

REVISIÓN

Hypovitaminosis D: afectaciones no clásicas.

Hypovitaminosis D: non-classical effects.

Costanzo, Pablo; Salerni, Helena.

Centro Médico CICEMO. Buenos Aires, Argentina

Resumen

El déficit de vitamina D es una situación prevalente a nivel mundial y afecta a personas de cualquier edad. El rol más importante de la vitamina D es la regulación de la absorción intestinal de calcio y el metabolismo de calcio y fósforo para mantener la homeostasis ósea y muscular.

Las enfermedades clásicamente asociadas al déficit de esta hormona son el raquitismo en los niños. En los adultos, el espectro varía desde osteomalacia hasta hiperparatiroidismo secundario, con pérdida de masa ósea, aumento del riesgo de caídas e incremento del riesgo de fractura según el grado de deficiencia.

Además de estas acciones clásicas, la vitamina D: regula el crecimiento y la diferenciación de células musculares lisas de los vasos sanguíneos, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, favorece la liberación de insulina, regula el crecimiento y estimula la diferenciación de monocitos-macrófagos, células presentadoras de antígenos, células dendríticas y linfocitos.

En los últimos años, numerosos autores han vinculado a la hipovitaminosis D con enfermedades autoinmunes, diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, cáncer, etc.

Estas afecciones no asociadas clásicamente al déficit de vitamina D serán el objeto de esta revisión.

Abstract

Vitamin D deficiency is prevalent worldwide and affects people of all ages. Calcium intestinal absorption regulation along with calcium, phosphorous and bone homeostasis are most important vitamin D roles. Raquitism is commonly associated with vitamin D deficiency in children.

Vitamin D deficiency related diseases varies from osteomalacia to hyperparathyroidism (with bone loss and increased risks of falls and fractures) in adults.

Besides this well known actions, vitamin D regulates the growth and differentiation of smooth muscle cells, regulates the renin-angiotensin-aldosterone system, promotes the release of insulin, regulates cell growth and stimulates the differentiation of monocytes-macrophages, antigen presenting cells, dendritic cells and lymphocytes.

In recent years, many authors have linked to hypovitaminosis D with autoimmune diseases, Type2 diabetes mellitus, cardiovascular disease and cancer among others diseases.

These not traditionally vitamin D deficiency associated conditions are going to be subjects for this review.

Dirección Postal: CICEMO, Eduardo Acevedo 42 1º D, 1405, CABA. Tel.: 4903-1512 / 4902-1966.

Correspondencia a: tenetir@yahoo.com.ar

Palabras clave: Vitamina D; hipovitaminosis D; osteomalacia; hiperparatiroidismo.

Key Words: Vitamin D; Hypovitaminosis D; Osteomalacia; Hyperparathyroidism.

Introducción

La hipovitaminosis D es una situación prevalente a nivel mundial y afecta a personas de cualquier edad. El mejor parámetro para establecer el estatus de esta hormona es la medición de 25(OH) vitamina D (25(OH)D).

Si bien existen diferentes clasificaciones para definir el estatus de vitamina D, una de las más aceptadas es la de McKenna y Freaney¹ (Tabla I):

Estatus de vitamina D	25(OH)D (ng/mL)	Definición
Niveles deseables	>40	
Hipovitaminosis D	>20	Nivel de vitamina D por debajo de un umbral que predispone a la aparición de anormalidades (hiperparatiroidismo secundario, aumento de marcadores de resorción ósea)
Insuficiencia	>10	Nivel de vitamina D por debajo del cual las anormalidades son inevitables.
Deficiencia	>10	Nivel de vitamina D por debajo del cual existen anormalidades evidentes.

Tabla I. Clasificación del estatus de vitamina D.

En la Argentina, la hipovitaminosis D también es prevalente, sobre todo en edades avanzadas y en los meses de invierno. En la Tabla II se presentan los resultados de los trabajos de investigación en población adulta desarrollados en nuestro medio.

	Población	Edad (años)	n	25(OH)D (ng/mL)	
				Invierno	Verano
Ladizesky M y col. ²	Adultos normales 18 mujeres y 12 varones)	24 a 52	30 12	20,7 ± 1,9 18,7 ± 1,7	23,5 ± 1,9
Oliveri M y col. ³	Mujeres (posparto)	26,4 ± 5,4	21	14,4 ± 8,7	
Plantalech L y col. ⁴	Ancianos institucionalizados	81,9 ± 8,1	67		14,4 ± 1,7
Fradinger E y col. ⁵	Mujeres posmenopáusicas	60,9 ± 8,0	198	20,0 ± 7,0	
Fassi J y col. ⁶	Adultos normales Ancianos	29,8 ± 6,0 71,9 ± 3,8	76 83	17,1 ± 8,1 17,3 ± 7,5	32,5 ± 15,8 28,6 ± 10,0
Oliveri B y col. ⁷	Ancianos	72,0 ± 5,5	193	17,9 ± 8,2	
Costanzo P y col. ⁸	Mujeres adultas Hombres adultos	28,7 ± 2,6 28,4 ± 2,2	42 40	22,1 ± 8,9 20,5 ± 11,3	40,8 ± 15,7 33,5 ± 7,6

Tabla II. Niveles de vitamina D en población adulta de Buenos Aires.

Las enfermedades clásicamente asociadas al déficit de esta hormona son el raquitismo en los niños, y en los adultos, el espectro varía desde osteomalacia hasta hiperparatiroidismo secundario, con pérdida de masa ósea, aumento del riesgo de caídas e incremento del riesgo de fractura según el grado de deficiencia.

En los últimos años, numerosos autores han vinculado a la hipovitaminosis D con enfermedades autoinmunes, diabetes mellitus tipo 2 (DBT2), enfermedades cardiovasculares, neoplasias, etc. Estas afecciones no asociadas clásicamente al déficit de vitamina D serán el objeto de esta revisión.

Síntesis, transporte, metabolismo y mecanismo de acción de la vitamina D

Las dos formas principales de vitamina D son:

- La vitamina D₃ o colecalciferol, que constituye el 98% del total de vitamina D del organismo⁹ proveniente de la síntesis cutánea y, en menor medida, de la dieta.
- La vitamina D₂ o ergocalciferol, que se encuentra en ciertos alimentos.

La diferencia entre ambas radica en la cadena lateral de la molécula.

La vitamina D₃ se sintetiza en la piel expuesta a radiación ultravioleta (RUV) (longitud de onda entre 290-315 nm). Es un proceso de dos pasos: la RUV solar fotoisomeriza el 7-dihidrocolesterol a previtamina D₃ (paso no enzimático) a nivel de la membrana plasmática de los queratinocitos; luego ésta se isomeriza a vitamina D₃ en un proceso dependiente de la temperatura de la piel, que tarda varias horas. La producción cutánea está estrictamente regulada, de modo que cuando el nivel de vitamina D₃ formado es suficiente, la previtamina D₃ puede ser fotoisomerizada a formas inertes (lumisterol o taquisterol) o puede volver a transformarse en 7-dihidrocolesterol y la vitamina D₃ sintetizada puede degradarse a formas inactivas (suprasterol I y II)¹⁰.

Los factores que influyen en la síntesis cutánea

pueden ser medioambientales o externos y personales o intrínsecos¹¹.

La incorporación a partir de la dieta es limitada, ya que existen pocos alimentos naturalmente ricos en vitamina D: salmón, caballa, sardinas, aceite de hígado de bacalao y yemas de huevo. En nuestro medio, la ingesta de pescado es limitada.

Algunos alimentos como leche, yogur, margarina y jugos se encuentran fortificados con vitamina D¹².

Una vez sintetizada en la piel o incorporada a través de la ingesta, la vitamina D₃ es hidroxilada a nivel hepático a 25(OH)D por la enzima 25 α -hidroxilasa y luego en el riñón, a 1,25(OH)₂D por la enzima 1 α -hidroxilasa. Este último es el metabolito activo¹³.

Cuando la síntesis de 1,25(OH)₂D es suficiente, la 25(OH)D se transforma a nivel renal en el metabolito inactivo 24,25(OH)₂D. La 1 α -hidroxilación renal está rigurosamente regulada: estimulada por PTH, hipocalcemia e hipofosfatemia e inhibida por la 1,25(OH)₂D¹⁴.

Se ha demostrado que, además del riñón, otros tejidos, como piel (queratinocitos), folículo piloso, ganglio linfático (macrófagos), colon, mama, médula adrenal, páncreas, cerebro y placenta, expresan la enzima mitocondrial 1 α -hidroxilasa y producen 1,25(OH)₂D, la que actúa en forma autocrina o paracrina en estos niveles¹⁵.

Los diferentes metabolitos de vitamina D: 25(OH)D, 1,25(OH)₂D y 24,25(OH)₂D circulan formando un complejo con la proteína de unión (DBP) que tiene alta homología con la albúmina. Tanto la 25(OH)D como la DBP filtran por glomérulo y se reabsorben en el túbulo proximal por receptores megalina¹⁶. Estos receptores median la captación e internalización del complejo 25(OH)₂D-DBP dentro de las células del túbulo y su posterior hidrólisis a 1,25(OH)₂D¹⁷.

La flexibilidad conformacional de la molécula de vitamina D es única entre las hormonas esteroideas y le da la posibilidad de actuar a través de receptores nucleares (efecto genómico) o a través de receptores de membrana (efecto no genómico), según la disposición espacial que adopte: 6-s-trans o 6-s-cis, respectivamente¹⁸.

El complejo 1,25(OH)₂D-DBP se une a recep-

tores megalina ubicados en la membrana plasmática y es internalizado al citoplasma. Una vez dentro de la célula, la vitamina D se disocia de la DBP y se difunde al núcleo, donde se une a su receptor (RVD) que pertenece a la superfamilia de receptores nucleares. Este receptor posee alta afinidad por la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ y luego de la unión con $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ se activa y se heterodimeriza con el receptor de ácido retinoico, lo que le confiere la capacidad de acoplarse a diferentes regiones del ADN para regular la transcripción génica (efecto genómico, que tarda de horas a días)^{13,19}.

