



Prevalencia de la hipovitaminosis D en una población socioeconómica alta y su asociación con diferentes entidades nosológicas

Prevalence of hypovitaminosis D in a high socioeconomic population and its association with different nosological entities

Gregorio Arellano Aguilar,* Ernesto Marín y Santillán,[‡]
Dolores Vanessa Jongitud Díaz,[§] Luis Gerardo Domínguez Carrillo^{||}

Resumen

Introducción: La vitamina D es considerada una prohormona con efectos pleiotrópicos. Su deficiencia tiene una prevalencia alta, relacionándose no sólo con raquitismo y osteomalacia, sino también con un mayor riesgo de asociación con diabetes, enfermedades cardiovasculares, oncológicas, infecciosas y autoinmunes. El objetivo es valorar los niveles de vitamina D total en una población socioeconómica alta y su asociación con diagnósticos clínicos establecidos en un estudio observacional y retrospectivo de cohorte. **Material y métodos:** Se incluyeron pacientes entre 20 y 80 años con cuantificación de 25-OH vitamina D por el método de quimioluminiscencia. Se consideró como disminución de vitamina D a un valor menor de 30.0 ng/mL, correlacionándolo por la medida de asociación *odds ratio* (OR) con los diagnósticos establecidos en la solicitud de examen. **Resultados:** Del total de 90 pacientes, 60 pertenecieron al género femenino (66.6%); hubo disminución de valores normales en 57 casos (63.3%) con promedio y DE de 22.8 ± 5.6 ng/mL. Se observó una asociación con diabetes (OR = 1.19), osteoporosis (OR = 0.95), hipertensión arterial (OR = 0.58), hipercolesterolemia en tratamiento (OR = 0.28), enfermedad renal crónica (OR = 0.20) y otras entidades. **Conclusiones:** Los niveles de 25-OH vitamina D se encontraron por debajo de lo normal en dos tercios de la muestra estudiada, los cuales se asociaron con varias enfermedades. En este estudio, sólo con diabetes mellitus se encuentra como factor de riesgo; respecto al resto de las entidades estudiadas, los resultados no son concluyentes.

Palabras clave: Vitamina D, déficit, enfermedades relacionadas.

Abstract

Introduction: Vitamin D is considered a prohormone with pleiotropic effects, its deficiency has high prevalence; related not only with rickets and osteomalacia, but with a diabetes increased risk, cardiovascular, oncological, infectious and autoimmune diseases. To value in an observational, retrospective cohort study, vitamin D levels in a high socioeconomic population and its association with established clinical diagnoses. **Material and methods:** patients between 20 and 80 years old who underwent quantification of vitamin D 25-OH by the chemiluminescence, it deficiency was considered when the quantification was lower than 30.0 ng/mL; correlating with diagnoses established in patients. **Results:** Universe of 90 patients, 60 the female gender (66.6%); reduction of normal values in 57 cases (63.3%) with mean and SD of 22.8 ± 5.6 ng/mL; observing association with diabetes (OR = 1.19), osteoporosis (OR = 0.95), arterial hypertension (OR = 0.58), hypercholesterolemia (OR = 0.28), chronic kidney disease (OR = 0.20), and others entities. **Conclusions:** The levels of 25-OH Vitamin D were below normal in 2/3 of the studied sample, associated with several diseases, in this study only with diabetes mellitus is found as a risk factor, the association with the rest of the entities studied is not conclusive.

Keywords: Vitamin D, deficiency, related diseases.

www.medigraphic.org.mx

* Especialista en Medicina Interna. División de Medicina del Hospital Ángeles León, León, Guanajuato. México.

[‡] Cirujano General. Director Médico del Hospital Ángeles León. León, Guanajuato. México.

[§] Patóloga Clínica. Jefe del Laboratorio de Patología Clínica del Hospital Ángeles León. León, Guanajuato. México.

^{||} Especialista en Medicina de Rehabilitación. Facultad de Medicina de León, Universidad de Guanajuato. México.

