

VITAMINA D EN LA TERCERA EDAD.

VITAMIN D IN THE ELDERLY

ALEJANDRO ADRIAN BEVAQUA

Alsina 95, Bahía Blanca. Argentina.

“Cuando alguien ingresa a la profesión se le inyecta un poderoso veneno: el deseo de aprender, la perpetua inquietud de quien sabe que no sabe lo suficiente. Es una frustración que no tiene remedio. De esa perplejidad ante lo inabarcable nace nuestra insatisfacción y nuestro apetito imposible de saciar. Lo que nos derrota anticipadamente es también lo que nos mueve.”

*“La voluntad de saber (modalidades de actualización continua en médicos)”
Daniel Flichtentrei*

Resumen: En el campo de la Clínica Médica, la vitamina D se asocia tradicionalmente con la regulación del metabolismo fosfocálcico. Sin embargo, no es el rol exclusivo de esta vitamina dado que tiene diferentes funciones, no menos relevantes. Interviene en procesos tales como la regulación de la tensión arterial con la ulterior disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular, el aumento del tono y fuerza muscular y consecuentemente en la prevención de las caídas en adultos mayores y su derivación más grave, las fracturas y la participación en procesos inmunitarios con disminución del riesgo de padecer alergias, cáncer, diabetes e incluso esclerosis múltiple. Dada la importancia de la Vitamina D en patologías con alta prevalencia en la tercera edad, es

importante analizar sus niveles en este grupo poblacional y proceder a su suplementación cuando así se requiera.

Palabras clave: vitamina D, tercera edad, deficiencia, suplementación

Abstract: Vitamin D is associated in the field of Medical Clinic, traditionally shaped bounded to the regulation of phospho-calcium metabolism; however, this is not an exclusive role: Vitamin D has several different functions longer involved in processes such as the regulation of blood pressure with subsequent decreased risk of cardiovascular disease; increased muscle tone and strength and consequently in the prevention of falls in older adults and its most severe consequence, the fractures; involvement in immune processes with reduced risk of allergies, cancer, diabetes and even multiple sclerosis. Given the importance of the Vitamin D in pathology with high prevalence in the elderly, it seems important to analyze the level of this element in that population group and proceed to supplementation when required.

Keywords: vitamin D, elderly, deficiency, supplementa-

Correspondencia: Dr. Alejandro Adrián Bevaqua. Alsina 95. Bahía Blanca. Argentina.
E-mail: abevaqua@intramed.net

Recibido: 1 de Agosto de 2014
Aceptado: 30 de Agosto de 2014

tion

INTRODUCCIÓN

La vitamina D es un secoesteroide que comparte una estructura y función similar a los esteroides; este concepto es clave en la comprensión tanto de sus diversas funciones como de su potencial toxicidad (1, 2). Históricamente, la Vitamina D se asocia al metabolismo fosfo-cálcico con prescindencia de otras múltiples funciones que se han ido descubriendo paulatinamente, tales como su participación en inmuno-modulación, metabolismo energético, regulación de la tensión arterial (TA), intervención en procesos neurológicos y psicológicos psiquiátricos, función muscular, etc. (3). Paralelamente, con esta asignación de la Vitamina D a una función casi exclusiva en el control del metabolismo fosfo-cálcico, tiende a olvidarse otra vitamina -B₁₂- que tiene también importancia crucial en el control del mantenimiento óseo (4, 5).

La provisión de Vitamina D reconoce dos vertientes, una endógena y otra exógena, siendo esta última, a partir del solo aporte alimentario, mucho más limitada que la endógena, producto de la irradiación solar cutánea:

a) La Vitamina D₃ o colecalciferol se forma a partir de la irradiación solar ultravioleta B (UVB) sobre el 7-dehidro-colecalciferol presente en la piel sana, o bien se obtiene de ciertos pescados grasos o alimentos enriquecidos artificialmente con la vitamina;

b) La Vitamina D₂ o ergocalciferol se adquiere básicamente por prescripción farmacológica o por alimentos suplementados.

