

Vitamina D en el enfermo grave. Conceptos actuales

Raúl Carrillo Esper,* Verónica Zárate Vega**

RESUMEN

La vitamina D es una vitamina liposoluble que tiene efectos pleiotrópicos en la inmunidad, en la función endotelial y de las mucosas y en el metabolismo de la glucosa y del calcio. La demanda tisular de la vitamina D se incrementa durante la infección, las alteraciones metabólicas y la inflamación. La deficiencia de vitamina D se toma poco en cuenta y no es tratada en pacientes críticamente enfermos. Estudios recientes en la unidad de terapia intensiva revelan una alta prevalencia de hipovitaminosis D que se asocia con incrementos de la morbilidad y de la mortalidad. La causa de la hipovitaminosis D en el paciente crítico es secundaria a limitada exposición a la luz solar, a disfunción en el metabolismo de la vitamina D y de la función paratiroidea. La suplementación de vitamina D es necesaria en el paciente grave y, de acuerdo con estudios recientes, con dosis elevadas para lograr mantener concentraciones séricas. El objetivo de este trabajo es revisar los conceptos relacionados con el papel de la vitamina D en los enfermos graves.

Palabras clave: vitamina D, enfermo grave.

ABSTRACT

Vitamin D is a fat-soluble vitamin with pleiotropic effects in immunity, endothelial and mucosal functions and in glucose and calcium metabolism. Tissue demand for vitamin D increase during infection, metabolic disturbances and inflammation. Vitamin D deficiency is rarely considered or treated in critically ill patients, but recent studies in the intensive-care unit reveals a high prevalence of hipovitaminosis D associated with increase of mortality and adverse outcomes. The cause of hipovitaminosis D in the critically ill is probably secondary to limited exposure to sunlight and altered vitamin D and parathyroid metabolism. Vitamin D supplementation is necessary in the critically ill but failure of conventional vitamin D supplementation in correcting deficiency has called for studies to evaluate the efficacy and safety of a high-dose regime in critically ill patients. The aim of this paper is to review de current concepts relating to the role of vitamin D in the critically ill.

Key words. Vitamin D, critical ill.

El origen de la vitamina D data de aproximadamente 500 a 700 millones de años atrás. Su formación ocurrió muy posiblemente a partir del fitoplancton de donde se transfirió, por medio la cadena alimenticia, a los peces marinos en los cuales se almacenó y concentró. La presentación clínica se remonta a reportes anecdóticos de casos de raquitismo en Grecia y Roma; pero como

descripción de una enfermedad relacionada se conoció hasta el siglo XVII.^{1,2} Francis Glisson escribió el primer tratado sobre raquitismo y para la segunda mitad del siglo XVIII, durante la Revolución Industrial, su prevalencia aumento de 40 a 60%. En 1822 Sniadecki fue el primero en reconocer y reportar la asociación entre el raquitismo y la falta de exposición a los rayos ultravioleta (RUV). Se describió al aceite de hígado de bacalao como una medida terapéutica efectiva. Mellanby y McCollum³⁻⁵ formaron parte de los pioneros que investigaron a la vitamina D (denominada también cuarta sustancia antirraquítica) y sus propiedades.

A partir de esas aportaciones se empezó a sintetizar vitamina D₃ (colecalciferol) para tratar la pandemia del raquitismo. El proceso implicó la purificación del colesterol obtenido de productos animales, como la lanolina que se empleaba como material de purificación del precursor del 7-dehidrocolesterol, que eran convertidos a vitamina D₃ por irradiación y que se agregaban a algunos alimentos. Para 1930 esto se tradujo en la desaparición del raquitismo

* Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía.
Profesor titular de Posgrado de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

** Residente de segundo año del Enfermo en Estado Crítico.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra 150, Toriello Guerra, México 14050, D.F.

Recibido: 4 de noviembre 2011. Aceptado: febrero 2012.

Este artículo debe citarse como: Carrillo Esper R, Zárate Vega V. Vitamina D en el enfermo grave. Conceptos actuales. Med Int Mex 2012;28(3):262-268.

www.nietoeditores.com.mx

en Norteamérica y Europa.⁶ Hoy en día el colecalciferol se incorpora en diferentes sales de calcio, multivitaminas e inclusive como aditivo en la leche y otros alimentos.

Las enfermedades clásicas asociadas con la falta de vitamina D son el raquitismo, la osteomalacia y la osteoporosis por envejecimiento. Existe evidencia clara acerca del papel que desempeña debido a la conversión de la 25 hidroxivitamina D (25(OH)D) a 1,25 dioxidroxivitamina D (1,25(OH)₂D₃) en tejidos no renales.