Correspondencia:

Dr. Luis Gerardo Domínguez Carrillo
Correo electrónico: gregareag@gmail.com

Aceptado: 19-06-2019.

www.medigraphic.com/actamedica



INTRODUCCIÓN

La deficiencia de vitamina D es considerada un problema de salud pública a nivel internacional, pues afecta a todos los grupos etarios, especialmente en países ubicados a elevadas latitudes, e incluso en los países expuestos al sol durante todo el año, en donde se esperaría que los rayos ultravioleta solares fueran suficientes para evitar su deficiencia.^{1,2} En el reporte multinacional de Lips y su equipo,³ en el que estudiaron a mujeres postmenopáusicas con osteoporosis provenientes de 18 países de Europa, Asia y América, se reportó una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en Corea del Sur (92.1%), Japón (90.4%), Líbano (84.9%), Turquía (76.7%), Reino Unido (74.5%), Alemania (68.0%), México (67.1%) y España (64.7%). Adicionalmente, se ha evidenciado que la hipovitaminosis D⁴ es significativamente más frecuente en los adultos mayores, cuya prevalencia oscila entre el 50 y 90%,^{5,6} así como en mujeres gestantes, en donde se ha descrito que la deficiencia de vitamina D puede estar relacionada con peores desenlaces fetales y neonatales.⁷ Al respecto, en una cohorte de 7,256 pacientes que acudieron a maternidad en Rotterdam, Holanda, se encontró una prevalencia de hipovitaminosis D del 53% en las madres y del 46% en los neonatos, el cual, al compararlo con el estudio de Ochoa⁸ y su grupo, realizado en México, se observó que de 191 mujeres puérperas y sus neonatos, 61% de las madres presentó deficiencia de vitamina D y 26% manifestó insuficiencia, mientras que el 98% de sus neonatos a término mostró deficiencia de vitamina D.

Con el fin de investigar en nuestro medio si existen diferencias con lo descrito en la literatura, en una población con nivel socioeconómico alto, se efectuó un estudio observacional, retrospectivo de cohorte de los datos obtenidos en la cuantificación de 25-OH vitamina D, además de correlacionar los resultados con los diagnósticos inscritos por el médico en la solicitud de laboratorio mediante medidas de asociación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se solicitaron al laboratorio de la institución todas las cuantificaciones de 25-OH vitamina D, realizadas por el método de quimioluminiscencia, entre enero de 2017 y noviembre de 2018, en pacientes con edades comprendidas entre 20 y 80 años, independientemente del género; tomando como valores de referencia para considerarse dentro del rango normal entre 30.0 y 100.0 ng/mL. La muestra se clasificó por: grupos etarios por decenios; por género; por cuantificación dentro de los valores de referencia, y aquéllos con cuantificación menor a 30 ng/mL. Se calcularon medidas de asociación OR (*odds ratio* o razón de desventaja) con el o los diagnósticos incluidos en la solicitud de estudio.

RESULTADOS

La muestra consistió en 90 cuantificaciones de 25-OH vitamina D en 90 pacientes, perteneciendo al género masculino un total de 33.3% (n = 30) y al femenino un 66.6% de los casos (n = 60); al clasificar por grupos etarios

Tabla 1: Cuantificación de 25-OH vitamina D en 90 pacientes, con distribución por valores normales y disminuidos y su distribución por género y grupos etarios.

Cuantificación de 25-OH vitamina D	N-T	%	N-M	%	N-F	%
Muestras	90	100.0	30	33.30	60	66.6
Rango normal (30 a 100 ng/mL)	33	36.6	6	6.66	27	30.0
Valores inferiores a 30 ng/mL	57	63.4	24	26.60	33	63.3
Grupos etarios divididos por décadas	N-T	%	N-M	%	N-F	%
20-29	14	15.5	0	0.0	14	100.0
30-39	8	8.8	2	25.0	6	75.0
40-49	23	25.5	5	21.7	18	78.3
50-59	15	16.6	6	40.0	9	60.0
60-69	19	21.1	12	63.1	7	36.9
70-79	11	12.2	5	45.4	6	54.6

N-T = Número total; N-M = Número masculinos; N-F = Número femeninos.

(decenios), se observó que la mayoría de los pacientes pertenecieron a los grupos de edad entre 41 y 70 años, alcanzando 63.3% de la muestra (n = 7) (Tabla 1).