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ también puede unirse al RVD en sitios de la membrana plasmática enriquecidos en cavéolas, desencadenando una respuesta rápida de minutos a horas (efecto no genómico)²⁰. La unión de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ al RVD en la membrana promueve la síntesis de segundos mensajeros: inositol trifosfato y diacilglicerol con posterior activación de la proteincinasa C²¹, AMPc con activación de la proteincinasa A2 y activación de la vía de las MAP-cinasas^{23,24}.

El rol más importante de la vitamina D es la regulación de la absorción intestinal de calcio y el metabolismo de calcio y fósforo para mantener la homeostasis ósea y muscular (acciones endocrinas)²⁵⁻²⁷. Además, juega un papel importante en la proliferación y diferenciación celular (acciones autocrinas y paracrinas)²⁸.

Entre los efectos no genómicos, se destacan la captación intestinal de calcio (transcaltaquia)¹⁸, secreción pancreática de insulina²⁹, modulación de la actividad de los condrocitos en la placa de crecimiento³⁰, crecimiento y diferenciación de células musculares lisas de los vasos sanguíneos²¹, crecimiento y diferenciación de los queratinocitos³¹ y la apertura de canales de calcio y cloro voltaje dependientes en el osteoblasto³².

Hipovitaminosis D: Afectaciones no clásicas

1. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

A nivel vascular, la vitamina D por vía genómica regula la síntesis de factor de crecimiento vascular endotelial, metaloproteína tipo 9, miosina y proteínas estructurales, como elastina y colágeno

no tipo I^{33,34}. Por la vía no genómica, regula el crecimiento y la diferenciación de células musculares lisas de los vasos sanguíneos²⁴.

Estudios epidemiológicos demuestran mayor prevalencia y mortalidad por hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular isquémica en poblaciones que habitan a mayor latitud, lo que ha llevado a la hipótesis de que la deficiencia de vitamina D podría ser uno de los factores involucrados³⁵⁻³⁷.

A. Enfermedad cardiovascular isquémica

La aterosclerosis puede ser interpretada como una enfermedad inflamatoria crónica donde ciertas citocinas juegan un importante rol patogénico: el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la interleucina 6 (IL-6)^{38,39}. Se ha demostrado que la vitamina D puede suprimir la síntesis de estas citocinas "in vitro" y que los niveles de TNF- α correlacionan inversamente con los de $25(\text{OH})\text{D}$ "in vivo"^{40,41}.

Además, se ha comprobado que la vitamina D puede aumentar la producción de interleucina 10 (IL-10), citocina antiinflamatoria⁴². Estudios experimentales demuestran que la deficiencia de esta citocina se asocia a aterosclerosis severa⁴³.

La proteína C reactiva (PCR) es uno de los marcadores de inflamación asociados con enfermedad cardiovascular. En un estudio que evaluó pacientes críticamente enfermos, se observó que aquellos que tenían valores más bajos de vitamina D presentaban valores de PCR, IL-6 y TNF- α 40, 400 y 5 veces más altos, respectivamente, comparados con los que no presentaban hipovitaminosis. Luego del tratamiento con vitamina D 500 UI/día, se observó un descenso del 25% en los niveles de PCR, mientras que no hubo cambios en los pacientes que no recibieron vitamina D⁴⁴.

El hiperparatiroidismo secundario que acompaña la deficiencia de vitamina D puede incrementar el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular. Se ha demostrado que el aumento de PTH se asocia a una síntesis mayor de IL-6⁴⁵.

Targher G. y col. compararon los niveles de vitamina D en 390 pacientes adultos con DBT2

con un grupo control de 390 pacientes no diabéticos y relacionaron los valores de vitamina D con el espesor medio-intimal de la arteria carótida (marcador preclínico de aterosclerosis). Observaron una mayor prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con DBT2 versus controles (34,0% y 16,4%, respectivamente). En los pacientes con hipovitaminosis D se encontró un mayor espesor medio-intimal y una mayor prevalencia de placas ateroscleróticas a nivel carotídeo (definida como engrosamiento focal >1,2 mm en la arteria carótida común) respecto del grupo sin hipovitaminosis (74,6% y 38,9%, respectivamente). También hallaron mayores niveles de PCR y fibrinógeno en los pacientes con hipovitaminosis D⁴⁶.

Cigolini M. y col. evaluaron la presencia de eventos cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y enfermedad vascular periférica) en pacientes con DBT2 y su relación con el estatus de vitamina D. Encontraron niveles de 25(OH)D significativamente más bajos en aquellos pacientes que sufrieron algún evento vascular⁴⁷. Fahrleitner A y col. también observaron valores más bajos de vitamina D en 161 pacientes con enfermedad arterial periférica versus el grupo control⁴⁸.

En estudios epidemiológicos se observó una relación inversa entre los niveles de 25(OH)D y la aparición de infarto agudo de miocardio⁴⁹, además de una morbilidad cardiovascular mayor en la temporada de invierno, asociada a concentraciones más bajas de 25(OH)D¹⁴.

Por el contrario, otros autores no han hallado relación entre los niveles de vitamina D y la aparición de enfermedad cardiovascular isquémica: en un estudio prospectivo realizado en 34.486 mujeres posmenopáusicas (55-69 años) con un seguimiento de ocho años, se observó que aquellas que consumían alimentos fortificados con vitamina D tenían la misma probabilidad de sufrir un evento cardiovascular que las que no lo hacían. Sin embargo, en este estudio no se realizaron mediciones séricas de 25(OH)D para comprobar si las pacientes que consumían alimentos fortificados presentaban valores deseables⁵⁰.

B. Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

Los 54 pacientes con ICC presentaron niveles de 25(OH)D y 1,25(OH)₂D estadísticamente más bajos que el grupo control en un estudio. Además se halló una correlación negativa entre 25(OH)D y 1,25(OH)₂D con el péptido atrial natriurético. Los autores sugieren que la deficiencia de vitamina D podría ser uno de los factores que intervienen en la patogénesis de esta enfermedad⁵¹.

El mismo grupo realizó un estudio prospectivo con tratamiento con vitamina D durante nueve meses en pacientes con ICC y evaluó el nivel de citocinas y la mortalidad luego de finalizado. Se administraron 500 mg de calcio en forma de suplemento para asegurar una ingesta diaria de 1000-1200 mg y los pacientes fueron aleatorizados para recibir 2000 UI/día de colecalciferol (n=42) o placebo (n=51). En ambos grupos, los niveles de 25(OH)D basales eran inferiores a 15 ng/mL. En el grupo que recibió vitamina D se observó un aumento significativo de IL-10 (citocina antiinflamatoria) y descenso de PTH. Los niveles de TNF- α aumentaron el 12% sólo en el grupo que recibió placebo de vitamina D⁵². No se observaron diferencias en los niveles de péptido atrial natriurético. Los autores concluyen que el tratamiento con vitamina D indujo un incremento de citocinas antiinflamatorias (IL-10) y evitó el aumento de TNF- α , lo que sugiere un efecto antiinflamatorio y cardioprotector.

Al igual que en la enfermedad cardíaca isquémica, en enfermos con ICC se observa un aumento de los niveles de TNF- α e IL-6, citocinas inflamatorias, suprimibles por vitamina D^{53,54}.

Estudios experimentales con ratones KO para el RVD demuestran una sobreestimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que determina aumento de la presión arterial y de las concentraciones del péptido atrial natriurético e hipertrofia cardíaca⁵⁵.

C. Hipertensión arterial

El nexo entre los valores de presión arterial y vitamina D parece estar vinculado al efecto que tiene esta última sobre la producción de renina. El

sistema renina-angiotensina-aldosterona juega un papel fundamental en la regulación de la presión arterial y del balance hidroelectrolítico. La activación de esta cascada determina una mayor retención de sodio y agua, con aumento del volumen sanguíneo y de la presión arterial. En estudios experimentales, los ratones KO para RVD o ratones KO para la enzima 1α -hidroxilasa presentan una mayor expresión de renina, incremento de la presión arterial e hipertrofia cardíaca, lo que sugiere que la vitamina D es un regulador negativo del sistema renina-angiotensina-aldosterona^{55,56}.

Diversos estudios clínicos han demostrado una correlación inversa entre $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ y presión arterial en hombres normotensos y en pacientes con hipertensión esencial⁵⁷⁻⁵⁹.

Estudios poblacionales concluyen que existe una relación inversa entre el tiempo de exposición a la radiación ultravioleta y los valores de la presión arterial³⁵⁻³⁷.

Krause R. y col. realizaron un estudio en el que 18 pacientes hipertensos fueron aleatorizados para recibir RUV-A (que no produce síntesis de vitamina D) o RUV-B (que determina la síntesis cutánea de vitamina D). En el grupo que recibió RUV-B observaron un descenso significativo de 6 mmHg tanto en presión sistólica como diastólica, mientras que en el grupo que recibió RUV-A no hubo variación alguna³⁷.

Pfeifer M. y col. evaluaron el efecto del tratamiento con calcio y vitamina D sobre los valores de presión arterial en 145 mujeres mayores de 70 años. Las pacientes fueron aleatorizadas para recibir 1200 mg de carbonato de calcio o 1200 mg de carbonato de calcio + 800 UI de vitamina D₃ por día durante 8 semanas. En ambos grupos se observó un descenso significativo de la presión arterial sistólica y diastólica; el grupo que recibió calcio + vitamina D presentó un descenso significativamente mayor en los valores de presión sistólica en comparación con las pacientes que solo recibieron calcio (9,1% y 4,05%, respectivamente); no se observaron diferencias en la presión diastólica (8,5% y 8,35%, respectivamente). El gasto cardíaco sólo disminuyó en el grupo que recibió vitamina D⁶⁰.

Bodnar L. y col. compararon a 49 mujeres primigestas que sufrieron preeclampsia con 219

embarazadas sin preeclampsia como grupo control. En el primer grupo, los valores de $25(\text{OH})\text{D}$ fueron el 15% más bajos y la prevalencia de hipovitaminosis D fue mayor durante las primeras semanas de embarazo. Aquellas mujeres que tuvieron valores de $25(\text{OH})\text{D}$ inferiores a 14 ng/mL en etapas tempranas del embarazo presentaron un riesgo 5 veces mayor de padecer preeclampsia, independientemente de la edad y del índice de masa corporal (IMC). Los autores sugieren que la hipovitaminosis D en este período es un factor de riesgo independiente⁶¹. Existe una variación estacional en el riesgo de padecer preeclampsia, menor en verano, lo que podría estar vinculado a los niveles mayores de vitamina D⁶².