Luego de la irradiación UVB de la piel, la pro-vitamina circula en sangre hasta alcanzar el hígado donde se transforma en una pre-vitamina, la 25-hidroxivitamina D (25-OHD). Este proceso es auto-regulado en sí mismo mediante un mecanismo de retroalimentación corta donde el nivel de 25-OHD inhibe su propia producción a nivel hepático al alcanzar un nivel suficiente en sangre y este es un detalle no menor a la hora de considerar la vía de análisis del pool de vitamina D de un paciente determinado (*vide infra*). Posteriormente, la 25-OHD sufre una nueva hidroxilación a nivel renal convirtiéndose en la forma activa 1,25 dihidroxi-vitamina D [1,25(OH)₂D₃]. Este paso es regulado por retroalimentación larga, a partir de la concentración de hormona paratiroidea en sangre (PTH) cuyo nivel depende, a su vez, de la calcemia. Esta forma activa de la D se une a receptores específicos a nivel renal, intestinal y óseo y también lo hace en otros tejidos (6, 7).

La concentración en plasma de 1-25(OH)₂D₃ se correlaciona inversamente con la calcemia; este último valor determina, a su vez, el nivel de PTH suprimiéndose su producción cuando el calcio plasmático alcanza valores plasmáticos de

9-10 mg %. Así pues, la hipocalcemia determina, por un lado una mayor secreción de PTH y por otro, a través de esta hormona, un aumento en la hidroxilación de 25-OHD a nivel renal. Ergo, el valor de vitamina D puede estimarse indirectamente a través del nivel de PTH en sangre. Cuando el nivel de esta vitamina es suficientemente elevado, y consiguientemente la calcemia también lo es, la PTH torna casi indetectable en plasma, y la 25-OHD se convierte en 24,25 dihidroxi-colecalciferol compuesto casi carente de efecto en lo que hace al metabolismo fosfo-cálcico.

Hipovitaminosis

La hipovitaminosis D puede definirse clínicamente en base a la aparición de signo-sintomatología específica tal como deformidad, dolor óseo y debilidad muscular proximal. Dado que estas características son compartidas con innumerables patologías de alta prevalencia en la tercera edad, tenemos una utilidad limitada.

Bioquímicamente, el nivel de Vitamina D puede estimarse indirectamente a través del valor de calcio, fosfato y fosfatasa alcalina en sangre o bien, de forma directa, a través del nivel plasmático de vitamina D, aunque aún hoy se discute si debe mensurarse la forma 25-OHD o la 1,25(OH)₂D₃. Dado el concepto sobre la forma de regulación del nivel de Vitamina D (*vide supra*), el mayor consenso tiende a evaluar el nivel de 25-OHD (3).

Desde este último punto de vista, se define la carencia de vitamina D en grado de *insuficiencia* cuando la misma presenta un nivel plasmático de 21 a 30ng/ml (50 a 75 nmol/ml), y en grado de *deficiencia* cuando el nivel es de 20ng/ml (50nmol/ml) o menor (8). La suficiencia de Vitamina D se ha establecido a partir de 30 ng/ml o más, aunque no hay consenso estricto sobre el techo de este valor (9); algunos autores proponen un punto de corte, como piso, de 40ng/ml para un nivel óptimo de Vitamina D (10). Otra forma de definir el valor ideal de Vitamina D es aquel capaz de reducir a su mínima expresión el nivel de PTH y de incrementar al máximo el nivel de calcio (11, 12).

Nosotros nos permitimos proponer la siguiente clasificación, en ocho escalones, en función de la dispersión de valores analizados tanto en la literatura como en la población examinada:

≥ 101 ng/ml	– toxicidad
46 a 100 ng/ml	– exceso
30 a 45 ng/ml	– nivel óptimo
25 a 29 ng/ml	– nivel subóptimo
15 a 24 ng/ml	– insuficiencia
11 a 14 ng/ml	– insuficiencia severa
5 a 10 ng/ml	– deficiencia
≤ 4 ng/ml	– deficiencia grave

Figura 1. Niveles de Vitamina D expresados en ng/ml

Postulamos que esta clasificación permite discriminar ampliamente el problema de la hipovitaminosis D y plantear con claridad su tratamiento evitando alcanzar niveles tóxicos con la terapia sustitutiva.

Nuestra propuesta no contempla -en virtud de la amplia dispersión de valores hallados en la revisión de la literatura- un nivel de toxicidad exactamente definido para este nutriente (13, 14); debe tenerse en cuenta que la toxicidad de la Vitamina D, si es aportada exógenamente en forma de suplemento farmacológico, puede generar variados trastornos (Cuadro 1).