Las cuantificaciones dentro del rango se consideraron dentro de lo normal en 41.1% de los casos (n = 33); de éstas, el 18.2% (n = 6) fue de sexo masculino y 81.8% (n = 27) femenino; las cuantificaciones de la 25-OH vitamina D menores de 30 ng/mL correspondieron al 63.3% de la muestra (n = 57), perteneciendo 26.6% al género masculino (n = 24) y 36.6% al femenino (n = 33). Se observó promedio y DE de 22.8 ± 5.6 ng/mL con variación de 7 a 29 ng/mL. La asociación de valores bajos de 25-OH vitamina D con los diagnósticos de solicitud de estudios se muestran en la Tabla 2, encontrando que las asociaciones más frecuentes fueron con diabetes mellitus tipo II (34.4%) con OR = 1.19; osteoporosis (27.8%) con OR = 0.95; hipertensión arterial (24.5%) con OR = 0.58; hipercolesterolemia (16.6%) con OR = 0.28; enfermedad renal crónica (13.3%) con OR 0.20, y con otras diez entidades clínicas en menor frecuencia.

DISCUSIÓN

La vitamina D es reconocida como una prohormona con efectos pleiotrópicos. Se considera que su deficiencia tiene una prevalencia alta; relacionándose no sólo con raquitismo, osteomalacia y osteoporosis, sino con un mayor riesgo de diabetes, enfermedades cardiovasculares, oncológicas, infecciosas y autoinmunes.⁹ La 25-hidroxivitamina D3 es la principal forma circulante de la vitamina D, siendo su medición el mejor indicador de los niveles de esta vitamina.¹⁰ Ésta es transportada por una proteína de unión hacia el riñón para activarse en el túbulo proximal, donde se hidroliza por la enzima mitocondrial 1α -hidroxilasa en el carbono 1 del anillo A, para convertirse en 1-25 dihidroxivitamina D3, siendo ésta la responsable de la mayoría de sus efectos biológicos.¹¹

Actualmente, se conoce que existen receptores de vitamina D en al menos 30 sitios extrarrenales, a su vez, la enzima 1α -hidroxilasa también es expresada en sitios extrarrenales como la placenta, monocitos, macrófagos, la próstata, las mamas, el colon, el corazón, el cerebro, los queratinocitos, las células β del páncreas y las glándulas paratiroides, lo que explica que la vitamina D tenga efectos pleiotrópicos y su deficiencia se pueda ver asociada con múltiples enfermedades, por lo que, al día de hoy, se investiga las variadas y múltiples acciones de la vitamina D más allá de sus funciones clásicas sobre el metabolismo del calcio y la salud musculoesquelética. Esto es debido a que la mayoría de los tejidos corporales tienen receptores para la forma activa de 1,25 dihidroxivitamina D2, conocidos como receptores de la vitamina D (VDR), siendo su gen localizado en el cromosoma 12 (12q13.11). De acuerdo

Tabla 2: Relación de 57 pacientes con 25-OH vitamina D por debajo de 30 ng/mL, y su relación con diagnósticos de solicitud de examen de laboratorio.

	Diagnóstico	n	%	OR
1	Diabetes Mellitus tipo 2	31	34.4	1.19
2	Osteoporosis	25	27.8	0.95
3	Hipertensión arterial	22	24.5	0.58
4	Hipercolesterolemia tratada con estatinas	15	16.6	0.28
5	Enfermedad renal crónica	12	13.3	0.20
6	Hipotiroidismo en tratamiento	7	7.8	NC
7	Síndrome de ovario poliquísticos	5	5.5	NC
8	Anorexia nervosa	4	4.4	NC
9	Vigorexia	3	3.3	NC
10	Cáncer de mama	3	3.3	NC
11	Alteración cognitiva	2	2.2	NC
12	Enfermedades de Graves	2	2.2	NC
13	Síndrome de fatiga crónica	2	2.2	NC
14	Enfermedad de Crohn	1	1.1	NC
15	Síndrome de DiGeorge	1	1.1	NC

n = número; OR = odds ratio.

con el estudio de Bray y su equipo,¹² la deficiencia de ésta suele presentar polimorfismo; además, la mayoría de estos tejidos también contienen la enzima CYP27B1, responsable de la conversión de la principal forma circulante de la vitamina D, 25-hidroxivitamina D en su metabolito activo 1,25 dihidroxivitamina D. La regulación de esta conversión a nivel tisular difiere de la activación convencional que se produce en el riñón en que es más dependiente del sustrato y, por lo tanto, más susceptible a la deficiencia de vitamina D.¹³

En este estudio llama la atención que en 63% de los casos los niveles séricos de 25-OH vitamina D se encontraran por debajo de los valores aceptados como normales, especialmente en una población socioeconómicamente alta con acceso a una alimentación, a una educación y atención médica mejores que otras poblaciones; otro de los aspectos es que en todos los casos con vitamina D por debajo del rango normal, se encontró una asociación con alguna entidad clínica, desconociendo si ésta es de manera fortuita, casual o causal; sin embargo, la literatura consultada ha brindado explicación científica en la mayoría de los casos de estas asociaciones.