En resumen, los niveles adecuados de vitamina D:

- Se asocian con valores más elevados de IL-10 (citocina antiinflamatoria) y TNF- α , y más bajos de IL-6 y PCR (marcadores de inflamación)^{41-44,46}.
- Ejercen un efecto antiproliferativo sobre las células del músculo liso vascular y evitan la hipertrofia y proliferación de las células miocárdicas⁵¹.

Mejoran la secreción de insulina y la insulino-resistencia, que es un factor conocido de daño endotelial^{63,64}.

Actúan como regulador endocrino negativo del sistema renina-angiotensina-aldosterona^{37,55,56}.

2. DIABETES MELLITUS TIPO 2

La vitamina D favorece, por vía no genómica, la liberación de insulina desde las células β pancreáticas. Este efecto fue demostrado en estudios experimentales donde el agregado de un análogo de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, produjo exocitosis de gránulos de insulina desde la célula β pancreática, a través del aumento de la concentración de calcio intracelular (apertura de canales de calcio no dependientes de voltaje). Este efecto sólo se observó ante el estímulo con glucosa, pero no en condiciones basales²⁹.

Los agentes que estimulan la liberación de insulina son clasificados en dos categorías: agentes

despolarizantes (glucosa, sulfonilureas y K⁺ en altas concentraciones) y agentes potenciadores que actúan aumentando la liberación de insulina una vez que se inició la despolarización de la membrana. La vitamina D actuaría como un agente potenciador.

Un estudio realizado en ratas demuestra que tanto la cantidad de insulina almacenada en los islotes pancreáticos como la síntesis de novo es menor en la hipovitaminosis D. El estímulo con 1,25(OH)₂D produjo un incremento en los niveles de proinsulina e insulina; al igual que la exocitosis de insulina, este efecto sólo se produjo ante la carga de glucosa^{65,66}.

Por lo tanto, la vitamina D podría estimular las dos fases de liberación de insulina: la primera, a través de la exocitosis de la insulina preformada, y la segunda, a través de la biosíntesis de esta última.

Chiu K. y col. evaluaron la secreción de insulina en humanos con diferentes niveles de 25(OH)D. Incluyeron 73 mujeres y 56 hombres de 26 ± 6 años, normotensos, con glucemia en ayunas <110 mg/dL y test de tolerancia oral a la glucosa normal. Analizaron insulinosensibilidad y función de célula β a través del clamp hiperglucémico. Los niveles de 25(OH)D correlacionaron negativamente con el IMC, el colesterol total, el colesterol LDL y la glucemia basal, 60, 90 y 120 min. luego del test de sobrecarga, y positivamente con la insulinosensibilidad, independientemente del sexo, raza, edad, IMC y presión arterial. Tanto la primera como la segunda fase de secreción de insulina correlacionaron negativamente con la 25(OH)D. Los autores concluyen que la vitamina D tiene una relación positiva con la insulinosensibilidad y que el descenso de esta hormona puede afectar el funcionamiento de la célula β⁶⁷.

La vitamina D también actúa en el adipocito, donde estimula la lipogénesis y disminuye la lipólisis por el aumento del calcio intracelular. Por lo tanto, la 1,25(OH)₂D produce un efecto antilipolítico⁶⁸.

Por otra parte, la relación entre la vitamina D, la DBT2 y la enfermedad cardiovascular depende no sólo de los niveles de la hormona, sino también del subtipo de su receptor. Los pacientes con

DBT2 tienen mayor prevalencia del subtipo de RVD BB, menos activo (que se asocia con menor absorción intestinal de calcio, pérdida rápida de masa ósea, menor densidad mineral ósea y niveles más altos de PTH)⁶⁹.

Los estudios poblacionales muestran mayor prevalencia de hipovitaminosis D y niveles más bajos de 25(OH)D en los pacientes diabéticos, comparados con controles^{47,70,71}.

Los pacientes con DBT2 e hipovitaminosis D presentan peor control glucémico (niveles mayores de HbA1C) que los pacientes diabéticos con vitamina D normal⁴⁷.

Otros estudios encuentran una correlación inversa entre 25(OH)D y:

- Riesgo de desarrollar DBT2⁷².
- Niveles de glucemia plasmática en ayunas⁷³.
- Glucemia medida a la hora y área bajo la curva de glucemia, luego de efectuar el test de tolerancia oral a la glucosa⁷⁴.

Borissova A. y col. analizaron el efecto del tratamiento con vitamina D sobre la secreción de insulina en 10 mujeres con DBT2 y 17 mujeres sin DBT2 como grupo control. Realizaron un test de tolerancia a la glucosa intravenosa (0,5 g/kg infundidos en 2 minutos) con medición de insulina basal, 1, 3, 10, 30 y 60 minutos posinfusión. Evaluaron la 1ª fase de secreción de insulina según los valores del minuto 1 y 3, y la 2ª fase de secreción según los valores a los 30 y 60 minutos. El test fue realizado en condiciones basales y luego del tratamiento durante un mes con 1332 UI/día de colecalciferol (vitamina D3). Luego del tratamiento, los valores de la 1ª fase de secreción aumentaron el 34% y los de la segunda, el 20,4%. Se observó una diferencia significativa versus el grupo control sólo en la 1ª fase de secreción. HOMA descendió 21,4% luego del tratamiento⁷⁵.

Pittas A. y col. realizaron un estudio de seguimiento durante 20 años en 83.779 mujeres y concluyeron que una dieta con más de 1200 mg de calcio y más de 800 UI de vitamina D versus el consumo de menos de 600 mg de calcio y menos de 400 UI de vitamina D diarios se asocia a una reducción del 33% de riesgo de desarrollar DBT2 (RR 0,67)⁷⁶.

3. ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Ejemplos de enfermedades autoinmunes prevalentes son la diabetes mellitus tipo 1 (DBT1), esclerosis múltiple (EM), lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoidea (AR) y enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Si bien, para cada una de estas enfermedades existe un componente genético, también hay factores ambientales que contribuyen a su desarrollo⁷⁷.

La producción local de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ estimula la diferenciación de monocitos-macrófagos, células presentadoras de antígenos, células dendríticas y linfocitos, por lo que se le atribuye una acción en el control de infecciones, enfermedades autoinmunes y tolerancia a los trasplantes⁷⁸.

Existe relación entre los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ y/o las variantes del RVD y la respuesta inmune innata y adaptativa a las infecciones. La aparición de infecciones recurrentes se asocia a deficiencia de vitamina D⁷⁹.

El mecanismo por el cual la vitamina D estimula la diferenciación y actividad de monocitos y macrófagos podría explicarse a través de la inducción de p21 y C/EBP β . El p21 es un inhibidor dependiente de ciclina-cinasa que produce inhibición del crecimiento en células tumorales y estimula la diferenciación de monocitos a macrófagos. El C/EBP β es un factor de transcripción crítico para la actividad antibacteriana, antiviral y antitumoral macrofágica y, además, inhibe la síntesis de interleucina 12, que, a su vez, potencia la respuesta inmune de los linfocitos T-helper 1 (Th1) inflamatorios^{80,81}. "In vivo", la administración de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ inhibe la proliferación y disminuye la producción de citocinas inflamatorias IL-2, IFN- γ y TNF- α por células Th1^{77,82}. Por otra parte, aumenta la producción de TGF- β 1, que inhibe la diferenciación de células Th0 a Th1^{77,83}.

En contraposición a su efecto estimulador sobre el sistema monocito-macrofágico, la vitamina D es un agente inmunosupresor linfocitario. A este nivel produce una reducción en los niveles de IL-2⁸⁴, promueve el desarrollo de linfocitos T-helper 2 supresores (Th2)⁸⁵ y mantiene las células dendríticas (presentadoras de antígenos) en estado de inmadurez, lo que permite inmunotolerancia⁸⁶. La combinación

de estos efectos favorece la proliferación de linfocitos T supresores y la liberación de citocinas por parte de éstos^{77,82} (Figura 1).

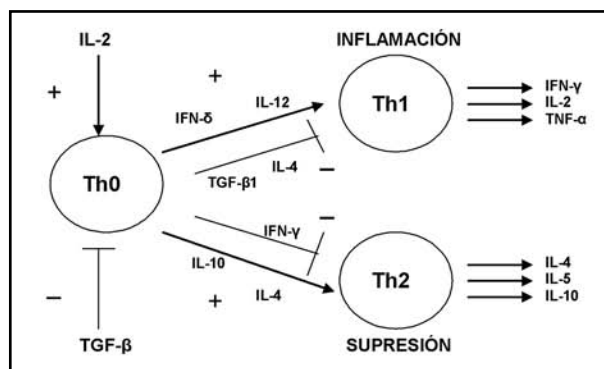


Fig. 1. Citocinas que regulan la diferenciación de células Th. La vitamina D disminuye la producción de Th1 a través de la síntesis menor de IL-12 y aumento de TGF β 1. Además disminuye la producción de IFN- γ , IL-2 y TNF- α por Th1. En conjunto se induce una menor respuesta inmune inflamatoria. Por otra parte, estimula la producción y liberación de citocinas de linfocitos Th2 supresores, lo que favorece la tolerancia inmunológica⁷⁷.

Diabetes mellitus tipo 1

Varios mecanismos llevan a la destrucción inmunológica de las células β ⁸⁷:

- Estimulo de linfocitos citotóxicos CD8+ y macrófagos⁸⁸, que están regulados por la producción de IL-12 por linfocitos Th1⁸⁹.
- Activación de células Th1 por autoantígenos de la célula β , y eliminación defectuosa de clones de células T autorreactivos (mecanismos ineficientes de tolerancia inmunológica o alteración de los supresores).

La vitamina D produce, por un lado, una síntesis menor de IL-12 y activación de células Th1, y por el otro, estimula la proliferación de linfocitos T supresores. Por estas acciones se ha postulado y demostrado experimentalmente que la deficiencia de vitamina D podría asociarse al desarrollo de DBT1 y a otras enfermedades autoinmunes⁸⁷.

