D está relacionado con la densidad mineral ósea, no solo en los sujetos

con deficiencia de vitamina D, sino también en los sujetos con insuficiencia de vitamina D. Se ha observado una relación entre la 25-(OH)D en suero y la densidad mineral ósea de la cadera, con un umbral de 50 nmol/L (20 ng/mL) de 25-(OH)D en suero (Lips y van Schoor, 2011).

Esta información se complementa con el estudio de Rizzoli *et al.* (2013) quienes concluyeron que niveles de 75 nmol/L (30 ng/mL) o mayor pueden ser adecuados para poblaciones con alto riesgo de caídas y fracturas. Balvers *et al.* (2015) recomiendan que cuando hay deficiencia se requiere de una ingesta mayor para alcanzar este valor recomendado más rápidamente para luego seguir la dosis recomendada para el mantenimiento.

Es importante mencionar que una deficiencia de vitamina D, aunque sea transitoria como podría ocurrir durante los inviernos, que son épocas de baja irradiación de luz ultravioleta, pueden llevar a una pérdida de la densidad mineral de la columna en mujeres o del antebrazo en adolescentes (Outila *et al.* 2001). Por ejemplo, se encontró una población alemana con defectos de mineralización asociada a deficiencia de vitamina D, para la cual se sugirió un mínimo de 75 nmol/L (30 ng/mL) de 25-(OH)D en suero sanguíneo junto con suficiente ingesta de calcio para asegurar la salud ósea (Priemel *et al.*, 2010).

La recomendación actual del Instituto de Medicina para la vitamina D es de 600 a 800 UI/d dependiendo de la edad, donde 600 UI/d se recomienda para niños de un 1 o más y adultos hasta 50 años (Ross *et al.*, 2011). Sin embargo, esta recomendación es controversial puesto que algunos estudios han demostrado que un 33 % de la población americana incluyendo niños, adolescentes, adultos tiene deficiencia de vitamina D y lo mismo se presentó con la población canadiense, con un 30 a 50 % de la población con deficiencia (Holick, 2012).

En personas mayores de 65 años un estudio demostró que únicamente una ingesta alta de vitamina D reducía significativamente el riesgo de fractura. Además, el intervalo en el que se administra la dosis de vitamina D afecta, de manera que dosis altas administradas diariamente o semanalmente reducen el riesgo de fractura de cadera y otras fracturas no relacionadas con columna. La dosis de 800 UI/d de vitamina D recomendada por el Instituto de Medicina se confirmó con la salvedad de que el nivel en sangre de 60 nmol/L (24 ng/mL) beneficia más en la reducción del riesgo de fracturas (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2012). Dosis únicas de 500000 UI administradas una vez al año no se recomiendan (Gilaberte *et al.*, 2011). La vida media de la vitamina D₃ es de 3 a 6 semanas, por lo que la administración de una dosis única de vitamina D debe hacerse dentro de este periodo de tiempo (Balvers *et al.*, 2015).

Por otro lado, el Consejo Holandés de Salud también recomienda 800 UI/d para pacientes con osteoporosis (Lips y van Schoor, 2011). La adición de calcio no debe ser exagerada, ya que en un metanálisis se indicó que una ingesta muy alta de calcio podría aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular (Bolland *et al.*, 2010). Además, la suplementación con calcio sin vitamina D incrementa el riesgo de fractura y puede deberse a una inducción en la deficiencia de fosfato (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2007). Roux *et al.* (2008) consideran que la suplementación actual con calcio en mujeres posmenopáusicas debe reconsiderarse. Sin embargo, se ha encontrado que la combinación de vitamina D y calcio reduce la mortalidad en ancianos en comparación con la ingesta de solo vitamina D (Rejnmark *et al.*, 2012).

El impacto de la vitamina D en la fragilidad y caídas se relaciona con el impacto beneficioso sobre el músculo, ya que mejora la fuerza del músculo y el balance. Los niveles de 25-(OH)D en suero sanguíneo entre 40 y 94 nmol/L (16 y 37,5 ng/mL) se han asociado con

una mejor función músculo esquelética de las extremidades inferiores (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2004).

Por otro lado, los defectos en la formación ósea se dan en niños pequeños y en adolescentes. El raquitismo afecta niños entre 6 y 24 meses de edad que han sido alimentados con leche materna por un periodo largo de tiempo y tuvieron poca exposición a la luz UV. La leche materna contiene niveles limitados de vitamina D. En el raquitismo se presenta curvatura y deformidades en los huesos largos, alargamiento de las muñecas entre otros, y están relacionados con niveles bajos de vitamina D (Pettifor y Prentice, 2011). Otro grupo en riesgo de desarrollar deficiencia de vitamina D son los adolescentes quienes no presentan signos específicos que se relacionan con debilidad muscular, huesos suaves y dolor (Narchi *et al.*, 2001).

El raquitismo por deficiencia de vitamina D responde rápidamente a la administración de la vitamina, ya sea por suplementación o por exposición de la piel al sol; sin embargo, hay evidencia limitada de que las concentraciones de vitamina D, tanto de la madre como del niño, a niveles mayores que las recomendadas para la población en general pueden influenciar los huesos, crecimiento del feto o densidad ósea, por lo que se requiere más investigación (Pettifor y Prentice, 2011). En países nórdicos los adolescentes pueden sufrir de niveles bajos de vitamina D durante los meses de invierno, que pueden corregirse por exposición al sol durante el verano; sin embargo, se requiere determinar si la ingesta dietética es suficiente para mantener los niveles adecuados durante el invierno, y si se suplementa, cuándo hacerlo y con cuál forma de la vitamina es más adecuada para esta población específica (Tylavsky *et al.*, 2006).

Las adolescentes embarazadas son otro grupo en riesgo ya que todavía no han llegado a su máximo de densidad ósea antes del embarazo. En Brasil encontraron que las madres adolescentes que ingirieron 600 UI/d de

calcio con vitamina D durante último trimestre del embarazo tenían mayor masa ósea durante las primeras 20 semanas de lactancia (Diogenes *et al.*, 2013).

2.2.- Efecto sobre la tiroides

En un estudio en Brasil se encontró que al haber una variación estacional de la vitamina D en suero sanguíneo también había una variación en hiperparatiroidismo secundario, es decir, que había una correlación negativa entre sufrir el hipertiroidismo secundario y la cantidad de vitamina D. Se pudo deducir que la intermitencia de hipertiroidismo secundario puede llevar a sufrir osteoporosis y fracturas de huesos más frecuentemente, ya que el aumento en la paratohormona u hormona tiroidea lleva a una tasa mayor de remodelación del hueso y a fragilidad de éste (Unger *et al.*, 2010). Otro estudio en India mostró que una alta proporción de pacientes con hipertiroidismo tenían deficiencia de vitamina D (la cual fue definida en este caso como < 25 nmol/L (10 ng/mL) y no a 50 nmol/L (20 ng/mL) como se considera actualmente) y, además, estos pacientes tenían medidas de densidad ósea baja en comparación con pacientes con suficiente vitamina D (Dhanwal *et al.*, 2010).

La correlación entre 25-(OH)D y la hormona paratiroidea en suero se usa para establecer el nivel del umbral más bajo para 25-(OH)D. Esta relación esta modulada tanto por la edad como por la ingesta de calcio. En individuos ancianos que no toman suplementos de calcio para mantener los niveles normales de hormona paratiroidea se requiere que los niveles 25-(OH)D en suero se mantengan en 120 nmol/L (48 ng/mL), sin que esto signifique que hay un beneficio sobre el metabolismo del hueso (Adami *et al.*, 2008).

También los niveles de hormona paratiroidea en plasma pueden predecir mortalidad cardiovascular en ancianos (Unger *et al.*, 2010). Samefors *et al.* (2014) encontraron una alta prevalencia de deficiencia

de vitamina D en ancianos relacionada con mortalidad. La deficiencia de vitamina D causa hipertiroidismo secundario que a su vez media mucho de los efectos cardiovasculares negativos relacionados con deficiencia de vitamina D. Los niveles bajos de vitamina D y altos de hormona paratiroidea incrementan la inflamación y están asociados a diabetes tipo 1, cáncer y esclerosis múltiple (Lee *et al.*, 2008).

2.3.- Enfermedades cardiovasculares

Hay debate con respecto a si la deficiencia de vitamina D incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Se ha encontrado relación entre las concentraciones de 25-(OH)D e hipertensión, calcificación de la arteria coronaria y prevalencia e incidencia de enfermedades del corazón (Holick *et al.*, 2011). También hay evidencia de que bajos niveles de vitamina D contribuyen a la patogénesis de insuficiencia cardíaca congestiva que provoca un debilitamiento del músculo debido a la alteración de la contractilidad miocárdica (Zittermann *et al.*, 2003).

A inicios del siglo XX se creía que una deficiencia de vitamina D resultaba en distorsión del metabolismo del músculo. En estudios con animales se ha demostrado que una deficiencia de vitamina D puede impedir el metabolismo del calcio intracelular en las células del músculo (Ritz y Kreusser, 1980). Personas con osteomalacia sufren de músculos débiles y presentan bajos niveles de enzimas del músculo (Pleasure *et al.*, 1979).

Existen estudios donde se apunta la elevada prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad coronaria que alcanza hasta un 75 %. La vitamina D puede intervenir como regulador del propio proceso inflamatorio que acompaña y condiciona la insuficiencia cardíaca congestiva, como sería un incremento en los niveles de la citocina antiinflamatoria interleucina (IL-10) y a un descenso en los niveles de los factores necróticos tumorales alfa (TMF- α) (Schleithoff *et al.*, 2006).