Como ejemplos de lo anterior, y sin tomar en cuenta los efectos ampliamente conocidos e investigados sobre el hueso, en varios estudios en animales, desde 1980 se han identificado asociaciones entre los niveles bajos de vitamina D y la diabetes mellitus (DM). Esta asociación está relacionada con la disminución de la secreción de insulina, idea reforzada por la presencia del receptor de vitamina D y la presencia de proteína de unión a la vitamina D en tejido pancreático,^{14,15} especialmente en las células β , así como en varias células del sistema inmune. Se ha comprobado que la vitamina D modula la expresión de calbindina, la cual participa en el control de flujo del calcio en las células β , influyendo en la liberación de insulina; además, genera incremento en su síntesis y mejora la sensibilidad de la insulina en los tejidos blancos, reconociendo a la hipovitaminosis D como uno de los factores de riesgo para diabetes mellitus.¹⁶ Al respecto, en el análisis sistemático y metaanálisis se concluye que la vitamina D en lactantes reduce el riesgo de diabetes mellitus tipo 1.¹⁷

En diabetes mellitus tipo 2, se ha reportado que los niveles normales de vitamina D mejoran la resistencia a la insulina en prediabetes,¹⁸ como ejemplo, en el estudio del equipo de Pittas,¹⁹ en 83,779 enfermeras en seguimiento durante 20 años sin antecedente de diabetes, se encontró que la ingesta diaria de vitamina D disminuyó el riesgo de diabetes mellitus tipo 2; por otra parte, se reportó que el síndrome metabólico es más frecuente en pacientes con valores bajos de vitamina D;²⁰ además, múltiples estudios muestran una asociación entre bajas concentraciones de vitamina D con la intolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus tipo 2,²¹⁻²³ lo cual está relacionado directamente con acciones de la vitamina D como la expresión de 1α -hidroxilasa en las células β pancreáticas y la activación transcripcional del gen de la insulina, que tienen efectos directos e indirectos sobre su secreción, así como la actuación de la insulina sobre los tejidos blancos; esto ha sido corroborado por el trabajo de Mirhosseini y colaboradores.²⁴ En el presente reporte, se encontró una asociación entre bajos niveles de vitamina D y diabetes mellitus en 34.4% de los casos con OR de 1.19, siendo la única entidad nosológica en donde se demuestra la asociación con niveles bajos 25-OH vitamina D.

En relación con la presencia de enfermedades cardiovasculares, algunos estudios muestran que existe una relación de los bajos niveles circulantes de vitamina D con el riesgo de hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares; en el presente estudio, la asociación de niveles bajos de vitamina D e hipertensión arterial se encontró en 24.5% de los casos, con OR = 0.58.^{25,26} Al respecto, se ha reconocido que la vitamina D reduce la inflamación relacionada con aterosclerosis, pues se relaciona directamente con el control de varias metaloproteinasas involucradas con la

calcificación vascular y los niveles normales de vitamina D, lo que mejora la función de la endotelina, además de que atenúan la hipertrofia de los cardiomiocitos; por otra parte, se ha descrito que la vitamina D reduce la expresión del gen de renina, disminuyendo, a su vez, la activación de angiotensina I, y modulando en parte al sistema renina-angiotensina-aldosterona.²⁷⁻²⁹ Al disminuir las concentraciones de vitamina D, la expresión del gen de renina puede verse incrementado y tener su repercusión clínica manifestada como hipertensión arterial.

En pacientes con hipercolesterolemia tratados con estatinas, de acuerdo con el estudio de Bischoff y su equipo,³⁰ en análisis longitudinales de pacientes de 60 años o más, manejados con estatinas durante 12 meses, se observó que la concentración de 25-OH vitamina D es significativamente menor en los usuarios de estatinas (13.1 ng/mL) que en los que no la utilizaron (15.9 ng/mL; $p = 0.009$), ya que varios de ellos utilizaron al sistema de citocromo P450, por lo que pudiera presentarse competencia.