Sanguíneos: Hipercalcemia
Renales: Hipercalciuria, litiasis
Neurológicos: Irritabilidad, convulsiones
Digestivos: Náuseas, vómitos, pancreatitis aguda
Otros: Calcificación de tejidos blandos – Calcificación vascular

Cuadro 1. Efectos tóxicos de la hipervitaminosis D

Este signo-sintomatología puede aparecer tempranamente, y agravarse con rapidez, particularmente en la población adulta con trastornos subyacentes como insuficiencia renal (3,4) y otras enfermedades que contraindicarían la suplementación de Vitamina D u obligarían a un muy fino equilibrio en la terapia (Cuadro 2).

Enfermedades granulomatosas (v.g.: TBC)
Enfermedades óseas por metástasis
Sarcoidosis
Síndrome de Williams

Cuadro 2. Contraindicaciones para el aporte de Vitamina D.

Población afectada

Si bien la carencia de vitamina D puede darse en cualquier edad, nos focalizamos en el adulto y el adulto mayor donde se describen, según resultados del estudio NHANES, hasta dos tercios de la población afectada por deficiencia/insuficiencia del nutriente (14). Prescindimos así de la población infante juvenil lo que no implica, que esta franja etaria deba ser ignorada respecto al problema de la hipovitaminosis D. Existe un cúmulo de factores que acrecientan el riesgo de presentar hipovitaminosis D. Cabe precisar que cuando nos referimos a hipovitaminosis en forma genérica lo hacemos pensando tanto en insuficiencia cuanto en déficit del elemento. Cuando corresponda, haremos la aclaración pertinente. Entre los factores de riesgo podemos señalar:

- Edad ≥ 65 años.
- Obesidad severa (IMC ≥ 35).
- Institucionalización.
- Sedentarismo
- Escasa exposición solar o exposición con uso de protectores solares altos.
- Medicación que interfiere la absorción/utilización de Vit D (orlistat, anticonvulsivantes, uso crónico de corticosteroides, abuso de laxantes).
- Patología intestinal tal como síndrome de malabsorción o diarrea crónica.
- Otros factores como puede ser la piel oscura y/o la alimentación exclusivamente a partir de lactancia materna inusualmente prolongada en el tiempo carecen de importancia en nuestro medio y en la población analizada.
- Dermopatía extensa.
- Regímenes hipograsos extremos o carentes de consumo de lácteos y derivados.
- Insuficiencia hepática crónica.
- Insuficiencia Renal Crónica.

Cuadro 3. Factores de Riesgo para la Hipovitaminosis D

Acciones extra-óseas de la Vitamina D

Resulta bien conocida la acción de la Vitamina D sobre el metabolismo fosfo-cálcico; huelga entonces extenderse sobre el punto. Sin embargo, este nutriente que nos ocupa presenta acciones diversas sobre la economía corporal que deviene útil conocer para la mejor interpretación del signo-sintomatología de nuestros pacientes, el diagnóstico diferencial con otras entidades mórbidas de alta prevalencia en la tercera edad y su consecuente mejor asistencia. Entre dichas acciones, de las que nos ocuparemos muy concisamente, podemos mencionar (15-17):

Sistema Muscular o músculo esquelético
Sistema Inmunológico
Sistema Endócrino
Sistema Circulatorio
Sistema Nervioso

Cuadro 4. Acciones de la Vitamina D sobre distintos sistemas orgánicos de la economía corporal.

- *Sistema osteomuscular:* El déficit de Vitamina D conlleva aumento de la debilidad muscular proximal, particularmente a nivel de la cintura pelviana lo que implica dificultades para incorporarse desde la posición de sentado, aumento del riesgo de caída, aumento en la incidencia de fracturas vertebrales y de cadera lo que lleva a mayor sedentarismo/postración con incremento

en la hipovitaminosis. Deberá correlacionarse en cada paciente la hipovitaminosis con el aumento persistente de PTH (hiperparatiroidismo secundario) (18).