Con respecto a la presión sanguínea, existe un estudio donde adolescentes negros recibieron 400 o 2000 UI/d de vitamina D por 4 meses, donde se encontró que los que recibieron 2000 UI/d incrementaron su 25-(OH)D de 27,5 a 85 nmol/L (11 ng/mL a 34 ng/mL) y se redujo el endurecimiento de las arterias, mientras que los que recibieron 400 UI/d incrementaron el nivel de 27,5 a 60 nmol/L (11 ng/mL a 24 ng/mL) y no se redujo el endurecimiento de las arterias (Dong *et al.*, 2010; Holick, 2012). Estos resultados están de acuerdo con la observación de que una concentración de 25-(OH)D menor a 75 nmol/L (30 ng/mL) está altamente asociada a hipertensión, azúcar elevado en sangre y síndrome metabólico en adolescentes (Kumar *et al.*, 2009). Scragg *et al.* (2014) no encontraron una reducción de la presión arterial sistólica ni diastólica en individuos sanos; mientras que Ke *et al.* (2017) encontraron que en individuos con medicación para reducir la presión arterial la suplementación con vitamina D redujo tanto la presión sistólica como la diastólica. Este efecto parece darse solamente en la población con individuos hipertensos, pero no en los normotensos, de manera que la población en riesgo que se beneficiaría de los efectos cardiovasculares de la vitamina D serían los hipertensos con déficit de vitamina D (Gilaberte *et al.*, 2011).

El control de la tensión arterial se produce por la inhibición del sistema renina-angiotensina, aunque están implicados otros factores tales como la prevención del hiperparatiroidismo primario o el control sobre el metabolismo del calcio (Gilaberte *et al.*, 2011). La liberación excesiva de renina que se produce en la deficiencia de vitamina D resulta en una mayor liberación de angiotensina II y endotelina-1, que son potentes vasoconstrictores que contribuyen a la hipertensión. La angiotensina II activa el NADPH oxidasa (NOX), aumenta la formación de especies de oxígeno reactivas, lo que mejora la señalización y la contracción del calcio de las

células del músculo liso que contribuye a la hipertensión que es una característica de la deficiencia de vitamina D (Berridge, 2015).

2.4.- Artritis y otras enfermedades autoinmunes

Entre las muchas células y tejidos importantes en los que se encontró el receptor de vitamina D (VDR, 'vitamin D receptor') están las células del sistema inmune: linfocitos, monocitos y células dendríticas; por lo tanto, el siguiente paso dado, especialmente durante la última década, fue elucidar el papel de la vitamina D como un inmunomodulador positivo en el sistema inmune. La vitamina D juega un papel importante en el aumento de los efectos de los procesos inmunes innatos, mientras restringe el sistema inmune adaptativo, lo que conduce a mejores resultados en las enfermedades autoinmunes y, posiblemente, reduce el riesgo de enfermedad autoinmune. Hay evidencia que la vitamina D disminuye el riesgo de sufrir infecciones y previene enfermedades del sistema autoinmune (Pludowski *et al.*, 2013). Dado que la deficiencia de vitamina D se ha relacionado con el dolor músculo esquelético difuso, estos resultados tienen implicaciones terapéuticas. La suplementación con vitamina D puede ser necesaria para la prevención de la osteoporosis y el alivio del dolor en pacientes con artritis reumatoide (Kostoglou-Athanassiou *et al.*, 2012).

La artritis reumatoide se caracteriza por la infiltración de linfocitos T, macrófagos y células plasmáticas en la sinovial, y la iniciación de un estado inflamatorio crónico que implica la sobreproducción de citocinas proinflamatorias tales como TNF- α e IL-6 y una respuesta desregulada de tipo Th1. Los pacientes con artritis reumatoide tienen niveles elevados de proteína C reactiva, un indicador bioquímico de la inflamación. Los datos epidemiológicos indican que más del 60 % de los pacientes reumáticos tienen niveles de 25-

(OH)D por debajo de 50 nmol/L (20 ng/mL) (Aguado *et al.*, 2000) y que el 16 % tiene niveles en el intervalo de deficiencia de vitamina D (12,5 nmol/L o 5 ng/mL) (Kröger *et al.*, 1993). El tratamiento con dosis relativamente altas de vitamina D y 25-(OH)D fue capaz de mejorar significativamente la sintomatología del dolor (Zittermann, 2003).

Existe algo de controversia sobre si la vitamina D puede afectar la incidencia de enfermedades autoinmunes, ya que algunos estudios se hicieron por medio de cuestionarios para determinar el consumo de vitamina D a través de la dieta sin tomar en cuenta la exposición al sol. Sin embargo, en los últimos años se llevaron a cabo estudios donde se midió el nivel de vitamina D en personas del norte y del sur de Europa, tanto en invierno como en verano, y hubo diferencias que se pudieron explicar por la exposición al sol que puede regular la generación de vitamina D, debido a la latitud. Se sugiere que la cantidad recomendada de vitamina D para prevenir enfermedades autoinmunes puede ser diferente de las cantidades requeridas para mantener la homeostasis del calcio (Cutolo *et al.*, 2007). Por ejemplo, es posible que los requerimientos de vitamina D sean mayores para pacientes en riesgo de desarrollar problemas autoinmunes o que ya sufran una enfermedad autoinmune como lo es el herpes eritematoso (Kamen *et al.*, 2006). También Rossini *et al.* (2010) encontraron que pacientes con artritis reumatoidea pasan menos tiempo al sol que los sanos.

Algunos efectos endocrinológicos de 1,25-(OH)₂D₃ se han relacionado con el metabolismo periférico de los estrógenos y particularmente con las actividades proliferativas de las células relacionadas con los estrógenos. Curiosamente, la 1,25-(OH)₂D₃ disminuye la expresión de la aromatasa, la enzima que en condiciones normales cataliza la síntesis periférica de los estrógenos de los andrógenos. Un efecto tan importante es particularmente evidente en los tejidos

cancerígenos, donde la actividad intracrina de la aromatasa aumenta significativamente, como en el cáncer de mama y próstata (Sasano *et al.*, 2009). Existen posibles vínculos entre una deficiencia de 1,25-(OH)₂D₃ (reducción de la regulación negativa de las aromatasas) y, por consiguiente, una mayor síntesis de los estrógenos periféricos, lo que podría correlacionar con un aumento del riesgo o gravedad de la artritis reumatoidea, al menos en las mujeres.

La osteoartritis en la rodilla es una enfermedad músculo esquelética relacionada con la edad. Es un trastorno que tiene un impacto funcional significativo y tiene costos sociales considerables por la pérdida de trabajo, la jubilación anticipada y la artroplastia. A pesar de su impacto, no se han establecido tratamientos médicos para influir. Por el papel importante de la vitamina D en la salud ósea, la importancia de los cambios sistémicos y locales en osteoartritis y las observaciones epidemiológicas, se cree que ingestas altas de vitamina D podrían reducir el progreso de la enfermedad. McAlindon *et al.* (2013) encontraron que, al comparar un grupo con vitamina D y otro con placebo, no hay efecto de la vitamina D sobre los síntomas o progreso de osteoartritis en individuos con un nivel de 25-hidroxivitamina D mayores a 37,5 nmol/L (15 ng/mL). Sin embargo, hay que recordar que el límite inferior para tener niveles adecuados de vitamina D es 50 nmol/L (20 ng/mL).

2.5.- Cerebro

El receptor de vitamina D (VDR) y la enzima asociada con la síntesis de la forma activa de la hormona 1 α -hidroxilasa (CYP27B1) se ha encontrado en el cerebro, lo que indica que el cerebro tiene potencial para sintetizar el metabolito activo 1,25-(OH)₂D₃. Entonces, la presencia de metabolitos de vitamina D, enzimas activadoras y del receptor de vitamina D en el cerebro demuestra que, igual que otros neuroesteroides, el sistema de la

vitamina D puede jugar un rol en el mantenimiento de las funciones normales del cerebro y que podría estar involucrada en desarrollo neuronal (Harms *et al.*, 2011). La expresión del VDR se identificó en las regiones del hipocampo y la corteza prefrontal cerebral, y de manera prominente, en la sustancia negra, región rica en neuronas dopaminérgicas (productoras de dopamina). Investigación posterior ha proporcionado evidencia que vincula mecanismos relacionados con la vitamina D y la neurotransmisión dopaminérgica (Cui *et al.*, 2015). De manera adicional, existe evidencia de que la vitamina D diferencia las células cerebrales, regula el crecimiento axonal, puede regular la señalización del calcio directamente en el cerebro, modula la producción de especies de oxígeno reactivas derivadas del cerebro y estimula la producción de factores neurotróficos. Muchos de estos resultados podrían ser relevantes para la variedad de condiciones neuropsiquiátricas que se relacionan con déficits de vitamina D (Eyles *et al.*, 2013).

2.5.1.- Desórdenes neuropsiquiátricos

Se considera que la vitamina D puede ser un modulador del desarrollo cerebral. Su deficiencia puede ser causal de desórdenes psiquiátricos provenientes del desarrollo, como autismo y esquizofrenia (Cannell, 2008).

Existe un primer caso relacionado con autismo y deficiencia de vitamina D donde los síntomas mejoraron después de la administración de suplementos de vitamina D; no obstante, es un solo caso y no se puede generalizar hacia todos los pacientes con autismo (Jia *et al.*, 2015).