Según la revisión de Pereda y Nishishinya,³¹ los reportes sugieren que el déficit de vitamina D incrementa el riesgo de padecer dolor musculoesquelético asociado con el uso de estatinas. Por el contrario, el reporte de Mansur,³² menciona que puede elevarse la concentración de vitamina D con el uso de estatinas, por lo que existe controversia al respecto (en el presente trabajo se encontró en 16.6% de los casos con niveles bajos de vitamina D asociados con el uso de estatinas, pero el OR correspondió a 0.28).

Respecto a la asociación de vitamina D y cáncer, los estudios epidemiológicos indicaron que los individuos que viven en latitudes más altas tienen una mayor probabilidad de presentar cáncer de colon, próstata, mama, pulmón y esófago.³³ Garlan y colaboradores³⁴ reportaron que valores de 52 ng/mL de vitamina D reducen la incidencia de cáncer de mama en comparación a niveles menores de 13 ng/mL, al igual que de cáncer de colon, mama y ovario; por otra parte, la 1,25-dihidroxit vitamina D₃ ejerce efectos de anti-proliferación, pro-diferenciación, pro-apoptosis e inhibición de invasión y metástasis, además de inhibir la angiogénesis, haciendo que las células malignas permanezcan en las fases G₀/G₁ del ciclo celular.³⁵ En nuestro estudio, se encontró una asociación de bajos niveles de vitamina D en 3.3% de los casos, correspondiendo a cáncer de mama.

Con respecto a la vitamina D y su asociación con enfermedades de la glándula tiroides, específicamente con hipotiroidismo, ésta fue frecuente.³⁶ El reporte de Torresan y su grupo de investigación³⁷ indica que, en 80 mujeres adultas, mayores de 40 años, hipotiroideas controladas con levotiroxina, en la mayoría de la muestra se presentó disminución de valores plasmáticos de 25(OH)D₃, observando disminución de los niveles séricos de vitamina D a medida que aumentaron el peso corporal y la edad. En el

presente reporte, las concentraciones séricas de vitamina D se asociaron con 7.8% de los casos.

Por otra parte, Kitivi y su grupo³⁸ documentaron niveles significativamente más bajos de vitamina D en pacientes con enfermedades tiroideas autoinmunes, encontrando que la deficiencia de vitamina D se relaciona con la presencia de anticuerpos antitiroideos y funciones anormales de la glándula, lo que indica la participación de la vitamina D en la patogenia en estas entidades, situación apoyada por el reporte de Tetsuyuki y colaboradores.³⁹ Al compararlo con nuestra investigación, se encontró un 2.2% de los casos con enfermedad de graves asociados con bajos niveles de VD.

El papel de la vitamina D como un modulador inmune se ha enfatizado en los últimos años, y se han observado niveles bajos de vitamina D en varias enfermedades autoinmunes, como esclerosis múltiple, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico, por lo que, de acuerdo con el trabajo de Blaney y otros,⁴⁰ se ha propuesto a la concentración sérica de vitamina D como un marcador de enfermedades autoinmunes.

La asociación entre niveles bajos de vitamina D y síndrome de ovarios poliquísticos es frecuente, pues, de acuerdo al estudio de Mejía y colaboradores, estos pacientes habitualmente presentan niveles elevados de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad;⁴¹ la suplementación con vitamina D en estos casos, produce disminución significativa de los tres parámetros mencionados, además de facilitar la acción de la insulina en los órganos blanco. En este trabajo se encontraron cinco casos (5.5%) con síndrome de ovarios poliquísticos asociados con niveles bajos de vitamina D.

En relación con la asociación de vitamina D y alteraciones cognitivas, apoya el reporte de Goodwill y Szoek⁴² sobre una revisión sistemática y metaanálisis del efecto de bajas concentraciones de vitamina D y cognición, que abarcó 26 estudios observacionales y tres estudios de intervención, en donde se reportó que la disminución en los niveles de vitamina D se asocia con peores estados de declinación cognitiva. Con todo, la suplementación de vitamina D no mostró beneficios estadísticamente significativos en los pacientes con demencia establecida. En el presente reporte, se encontró una asociación de baja de vitamina D con alteraciones cognitivas en dos casos (2.2%).