- *Sistema inmunológico:* La Vitamina D se ha propuesto como intermediaria en la función de los monocitos; su carencia supone una mayor incidencia, por ejemplo, de infecciones del tracto respiratorio superior y de cáncer de pulmón (19-22) y colon (23).
- *Sistema endócrino:* la vitamina D interviene en la regulación endócrina teniendo particular importancia en la intolerancia a la glucosa, DBT I y II (24, 25) ya que previene la destrucción de los islotes de Langerhans (26), y, por supuesto, en la obesidad, tanto en forma aislada cuanto como componentes del síndrome metabólico
- *Aparato cardiovascular:* la Vitamina D mantiene una correlación inversa con la mortalidad cardiovascular (27, 28) por todas las causas (29-31); esta es mayor cuando el nivel de vitamina D es inferior a 30 ng/ml. La mayor protección se obtiene con valores de Vitamina D de 35-40 ng/ml. La acción de la Vitamina D tiene relación directa con el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) y los niveles de hormona paratiroidea (32).
- *Sistema nervioso:* La Vitamina D reviste crucial importancia en la esclerosis múltiple, enfermedad desmielinizante de curso crónico que evoluciona por brotes; se registra un correlato inverso entre el status de vitamina D y el número de episodios de la enfermedad. Asimismo, la Vitamina D ha sido propuesta como factor agravante o protector, dependiendo de su nivel, en Parkinson y otras enfermedades del SNC (33-35).

El lector interesado podrá luego, dentro de cada especialidad y si es de su interés, consultar la numerosa bibliografía determinada para cada trastorno.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para lograr nuestro objetivo estudiamos una muestra de doscientos individuos (cien mujeres y cien varones) de una cápita de mil pacientes pertenecientes a la Región V del INSSJP (Bahía Blanca, Pcia. de Buenos Aires). Si bien la selección fue hecha al azar, se excluyeron aquellos pacientes que presentarán al momento de decidir su inclusión o exclusión en el estudio: insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática, síndrome de malabsorción o diarrea crónica, ingesta de orlistat, anticonvulsivantes o corticoides en altas dosis por patologías diversas (v.g.: Artritis Reumatoidea), dermatopatía extensa o hipo/hiperparatiroidismo o bien que estuvieran recibiendo suplementos farmacológicos de Vitamina D.

No se discriminó ambulatorios de institucionalizados ni se descartaron pacientes por el régimen alimentario o con

patologías diversas de las mencionadas.

El estudio fue llevado a cabo entre los meses de mayo y septiembre lo que reviste importancia por la época y la consiguiente menor exposición solar por la escasez de luz diurna y el mayor abrigo necesario en esta latitud. La ubicación geográfica y la estación revisten importancia no menor en el análisis de los resultados obtenidos (4, 10).

A todos los participantes se les informó el motivo del estudio solicitado -dosaje de Vitamina D, la importancia de conocer su nivel y su correlación con diversas patologías distintas de la ósea y se les solicitó el consentimiento verbal; todos los propuestos prestaron conformidad a la realización del análisis y a la participación en el estudio.

El dosaje de 25OHD fue realizado en laboratorios debidamente acreditados, nucleados en el Centro de Analistas Clínicos de la Ciudad de Bahía Blanca, con métodos de medición apropiadamente validados; el costo de cada determinación fue cubierto por la obra social de los pacientes (INSSJP) y a cada uno se le permitió elegir libremente el laboratorio de su confianza. Se efectuó una primera reevaluación de los niveles de 25OHD a las doce semanas de iniciada la terapia de suplementación.

RESULTADOS

En la población en estudio conformada por Mujeres (n = 100), edad promedio: 65,18 años y Hombres (n = 100), edad promedio: 65,74 años, se obtuvieron los resultados que se presentan en la Tabla 1.

De un primer y somero análisis de los datos obtenidos, los mismos concuerdan con la bibliografía general tanto en el porcentaje poblacional afectado por deficiencia/insuficiencia en el nivel de Vitamina D cuanto en los niveles de gravedad del trastorno.

Cabe destacar que a pesar de la alta prevalencia de este cuadro, no pudimos discriminar en cuántos pacientes la signo-sintomatología referida era producto de la hipovitaminosis y en cuántos era debido a otras patologías o a superposición de esos estados mórbidos con la hipovitaminosis. Fue mínimo el porcentaje de sujetos analizados que presentarán niveles óptimos de Vitamina D; no se encontró ningún caso de niveles compatibles con exceso o toxicidad por hipervitaminosis D.