Una cantidad cada vez mayor de evidencias apunta a la posibilidad de que la deficiencia de vitamina D durante el embarazo y la niñez temprana causa algunos casos de autismo (Cannell, 2017). Mazahery *et al.* (2016) revisaron la literatura sobre estudios que

relacionaban la vitamina D con el autismo, identificaron 7 áreas: 1) latitud, 2) temporada de concepción y nacimiento, 3) migración maternal y etnicidad, 4) estatus de vitamina D de madres, 5) estatus de vitamina D de pacientes con autismo, 6) intervención maternal con vitamina D para prevenir el autismo, 7) intervención con vitamina D para tratar al autismo. Por causa de diferencias en los procedimientos metodológicos y resultados inconsistentes, fue difícil sacar conclusiones sobre las 3 primeras áreas. No obstante, empleando una medida más directa del estado de la vitamina D, es decir, el nivel sérico de 25(OH)D durante el embarazo o la niñez, encontraron creciente evidencia de una relación entre la vitamina D y el autismo (Mazahery *et al.*, 2016).

Hay alguna evidencia de que la deficiencia de vitamina D, durante su desarrollo, puede asociarse a un aumento en el riesgo de autismo; sin embargo, la relación con los factores que producen baja vitamina D no se ha encontrado tan claramente como con el desarrollo de esquizofrenia (Harms *et al.*, 2011).

Los hallazgos más firmes en cuanto a la epidemiología de la esquizofrenia se relacionan con la época del año de nacimiento, donde los nacidos en invierno y primavera tienen mayor probabilidad de incidencia que los nacidos en verano y otoño, y se suma si están más alejados del ecuador (latitud de la residencia). También si nacen en zona urbana o si tienen piel oscura hay mayor tendencia a padecer esquizofrenia (Harms *et al.*, 2011). Hedelin *et al.* (2010) evaluaron, en parte, la asociación entre la ingesta de vitamina D y la prevalencia de síntomas de tipo psicótico positivos en mujeres de la población general de Suecia, y encontraron menor tasa de síntomas con el aumento de la ingesta de vitamina D. Estos resultados sugieren que los pacientes con esquizofrenia u otros trastornos psicóticos podrían beneficiarse con la administración de suplementos de vitamina D (Chiang *et al.*, 2016).

El efecto de deficiencia de vitamina D durante la gestación en ratas generó cerebros con mayor volumen y más largos, pero no más anchos que los controles (sin deficiencia), tenían una corteza cerebral más delgada y ventrículos laterales más grandes. Se cree que estas diferencias anatómicas pueden ser causantes de hiperlocomoción, comportamiento exploratorio incrementado y un déficit de aprendizaje (de Abreu *et al.*, 2010).

2.5.2.- Esclerosis múltiple, Parkinson, Alzheimer

Se ha encontrado que la vitamina D puede proteger las neuronas. En pruebas *in vivo* donde se administró calcitriol, se observó un aumento de los niveles de antioxidantes, tales como glutatión, en el cerebro. Este efecto puede ser mediado por la capacidad de alterar canales que se cierran por el calcio. De esta forma se incrementa el umbral para convulsiones y disminuye su severidad. A pesar de estos resultados la relación entre la deficiencia de vitamina D y las convulsiones no está completamente determinada (Harms *et al.*, 2011).

La esclerosis múltiple es una enfermedad que desmieliniza el sistema nervioso progresivamente y puede ser causado por una respuesta autoinmune. La esclerosis múltiple es más frecuente en latitudes altas y se disminuye el riesgo con suplementación de vitamina D (Harms *et al.*, 2011). La deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo modificable para la esclerosis múltiple (Alharbi, 2015). El deterioro cognitivo es un síntoma común de la esclerosis múltiple que incide en la calidad de vida y afecta hasta al 65 % de los pacientes. Un estudio sugiere un efecto positivo de la administración de suplementos de vitamina D₃ en la función cognitiva en pacientes con esclerosis múltiple (Darwish *et al.*, 2017). Podría tener un efecto inmunomodulatorio que puede proteger el cerebro del daño por inflamación. También la

vitamina D puede mantener los niveles de la dopamina y la serotonina al proteger contra neurotoxinas que atacan estos neurotransmisores y, al mismo tiempo, promover su síntesis. Este efecto neuroprotector de la dopamina puede ser muy relevante en la enfermedad de Parkinson, que es causada por la pérdida de neuronas dopamínicas en la sustancia negra. Varias investigaciones han ligado la insuficiencia de vitamina D con un incremento en el riesgo de padecer Parkinson (Harms *et al.*, 2011). La prevalencia de la deficiencia de vitamina D parece ser mayor en las personas con Parkinson que en otras poblaciones. Entre investigaciones, los resultados que parecen más consistentes son la relación entre los niveles de vitamina D y la gravedad de los síntomas (Peterson, 2014). En líneas generales, creciente evidencia sugiere que suplementos de vitamina D pueden ser beneficiosos para los pacientes con Parkinson. Entre las diferentes formas de vitamina D, el calcitriol está mejor indicado, ya que es un metabolito de vitamina D₃ altamente activo con un receptor apropiado en el sistema nervioso central (Luong y Nguyễn, 2012).

También, se ha relacionado la deficiencia de vitamina D con el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer. En un estudio de seguimiento por 30 años en Dinamarca, se asoció las concentraciones bajas de vitamina D con un incremento del 20 % en el riesgo de padecer Alzheimer y demencia vascular. La evidencia encontrada tiene que ver con el papel que juega la vitamina D en la protección del sistema nervioso central, la regulación de la homeostasis del calcio, la atenuación del estrés oxidativo y la mejora de la respuesta inmune (De la Torre, 2012; Gezen-Ak *et al.*, 2014). De manera más preponderante, numerosos estudios preclínicos y clínicos sugieren que la hipovitaminosis D puede estar asociada con un mayor riesgo de desarrollar Alzheimer y demencia, sin ser un agente causal. Induciendo efectos genómicos y no genómicos, la vitamina D desempeña, además de los

mencionados, un papel en la neurotransmisión, la vascularización, la acumulación de A β y Tau, y la inflamación; todos los cuales se alteran en la enfermedad de Alzheimer (Landel *et al.*, 2016).

2.5.3.- Depresión

Pacientes con episodio depresivo mayor con hipovitaminosis D pueden ser más propensos a deterioro cognitivo (Belzeaux *et al.*, 2018). Ensayos clínicos sugieren que una terapia con suplementación de vitamina D pueden aliviar a poblaciones que padecen depresión y mejorar el estado de ánimo de pacientes hospitalizados.

Farrington and Moller (2013) hicieron una revisión de estudios publicados, en los que se relacionó la deficiencia de vitamina D con estados de depresión, en adultos mayores. Diez estudios indican evidencia de la relación y 6 de ellos demostraron que niveles bajos de 25-(OH)D en el suero sanguíneo se asocian con la prevalencia de depresión en adultos mayores de 71 años. Los estados de depresión se midieron utilizando la escala del Centro de Estudios Epidemiológicos-Escala de Depresión (CES-D, 'Center for Epidemiological Studies-Depression Scale'). La revisión de estos estudios sugiere que se puede recomendar una suplementación con 1000-2000 UI de vitamina D a pacientes mayores con depresiones diagnosticadas. Esto tomando en cuenta que la toxicidad de esta vitamina es muy rara y difícil de alcanzar en poblaciones de adultos mayores. No solo en adulto mayor, sino también la relación entre una concentración baja de vitamina D y depresión se encontró en adultos (mayores de 18 años) cuando se comparó los individuos con la más baja concentración de vitamina D contra aquellos con la más alta concentración (Anglin *et al.*, 2013).

2.6.- Cáncer

Desde los años 80 se arrojó la hipótesis de que la vitamina D puede reducir el riesgo de

cáncer, luego que se publicó un estudio en el que se vinculó la baja exposición a la luz solar con un aumento de la incidencia de cáncer de colon. Con base en investigaciones en las que se estudió la vitamina D como agente preventivo para algunos tipos de cáncer, se han llevado a cabo gran cantidad de estudios preclínicos con el fin de elucidar el mecanismo por el que esta vitamina podría reducir el riesgo de esta enfermedad. Igualmente se han realizado estudios epidemiológicos y pruebas clínicas para tratar de asociar los niveles de vitamina D en el suero sanguíneo con el riesgo de desarrollar cáncer (Grant, 2010). Debido a que la vitamina D es un compuesto que se encuentra en alimentos o que se sintetiza en nuestro organismo, ha sido atractivo estudiarla como agente preventivo de enfermedades (Mehta *et al.* 2013).

Hoy en día se cuenta con suficiente evidencia para afirmar que la vitamina D es un agente antiproliferativo y promueve la maduración celular, induce la diferenciación y apoptosis en diferentes líneas celulares incluyendo células malignas (Guyton *et al.*, 2001; Zittermann, 2003). Los receptores de la vitamina D se han encontrado en glándulas mamarias, en el colon y en la próstata. Además, se ha reconocido que las células del colon, mamas y próstata expresan la 1 α -hidroxilasa para formar calcitriol a partir de 25-(OH)D circulante (Holick, 2002). Parece estar claro que esta vitamina puede considerarse un importante compuesto celular antitumoral (Mehta *et al.*, 2013).

Las medidas preventivas han tomado en cuenta que hay un alto riesgo de insuficiencia de vitamina D en la población mundial, principalmente en las personas que viven en localidades con inviernos largos, los adultos mayores e inmunosuprimidos. La prevención se debe manejar desde 3 perspectivas: aumento de la exposición a la luz ultravioleta, aplicación dérmica de vitamina D y consumo oral. Una adecuada administración de esta vitamina, de forma oral, es una medida efectiva para mantener

buenos niveles en la sangre. Los niveles recomendados varían entre 5-10 µg/d (200-400 UI) y 15 µg/d (600 UI) para la población adulta mayor (Linseisen *et al.*, 2011; NCM, 2014).