En este trabajo, respecto a los niveles bajos de vitamina D y situaciones observadas, como son anorexia nervosa (cuatro casos), vigorexia (tres casos) y enfermedad de Crohn (un caso), éstos pudieran ser explicados por alteraciones en la alimentación, por la no producción de vitamina D a nivel de la piel, la no absorción de vitamina D a nivel intestinal y por la disminución del peso corporal con proporción de grasa menor al 85% del peso corporal (que especialmente en la mujer lleva a menorrea secundaria por baja

producción de estrógenos); al respecto, en el reporte de Hamilton,⁴³ en 99 adolescentes postmenarcas, con valores de vitamina D bajos inicialmente, la suplementación de vitamina D alcanzó niveles adecuados mejoraron el salto de altura, la velocidad del salto y la fuerza muscular.

Por último, los bajos niveles de vitamina D se han considerado en diversos estudios como un posible biomarcador pronóstico en la práctica clínica. En el caso de los adultos mayores hospitalizados en unidades de cuidados geriátricos, las concentraciones séricas más bajas de vitamina D al momento del ingreso están directamente asociadas con una mayor severidad de las enfermedades crónicas, un mayor riesgo de descompensación aguda y un incremento de la mortalidad hospitalaria.^{44,45}

CONCLUSIONES

En el presente trabajo se puede concluir los siguientes tres aspectos:

1. El número de solicitudes de cuantificación de vitamina D es muy bajo en la población que es atendida en la institución, quizá porque resulta más económica la prescripción de vitamina D que su cuantificación por el laboratorio.
2. Los valores bajos de vitamina D se observan en dos tercios de la muestra estudiada, a pesar de que los pacientes corresponden a un estrato socioeconómico alto, en el que, se supone, se tiene acceso a una buena alimentación, educación y control médico.
3. Los valores bajos de vitamina D en este estudio se encontraron asociados con diferentes entidades clínicas, pero solamente su asociación con diabetes mellitus tipo II resultó significativa (con OR de 1.19).

REFERENCIAS

1. Christakos S1, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010; 39: 243-253.
2. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000; 279: F8-28.
3. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, Ragi-Eis S et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med.* 2006; 260: 245-254.
4. Reichrath J, Lehmann B, Carlberg C, Varani J, Zouboulis CC. Vitamins as hormones. *Horm Metab Res.* 2007; 39: 71-84.
5. Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res.* 2011; 31: 48-54.
6. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and association of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children. *NHANES 2001-2004. Pediatrics.* 2009; 124: e362-370.
7. Adams JS, Hewison M Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 471-478.