VITAMINA D ng/l	Perfil de distribución de niveles de Vitamina D / número de pacientes	
	Valores de Referencia	Mujeres n=100
≤ 4	2	0
5 - 10	4	3
11 - 14	18	10
15 - 24	24	31
25 - 29	44	49
30 - 45	8	7
46 - 100	0	0
≥ 101	0	0

Tabla 1: Niveles de 25 OHD en la población estudiada.

Tratamiento.

Una vez determinado el nivel de prevalencia de hipovitaminosis D en el adulto mayor y dada su importancia en el tratamiento de este trastorno en sí cuanto en la coparticipación que el mismo implica en diversos estados mórbidos, amerita su diagnóstico temprano y su pronto y activo tratamiento. Para ello, la alimentación por sí sola parece insuficiente; por otro lado, la exposición solar -principal fuente de aporte de Vit. D- depende en gran parte de la estación del año; la costumbre de la persona de exponerse al sol o la evitación de éste, ya directamente, ya por el uso de protectores solares; el estado de institucionalización; comorbilidades, etc. Instauramos tratamiento en todos los pacientes con nivel sub-óptimo o menor utilizando para ello aporte exógeno de ergocalciferol (3, 36, 37). Las dosis se ajustaron de acuerdo al nivel de 25OHD medido inicialmente en cada paciente. Se eligió la forma de administración diaria o semanal, según la elección de la persona. Junto a esta terapia se indicaron los cambios necesarios en la alimentación y se recomendó, en la medida de las posibilidades, el aumento de exposición a la luz solar en los horarios recomendados por los especialistas en Dermatología minimizando, en tanto ello fuera posible, el uso de protectores solares; se indicó interconsulta con el dermatólogo, en casos puntuales, para ajustar esta forma terapéutica. La dosis diaria varió de 1 a 20 gotas/día (1 gota = 2400 UI Vit. D₂); en la modalidad semanal se suministraron de 50000 a 60000 UI, equivalente a un mililitro/semana (1 ml = 20 gotas).

La terapia se suspendió al alcanzar niveles de 30 ng/ml o más según las mediciones de control realizadas a las 12 semanas de tratamiento (la medición debe ser repetida, cuando ello sea necesario, tras otro período de suplementación oral de 25 OHD de ocho semanas). Posteriormente se mantuvo terapia de sostén a dosis mínima (1 – 2 gotas/día) si la persona no podía modificar sus hábitos de exposición solar. No se produjeron abandonos en el tratamiento ni se registraron efectos adversos por el mismo. En aquellas personas que continuaron su terapia luego de alcanzados el nivel deseado de 25OHD sugerimos su control por laboratorio al menos una vez al año, realizando esta medición, si fuera posible, en la época de mayor rigurosidad climática. Aunque se ha señalado un cierto grado de riesgo de toxicidad con dosis superiores a 2000 UI/día (38)-lo que obligó a extremar los cuidados para evitar riesgos propios de la terapia- no se presentó ningún caso de intolerancia.

La forma terapéutica elegida fue la administración de 25OHD aunque la decisión de suplementar Vitamina D bajo esta forma o la de 1,25 (OH)₂D₃ no está claramente definida a nivel internacional, admitiéndose ambas formas farmacológicas (39-41).

Vitamina D (ng / ml)	Perfil de distribución de niveles de Vitamina D / número de pacientes Mujeres - Hombres				
	Valores de Referencia	Pre-Tratamiento n=100	Post-Tratamiento n=100	Pre-Tratamiento n=100	Post-Tratamiento n=100
≤ 4		2	0	0	0
5 - 10		4	0	3	0
11 - 14		18	21	10	21
15 - 24		24	25	31	58
25 - 29		44	42	49	21
30 - 45		8	12	7	0
46 - 100		0	0	0	0
≥ 101		0	0	0	0

Tabla 2: Niveles de 25 OHD en el pre-tratamiento y post-tratamiento en mujeres y hombres de la población en estudio.

Dos pacientes de sexo femenino, tratados en forma semanal con suplemento de Vitamina D y simultáneamente con estatinas en altas dosis por dislipemia refirieron mejoría en algias a nivel de cintura pelviana y escapular; así pues, la hipovitaminosis D parece agravar la eventual miopatía proximal por estatinas y su suplementación podría ser una solución parcial a este problema. La cuestión merece mayor investigación (42) atento la alta prevalencia de enfermedad dislipémica en adultos mayores que, a su vez, presentan insuficiencia/deficiencia de Vitamina D y terapia con estatinas.