La deficiencia de vitamina D se asociaría a un incremento en la incidencia de DBT1^{90,91}. A su vez, el tratamiento con $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ y análogos es útil en la prevención del desarrollo de DBT1 en ratones NOD (modelo animal de la diabetes autoinmune del humano)⁹²⁻⁹⁴.

Hypponen E. y col. realizaron un seguimiento por 31 años a 10.366 niños nacidos en Finlandia y evaluaron la relación entre el riesgo de desarrollar DBT1 y el consumo de vitamina D durante el primer año de vida. Los niños que recibieron la dosis recomendada de vitamina D (2000 UI/día) presentaron un RR de 0,22 comparados con los que no la recibieron (reducción del 80% de riesgo). Los niños que padecieron raquitismo presentaron un RR de 3,0⁹⁵.

Un estudio noruego que comparó 545 casos de DBT1 versus 1668 controles concluye que el consumo de aceite de hígado de bacalao durante el primer año de vida, pero no durante la gestación, se asocia a un menor riesgo de desarrollar DBT1⁹⁶.

En humanos, el tratamiento con suplementos de vitamina D a edades tempranas para la prevención del raquitismo se asocia a menor incidencia de DBT1⁹⁷.

Estudios epidemiológicos demostraron que existe mayor incidencia de DBT1 en los países del norte de Europa. Un estudio realizado en Suecia halló una correlación negativa entre la incidencia de DBT1 y el promedio de horas de sol recibidas mensualmente. Existe una variación estacional en la incidencia de DBT1, con mayor número de casos detectados durante los meses de invierno cuando la exposición solar y la irradiancia son menores⁷⁷.

Esclerosis múltiple

Estudios epidemiológicos demuestran que a latitudes mayores se incrementa el riesgo de padecer EM^{98, 99}. Aquellas personas que viven por debajo de los 35° de latitud norte durante los primeros 10 años de vida tendrían el 50% menos de riesgo de desarrollar EM^{100,101}.

Un estudio retrospectivo analizó el riesgo de padecer EM en relación con el tiempo de exposición solar en 136 casos con EM y 272 controles. La mayor exposición solar (promedio de 2-3 horas en los meses de verano y vacaciones) en edades tempranas (6-15 años) se asoció con disminución del riesgo de padecer EM (RR 0,31); la exposición en los meses de invierno también demostró ser importante¹⁰².

La severidad de la EM fluctúa estacionalmente, con exacerbaciones más frecuentes en primavera¹⁰³. La mortalidad por EM se correlaciona inversamente con el tiempo de exposición solar vinculado a la actividad laboral y al lugar de residencia¹⁰⁴.

Varios estudios demuestran una prevalencia elevada de hipovitaminosis D (<20 ng/mL) en pacientes con EM. Un estudio que analizó 52 mujeres con EM detectó un 70% de hipovitaminosis D¹⁰⁵.

Mahon B. y col. reportaron un 48% de hipovitaminosis D en 41 pacientes con EM. Los pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos de tratamiento: calcio 800 mg y vitamina D 1000 UI por día (n=17) o calcio 800 mg y placebo (n=22) durante 6 meses. Se observó un aumento significativo de los niveles de TGF- β 1 en el grupo que recibió vitamina D¹⁰⁶.

Otro estudio demuestra que el tratamiento con 1,25(OH)₂D induce la síntesis de citocinas antiinflamatorias IL-4 y TGF- β 1¹⁰⁷, cuyos niveles elevados se asociarían con la fase estable de la enfermedad, mientras que los niveles bajos se asocian con remisión de la EM. Cuando la administración de 1,25(OH)₂D comienza en forma simultánea con la inducción de EM en ratones, no se observa el desarrollo de síntomas de EM, mientras que cuando se administra 1,25(OH)₂D a ratones con EM manifiesta, mejoran los scores histopatológicos de severidad.

Munger K. y col. evaluaron el riesgo de desarrollar EM según los niveles de 25(OH)D en personal del ejército de Estados Unidos. Incluyeron 257 casos detectados desde 1992 a 2004 y 514 controles. Analizaron los valores de 25(OH)D al enrolamiento y hallaron diferencias raciales: la raza blanca tenía 41% menos riesgo de desarrollar EM cada 20 ng/mL de aumento de 25(OH)D, mientras que no hallaron relación entre los niveles de 25(OH)D y el riesgo de EM en la población negra. Observaron que los valores de 25(OH)D \geq 40 ng/mL antes de los 20 años de edad tenían un efecto protector sobre EM, lo que sugiere, al igual que lo observado en DBT1, la importancia de mantener valores deseables de 25(OH)D durante los primeros años de vida¹⁰⁸.

En modelos murinos de EM, la aplicación de 1,25(OH)₂D fue eficaz para evitar la progresión de la enfermedad¹⁰⁹.

La administración de aceite de pescado y otros suplementos vitamínicos que contenían vitamina D, durante dos años, produjo disminución del número de exacerbaciones clínicas en 10 de 16 sujetos con diagnóstico reciente de EM¹¹⁰.

En un estudio de seguimiento en dos grandes cohortes (92.253 mujeres desde 1980 hasta 2000 y 95.310 desde 1991 hasta 2001), se demostró que las mujeres en el quintilo más alto de vitamina D tenían menor riesgo (RR 0,67) de padecer EM en comparación con las del quintilo más bajo¹¹¹.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Al igual que lo referido a otras enfermedades autoinmunes, la prevalencia de EII es más frecuente cuanto mayor es la latitud y menor la exposición solar¹¹².

Los ratones KO para IL-10 (modelo experimental de enfermedad de Crohn) desarrollan los síntomas de la enfermedad intestinal en la semana 5-8 de vida y mueren por anemia severa y pérdida de peso. La mortalidad de los ratones (KO para IL-10) con deficiencia de vitamina D comienza en la semana 7 y para la semana 9, el 58% han muerto; en cambio, aquellos con niveles adecuados de vitamina D permanecen saludables incluso hasta la semana 12. En este modelo se observa que la hipovitaminosis D se asocia a un inicio más temprano de los síntomas y a mayor severidad del cuadro. El tratamiento por dos semanas con 1,25(OH)₂D mejoró significativamente los síntomas¹¹³. Confirmando estos resultados, otro estudio en ratones doble KO para IL-10 y RVD demostró una mortalidad del 100% en la semana 7 de vida¹¹⁴.

La deficiencia de vitamina D es prevalente en pacientes con EII (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), aun en los períodos de remisión. La hipovitaminosis D en estos pacientes se debería a: pobre ingesta de vitamina D, malabsorción intestinal, menor tiempo de exposición solar en actividades al aire libre y al tratamiento con corticoides^{98,115}.

Artritis reumatoidea y lupus eritematoso sistémico

El rol de vitamina D ha sido propuesto en otras enfermedades, incluyendo AR y LES. Al-

gunos de estos estudios son epidemiológicos o experimentales y el efecto en humanos es aún desconocido^{12,77,115}.

El consumo de vitamina D se asocia inversamente al desarrollo de AR y el tratamiento con 1,25(OH)₂D puede interrumpir la progresión y mejorar los síntomas de la enfermedad en ratones¹¹⁶.

En un estudio de seguimiento por 11 años de casi 30.000 mujeres posmenopáusicas sin diagnóstico de AR, el mayor consumo de vitamina D se asoció con menor riesgo de desarrollar la enfermedad (RR 0,67)¹¹⁷.

4. CÁNCER

La vitamina D es una de las hormonas más potentes en la regulación del crecimiento celular. La 1,25(OH)₂D inhibe la proliferación e induce la diferenciación de células normales. Este efecto ha sido demostrado en cultivo de líneas celulares de mama, colon, próstata, piel, pulmón y páncreas, entre otros tejidos^{18,118-121}. Como se ha expresado anteriormente, todos estos tejidos expresan la enzima 1 α -hidroxilasa y producen localmente 1,25(OH)₂D, la que ejerce una acción paracrina a este nivel.

Además del efecto sobre células normales, se ha demostrado que en cultivo de células de cáncer de próstata, colon, mama, pulmón y melanoma que expresan RVD, el agregado de 1,25(OH)₂D induce una inhibición en el crecimiento celular^{12,18,20,119,122}.

Se han descubierto algunos de los mecanismos por los cuales se produce esta acción:

Inhibición del crecimiento celular:

El sistema 1,25(OH)₂D-RVD produce un stop en la transición G1-G0 del ciclo celular de células neoplásicas a través de múltiples mecanismos:

- Aumento del inhibidor dependiente de ciclina-cinasa p21 que produce inhibición de crecimiento y promueve la diferenciación en las células del linaje monocito-macrofágico⁸¹.
- Síntesis y/o estabilización del inhibidor dependiente de ciclina-cinasa p27¹²³.
- En tumores en los que el crecimiento depende de la sobreexpresión de TGF α /EGFR

(receptor del factor de crecimiento epidérmico), la 1,25(OH)₂D induce el secuestro del ligando activado EGFR dentro de endosomas, reduciendo de esta manera la señal de crecimiento comandada por EGFR en la membrana celular e impidiendo la transactivación que realiza EGF sobre la ciclina D1 en el núcleo¹²⁴.

- Expresión de C/EBPβ, potente supresor de la ciclina oncogénica D1 en tumores epiteliales humanos¹²⁵.
- Disminución de los niveles de HSPA20, una nueva fosfoproteína que aumenta el crecimiento y la supervivencia de células de linfoma en ratas Nb2T, un modelo de cáncer hormonodependiente¹²⁶.

Regulación de la apoptosis:

La vitamina D tiene un efecto proapoptótico demostrado en células de cáncer de mama y melanoma^{127,128}.

Disminución de la angiogénesis¹²⁹.

A. Epidemiología

Existe múltiple evidencia de que tanto la mortalidad como el riesgo de desarrollar cáncer de próstata¹³⁰, mama¹³¹, colon, ovario, esófago y linfoma no Hodking^{132,133} están relacionados con la exposición a RUV y la latitud de residencia^{119,134}.