8. Ochoa-Correa EC, García-Hernández PA, Villarreal-Pérez JZ, Treviño-Garza C, Rodríguez-Balderama I, Martínez-de Villarreal LE et al. Deficiencia de vitamina D en madres y neonatos mexicanos. *Gaceta Médica de México*. 2017; 153: 559-565.
9. Holick FM, Chen CT. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Amer J clinical Nutr*. 2008; 87: 1080-1086.
10. Adams JS, Hewison M Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 471-478.
11. Kochupillai N. The physiology of vitamin D: current concepts. *Indian J Med Res*. 2008; 127: 256-262.
12. Bray M, Hagberg JM, Perusse L, Rankinen T, Roth S, Wofarth B, Bouchard C. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update. *Med Sci Sports Exerc*. 2009; 41: 34-72.
13. Plum L, DeLuca H. The functional metabolism and molecular biology of vitamin D. *Clinical Reviews in bone and mineral metabolism*. 2009; 7: 20-41.
14. Bloomgarden ZT. American Diabetes Association's 57th annual advanced postgraduate course: diabetes risk; vitamin D, polycystic ovary syndrome, and obstructive sleep apnea. *Diabetes Care*. 2011; 34: e1-6.
15. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Garland FC. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia*. 2008; 51: 1391-1398.
16. Rocha ML, Baldan da Silva D, Souza AL, Chaim AE, Chaim AE, Pavin EJ, Monte Alegre S. Body composition and metabolic profile in adults with vitamin D deficiency. *Rev Nut*. 2017; 30: 419-430.
17. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2008; 93: 512-517.
18. Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, Kimball MS. Vitamin D Supplementation, Glycemic Control, and Insulin Resistance in Prediabetics: A Meta-Analysis. *J Endo Soc*. 2018; 2: 687-709.
19. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 2017-2029.
20. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among EUA adults. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1228-1230.
21. Mathiu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia*. 2005; 48: 1247-1257.
22. Chiu Es, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79: 820-825.
23. Teegarden D, Donkin SS. Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutr Res Rev*. 2009; 22: 82-92.
24. Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, Kimball MS. Vitamin D supplementation, glycemic control, and insulin resistance in prediabetics: A meta-Analysis. *J Endo Soc*. 2018; 2: 687-709.
25. Scragg R. "Role of vitam D for cardiovascular health". In Holick MF (ed). *Vitamin D physiology, molecular biology, and clinical applications*. 2a ed. Boston, Humana Press; 2010: 921-936.
26. Zittermann A, Schleithoff SS Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br J Nutr*. 2005; 94: 483-492.
27. Li YC. "Vitamin D, renin, and blood pressure". In: Holick MF, ed. *Vitamin D physiology, molecular biology, and clinical applications*. 2a. ed. Boston, Humana Press; 2010: 937-953.
28. Xiang W, Kong J, Chen S, Cao LP, Qiao G, Zheng W et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin system. *Am J Physiol Endocrinol Metb*. 2005; 288: E125- 132.
29. Kim HW, Park CW, Shin YS, Kim YS, Shin SJ, Kim Y et al. Calcitriol regresses cardiac hypertrophy and QT dispersion in secondary hyperparathyroidism on hemodialysis. *Nephron Clin Pract*. 2006; 102: c21-29.
30. Bischoff-Ferrari HA, Fischer K, Orav EJ, Dawson-Hughes B, Meyer U, Chocano-Bedoya PO, Meyer OW et al. Statin use and 25-hydroxyvitamin d blood level response to vitamin d treatment of older. *Adults J Am Geriatr Soc*. 2017; 65 (6): 1267-1273.
31. Pareda CA, Nishishinya BM. ¿Existe relación entre los niveles séricos de vitamina D (25OHD) y el dolor musculoesquelético relacionado con la ingesta de estatinas? Revisión sistemática. *Reumat Clin*. 2016; 12: 303-364.
32. Mansur JL. Efecto de las estatinas sobre la concentración de vitamina d sérica. *Arch Med*. 2018; 14: 1-4.
33. Holick MF. Vitamin D extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 38: 381-400.
34. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Grant WB, Giovannucci EL, Lipkin M. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007; 103: 708-711.
35. Wang S. Epidemiology of Vitamin D in health and disease. *Nutr Res Rev*. 2009; 22: 188-203.
36. Husein MA, Al-ayed BM, Al-rashidi BM. Vitamin D deficiency and its association with thyroid disease. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2001; 7: 267-275.
37. Torresan ME, Biasatti C, Cáceres LM, Minniti VP. Estatus de vitamina D en mujeres adultas hipotiroides controladas. *Rev Arg Endocrin Metab*. 2017; 54: 50-54.
38. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M, Shapira Y, Nagy EV, Dankó K et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol*. 2011; 8: 243-247.
39. Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N, Miyashita K, Takahara M, Sakamoto F, Miyatsuka T et al. Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves' disease. *Endocrine*. 2012; 42: 739-741.
40. Blaney PG, Albert JP, Proal A. Vitamin D Metabolites as Clinical Markers in Autoimmune and Chronic Disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1173: 384-390.
41. Mejía J, Reyna VE, Andrade AM, Lozada M. Suplementación de vitamina D y perfil lipídico en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos y deficiencia de vitamina D. *Medicina Reproductiva y Embriología Clínica*. 2018; 5: 123-131.
42. Goodwill MA, Szoeki C. A Systematic Review and meta-analysis of the effect of low vitamin D on cognition. *J Am Geriatr Soc*. 2017; 65: 2161-2168.
43. Hamilton B. Vitamin D and Human Skeletal Muscle. *Scand J Med Science Sport*. 2010; 20: 182-190.
44. Gallego GD, Mejía MS, Martínez SL, Rendón DM. Hipovitaminosis D: una visión desde la clínica y la biología molecular. *Med UIS*. 2017; 30: 45-56.
45. Nair P, Venkatesh B. Vitamin D Deficiency and supplementation in critical illness: the known knowns and known unknowns. *Crit Care*. 2018; 22: 276.