Los niveles de 25-hidroxivitamina D₃ en el plasma sanguíneo se han correlacionado en varios estudios con el cáncer; sin embargo, aún no hay un acuerdo en cuáles deberían ser los niveles ideales, adecuados y deficientes de este compuesto en la sangre. Por el momento, la mayoría de reportes indican que un nivel de 25-hidroxivitamina D₃ menores a 50 nmol/L (20 ng/mL) se considera como deficiencia de vitamina D, mientras que de 50 a 75 nmol/L (20-30 ng/mL) es insuficiente y entre 75 a 200 nmol/L (30-80 ng/mL) es óptimo (Mehta *et al.*, 2013). Krishnan y Feldman (2011) especificaron que una concentración de 25-hidroxivitamina D₃ en suero de 130 nM, o aproximadamente 125 nmol/L (50 ng/mL) tuvo efecto protector contra cáncer de seno en un 50 % de los casos estudiados. De igual forma otros estudios indican una correlación positiva entre los niveles de vitamina D en el suero sanguíneo y la protección contra el cáncer de colon y de próstata.

De acuerdo a la Sociedad Alemana de Nutrición (Linseisen *et al.*, 2011) se han realizado algunos meta-análisis de las poblaciones europeas, donde se han evidenciado efectos de reducción de casos de cáncer al asociarlos con mayores niveles de 25-hidroxivitamina D₃ en el suero sanguíneo. Los tipos de cáncer estudiados fueron de colon, de recto y de mama. Sin embargo, para el cáncer de próstata no se ha demostrado correlación entre la concentración de esta vitamina en sangre y el riesgo de padecer la enfermedad. Igualmente mencionan los autores que no hay evidencia para afirmar que la vitamina D puede proteger contra el cáncer de endometrio, esófago, estómago, ovarios ni páncreas.

El mecanismo de acción de la vitamina D podría ser la mediación de la alteración de vías bioquímicas dependiendo de las células específicas sobre las que puede actuar. En algunas

ocurre supresión de la proliferación de células al inducir la apoptosis, la diferenciación celular, bloqueando ciclos celulares, induciendo la expresión de inhibidores de la progresión de ciclos celulares, reduciendo la inflamación celular, inhibiendo la invasión de células nuevas o metástasis o regulando los receptores de estrógeno en el cáncer de mama (Mehta *et al.*, 2013). Sin embargo, aún no es suficiente la información de los meta-análisis realizados hasta el momento, para concluir que existe relación directa entre niveles aumentados de vitamina D en sangre con un riesgo menor de padecer cáncer (Linseisen *et al.*, 2011).

2.7.- Diabetes

Se han reconocido propiedades inmunomoduladoras de 1,25-(OH)₂D₃ en relación con la actividad de las células T que influyen en el proceso autoinmune de la diabetes *mellitus* tipo 1. De igual manera se ha estudiado la prevalencia de bajos niveles de 25-hidroxivitamina D₃ en pacientes con diabetes tipo 2. Esto se ha explicado por los efectos que causa dicha vitamina en la regulación de la secreción de la insulina, así como por la atenuación del proceso inflamatorio sistémico (Wu *et al.*, 2017).

En contraste con la diabetes tipo 1, que se relaciona con la destrucción autoinmune de las células β pancreáticas, ocasionando una deficiencia absoluta de la insulina, el desarrollo de la diabetes tipo 2 involucra una mala función de las células β del páncreas, resistencia a la insulina e inflamación. Datos experimentales muestran que la vitamina D tiene una relación con los mecanismos que interfieren en la función de estas células (Yang *et al.*, 2013; Yang *et al.*, 2016).

Diversos estudios han podido asociar bajos niveles de vitamina D con controles glicémicos en pacientes que sufren de diabetes tipo 2. Zittermann (2003) cita investigaciones en las que se relaciona un riesgo reducido en el desarrollo de diabetes tipo

1 en niños, con la suplementación de vitamina D. En el año 2010 se publicó los resultados de un meta-análisis donde 3 de 6 estudios mostraron una relación inversamente proporcional entre el nivel de 25-(OH)₂D₃ en el suero sanguíneo y la incidencia de diabetes tipo 2. La duración de los estudios fue de entre 2 meses a 7 años y las dosis de vitamina D entre 10 µg/d y 143 µg/d (400 y 5720 UI/d). Sin embargo, los autores del meta-análisis concluyen que aún son necesarios más estudios de intervención para poder explicar el rol que tiene la vitamina D con el desarrollo y la progresión de la diabetes tipo 2 (Pittas *et al.*, 2010).

Otros estudios han informado que la suplementación con vitamina D se asocia con una función mejorada de las células β y con una acentuada sensibilidad de la insulina en personas con un alto riesgo de diabetes. Por tanto, Wu *et al.* (2017) proponen mantener adecuados niveles de vitamina D en la población para prevenir la disrupción de la homeostasis de glucosa en el organismo. Sin embargo, aún es controversial la suplementación con esta vitamina para mejorar los niveles glicémicos en pacientes diabéticos (Linseisen *et al.*, 2011).

La guía de práctica clínica de la Sociedad de Endocrinología (USA) recomienda de 400 a 1000 UI/d para niños y de 1500 a 2000 UI/d para adultos para mantener las concentraciones de 25-(OH)D entre 100 y 150 nmol/L (40 y 60 ng/mL) para prevenir y tratar la deficiencia de vitamina D que conlleva a beneficios a la salud no relacionados al esqueleto (Holick *et al.*, 2011).

3.- Fortificación de alimentos

Gilaberte *et al.* (2011) señalan que los alimentos que son fuente natural de vitamina D son el aceite de hígado de bacalao, el salmón, la caballa, sardinas, atún, huevos y queso, entre otros. La estabilidad de esta vitamina se estudió bajo condiciones de preparación en el

hogar (Mattila *et al.*, 1999) y encontraron pérdidas menores al 10 % cuando se hornea pescado, se hierven los huevos en agua por 10 min y cuando se cocinan hongos en sartén. También, en el estudio de Jakobsen y Knuthsen (2014) encontraron pérdidas del 12 % en huevos hervidos en agua y de 18 % en huevos revueltos, en el caso de margarina fortificada la pérdida al freír fue de 18 % mientras que cuando se sometió al horneo por 40 min fue de 55 %; en pan horneado a 170 °C por 30 min la pérdida fue del 15 %. Los autores concluyen que se deben realizar más investigaciones para poder recomendar a los consumidores los métodos más ventajosos de cocción en términos de retención de vitamina D.

Dado que el número de alimentos fuente de vitamina D es reducido se recurre a la suplementación, bioadición, biofortificación y fortificación. La vitamina D por si sola es susceptible a la degradación por el oxígeno, el calor, y la luz mientras que la matriz del alimento la protege (Yeh *et al.*, 2017).

La suplementación es un término usado para describir el suministro de cantidades de relativamente altas de micronutrientes, generalmente en forma de pastillas, cápsulas o jarabes, y tiene la ventaja de suplir una cantidad óptima de un nutriente o nutrientes específicos, con alta absorción, por lo que frecuentemente se usa para controlar más rápidamente una deficiencia en un individuo o población en riesgo o con deficiencia (Allen *et al.*, 2006).

La bioadición se define como el enriquecimiento de un alimento fresco con otro alimento rico en un nutriente específico, así como el manejo poscosecha o preprocesamiento del alimento que resulta en un aumento del contenido del nutriente; por ejemplo, la exposición de hongos comestibles a luz ultravioleta ocasiona incrementos en contenidos de vitamina D₂ (Calvo y Whiting, 2013). Browning y Cowieson (2014) considerando que los huevos son una de las pocas fuentes naturales de vitamina D realizaron una investigación donde alimentaron

gallinas con suplementación de vitamina D₃ y 25-(OH)D₃ encontrando que la bioadición es posible, pues al suplementar el alimento de las gallinas aumentó el contenido de vitamina D en la yema de huevo.

La biofortificación se refiere al aumento de un nutriente en un alimento debido a mejoramiento de planta o alteraciones genéticas (Calvo & Whiting, 2013)

La fortificación de alimentos se refiere a la adición de micronutrientes en alimentos procesados. En muchas situaciones esta estrategia ha conducido a una mejora relativamente rápida en el estatus de micronutrientes de una población, con un costo muy razonable, especialmente si se saca ventaja de la tecnología existente y redes de distribución locales. En el caso de la vitamina D en alimentos se puede adicionar tanto la vitamina D₂ (ergocalciferol) como la vitamina D₃ (colecalfiferol) porque ambas tienen actividad biológica similar. La leche y los productos lácteos son los que más se fortifican, algunos países también fortifican margarinas (Allen *et al.*, 2006).

La fortificación con vitamina D se ha dado principalmente en leche. La ordenanza de leche pasteurizada de la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (FDA, 'Food and Drug Administration') establecía que las concentraciones de fortificación aceptables eran de 400 UI por cuarto de galón. Basado en el mandato regulador de la FDA (Servicio de Salud Pública 1965), los productos lácteos fluidos con niveles de vitamina D más de 800 UI y vitamina A más de 6000 UI en leche líquida se consideran una amenaza para la salud pública y deben prohibirse la venta y distribución (Yeh *et al.*, 2017). La fortificación arriba del límite de la leche líquida con vitamina D puede causar intoxicación, daño a los tejidos blandos e insuficiencia renal (Jacobus *et al.*, 1992; Blank *et al.*, 1995). Desde 1978, cada procesador monitorea las concentraciones de vitamina en los productos fortificados, por lo menos una vez

al año, en un laboratorio certificado por la FDA usando métodos de prueba estándar tales como métodos de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). En 1990 se dio una sobredosificación debido a la gran variabilidad encontrada en la adición de vitamina D en leches y entonces se dio un cambio en la legislación donde se exigió que la vitamina D estuviera entre 400 y 600 UI por cuarto de galón (1 L aproximadamente). En ese momento no se hizo distinción entre leche descremada y sin descremar. Posteriormente, por la reducción en la ingesta de vitamina D y de exposición al sol se ha visto la necesidad de readecuar la dosis de fortificación (Yeh *et al.*, 2017).