Freedman D. y col. analizaron la asociación entre mortalidad por cáncer de mama, colon, ovario y próstata y la exposición a la luz solar. Realizaron un estudio tomando en cuenta los certificados de defunción por estos tipos de cáncer entre 1984 y 1995 en 24 estados de Estados Unidos y la exposición solar según el lugar de residencia y la actividad laboral. Como grupo control tomaron aquellos sujetos fallecidos por otras causas, excluyendo enfermedades neurológicas o invalidantes que impidieran la exposición a la luz solar. Concluyeron que tanto la exposición determinada por el lugar de residencia como por la actividad laboral se asocian negativamente con la mortalidad por estos cuatro tipos de cáncer¹³⁵.

Un subanálisis del estudio NHANES I involucró 190 mujeres que desarrollaron cáncer de mama de una cohorte de 5009 mujeres que fueron seguidas desde 1971 hasta 1992. Se evaluó la exposición a la RUV según el lugar de residencia, actividad laboral, quemaduras cutáneas por insolación y la ingesta de vitamina D de la dieta. Una elevada exposición solar redujo el 25-65% el riesgo de cáncer de mama en mujeres que residían en lugares con menor latitud. La ingesta de >200 UI de vitamina D por día disminuyó levemente el riesgo sólo en lugares de alta irradiación, lo que sugiere que la exposición a la RUV sería más importante que la ingesta de vitamina D¹³⁶.

Zhou W. y col. analizaron la supervivencia en 456 pacientes con carcinoma de pulmón no de células pequeñas en relación con la estación del año en que se realizó la cirugía y el consumo dietario de vitamina D. El tiempo de seguimiento fue de 71 meses. Aquellos pacientes que se operaron en invierno y tenían baja ingesta de vitamina D tuvieron peor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia general a 5 años, en comparación con los pacientes que fueron intervenidos en verano y tenían una alta ingesta de vitamina D: supervivencia libre de enfermedad a 5 años: 23 y 56%, y supervivencia general: 30 y 72%, respectivamente¹³⁷.

Un estudio realizado en Noruega evaluó el pronóstico de cáncer de mama, colon y próstata según la estación del año en que se realizó el diagnóstico. En Noruega existen grandes variaciones estacionales en RUV. Se estima una diferencia estacional en el estatus de vitamina D del 20-50%. Se incluyeron los sujetos con cáncer de mama (n= 41.988), cáncer de colon (n= 33.525) y cáncer de próstata (n= 39.583) desde 1964 hasta 1992. Se observó una mortalidad 15% menor para los tres tipos de cáncer cuando el diagnóstico se realizó en verano versus invierno¹³⁸.

B. Niveles de vitamina D y riesgo de cáncer

Garland C. y col. analizaron el riesgo de desarrollar cáncer de mama, según los niveles de vitamina D, en 1760 mujeres. Concluyeron que aquellas con 25(OH)D >52 ng/mL tenían 50% menos riesgo de padecer cáncer de mama¹³⁹.

Varios estudios retrospectivos y prospectivos señalan una disminución del 50% o más en el riesgo de desarrollar cáncer de colon y próstata con niveles de 25(OH)D >20 ng/mL^{19,140,141}.

Se compararon los niveles de 25(OH)D y 1,25(OH)₂D en 156 mujeres con diagnóstico reciente de cáncer de mama y 184 mujeres sin cáncer de mama como grupo control. Las mujeres con cáncer de mama tuvieron niveles significativamente más bajos de 1,25(OH)₂D y aquellas con 1,25(OH)₂D en el cuartil más bajo mostraron un riesgo 4,5 veces mayor de padecer cáncer de mama. No hallaron diferencias en valores de 25(OH)D entre ambos grupos¹⁴².

Un metaanálisis, que incluyó 5 estudios, evaluó niveles de 25(OH)D y su relación con el riesgo de padecer cáncer colorrectal. Un nivel de 25(OH)D ≥33 ng/mL se asoció con una disminución del 50% en la incidencia de este tipo de neoplasia¹⁴³.

Las participantes del estudio WHI (Women's Health Initiative) que tenían niveles de 25(OH)D <12 ng/mL tuvieron un 253% de incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de colon luego de 8 años de seguimiento¹⁴⁴.

Con respecto al cáncer de próstata, un estudio finlandés evaluó su asociación con los niveles de 25(OH)D. Siguió durante 13 años a casi 19.000 hombres de 40 a 55 años, sin cáncer de próstata en la evaluación inicial (1981-1982). Cuando finalizó el seguimiento (1995) se habían diagnosticado 159 nuevos casos de cáncer que fueron comparados con 599 sujetos que no lo habían desarrollado (grupo control). Al dividir la muestra en cuartiles según 25(OH)D, se observó una relación inversa, significativa, con riesgo de padecer neoplasia prostática¹⁴¹.

C. Efecto del tratamiento con vitamina D

Estudios en ratones evaluaron el efecto de la deficiencia de vitamina D sobre el crecimiento tumoral en cáncer de colon. Los animales con déficit tuvieron un tamaño tumoral 56-60% mayor respecto a los ratones con niveles adecuados. Posteriormente analizaron el efecto del tratamiento con un análogo de vitamina D sobre el tamaño tumoral y demostraron su disminución^{145,146}.

El tratamiento con 1,25(OH)₂D y sus análogos (EB1089, CB1093) disminuyó el tamaño tumoral y el riesgo de desarrollar metástasis en varios modelos experimentales murinos de cáncer de próstata, aunque con mayor riesgo de desarrollar hipercalcemia^{147,148}.

Existen pocos estudios en humanos que evalúen la eficacia clínica del tratamiento con vitamina D o sus análogos en el tratamiento del cáncer.

En ratas, el seocalcitol, un análogo de 1,25(OH)₂D, ha demostrado 50 a 200 veces más potencia para inhibir proliferación e inducir diferenciación celular en cultivo de células cancerígenas con un efecto 50% menor sobre la calcemia con respecto a 1,25(OH)₂D¹⁴⁹.

Dalhoff K. y col. utilizaron este análogo como único tratamiento en 33 pacientes con carcinoma hepatocelular inoperable. El objetivo fue observar reducción del tamaño tumoral. Luego de 12 semanas observaron remisión completa en 2 pacientes, 12 permanecieron estables y 19 tuvieron progresión de su enfermedad. El 65,7% presentó hipercalcemia y requirió disminución de la dosis inicial. Los 2 pacientes que respondieron permanecieron con remisión completa a 29 y 32 meses. Los autores concluyen que si bien el porcentaje de pacientes que respondió fue bajo (5,7%), el seocalcitol podría tener efecto favorable, dada la rareza de remisión espontánea en este tipo de cáncer¹⁵⁰.

El tratamiento con 2000 UI de colecalciferol por día durante 2-3 meses demostró ser efectivo para mantener o disminuir los niveles de antígeno prostático específico (PSA) en 9 de 15 pacientes con carcinoma de próstata y recidiva posterior a radioterapia o cirugía. El tiempo para duplicar el valor de PSA fue de 14,3 meses sin tratamiento y de 25 meses luego del agregado de colecalciferol¹⁵¹.

El calcitriol también demostró ser eficaz para entelecer el ascenso de PSA en el cáncer de próstata recurrente. El tratamiento con dosis crecientes de calcitriol (0,5 a 2,5 mcg/día) según niveles de calcitriol y calcemia disminuyó significativamente la velocidad de aumento de PSA en 6 de 7 pacientes¹⁵².

El tratamiento combinado con calcitriol y docetaxel (agente quimioterápico) resultó ser más efectivo que la utilización de este último como monodroga. El 81% de los pacientes presentó

una disminución de PSA >50% con el tratamiento combinado versus el 42% con docetaxel solo. El 59% disminuyó el PSA más del 75%. El tiempo de sobrevida fue de 19,5 meses y el 89% logró una sobrevida mayor a 1 año¹⁵³.

La utilización del análogo paricalcitol por 12 semanas no fue efectiva para reducir los niveles de PSA en 18 pacientes con cáncer de próstata avanzado¹⁵⁴.

Otro estudio que evaluó el efecto de 0,5 mcg/día de calcitriol por 10 meses sobre la velocidad de aumento en PSA en 22 pacientes con cáncer de próstata recurrente tampoco encontró una disminución significativa de éste¹⁵⁵.

Un estudio prospectivo que evaluó el riesgo de cáncer colorrectal en relación con la ingesta de vitamina D en 1954 hombres observó un RR de 1,0 cuando ésta era de 6-94 UI y un RR de 0,53 cuando la ingesta era de 233-652 UI/día¹⁵⁶.

Conclusiones

La hipovitaminosis D es una entidad que alcanza alta prevalencia a nivel mundial y afecta a personas de cualquier edad. Estudios realizados en la Argentina demuestran que gran parte de la población adulta la padece en invierno y verano.

Es ampliamente conocido el efecto deletéreo de la hipovitaminosis D a nivel óseo en niños (raquitismo) y adultos (hiperparatiroidismo secundario, osteomalacia, pérdida de masa ósea e incremento del riesgo de fractura). En los últimos años se han encontrado acciones de la vitamina D que la relacionan con otras enfermedades.

A nivel cardiovascular, regula el crecimiento y la diferenciación de las células musculares lisas de los vasos sanguíneos, favorece la síntesis de citocinas antiinflamatorias (IL-10), disminuye la síntesis de citocinas inflamatorias (TNF- α e IL-6) y es un regulador endocrino negativo del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

La hipovitaminosis D se ha vinculado al incremento de riesgo de enfermedad cardiovascular isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva e hipertensión arterial. Además el tratamiento con vitamina D se asoció a disminución de la tensión arterial en sujetos hipertensos.

Otro de los efectos menos conocidos de la vitamina D es la síntesis y liberación de insulina por la célula β pancreática, actuando por vía no genómica.

Los pacientes con DBT2 tienen niveles más bajos de 25(OH)D, comparados con sujetos sanos. La deficiencia de vitamina D se asocia a un mayor riesgo de desarrollar DBT2 y a un peor control metabólico. El tratamiento con vitamina D ha demostrado mejorar la primera fase de secreción de insulina en humanos.