CONCLUSIONES

1) El presente trabajo no pretende ser original; nuestra voluntades, apenas, llamar la atención sobre una problemática -el déficit de Vitamina D que aparenta pasar desapercibida en buena parte de los profesionales que asisten a la creciente franja de adultos mayores, conjunto social que aumenta a pasos agigantados convirtiéndose su atención integral en un desafío social e intelectual para los agentes de salud.

2) El descubrimiento de que buena parte de los tejidos corporales distintos del hueso, intestino y riñón poseen receptores para Vitamina y la capacidad enzimática para transformar la 25OHD en su forma activa 1,25 (OH)₂D₃ ha revitalizado el interés en este nutriente. También por la variada signo-sintomatología propia de su carencia en patologías crónicas propias de la edad adulta su mecanismo de aporte corporal y natural, como suplemento alimentario o farmacológico.

3) La hipovitaminosis D es en sus grados de insuficiencia o deficiencia un problema real, de alta prevalencia y base de complicación de numerosos trastornos clínicos. Por ende, merece ser investigado sistemáticamente en pacientes de la tercera edad -especialmente en épocas de otoño/invierno- así como en aquellas personas de cualquier edad en quienes razonablemente, en base al interrogatorio y examen físico, se sospeche su presencia. Debe conocerse el trastorno, y pensar firmemente en su posibilidad para detectarlo y corregirlo tempranamente. Para ello resulta necesario el conocimiento de los avances en materias básicas de la carrera médica como son la fisiología y la bioquímica.

4) Conocer el status de Vitamina D en un paciente dado con signo-sintomatología polimorfa hace al diagnóstico diferencial de numerosas patologías con alta prevalencia en el adulto mayor y a la corrección, junto con el tratamiento basal, de estos estados mórbidos. Si bien puede argüirse con razón -especialmente en un sistema sanitario económicamente endeble como el argentino- sobre el costo adicional que implica la determinación del pool de Vitamina D en una población dada, puede contra argumentarse que la alta prevalencia de este trastorno en la tercera edad, su importancia para el diagnóstico diferencial con diversas patologías, y el menor costo que implica, en última instancia, un diagnóstico de certeza, hacen que ese coste, en principio mayor, quede minimizado frente a los beneficios obtenidos.

5) La reposición de Vitamina D es una medida necesaria y segura siempre que se respeten sus niveles ideales; dado que estos valores no están firmemente establecidos en la literatura,

en este sentido el tema amerita mayor investigación.

6) Nuestro país, en virtud de su extensión norte sur, presenta una diferente incidencia del problema, que se exacerba a mayor latitud. Así, a partir del sur de la Provincia de Buenos Aires, el tema de la hipovitaminosis D merece especial atención sin que por ello, en latitudes más cercanas al ecuador, deba ignorarse su posibilidad e importancia.