Hay 2 formas diferentes de premezcla vitamínica: formulaciones a base de aceite y dispersables en agua, las cuales están disponibles para los diferentes sistemas de procesamiento de lácteos. En general, la premezcla de vitaminas a base de aceite se añade en el flujo de leche después del separador de crema. La premezcla de vitamina dispersable en agua se puede añadir al flujo de leche antes del separador, o en cualquier parte del flujo de leche (van Deutekom, 2015 cp Yeh *et al.*, 2017). Tippetts *et al.* (2012) sugirieron la incorporación de vitamina D₃ como una emulsión usando proteínas de leche como emulsionante para mejorar la retención de vitamina D₃ en la cuajada de queso.

Las vitaminas dispersables en agua no son solubles en agua sino solubles en aceite. Un emulsionante (polisorbato) se añade a la premezcla vitamínica para hacerla dispersable en agua. La mezcla de vitaminas dispersables en agua (agua como ingrediente principal) tiene una gravedad específica mayor a 1,00 mientras que la premezcla a base de aceite (aceite como ingrediente principal) tiene una gravedad específica menor a 1,00 (van Deutekom, 2015 cp Yeh *et al.*, 2017).

Las premezclas vitamínicas que contienen vitamina D₃ utilizan un vehículo que consiste generalmente en una combinación de los siguientes ingredientes: aceite de maíz, agua,

polisorbato 80, propilenglicol y monooleato de glicerol. También se pueden añadir antioxidantes y/o conservantes (Murphy y Newcomer, 2001).

Es importante mencionar que la concentración de la vitamina se degradará con el tiempo. Por lo tanto, los concentrados deben almacenarse de acuerdo con la recomendación del fabricante para mantener la potencia declarada. Las premezclas de vitaminas deben almacenarse a temperatura ambiental (10 a 27 °C) en un lugar seco y oscuro (Yeh *et al.*, 2017).

Las vitaminas se pueden agregar al tanque de pasteurización, al tanque de equilibrio HTST (alta temperatura corto tiempo) o de forma continua en la tubería después de la estandarización; generalmente, ocurre después de la separación y la estandarización de la grasa, y antes de la pasteurización. La homogeneización se llevará a cabo después de la pasteurización para permitir que las vitaminas se distribuyan uniformemente a lo largo de la leche. Se pueden utilizar 2 procedimientos de adición de vitaminas: la adición en un lote o la adición con bombas dosificadoras. El procedimiento por lotes requiere la medición precisa del volumen fortificado de la leche y de la medición de la premezcla de vitaminas, así como un mezclado adecuado. Yeh *et al.* (2017) mencionan que la ordenanza de leche pasteurizada establece que el procedimiento de la bomba dosificadora requiere que las bombas de la unidad pasteurización HTST se activen solo cuando la unidad esté en flujo directo. Una baja o una sobrefortificación pueden ocurrir cuando las vitaminas se agregan antes de la separación y la estandarización de la grasa, dando por resultado un producto bajo en grasa que está subfortificado y uno alto en grasa que está sobrefortificado. Esto ocurre porque la vitamina D es liposoluble, gradualmente se concentrará más en la porción de grasa de la leche. Por lo tanto, se recomienda añadir las vitaminas después de la separación y la estandarización de grasa.

Se han realizado varios estudios sobre la estabilidad de la vitamina D en la leche y otros productos lácteos (Kazmi *et al.*, 2007; Wagner *et al.*, 2008; Hanson y Metzger, 2010; Tippetts *et al.*, 2012). Estos estudios han indicado que la vitamina D es estable durante el procesamiento y el almacenamiento (Yeh *et al.*, 2017).

Se estudiaron leches al 2 % de grasa procesadas por temperaturas ultra altas (UHT) y altas temperaturas corto tiempo (HTST), leche 2 % grasa con chocolate procesada UHT y yogur de fresa bajo en grasa, para los 4 productos se preparó un control sin vitamina D, otro con 100 UI/porción y otro con 250 UI/porción. Ninguno de los productos sufrió pérdidas de vitamina durante el procesamiento, en todos los productos el aumento de la fortificación de vitamina D de 100 a 250 UI por porción fue estable durante la vida útil. Los productos fueron evaluados con una prueba de discriminación y los panelistas no detectaron diferencia entre el producto sin vitamina D respecto al fortificado con 100 UI/porción, ni respecto al fortificado con 250 UI/porción, tampoco se encontraron diferencias al comparar los respectivos productos fortificados con 100 UI/porción y 250 UI/porción (Hanson & Metzger, 2010).

Kaushik *et al.* (2015) evaluaron las propiedades fisicoquímicas y sensoriales de una mezcla de leche de búfala y vaca con adición de 600 UI/L de vitamina D₂, citrato y fosfato de calcio ambos a 500 y 600 ppm, y se encontró que la fortificación con vitamina D y calcio no afectó los parámetros de calidad de la leche.

A una mezcla 1:1 de leche de búfala y vaca con 3 % de grasa le agregaron vitamina D encapsulada para alcanzar 600 UI/L, se preparó un tratamiento con adición de calcio a 600 ppm. Se evaluó el efecto de pasteurizar a 63 °C por 30 min, hervir y esterilizar a 121 °C por 15 minutos a 15 psi. Las leches pasteurizadas con vitamina D, y vitamina D y calcio fueron empacadas en botellas de vidrio, botellas plásticas y bolsas de polietileno, fueron almacenadas a 4-7 °C durante 7 días, se les

analizó el contenido de vitamina D a los 0, 3, 5 y 7 días de almacenamiento. El efecto de la exposición a luz fue evaluado en la leche pasteurizada adicionada con vitamina D, y vitamina D y calcio empacadas en bolsas de polietileno y botella de vidrio, las leches se sometieron a 32 horas de exposición a la luz en 3 intensidades 1485 lux, 2970 lux, 4455 lux. Los tratamientos térmicos no causaron diferencias significativas en el contenido de vitamina D. Tampoco la adición de calcio causó efecto sobre la concentración de vitamina durante el tratamiento térmico. Durante el almacenamiento en botellas de vidrio no se dieron pérdidas significativas de vitamina D. Cuando esas leches se almacenaron en bolsa plástica se dieron pérdidas significativas de vitamina D en el tiempo. Ninguna de las intensidades de luz y tiempo de exposición causó disminución en el contenido de vitamina D (Kaushik *et al.*, 2014).

La vitamina D₃ parece ser estable en el queso tanto a corto plazo (Banville *et al.*, 2000) como a largo plazo (Kazmi *et al.*, 2007; Wagner *et al.*, 2008). Se evaluó la fortificación con vitamina D de queso Cheddar regular y bajo en grasa, la cual fue adicionada a la leche sin pasteurizar y sin homogenizar, por medio de una premezcla de vitamina D (205000 UI/mL) con un emulsificante grado alimentario para lograr la dispersión de la vitamina. La pasteurización a 72 °C por 16 s no afectó la concentración de vitamina D. Se encontró que a las 2 semanas de almacenamiento el queso Cheddar reducido tenía menor contenido de vitamina D, por lo que los autores plantean la necesidad de investigar opciones para minimizar las pérdidas de vitamina en el suero en los 2 tipos de queso, pero con especial énfasis en el reducido en grasa. Dado que el queso Cheddar se madura por largos periodos, los autores evaluaron el contenido de vitamina D durante 1 año de almacenamiento en refrigeración, haciendo muestreos a los 3, 6, 9 y 12 meses, y no encontraron diferencias significativas en los puntos de muestreo, por lo

que concluyeron que la vitamina D fue estable en el almacenamiento refrigerado. Dado que estos quesos se usan en múltiples preparaciones que involucran calor, los quesos madurados por 1 año fueron sometidos a 2 tratamientos térmicos 232 °C por 5 minutos y 100 °C por 12 minutos, y no se encontraron diferencias significativas luego de los tratamientos térmicos respecto a los quesos sin tratar, por lo que concluyen que la vitamina D es estable en condiciones normales de uso (Wagner *et al.*, 2008).

La vitamina D₃ también es estable en yogur y helado almacenado durante 4 semanas, con alta retención de 95 % a 100 % y 98 % al 100 %, respectivamente (Kazmi *et al.*, 2007). Leskauskaitte *et al.* (2016) evaluaron la estabilidad de la vitamina D durante el almacenamiento a 4 °C en yogur y crema ácida, así como la biodisponibilidad de la vitamina D₃ en yogur, usando ratas. Se preparó un emulsión de aceite en agua, con aceite de canola (40 g/100 g), 2 µg/g de vitamina D₃, estabilizada con aislado de proteína de suero (2 g/100 g) únicamente o con esta y carboximetilcelulosa (0,75 g/100 g) para adiccionarla al inicio del proceso de crema ácida de modo que se alcanzara 0,05 y 0,1 µg/g de vitamina D. Para el yogur se usaron 2 tratamientos, se adicionó esta emulsión y vitamina D no emulsionada en etanol, y de la misma forma que en la crema la adición de la vitamina al inicio del proceso. En ambos productos el contenido de vitamina D emulsionada no cambió después del almacenamiento por 7 días expuesto a la luz y por 14 días en oscuridad, aunque en cuanto a la biodisponibilidad, la más estable en el tracto gastrointestinal de la rata fue la emulsionada con proteína de suero y carboximetilcelulosa, por lo tanto la emulsión constituye un buen vehículo para la vitamina D en productos lácteos.