La vitamina D estimula la diferenciación de monocitos-macrófagos, células presentadoras de antígenos, células dendríticas y linfocitos. Promueve el desarrollo de linfocitos T supresores y disminuye la actividad de los linfocitos T inflamatorios, favoreciendo la tolerancia inmunológica.

La hipovitaminosis D se asocia a un incremento en la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 y el aporte adecuado de vitamina D durante los primeros años de vida parecería ser un factor protector.

Existe mayor prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con esclerosis múltiple y, al igual que lo que se observó en la diabetes tipo 1, el aporte de esta hormona podría disminuir el riesgo de padecerla. El tratamiento con vitamina D disminuyó las exarcebaciones en aquellos pacientes con la enfermedad establecida.

Estudios epidemiológicos y experimentales sugieren una relación causal entre hipovitaminosis D y otras enfermedades autoinmunes como enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoidea y lupus eritematoso sistémico. Evidencia experimental sugiere que el tratamiento con 1,25(OH)₂D podría mejorar el pronóstico de estas enfermedades. En humanos, la evidencia es aún escasa.

Un efecto menos conocido es el que ejerce sobre el crecimiento y la diferenciación de células normales y tumorales. Numerosos estudios epidemiológicos demuestran una mayor prevalencia y un peor pronóstico en diversos tipos de cáncer con relación a menor exposición solar. La hipovitaminosis D se asociaría a mayor riesgo y peor pronóstico en cáncer de mama, próstata y colon. Estudios experimentales demuestran un efecto positivo del tratamiento con 1,25(OH)₂D o análogos en ciertos tipos de cáncer, aunque

o análogos en ciertos tipos de cáncer, aunque se requieren más estudios sobre el efecto en humanos.

La información aquí presentada sugiere que la hipovitaminosis D podría jugar un rol adyuvante en el desarrollo de otras enfermedades además de las clásicas, aunque se requiere evidencia más concluyente.

Bibliografía

1. McKenna M, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: mean to defining hypovitaminosis D. *Osteop Int Suppl* 8:S3-S6, 1998.
2. Ladizesky M, Oliveri B, Mautalen C. Niveles séricos de 25-hidroxivitamina D en la población normal de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 47:268-272, 1987.
3. Oliveri M, Mautalen C, Alonso A, Velázquez H, Troughot H, Porto R, Martínez L, Barata A. Estado nutricional de vitamina D en madres y neonatos de Ushuaia y Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 53:315-320, 1993.
4. Plantalech L, Knoblovits P, Cambiazzo E, Balzaretto M, Oyamburu J, Bonetto A, Signorelli C, Fainstein I, Gutman R. Hipovitaminosis D en ancianos institucionalizados de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 57(1):29-35, 1997.
5. Fradinger E, Zanchetta J. Vitamin D and bone mineral density in ambulatory women living in Buenos Aires, Argentina. *Osteop Int* 12(1):24-27, 2001.
6. Fassi J, Russo Picasso M, Furci A, Sorroche P, Jáuregui R, Plantalech L. Variaciones estacionales de 25-hidroxivitamina D en jóvenes y ancianos de la ciudad de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 63:215-220, 2003.
7. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, Wittich A, Rovai G, Pusiol E, Giovanelli J, Ponce G, Nieva A, Chaperón A, Ladizesky M, Somoza J, Casco C, Zeni S, Parisi M, Mautalen C. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 58:337-342, 2004.
8. Costanzo P, Elias N, Kleiman J, García N, Piacentini R, Fogiel F, Otero P, Salerni H. Impacto de la dosis de RUV solar en las variaciones estacionales de 25 OH vitamina D (25OHD) en jóvenes sanos de Buenos Aires. VII Congreso Argentino de Osteoporosis y V Congreso Argentino de Enfermedades del Metabolismo Óseo y Mineral del MERCOSUR, 2006 (Abstract).
9. Högstrom M, Nordström A, Nordström P. Relationship between vitamin D metabolites and bone mineral density in young males: a cross-sectional and longitudinal study. *Calcif Tissue Int* 79:95-101, 2006.
10. Webb A, De Costa B, Holick M. Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D₃ by causing its photodegradation. *J Clin Endocrinol Metab* 68:882-887, 1989.
11. Webb AR. Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol* 92(1):17-25, Sep. 2006.
12. Holick M. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 81(3):353-373, 2006.
13. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 92:4-8, 2006.
14. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol* 62:265-281, 2005.
15. Zehnder D, Bland R, Williams M, McNinch R, Howie A, Stewart P, Hewison M. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1 α hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metabol* 86(2):888-894, 2001.
16. Leheste J, Melsen F, Wellner M, Jansen P, Schlichting U, Renner-Müller I, Andreassen T, Wolf E, Bachman S, Nykjaer A, Willnow T. Hypocalcemia and osteopathy in mice with kidney-specific megalin gene defect. *FASEB J* 17:247-249, 2003.
17. Hilpert J, Wogensen L, Thykjaer T, Wellner M, Schlichting U, Orntoft T, Bachmann S, Nykjaer A, Willnow T. Expression profiling confirms the role of endocytic receptor megalin in renal vitamin D₃ metabolism. *Kidney International* 62:1672-1681, 2002.
18. Norman A, Okamura W, Hammond M, Bishop J, Dormanen M, Bouillon R, Van Baelen H, Ridall A, Daane E, Khoury R, Farach-Carson M. Comparison of 6-s-cis and 6-s-trans locked analogs of 1 α ,25(OH)₂D-vitamin D₃ indicates that the 6-s-cis conformation is preferred for rapid nongenomic biological responses and that neither 6-s-cis nor 6-s-trans locked ana-

- logs are preferred for genomic biological responses. *Mol Endocrinol* 11:1518-1531, 1997.
19. **Barsony J, Prufer K.** Vitamin D receptor and retinoid X receptor interactions in motion. *Vitamines and Hormones* 65:345-376, 2002.
 20. **Huhtakangas J, Olivera C, Bishop J, Zanello L, Norman A.** The vitamin D receptor is present in caveolae-enriched plasma membranes and binds $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in vivo and in vitro. *Mol Endocrinol* 18(11):2660-2671, 2004.
 21. **Rebsamen M, Sun J, Norman A, Liao J.** $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D₃ induces vascular smooth muscle cell migration via activation of phosphatidylinositol 3-kinase. *Circ Res* 91:17-24, 2002.
 22. **Massheimer V, Boland R, De Boland A.** Rapid $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ stimulation of calcium uptake by rat intestinal cells involves a dihydroxyridine-sensitive cAMP-dependent pathway. *Cell Signal* 3:299-304, 1994.
 23. **Buitrago C, Gonzalez P, Russo D, Boland R.** Activation of RAF-1 through RAS and PKC mediates $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ regulation of the MAP kinase pathway in muscle cells. *J Biol Chem* 278:2199-2205, 2002.
 24. **Song X, Bishop J, Okamura W, Norman A.** Stimulation of phosphorylation of mitogen-activated protein kinase are required for $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ in promyelocytic NB4 leukemia cells: a structure-function study. *Endocrinology* 139:457-465, 1998.
 25. **Holick M.** Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 80(6 suppl):1678S-1688S, 2004.
 26. **Grant W, Holick M.** Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev* 10:94-111, 2005.
 27. **Holick M.** Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 9:87-98, 2002.
 28. **Haussler M, Withfield G, Haussler C, Hsieh J, Thompson P, Zelsnick S, Dominguez C, Jurutka P.** The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner Res* 13(3):325-349, 1998.
 29. **Kajikawa M, Ishida H, Fujimoto S, Mukai E, Nishimura M, Fujita J, Tsuura Y, Okamoto Y, Norman A, Seino Y.** An insulinotropic effect of vitamin D analog with increasing intracellular Ca²⁺ concentration in pancreatic β -cells through nongenomic signal transduction. *Endocrinology* 140:4706-4712, 1999.
 30. **Scwartz Z, Ehland H, Sylvia V, Larsson D, Hardin R, Bingham V, Lopez D, Dean D, Boyan B.** $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D₃ and $24\text{R},25$ -dihydroxyvitamin D₃ modulate growth plate chondrocyte physiology via protein kinase C-dependent phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 mitogen-activated protein kinase. *Endocrinology* 143:2775-2786, 2002.
 31. **Gniadecki R.** Activation of Raf-mitogen-activated protein kinase signaling pathway by $1,25$ -dihydroxyvitamin D₃ in normal human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 106:1212-1217, 1996.
 32. **Zanello L, Norman A.** Stimulation by $1\alpha,25(\text{OH})_2$ -vitamin D₃ of whole cell chloride currents in osteoblastic ROS 17/2.8 cells: a structure-function study. *J Biol Chem* 272:22617-22622, 1997.
 33. **Rachez C, Freedman L.** Mechanisms of gene regulation by vitamin D₃ receptor: a network of coactivator interactions. *Gene* 246:9-21, 2000.
 34. **Lin R, Amizuka N, Sasaki T, Aarts M, Ozawa H, Goltzman D, Henderson J, White J.** $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ promotes vascularization of the chondro-osseous junction by stimulating expression of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase 9. *J Bone Miner Res* 17:1604-1612, 2002.
 35. **Rostand SG.** Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 30:150-156, 1997.
 36. **Zittermann A, Schleithoff S, Koerfer R.** Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br J Nutr* 94:483-492, 2005.
 37. **Krause R, Buhring M, Hopfenmuller W, Holick M, Sharma A.** Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 352:709-710, 1998.
 38. **Yudkin J, Kumari M, Humphries S, Mohamed-Ali V.** Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 148:209-214, 2000.
 39. **McCarty M.** Interleukin-6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with