BIBLIOGRAFIA

1. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, Vorum H, Jacobsen C, Herz J, Melsen F, Christensen EI, Willnow TE. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. *Cell*. 1999;96:507-15.
2. Farach-Carson MC, Nemere I Membrane receptors for vitamin D steroid hormones: potential new drug targets. *CurrDrug Targets*. 2003;4:67-76.
3. Bordelon P, Ghetu MV, Langan R. Recognition and management of Vitamin D Deficiency. *American FamilyPhysician* 2009; 80 (8): 841-6.
4. Clemens TL. Vitamin B12 and Bone Health. *The New England Journal of Medicine* 2014; 371: 963-4.
5. Roman-Garcia P, Quiros-Gonzalez I, Mottram L, et al. Vitamin B12-dependent taurine synthesis regulates growth and bone mass. *J ClinInvest* 2014; 124: 2988-3002.
6. De Paula, FJA, Rosen CJ. Vitamin D Safety and Requirements. *ArchBiochemBiophys*. 2012; 523 (1): 64-72.
7. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiología Médica*, 12º Edición. Ed. Elsevier, Barcelona, España, 2011. Capítulo 79, pág. 955 y ss.
8. Zitterman A, Gummert J. Nonclassical Vitamin D Actions. *Nutrients* 2010; 2(4): 408-425.
9. Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR. Vitamin D Status and Arterial Hypertension: A Systematic Review. *NatureReviews-Cardiology* 2009; 6 (10): 621-30.
10. Alshahrani F, Aljohani N. Vitamin D: Deficiency, Sufficiency and Toxicity. *Nutrients* 2013; 5 (9): 3605-16.
11. Heaney RP, Dowell MS, Halle CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am CollNutr* 2003; 22: 142-6.
12. Adams JS, Hewison M. Update in Vitamin D. *J ClinEndocrinolMetab* 2010; 95(2): 471-8.
13. Özkan B, Hatun S, Bereket A. Vitamin D intoxication. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2012; 54: 93-8.
14. Ribera Casado JM. Vitamin D – A geriatricupdatedperspective. *An R AcadNacMed* 2012; 129 (1): 319-40.
15. Zittermann A, Gummert, JF. Nonclassical Vitamin D Actions. *Nutrients* 2010; 2: 408-425.
16. Muszkat P, Rodrigues Camargo MB, Maciel Griz, LH, Lazaretti-Castro M. Evidence-based non-skeletalactions of vitamin D. *ArqBrasEndocrinolMetab*. 2010; 54(2): 110-7.
17. Daly, RM. Independent and combined effects of exercise and Vitamin D on muscle morphology, functions and falls in the Elderly. *Nutrients* 2010; 2: 1005-1017.
18. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine – are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003; 89: 552-572.
19. Cheng TYD, LaCroix AZ, Neuhauser ML. Vitamin D Intake and Lung Cancer Risk in the Women’s Health Initiative. *American J. of ClinicalNutrition* 2013; 98(4):1002-11.
20. Schaubert J et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J ClinInvest* 2007; 117: 803-11.
21. Nnoahham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and Tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37: 113-9.
22. Laaksi I et al. An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *Am J ClinNutr* 2007; 86: 714-717.
23. WHO. International Agency for Research on Cancer. Vitamin D and cancer. IARC Working Group Reports; WHO Press 2008; 5: 148.
24. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 DBT. A systematic review and meta-analysis. *J ClinEndocrinolMetab* 2007; 92: 2017-2029.
25. Andrade Chagas CE et al. Focus on Vitamin D, Inflammation and Type 2 Diabetes. *Nutrients* 2012; 4: 52-67.
26. Hyppönen E et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 DBT: a birth cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-1503.
27. Zittermann A, Koerfer R. Vitamin D in the prevention and treatment of coronary heart disease. *CurrOpinClinNutrMetab Care* 2008; 11: 752-757.
28. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and metaanalysis. *J Hypertens* 2009; 27: 1948-1954.
29. Wang TJ et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503-511.
30. Dobnig H et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D level with all cause and cardiovascular mortality. *ArchInternMed* 2008; 168: 1340-1349.
31. Ginde AA et al. Prospective Study of Serum 25-Hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease and all-cause mortality in older U.S. adults. *J Am GeriatrSoc* 2009; 57: 1595-1603.
32. Brown JM et al. Intervenciones humanas para caracterizar nuevas relaciones entre el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la hormona paratiroidea. *Hypertension* 2014; 63: 273-280.
33. Chadhuri A. Why we should offer routine vitamin D supplementation in pregnancy and childhood to prevent multiple sclerosis. *MedHypotheses* 2005; 64: 608-618.
34. Embry AF, Snowdon LR, Vieth R. Vitamin D and seasonal fluctuations of gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000; 48: 271-272
35. Munger KL et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296: 2832-2838.
36. Broe KE et al. A higher dose of Vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc*. 2007; 55 (2): 234-239.
37. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women. *ArchInternMed* 2006; 166 (4): 424-430.

38. Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Vieth R, Lips P. 13th Workshop consensus for Vitamin D nutritional guidelines. *J SteroidBiochem Mol Biol* 2007; 103 (3-5): 204-205.
39. Alshahrani F, Alohani N. Vitamin D: sufficiency, deficiency and toxicity. *Nutrients* 2013; 5 (9): 3605-3616.
40. Trang HM et al. Evidence that Vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does Vitamin D2. *Am J ClinNutr* 1998; 68. 854-8.
41. Hollick MF et al. Vitamin D2 is as effective as Vitamin D3 in maintaining circulating levels of 25-hydroxy-vitamin D. *J ClinEndocrinolMetab* 2008; 93: 677-681.
42. Sikka P et al. Statin intolerance: now a solved problem. *J Post-gradMed* 2011; 57(4): 321-8.