Respecto a tecnología de preparación de la vitamina para adiccionarla a los alimentos, hay investigaciones en el campo de las micro y nano partículas. El enfriamiento por aspergeo

es una tecnología para la producción de micropartículas sólidas de lípidos (SLM, 'solid lipid microparticles) para inmovilizar vitaminas liposolubles. En el estudio de Paucar *et al.* (2016) usaron grasa vegetal como vehículo para producir SLM con 0,1 % de vitamina D₃ y evaluar el efecto de 1 % de lecitina de soya y 1 % de cera de abejas en la estabilidad de la vitamina. Todas las SLM producidas mantuvieron el 87 % del nivel inicial de vitamina D luego del almacenamiento a 10 °C por 65 días, mientras que la retención bajó a 72 % cuando se almacenó a 25 °C en el mismo periodo. Los autores indican que la tecnología del enfriamiento por aspergeo puede ser aplicada satisfactoriamente para producir encapsulamiento de la vitamina D y sugieren que deben realizarse estudios para aplicar las SLM en alimentos.

La producción de nanopartículas con almidón para atrapar vitamina D fue estudiada por Hasanvand *et al.* (2015) quienes, luego de caracterizar las nanopartículas, evaluaron su aplicación en leche fluida donde no encontraron cambios a nivel sensorial.

Se estudió la posibilidad de encapsular vitamina D en alfa lactoglobulina y se concluyó que esta encapsulación podría usarse para enriquecer alimentos bajos en grasa y bebidas no alcohólicas (Delavari *et al.*, 2015) ya que pueden emulsionarse.

CONCLUSIONES

Existe suficiente evidencia que respalda los beneficios de la vitamina D para mantener la salud, no solo ósea sino en general. Se ha documentado que los niveles requeridos para mantener la salud general son mayores que aquellos para mantener la salud ósea. Esto va a generar una motivación para las industrias de incrementar la cantidad de vitamina D en los alimentos fortificados y para aumentar el número de alimentos fortificados. Existe un bajo riesgo de intoxicación con los niveles recomendados, y lo ideal es no exceder 125

nmol/L (50 ng/mL) de vitamina D en suero sanguíneo. La vitamina D resultó estable y biodisponible en las diferentes formas en las que se fortificó algunos alimentos, especialmente lácteos, y se puede hacer estudios de empaques y otros alimentos para fomentar la fortificación con vitamina D. También por las nuevas tecnologías disponibles, como la encapsulación, se hará posible fortificar alimentos que no sean grasos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adami, Silvano; Viapiana, Ombretta; Gatti, Davide; Idolazzi, Luca and Rossini, Maurizio. 2008. Relationship between serum parathyroid hormone, vitamin D sufficiency, age, and calcium intake. *Bone*. 42(2):267-270.
- Aguado, P.; del Campo, M.T.; Garcés, M.V.; González-Casaús, M.L.; Bernad, M.; Gijón-Baños, J.; Martín-Mola, E.; Torrijos, A. and Martínez, M.E. 2000. Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: their relationship with bone mineral density. *Osteoporosis International*. 11(9):739-744.
- Alharbi, Fatimah M. 2015. Update in vitamin D and multiple sclerosis. *Neurosciences*. 20(4):329-335.
- Allen, Lindsay H.; de Benoist, Bruno; Dary, Omar and Hurrell, Richard. 2006. Guidelines on food fortification with micronutrients. Geneva, Switzerland: World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United Nations. 341 p.
- Alzaman, Naweed S.; Dawson-Hughes, Bess; Nelson, Jason; D'Alessio, David and Pittas, Anastassios G. 2016. Vitamin D status of black and white Americans and changes in vitamin D metabolites after varied doses of vitamin D supplementation.

- The American Journal of Clinical Nutrition. 104(1):205-214.
- Anglin, Rebecca E.S.; Samaan, Zainab; Walter, Stephen D. and McDonald, Sarah D. 2013. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 202(2):100-107.
- Balvers, Michiel G.J.; Brouwer-Brolsma, Elske M.; Endenburg, Silvia; de Groot, Lisete C.P.G.M.; Kok, Frans J. and Gunnewiek, Jacqueline Klein. 2015. Recommended intakes of vitamin D to optimise health, associated circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations, and dosing regimens to treat deficiency: workshop report and overview of current literature. *Journal of Nutritional Science*. 4:e23. 8 p.
- Banville, C.; Vuilleumard, J.C. and Lacroix, C. 2000. Comparison of different methods for fortifying Cheddar cheese with vitamin D. *International Dairy Journal*. 10(5-6):375-382.
- Belzeaux, R.; Annweiler, C.; Bertrand, J.A.; Beauchet, O.; Pichet, S.; Jollant, F.; Turecki, G.; Richard-Devantoy, S. 2018. Association between hypovitaminosis D and cognitive inhibition impairment during major depression episode. *Journal of Affective Disorders*. 225:302-305.
- Berridge, Michael J. 2015. Vitamin D: a custodian of cell signalling stability in health and disease. *Biochemical Society Transactions*. 43(3):349-358.
- Bischoff-Ferrari, Heike A.; Dawson-Hughes, Bess; Baron, John A.; Burckhardt, Peter; Li, Ruifeng; Spiegelman, Donna; Specker, Bonnie; Orav, John E. *et al.* 2007. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 86(6):1780-1790.
- Bischoff-Ferrari, Heike A.; Dietrich, Thomas; Orav, E. John; Hu, Frank B.; Zhang, Yuqing; Karlson, Elisabeth W. and Dawson-Hughes, Bess. 2004. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 80(3):752-758.
- Bischoff-Ferrari, Heike A.; Willett, Walter C.; Orav, Endel J.; Lips, Paul; Meunier, Pierre J.; Lyons, Ronan A.; Flicker, Leon; Wark, John *et al.* 2012. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *The New England Journal of Medicine*. 367(1):40-49.
- Blank, Susan; Scaloni, Kelley S.; Sinks, Thomas H.; Lett, Susan and Falk, Henry. 1995. An outbreak of hypervitaminosis D associated with the overfortification of milk from a home-delivery dairy. *American Journal of Public Health*. 85(5):656-659.
- Bolland, Mark J.; Avenell, Alison; Baron, John A.; Grey, Andrew; MacLennan, Graeme S.; Gamble, Greg D. and Reid, Ian R. 2010. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*. 341:c3691. 9 p.
- Brouwer-Brolsma, Elske M.; Berendsen, Agnes A. M.; Vaes, Anouk M.M.; Dullemeijer, Carla; de Groot, Lisette C.P.G.M. and Feskens, Edith J.M. 2016. Collection and analysis of published scientific information as preparatory work for the setting of dietary reference values for vitamin D. *EFSA Supporting Publications*. 13(2):EN-766. 171 pp.
- Browning, Linda C. and Cowieson, Aaron J. 2014. Vitamin D fortification of eggs for human health. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 94(7):1389-1396.
- Calvo, Mona S. and Whiting, Susan J. 2013. Survey of current vitamin D food fortification practices in the United States and Canada. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 136:211-213.

- Cannell, John Jacob. 2008. Autism and vitamin D. *Medical Hypotheses*. 70(4):750-759.
- Cannell, John Jacob. 2017. Vitamin D and autism, what's new? *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 18(2):183-193.
- Chiang, Mathew; Natarajan, Radhika and Fan, Xiao. 2016. Vitamin D in schizophrenia: a clinical review. *Evidence Based Mental Health*. 19(1):6-9.
- Cutolo, Maurizio; Otsa, Kati; Uprus, Maria; Paolino, Sabrina and Seriola, Bruno. 2007. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews*. 7(1):59-64.
- Cui, Xiaoying; Gooch, Helen; Groves, Natalie J.; Sah, Pankaj; Burne, Thomas, H.; Eyles, Darryl W. and McGrath, John J. 2015. Vitamin D and the brain: Key questions for future research. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 148:305-309.
- Darwish, Hala; Haddad, Ribal; Osman, Sahar; Ghassan, Stephanie; Yamout, Bassem; Tamim, Hani and Khoury, Samia. 2017. Effect of vitamin D replacement on cognition in multiple sclerosis patients. *Scientific Reports*. 7:45926. 9 p.
- de Abreu, Diana Andrea Fernandes; Nivet, Emmanuel; Baril, Nathalie; Khrestchatsky, Michel; Roman, François and Féron, François. 2010. Developmental vitamin D deficiency alters learning in C57Bl/6J mice. *Behavioural Brain Research*. 208(2):603-608.
- de La Torre, Jack C. 2012. Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*. Vol 2012:Article ID 367519. 15 p.
- Delavari, Behdad; Saboury, Ali Akbar; Atri, Maliheh Sadat; Ghasemi, Atiyeh; Bigdeli, Bahareh; Khammari, Anahita; Maghami, Parvaneh; Moosavi-Movahedi, Ali A. *et al.* 2015. Alpha-lactalbumin: a new carrier for vitamin D₃ food enrichment. *Food Hydrocolloids*. 45:124-131.
- Dhanwal, Dinesh Kumar.; Kochupillai, Narayana; Gupta, Nandita; Cooper, Cyrus and Dennison, Elaine M. 2010. Hypovitaminosis D and bone mineral metabolism and bone density in hyperthyroidism. *Journal of Clinical Densitometry*. 13(4):462-466.
- Diogenes, Maria Eduarda L.; Bezerra, Flávia F.; Rezende, Elaine P.; Taveira, Marcia Fernanda; Pinhal, Isabel and Donangelo, Carmen M. 2013. Effect of calcium plus vitamin D supplementation during pregnancy in Brazilian adolescent mothers: a randomized, placebo-controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*. 98(1):82-91.
- Dong, Yanbin; Pollock, Norman; Stallmann-Jorgensen, Inger Susanne; Gutin, Bernard; Lan, Ling; Chen, Tai C.; Keeton, Daniel; Petty, Karen *et al.* 2010. Low 25-hydroxyvitamin D levels in adolescents: race, season, adiposity, physical activity, and fitness. *Pediatrics*. 125(6):1104-1111.
- Eyles, Darryl W.; Burne, Thomas J. and McGrath, John J. 2013. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 34(1):47-64.
- Farrington, Elizabeth and Moller, Mary. 2013. Relationship of vitamin D₃ deficiency to depression in older adults: a systematic review of the literature from 2008-2013. *The Journal for Nurse Practitioners*. 9(8):506-515.
- Gezen-Ak, Duygu; Yilmazer, Selma and Dursun, Erdinç. 2014. Why vitamin D in Alzheimer's disease? The hypothesis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 40(2):257-269.
- Gilaberte, Y; Aguilera, J; Carrascosa, J.M.; Figueroa, F.L.; Romaní De Gabriel, J. and Nagore, E. 2011. La vitamina D: evidencias y controversias. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 102(8):572-588.