- chronic inflammation, smoking, diabetes, and visceral obesity: down-regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline. *Med Hypotheses* 52:465-477, 1999.
40. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 89:552-572, 2003.
 41. Zhu Y, Mahon B, Froicu M, Cantorna M. Calcium and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ target the TNF- α pathway to suppress experimental inflammatory bowel disease. *Eur J Immunol* 35:217-224, 2005.
 42. Zittermann A, Dembinski J, Stehle P. Low vitamin D status is associated with low cord blood levels of the immunosuppressive cytokine interleukin-10. *Pediatr Allergy Immunol* 15:242-246, 2004.
 43. Mallat Z, Besnard S, Duriez M, Deleuze V, Emmanuel F, Bureau M, Soubrier F, Esposito B, Duez H, Fievet C, Staels B, Duverger N, Scherman D, Tedgui A. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res* 85(8):17-24, 1999.
 44. Van Den B, Van Roosbroeck D, Vanhove P, Wouters P, De Pourcq L, Bouillon R. Bone turnover in prolonged critical illness: effect of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 88(10):4623-4632, 2003.
 45. Mitnick M, Grey A, Masiukiewicz U, Bartiewicz M, Rios-Velez L, Friedman S, Xu L, Horowitz M, Insogna K. Parathyroid hormone induces hepatic production of bioactive interleukin-6 and its soluble receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280(3):E405-412, 2001.
 46. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Zenari L, Sciala L, Cigolini M, Arcaro G. Serum 25-hydroxyvitamin D₃ concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients. *Clin Endocrinol* 65:593-597, 2006.
 47. Cigolini M, Iagulli M, Miconi V, Galiotto M, Lombardi S, Targher G. Serum 25-hydroxyvitamin D₃ concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 29(3):722-724, 2006.
 48. Fahrleitner A, Dobnig H, Obernosterer A, Pilger E, Leeb G, Weber K, Kudlacek S, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism are common complications in patients with peripheral arterial disease. *J Gen Intern Med* 17(9):663-669, 2002.
 49. Scragg R, Jackson R, Holdaway I, Lim T, Beaglehole R. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D₃ levels: a community-based study. *Int J Epidemiol* 19:559-563, 1990.
 50. Bostick R, Kushi L, Wu Y, Meyer K, Sellers T, Folsom A. Relation of calcium, vitamin D, and dietary food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 149(2):151-161, 1999.
 51. Zitterman A, Schleithoff S, Tenderich G, Berthold H, Korfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 41(1):105-112, 2003.
 52. Schleithoff S, Zittermann A, Tenderich G, Berthold H, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 83:754-759, 2006.
 53. Rauchhaus M, Doehner W, Francis D, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, Niebauer J, Hooper J, Volk H, Coats A, Anker S. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 102(25):3060-3067, 2000.
 54. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand J, Bies R, Young J, Mann D. Tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 93(4):704-711, 1996.
 55. Xiang W, Kong J, Chen S, Cao L, Qiao G, Zheng W, Liu W, Li X, Gardner D, Li Y. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288(1):125-132, 2005.
 56. Li Y, Kong J, Wei M, Chen Z, Liu S, Cao L. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 110:229-238, 2002.
 57. Kristal-Bonch E, Fromm P, Harari G, Ribak J. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 30:1289-1294, 1997.
 58. Lind L, Hänni A, Lithell H, Hvarfner A, Sörensen O, Ljunghall S. Vitamin D is related to blood pressure and other cardiovascular risk factors in middle-aged men. *Am J Hypertens* 8(9):894-901, 1995.

59. Burgess E, Hawkins R, Watanabe M. Interaction of 1,25-dihydroxyvitamin D and plasma renin activity in high renin essential hypertension. *Am J Hypertens* 3:903-905, 1990.
60. Pfeifer M, Begerow B, Minne H, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D₃ and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1633-1637, 2001.
61. Bodnar L, Catov J, Simhan H, Holick M, Powers R, Roberts J. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 92(9):3517-3522, 2007.
62. Magnus P, Eskild A. Seasonal variation in the occurrence of pre-eclampsia. *BJOG* 108:1116-1119, 2001.
63. Boucher BJ. Inadequate vitamin D status: does it contribute to the disorders comprising syndrome X? *Br J Nutr* 79:315-327, 1998.
64. Ford E, Ajani U, McGuire L, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care* 28:1228-1230, 2005.
65. Bourlon P, Billaudel B, Faure-Dussert A. Influence of vitamin D₃ deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D₃ on de novo biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *J Endocrinol* 160:87-95, 1999.
66. Bourlon P, Faure-Dussert A, Billaudel B. The de novo synthesis of numerous proteins is decreased during vitamin D₃ deficiency and is gradually restored by 1,25 dihydroxyvitamin D₃ repletion in the islets of Langerhans of rats. *J Endocrinol* 162:101-109, 1999.
67. Chiu K, Chu A, Go V, Saad M. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 79:820-825, 2004.
68. Shi H, Norman A, Okamura W, Sen A, Zemel M. $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ modulates human adipocyte metabolism via nongenomic action. *FASEB J* 15:2751-2753, 2001.
69. Ortlepp J, Lauscher J, Hoffman R, Hanrath P, Joost H. The vitamin D receptor gene variant is associated with the prevalence of type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Diabetic Medicine* 18:842-845, 2001.
70. Isaia G, Giorgino R, Adami S. High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. *Diabetes Care* 24(8):1496, 2001.
71. Scragg R, Holdaway I, Singh V, Metcalf P, Baker J, Dryson E. Serum 25-hydroxyvitamin D₃ levels decreased in IGT and diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 27:181-188, 1995.
72. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the third national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care* 27(12):2813-2818, 2004.
73. Need A, O'Loughlin P, Horowitz M, Nordin B. Relationship between fasting serum glucose, age, body mass index and serum 25 hydroxyvitamin D in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 62(6):738-741, 2005.
74. Baynes K, Boucher B, Feskens E, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 40:344-347, 1997.
75. Borissova A, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D₃ on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract* 57(4):258-261, 2003.
76. Pittas A, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam R, Willet W, Manson J, Hu F. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 29:650-656, 2006.
77. Cantorna M. Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *Proc Soc Exp Biol Med* 223(3):230-233, 2000.
78. Dusso A, Brown A, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 289:F8-F28, 2005.
79. Hayes C, Nashold F, Spach K, Pedersen L. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell Mol Biol* 49:227-300, 2003.
80. Gorgoni B, Maritano D, Marthyn P, Righi M, Poli V.C/EBP β gene inactivation causes both impaired and enhanced gene expression and inverse regulation of IL-12 p40 and p35 mRNAs in macrophages. *J Immunol* 167:1945-1953, 2002.
81. Liu M, Lee M, Cohen M, Bommakanti M, Freedman L. Transcriptional activation of the Cdk inhibitor p21 by vitamin D₃ leads to the induced differentiation of the myelomonocytic cell line U937. *Genes Dev* 10:142-153, 1996.
82. Mahon B, Wittke A, Weaver V, Cantorna M. The

- targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4-positive T cells. *J Cell Biochem* 89:922-932, 2003.
83. **Cantorna M, Mahon B.** Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Proc Soc Exp Biol Med* 229:1136-1142, 2004.
 84. **Alroy I, Towers T, Freedman L.** Transcriptional repression of the interleukin-2 gene by vitamin D₃: direct inhibition of NFATp/AP-1 complex formation by a nuclear hormone receptor. *Mol Cell Biol* 15:5789-5799, 1995.
 85. **Boonstra A, Barrat F, Crain C, Heath V, Savelkoul H, O'Garra A.** 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 167:4974-4980, 2001.
 86. **Penna G, Adorini L.** 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 164:2405-2411, 2000.
 87. **Gregori S, Giarratana N, Smiroldo S, Uskokovic M, Adorini L.** A 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 51:1367-1374, 2002.
 88. **Benoist C, Mathis D.** Cell death mediators in autoimmune diabetes—no shortage of suspects (review). *Cell* 89:1-3, 1997.
 89. **Trembleau S, Penna G, Bosi E, Mortara A, Gately M, Adorini L.** Interleukin 12 administration induces T helper type 1 cells and accelerates autoimmune diabetes in NOD mice. *J Exp Med* 181:817-821, 1995.
 90. **Zella J, DeLuca H.** Vitamin D and autoimmune diabetes. *J Cell Biochem* 88(2):216-222, 2003.
 91. **Giulietti A, Gysemans C, Stoffels K, Etten E, Decallonne B, Overbergh L, Bouillon R, Mathieu C.** Vitamin D deficiency in early life accelerates type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. *Diabetologia* 47(3):451-462, 2004.
 92. **Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R.** Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D₃. *Diabetologia* 37(6):552-558, 1994.
 93. **Mathieu C, Waer M, Casteels K, Laureys J, Bouillon R.** Prevention of type 1 diabetes by non-hypercalcemic doses of a new structural analogue of 1,25 (OH)₂D₃. KH1060. *Endocrinology* 136:866-872, 1995.
 94. **Casteels K, Waer M, Bouillon R, Depovere J, Valckx D, Laureys J, Mathieu C.** 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ restores sensitivity to cyclophosphamide-induced apoptosis in non-obese diabetic (NOD) mice and protects against diabetes. *Clin Exp Immunol* 112(2):181-187, 1998.
 95. **Hyponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin M, Virtanen S.** Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 358(9292):1500-1503, 2001.
 96. **Stene L, Joner G, and the Norwegian Childhood Diabetes Study Group.** Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population based, case-control study. *Am J Clin Nutr* 78(6):1128-1134, 2003.
 97. **The EURODIAB Substudy 2 Study Group.** Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 42:51-54, 1999.
 98. **Cantorna M, Zhu Y, Froicu M, Wittke A.** Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. *Am J Clin Nutr* 80(suppl):1717S-1720S, 2004.
 99. **Hayes C.** Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis. *Proc Nutr Soc* 59:531-535, 2000.
 100. **Holick M.** Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357:266-281, 2007.
 101. **Van Amerongen B, Dijkstra C, Lips P, Polman C.** Multiple sclerosis and vitamin D: an update. *Eur J Clin Nutr* 58:1095-1109, 2004.
 102. **Van Der Mei I, Ponsonby A, Dwyer T, Blizzard L, Simmons R, Taylor B, Butzkueven H, Kilpatrick T.** Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ* 327(7410):316, 2003.
 103. **Auer D, Schumann E, Kumpfel T, Gossel C, Trenkwalder C.** Seasonal fluctuations of gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 47:276-277, 2000.
 104. **Freedman D, Dosemeci M, Alavanja M.** Mortality from multiple sclerosis and exposure to