- Goldacre, Michael; Hall, Nick and Yeates, David G.R. 2014. Hospitalisation for children with rickets in England: a historical perspective. *The Lancet*. 383(9917):597-598.
- Grant, William B. 2010. Relation between prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D level and incidence of breast, colorectal, and other cancers. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 101(2):130-136.
- Guyton, Kathryn Z.; Kensler, Thomas W and Posner, Gary H. 2001. Cancer chemoprevention using natural vitamin D and synthetic analogs. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 41:421-442.
- Hanson, A.L. and Metzger, L.E. 2010. Evaluation of increased vitamin D fortification in high-temperature, short-time-processed 2% milk, UHT-processed 2% fat chocolate milk, and low-fat strawberry yogurt. *Journal of Dairy Science*. 93(2):801-807.
- Harms, Lauren R.; Burne, Thomas H.J.; Eyles, Darryl W. and McGrath, John J. 2011. Vitamin D and the brain. *Clinical Endocrinology & Metabolism*. 25(4):657-669.
- Hasanvand, Elham; Fathi, Milad; Bassiri, Alireza; Javanmard, Majid and Abbaszadeh, Rouzbeh. 2015. Novel starch based nanocarrier for vitamin D fortification of milk: production and characterization. *Food and Bioproducts Processing*. 96:264-277.
- Hathcock, John N.; Shao, Andrew; Vieth, Reinhold and Heaney, Robert. 2007. Risk assessment for vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 85(1):6-18.
- Hedelin, Maria; Löf, Marie; Olsson, Marita; Lewander, Tommy, Nilsson, Björn; Hultman, Christina M. and Weiderpass, Elisabete. 2010. Dietary intake of fish, omega-3, omega-6 polyunsaturated fatty acids and vitamin D and the prevalence of psychotic-like symptoms in a cohort of 33 000 women from the general population. *BMC Psychiatry*. 10:38.
- Hilger, Jennifer; Friedel, Angelika; Herr, Raphael; Rausch, Tamara; Roos, Franz; Wahl, Denys A.; Pierroz, Dominique D.; Weber, Peter and Hoffmann, Kristina. 2014. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *British Journal of Nutrition*. 111(1): 23-45.
- Hoffmann, Michelle R.; Senior, Peter A. and Mager, Diana R. 2015. Vitamin D supplementation and health-related quality of life: a systematic review of the literature. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 115(3):406-418.
- Holick, Michael F. 2012. Evidence-based Debate on health benefits of vitamin D revisited. *Dermato-Endocrinology*. 4(2):183-190.
- Holick, Michael F. 2007. Vitamin D deficiency. *The New England Journal of Medicine* 357(3):266-281.
- Holick, Michael F. 2002. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 9(1):87-98.
- Holick, Michael F.; Binkley, Neil C.; Bischoff-Ferrari, Heike A.; Gordon, Catherine M.; Hanley, David A.; Heaney, Robert P; Murad, M. Hassan and Weaver, Connie M. 2011. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 96(7):1911-1930.
- IOM. 2011. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, D. C., USA: The National Academies Press.
- Jacobus, Claire H.; Holick, Michael F.; Shao, Qing; Chen, Tai C.; Holm, Ingrid A.; Kolodny, Jonathan M.; Fuleihan, Ghada El-Hajj and Seely, Ellen W. 1992.

- Hypervitaminosis D associated with drinking milk. *The New England Journal of Medicine*. 326:1173-1177.
- Jakobsen, Jette and Knuthsen, Pia. 2014. Stability of vitamin D in foodstuffs during cooking. *Food Chemistry*. 148:170-175.
- Jia, Feiyong; Wang, Bing; Shan, Ling; Xu, Zhida; Staal, Wouter G. and Du, Lin. 2015. Core symptoms of autism improved after vitamin D supplementation. *Pediatrics*. 135(1):e196-e198.
- Jones, Glenville and Prosser, David E., 2011. The activating enzymes of vitamin D metabolism (25-and 1 α -hydroxylases). In *Vitamin D*. Vol. I. (3rd. ed.). (pp. 23-42). London, UK: Academic Press.
- Kamen, Diane L.; Cooper, Glinda S.; Bouali, H.; Shaftman, Stephanie R.; Hollis, Bruce W. and Gilkeson, Gary S. 2006. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*. 5(2):114-117.
- Kaushik, Ravinder; Sachdeva, Bhawaha and Arora, Sumit. 2014. Vitamin D₂ stability in milk during processing, packaging and storage. *LWT - Food Science and Technology*. 56(2):421-426.
- Kaushik, Ravinder; Sachdeva, Bhawana; Arora, Sumit and Gupta, Chitra. 2015. Effect of fat content on sensory and physico-chemical properties of laboratory-pasteurised calcium- and vitamin D-fortified mixture of cow and buffalo milk. *International Journal of Dairy Technology*. 68(1):135-143.
- Kazmi, Syed Arif; Vieth, Reinhold and Rousseau, D erik. 2007. Vitamin D₃ fortification and quantification in processed dairy products. *International Dairy Journal* 17(7):753-759.
- Ke, Liang; Mason, Rebecca S.; Mpfu, Elias; Vingren, Jakob L.; Li, Yan; Graubard, Barry I. and Brock, Kaye. 2017. Hypertension and other cardiovascular risk factors are associated with vitamin D deficiency in an urban Chinese population: a short report. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 173:286-291.
- Kostoglou-Athanassiou, Ifigenia; Athanassiou, Panagiotis; Lyraki, Aikaterine; Raftakis, Ioannis and Antoniadis, Christodoulos. 2012. Vitamin D and rheumatoid arthritis. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 3(6):181-187.
- Krishnan, Aruna V. and Feldman, David. 2011. Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 51:311-336.
- Kr oger, H.; Penttil , I.M. and Alhava, E.M. 1993. Low serum vitamin D metabolites in women with rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 22(4):172-177.
- Kumar, Juhi; Muntner, Paul; Kaskel, Frederick J.; Hailpern, Susan M. and Melamed, Michal L. 2009. Prevalence and Associations of 25-Hydroxyvitamin D Deficiency in US Children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics*. 124(3):e362-e370.
- Landel, V erena; Annweiler, C edric; Millet, Pascal; Morello, Maria and F eron, Fran ois. 2016. Vitamin D, cognition and Alzheimer's disease: the therapeutic benefit is in the D-tails. *Journal of Alzheimer's Disease*. 53(2):419-444.
- Lee, John H.; O'Keefe, James H.; Bell, David; Hensrud, Donald D. and Holick, Michael F. 2008. Vitamin D deficiency. An important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *Journal of the American College of Cardiology*. 52(24):1949-1956.
- Leskauskaite, Daiva; Jasutiene, Ina; Malinauskyte, Ernesta; Kersiene, Milda and Matusev, Paulius. 2016. Fortification of dairy products with vitamin D₃. *International Journal of Dairy Technology*. 69(2):177-183.
- Lieben, Liesbet; Carmeliet, Geert and Masuyama, Ritsuko. 2011. Calcemic actions of vitamin