- residential and occupational solar radiation: a case-control study based on death certificates. *Occup Environm Med* 57:418-421, 2000.
105. Nieves J, Cosman F, Herbert J, Shen V, Lindsay R. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in multiple sclerosis. *Neurology* 44(9):1687-1692, 1994.
106. Mahon B, Gordon S, Cruz J, Cosman F, Cantorna M. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol* 134(1-2):128-132, 2003.
107. Cantorna M, Woodward W, Hayes C, DeLuca H. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ is a positive regulator for the two anti-encephalitogenic cytokines TGF- β 1 and IL-4. *J Immunol* 160:5314-5319, 1998.
108. Munger K, Levin L, Hollis B, Howard N, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 296:2832-2838, 2006.
109. Cantorna M, Hayes C, DeLuca H. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci* 93:7861-7864, 1996.
110. Nordvik I, Myhr K, Nyland H, Bjerve K. Effect of dietary advice and n-3 supplementation in newly diagnosed MS patients. *Acta Neurol Scand* 102(3):1135-1136, 2000.
111. Munger K, Zhang S, O'Reilly E, Hernan M, Olek M, Willet W, Ascheiro A. Vitamin intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 62(1):60-65, 2004.
112. Cantorna M. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol* 92:60-64, 2006.
113. Cantorna M, Munsick C, Bemiss C, Mahon B. 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr* 130:2648-2652, 2000.
114. Froicu M, Weaver V, Wynn T, McDowell M, Welsh J, Cantorna M. A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases. *Mol Endocrinol* 17:2386-2392, 2003.
115. Andreassen H, Rix M, Brot C, Eskildsen P. Regulators of calcium homeostasis and bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 33(10):1087-1093, 1998.
116. Cantorna M, Hayes C, DeLuca H. 1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J Nutr* 126:68-72, 1998.
117. Merlino L, Curtis J, Mikuls T, Cerhan J, Criswell L, Saag K, Iowa Women's Health Study. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 50(1):72-77, 2004.
118. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type I diabetes, heart disease and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 79(3):362-371, 2004.
119. Holick M. Vitamin D: its role in cancer prevention and treatment. *Prog Biophys Mol Biol* 92:49-59, 2006.
120. DeLuca H. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 80(6 suppl):1689S-1696S, 2004.
121. Norman A, Bishop J, Bula C, Olivera C, Mizwicki M, Zanello L, Ishida H, Okamura W. Molecular tools for study of genomic and rapid signal transduction responses initiated by 1 α ,25(OH)₂-vitamin D₃. *Steroids* 67:457-466, 2002.
122. Schwartz G, Eads D, Rao A, Cramer S, Willingham M, Chen T, Jamieson D, Wang L, Burnstein K, Holick M, Koumenis C. Pancreatic cancer cells express 25-hydroxyvitamin D-1- α -hydroxylase and their proliferation is inhibited by the prohormone 25-hydroxyvitamin D₃. *Carcinogenesis* 25(6):1015-1026, 2004.
123. Li P, Li C, Zhao X, Zhang X, Nicosia S, Bai W. p27(Kip1) stabilization and G1 arrest by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in ovarian cancer cells mediated through down-regulation of cyclin E/cyclin-dependent kinase 2 and Skp1-Cullin-F-box protein/Skp2 ubiquitin ligase. *J Biol Chem* 279:25260-25267, 2004.
124. Cordero J, Cozzolino M, Lu Y, Vidal M, Slatopolsky E, Stahl P, Barbieri M, Dusso A. 1,25-Dihydroxyvitamin D downregulates cell membrane growth and nuclear growth-promoting signals by the epidermal growth factor receptor. *J Biol Chem* 277:38965-38971, 2002.
125. Lamb J, Ramaswamy S, Ford H, Contreras B, Martinez R, Kittrell F, Zahnaw C, Patterson N, Golub T, Ewen M. A mechanism of cyclin D1

- action encoded in the patterns of gene expression in human cancer. *Cell* 114:323-334, 2003.
126. Karp C, Pan H, Zhang M, Buckley D, Schuler L, Buckley A. Identification of HRPAP20: a novel phosphoprotein that enhances growth and survival in hormone-responsive tumor cells. *Cancer Res* 64:1016-1025, 2004.
 127. Sergeev I. Calcium as a mediator of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ induced apoptosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 89-90:419-425, 2004.
 128. Varlance M, Welsh J. Breast cancer cell regulation by high-dose vitamin D compounds in the absence of nuclear vitamin D receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol* 89-90:221-225, 2004.
 129. Mantell D, Owens P, Bundred N, Mawer E, Canfield A. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circ Res* 87:214-220, 2000.
 130. Grant W. A multicountry ecologic study of risk and risk reduction factors for prostate cancer mortality. *Eur Urol* 45:271-279, 2004.
 131. Bertone-Johnson E, Chen W, Holick M, Hollis B, Colditz G, Willett W, Hankinson S. Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14(8):1991-1997, 2005.
 132. Hughes A, Armstrong B, Vajdic C, Turner J, Grulich A, Fritschi L, Milliken S, Kaldor J, Benke G, Kricker A. Sun exposure may protect against non-Hodgkin lymphoma: a case-control study. *Int J Cancer* 112:865-871, 2004.
 133. Smedby K, Hjalgrim H, Melbye M, Torrang A, Rostgaard K, Munksgaard L, Adami J, Hansen M, Porwit-MacDonald A, Jensen B, Ross G, Pedersen B, Sundström C, Glimelius B, Adami H. Ultraviolet radiation exposure and risk of malignant lymphomas. *J Natl Cancer Inst* 97:199-209, 2005.
 134. Grant W. An estimate of premature cancer mortality in the US due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 94:1867-1875, 2002.
 135. Freedman D, Dosemeci M, McGlynn K. Sunlight and mortality from breast, ovarian, colon, prostate and non-melanoma skin cancer: a composite death certificate based case control study. *Occup Environ Med* 59:257-262, 2002.
 136. John E, Schwartz G, Dreon D, Koo J. Vitamin D and breast cancer risk: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1975 to 1992. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8:399-406, 1999.
 137. Zhou W, Suk R, Liu G, Park S, Neubergh D, Wain J, Lynch T, Giovannucci E, Christiani D. Vitamin D is associated with improved survival in early-stage non-small cell lung cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14(10):2303-2309, 2005.
 138. Robsham T, Tretli S, Dahlback A, Moan J. Vitamin D₃ from sunlight may improve the prognosis of breast-, colon- and prostate cancer (Norway). *Cancer Causes Control* 15:149-158, 2004.
 139. Garland C, Gorham E, Mohr S, Grant W, Giovannucci E, Lipkin M, Newmark H, Holick M, Garland F. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 103:708-711, 2007.
 140. Ahonen M, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control* 11:847-852, 2000.
 141. Polek T, Weigel N. Vitamin D and prostate cancer. *J Androl* 23:9-17, 2002.
 142. Janowsky E, Lester G, Weinberg C, Millikan R, Schildkraut J, Garrett P, Hulka B. Association between low levels of 1,25-dihydroxyvitamin D and breast cancer risk. *Public Health Nutr* 2:283-291, 1999.
 143. Gorham E, Garland C, Garland F, Grant W, Mohr S, Lipkin M, Newmark H, Giovannucci E, Wei M, Holick M. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention. A quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* 32(3):210-216, 2007.
 144. Holick M. Calcium plus vitamin D and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 354:2287-2288, 2006.
 145. Spina C, Tangpricha V, Yao M, Zhou W, Wolfe M, Maehr H, Uskokovic M, Adorini L, Holick M. Colon cancer and solar ultraviolet B radiation and prevention and treatment of colon cancer in mice with vitamin D and its Gemini analogs. *J Steroid Biochem Mol Biol* 97(1-2):111-120, 2005.
 146. Tangpricha V, Spina C, Yao M, Chen T, Wolfe M, Holick M. Vitamin D deficiency enhances the growth of MC-26 colon cancer xenografts in Balb/c mice. *J Nutr* 135(10):2350-2354, 2005.
 147. Lokeshwar B, Schwartz G, Selzer M, Burns-

- tein K, Zhuang S, Bock N, Binderup L. Inhibition of prostate cancer metastasis in vivo: a comparison of 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol) and EB1089. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8(3):241-248, 1999.
148. Oades G, Dredge K, Kirby R, Colston K. Vitamin D receptor-dependent antitumor effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and two synthetic analogs in three in vivo models of prostate cancer. *BJU Int* 90(6):607-616, 2002.
149. Hansen M, Hamberg K, Binderup E, Binderup L. Seocalcitol (EB1089): a vitamin D analogue of anti-cancer potential. Background, design, synthesis, pre-clinical and clinical evaluation. *Curr Pharm Des* 6(7):803-828, 2000.
150. Dalhoff K, Dancy J, Astrup L, Skovsgaard T, Hamberg K, Lofts F, Rosmorduc O, Erlinger S, Bach Hansen J, Steward W, Skov T, Burcharth F, Evans T. A phase II study of the vitamin D analogue Seocalcitol in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 89(2):252-257, 2003.
151. Woo T, Choo R, Jamieson M, Chander S, Vieth R. Pilot study: potential role of vitamin D (cholecalciferol) in patients with PSA relapse after definitive therapy. *Nutr Cancer* 51(1):32-36, 2005.
152. Gross C, Stamey T, Hancock S, Feldman D. Treatment of early recurrent prostate cancer with 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol). *J Urol* 159(6):2035-2039, 1998.
153. Beer T, Eilers K, Garzotto M, Egorin M, Lowe B, Henner W. Weekly high-dose calcitriol and docetaxel in metastatic androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 21(1):123-128, 2003.
154. Schwartz G, Hall M, Stindt D, Patton S, Lovato J, Torti F. Phase I/II study of 19-nor-1 α -25-dihydroxyvitamin D₂ (Paricalcitol) in advanced, androgen-insensitive prostate cancer. *Clin Cancer Res* 11(24):8680-8685, 2005.
155. Beer T, Lemmon D, Lowe B, Henner W. High-dose weekly oral calcitriol in patients with a rising PSA after prostatectomy or radiation for prostate carcinoma. *Cancer* 97(5):1217-1224, 2003.
156. Gorham E, Garland C, Garland F, Grant W, Mohr S, Lipkin M, Newmark H, Giovannucci E, Wei M, Holick M. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 97(1-2):179-194, 2005.