- D: effects on the intestine, kidney and bone. *Clinical Endocrinology & Metabolism*. 25(4):561-572.
- Linseisen, Jakob; Bechthold, Angela; Bischoff-Ferrari, Heike A.; Hintzpeter, Birte; Leschik-Bonnet, Eva; Reichrath, Jörg; Stehle, Peter; Volkert, Dorothee *et al.* 2011. Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten. Bonn, Deutschland: Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.
- Lips, Paul and van Schoor, Natasja M. 2011. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Clinical Endocrinology & Metabolism*. 25(4):585-591.
- Luong, Khanh and Nguyễn, Lan. 2012. Role of vitamin D in Parkinson's disease. *ISRN Neurology*. Vol 2012:Article ID 134289. 11 p.
- Malvy, Denis J.M.; Guinot, Christiane; Preziosi, Paul; Galan, Pilar; Chapuy, Marie Claire; Maamer, Mohamed; Arnaud, Solange; Meunier, Pierre J. *et al.* 2000. Relationship between vitamin D status and skin phototype in general adult population. *Photochemistry and Photobiology*. 71(4):466-469.
- Mattila, Pirjo; Ronkainen, Riitta; Lehtikoinen, Kaisa and Piironen, Vieno. 1999. Effect of household cooking on the vitamin D content in fish, eggs, and wild mushrooms. *Journal of Food Composition and Analysis*. 12(3):153-160.
- Mazahery, Hajar; Camargo, Carlos A.; Conlon, Cathryn; Beck, Kathryn L.; Kruger, Marlena C. and von Hurst, Pamela R. 2016. Vitamin D and autism spectrum disorder: a literature review. *Nutrients*. 8(4):236. 35 p.
- McAlindon, Timothy; LaValley, Michael; Schneider, Erica; Nuite, Melynn; Lee, Ji Yeon; Price, Lori Lyn; Lo, Grace and Dawson-Hughes, Bess. 2013. Effect of vitamin D supplementation on progression of knee pain and cartilage volume loss in patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 309(2):155-162.
- Mehta, Rajendra G.; Peng, Xinjian; Alimirah, Fatouma; Murillo, Genoveva and Mehta, Rajeshwari. 2013. Vitamin D and breast cancer: emerging concepts. *Cancer Letters*. 334(1):95-100.
- Murphy, Steven C. and Newcomer, Chris. 2001. Guideline for vitamin A and D fortification of fluid milk, DOC 53. Keyport, NJ, USA: The Dairy Practices Council.
- Murray, R.K.; Bender, D.A.; Botham, K.M.; Kennelly, P.J.; Rodwell, V.W. y Weil, P.A. 2013. Harper. *Bioquímica ilustrada*. (29na. ed.). México: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.
- Narchi, H; El Jamil, M. and Kulaylat, N. 2001. Symptomatic rickets in adolescence. *Archives of Disease in Childhood*. 84(6):501-503.
- Nikooyeh, Bahareh; Neyestani, Tirang R.; Zahedirad, Malineh; Mohammadi, Mehrdad; Hosseini, S. Hedayat; Abdollahi, Zahra; Salehi, Foroozan; Razaz, Jalaledin Mirzay *et al.* 2016. Vitamin D-fortified bread is as effective as supplement in improving vitamin D status: a randomized clinical trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 101(6):2511-2519.
- Nordic Council of Ministers. 2014. Nordic nutrition recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity. Denmark: Narayana Press.
- Outila, Terhi A.; Kärkkäinen, Merja U.M. and Lamberg-Allardt, Christel, J.E.. 2001. Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 74(2):206-210.
- Paucar, O.C.; Tulini, F.L.; Thomazini, M.; Balieiro, J.C.C.; Pallone, E.M.J.A. and Favaro-Trindade, C.S. 2016. Production

- by spray chilling and characterization of solid lipid microparticles loaded with vitamin D₃. *Food and Bioprocess Technology* 100(Part A):344-350.
- Peterson, Amie L. 2014. A review of vitamin D and Parkinson's disease. *Maturitas*. 78(1):40-44.
- Pettifor, John M. and Prentice, Ann. 2011. The role of vitamin D in paediatric bone health. *Clinical Endocrinology & Metabolism*. 25(4):573-584.
- Pittas, Anastassios G.; Chung, Mei; Trikalinos, Thomas; Mitri, Joanna; Brendel, Michael; Patel, Kamal; Lichtenstein, Alice H.; Lau, Joseph and Balk, Etahn M. 2010. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Annals of Internal Medicine*. 152(5):307-314.
- Pleasure, D.; Wyszynski, B.; Sumner, A.; Schotland, D.; Feldmann, B.; Nugent, N.; Hitz, K. and Goodman, D.B.P. 1979. Skeletal muscle calcium metabolism and contractile force in vitamin D-deficient chicks. *The Journal of Clinical Investigation*. 64(5):1157-1167.
- Pludowski, Pawel; Holick, Michael F.; Pilz, Stefan; Wagner, Carol L.; Hollis, Bruce W.; Grant, William B.; Shoenfeld, Yehuda; Lerchbaum, Elisabeth *et al.* 2013. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-a review of recent evidence. *Autoimmunity Reviews*. 12(10):976-989.
- Priemel, Matthias; von Domarus, Christoph; Klatte, Till Orla; Kessler, Steffen; Schlie, Julia; Meier, Simon; Proksch, Nils; Pastor, Frederic *et al.* 2010. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *Journal of Bone and Mineral Research*. 25(2):305-312.
- Rejnmark, Lars; Avenell, Alison; Masud, Tahir; Anderson, Frazer; Meyer, Haakon E.; Sanders, Kerrie M.; Salovaara, Kari; Cooper, Cyrus *et al.* 2012. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 97(8):2670-2681.
- Ritz, Eberhard; Boland, Ricardo and Kreuzer, Wilhelm. 1980. Effects of vitamin D and parathyroid hormone on muscle: potential role in uremic myopathy. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 33(7):1522-1529.
- Rizzoli, R.; Boonen, S.; Brandi, M.L.; Bruyère, O.; Cooper, C.; Kanis, J.A.; Kaufman, J.M.; Ringe, J.D. *et al.* 2013. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Current Medical Research and Opinion*. 29(4):305-313.
- Ross, A. Catherine; Manson, JoAnn E.; Abrams, Steven A.; Aloia, John F.; Brannon, Patsy M.; Clinton, Steven K.; Durazo-Arvizu, Ramon A.; Gallagher, J. Christopher *et al.* 2011. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 96(1):53-58.
- Rossini, Maurizio; Maddali-Bongi, Susanna; La Montagna, Giovanni; Minisola, Giovanni; Malavolta, Nazzarena; Bernini, Luigi; Cacace, Enrico; Sinigaglia, Luigi *et al.* 2010. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Research & Therapy*. 12:R216. 7 p.
- Roux, C.; Bischoff-Ferrari, H.A.; Papapoulos, S.E.; de Papp, A.E.; West, J.A. and Bouillon, R. 2008. New insights into the role of vitamin D and calcium in

- osteoporosis management: an expert roundtable discussion. *Current Medical Research and Opinion*. 24(5):1363-1370.
- Samefors, Maria; Östgren, Carl Johan; Mölsted, Sigvard; Lannering, Christina; Midlöv, Patrik and Tengblad, Anders. 2014. Vitamin D deficiency in elderly people in Swedish nursing homes is associated with increased mortality. *European Journal of Endocrinology*. 170(5):667-675.
- Sasano, Hironobu; Miki, Yasuhiro; Nagasaki, Shuji and Suzuki, Takashi. 2009. *In situ* estrogen production and its regulation in human breast carcinoma: from endocrinology to intracrinology. *Pathology International*. 59:777-789.
- Schleithoff, Stefanie S.; Zittermann, Armin; Tenderich, Gero; Berthold, Heiner K.; Stehle, Peter and Koerfer, R. 2006. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 83(4):754-759.
- Scragg, Robert; Slow, Sandy; Stewart, Alistair W.; Jennings, Lance C.; Chambers, Stephen T.; Priest, Patricia C.; Florkowski, Christopher M.; Camargo, Carlos A. and Murdoch, David R. 2014. Long-term high-dose vitamin D₃ supplementation and blood pressure in healthy adults. A randomized controlled trial. *Hypertension*. 64(4):725-730.
- Thacher, Tom D. and Clarke, Bart L. 2011. Vitamin D Insufficiency. *Mayo Clinic Proceedings*. 86(1):50-60.
- Tippetts, M.; Martini, S.; Brothersen, C. and McMahon, D.J. 2012. Fortification of cheese with vitamin D₃ using dairy protein emulsions as delivery systems. *Journal of Dairy Science*. 95(9):4768-4774.
- Tylavsky, Frances A.; Cheng, Sulin; Lyytikäinen, Arja; Viljakainen, Heli and Lamberg-Allardt, Christel. 2006. Strategies to improve vitamin D status in Northern European children: exploring the merits of vitamin D fortification and Supplementation. *The Journal of Nutrition*. 136(4):1130-1134.
- Unger, Marianna D.; Cuppari, Lilian; Titan, Silvia M.; Magalhães, Maria Cláudia T.; Sasaki, Ana L.; dos Reis, Luciene M.; Jorgetti, Vand and Moysés, Rosa Maria Affonso. 2010. Vitamin D status in a sunny country: where has the sun gone? *Clinical Nutrition*. 29(6):784-788.
- van Schoor, Natasja M. and Lips, Paul. 2011. Worldwide vitamin D status. *Clinical Endocrinology & Metabolism*. 25(4):671-680.
- Wagner, Dennis; Rousseau, Dérick; Sidhom, Gloria; Pouliot, Michel; Audet, Pierre and Vieth, Reinhold. 2008. Vitamin D₃ fortification, quantification, and long-term stability in Cheddar and low-fat cheeses. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 56(17):7964-7969.
- Wolpowitz, D. and Gilchrest, B.A. 2006. The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it? *Journal of the American Academy of Dermatology*. 54(2):301-317.
- Wu, Chunhua; Qiu, Shanhu; Zhu, Xiangyun and Li, Ling. 2017. Vitamin D supplementation and glycemic control in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism - Clinical and Experimental*. 73:67-76.
- Yang, Chen-Yen; Leung, Patrick S.C.; Adamopoulos, Iannis E. and Gershwin, M. Eric. 2013. The implication of vitamin D and autoimmunity: a comprehensive review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 45(2):217-226.
- Yang, Yan; Zhang, Xuejun; Bao, Mingjing; Liu, Limei; Xian, Yang; Wu, Jichuan and Li, Pengqiu. 2016. Effect of serum 25-hydroxyvitamin D₃ on insulin resistance and β -cell function in newly diagnosed type 2 diabetes patients. *Journal of Diabetes Investigation*. 7(2):226-232.

- Yeh, Eileen B.; Barbano, David M. and Drake, MaryAnne. 2017. Vitamin fortification of fluid milk. *Journal of Food Science*. 82(4):856-864.
- Zhu, Jinge and DeLuca, Hector F. 2012. Vitamin D 25-hydroxylase - four decades of searching, are we there yet? *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 523(1):30-36.
- Zittermann, Armin. 2003. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *British Journal of Nutrition*. 89(5):552-572.
- Zittermann, Armin; Schleithoff, Stephanie Schulze; Tenderich, Gero; Berthold, Heiner K.; Körfer, Reiner and Stehle, Peter. 2003. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *Journal of the American College of Cardiology*. 41(1):105-112.