Recientemente diferentes reportes han evidenciado que la deficiencia de la vitamina D es frecuente en el enfermo grave y que dicha deficiencia se asocia con incrementos en la morbilidad y la mortalidad, lo que es poco reconocido. El objetivo de este trabajo es revisar los conceptos actuales relacionados con el metabolismo y efectos de la vitamina D, así como el significado de su deficiencia en el enfermo grave.

Síntesis y metabolismo

La principal vía de aporte de la vitamina D al organismo es mediante la síntesis en la piel por exposición al sol. Los rayos ultravioleta (RUV, longitud de onda entre 290-315 nm) fotoisomerizan al 7-dihidrocolesterol en previtamina D₃ (paso no enzimático) en la membrana plasmática de los queratinocitos; posteriormente ésta se isomeriza a vitamina D₃ en un proceso dependiente de la temperatura de la piel que tarda varias horas y con el cual se aporta de 60 a 85% de la vitamina D. La producción cutánea está estrictamente regulada de modo que, cuando la cantidad de vitamina D₃ formada es suficiente, la previtamina D₃ es fotoisomerizada a formas inertes (lumisterol o taquisterol) o vuelve a transformarse en 7-dihidrocolesterol. La vitamina D₃ sintetizada también puede degradarse a formas inactivas (suprasterol I y II)⁷ (Figura 1).

Los factores que intervienen en la síntesis cutánea son internos (personales) y externos (ambientales).⁸ La exposición en un día soleado, durante 20 minutos, produce el equivalente de 15 000-20 000 UI de vitamina D₃; sin embargo, en un estudio realizado entre surfistas de Hawái, con una exposición de al menos 15 horas por semana a lo largo de 3 meses, se encontró que las concentraciones de 25(OH)D variaron de 11 a 71 ng/mL, es decir, con amplia variación individual.⁹ Las concentraciones de 25(OH)D con una dosis similar aportada por la vía oral fluctuaron también ampliamente.^{10,11} Esto se relaciona con polimorfismos en las vías metabólicas de la vitamina D, particularmente de

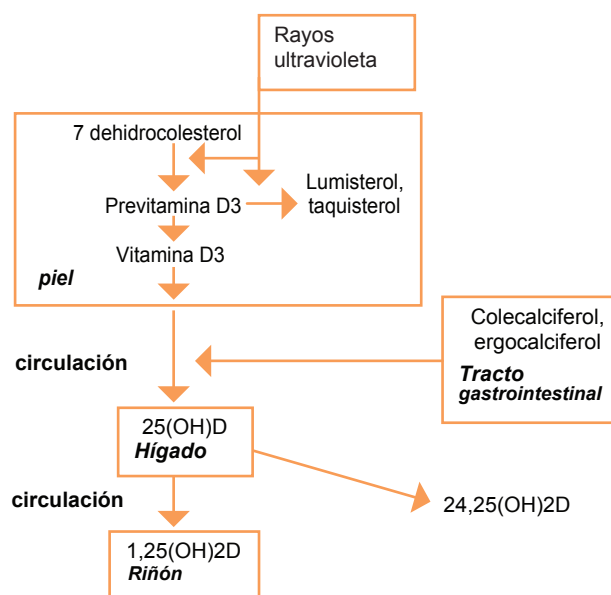


Figura 1. Síntesis de la vitamina D.

la enzima 7-dehidrocolesterol reductasa en los queratinocitos, citocromo P450, 25-hidroxilasa en el hígado y la proteína ligada a la vitamina D en la circulación.¹²

La dieta, por otro lado, aporta vitamina D₂ (ergocalciferol) para entre 15 y 40% de los requerimientos diarios. Tanto el colecalciferol como el ergocalciferol son hidroxilados en el hígado a 25(OH)D [calcidiol] por medio de la enzima 25 alfa-hidroxilasa y después en el riñón a 1,25(OH)₂D₃ [calcitriol] por medio de la enzima 1 alfa-hidroxilasa. Cuando la síntesis de 1,25(OH)₂D₃ es suficiente la 25(OH)D se transforma en el riñón en el metabolito inactivo 25(OH)₂D. La 1 alfa-hidroxilación renal está rigurosamente regulada por estimulación de la hormona paratiroidea (HPT), hipocalcemia e hipofosfatemia, e inhibida por la 1,25(OH)₂D₃¹³ y está descrito que las enfermedades hepática y renal crónicas alteran este proceso.¹⁴

Los queratinocitos, folículos pilosos, ganglios linfáticos (macrófagos), colon, mama, médula adrenal, páncreas, cerebro y placenta expresan la enzima mitocondrial 1 alfa-hidroxilasa y producen 1,25(OH)₂D₃ que actúa en forma autocrina o paracrina en estos sitios.¹⁵

La 1,25(OH)₂D₃ es el principal metabolito activo que se une al receptor nuclear esteroideo (RNE) que regula la expresión de más de 200 genes y estimula la absorción intestinal de calcio y fósforo. La vitamina D estimula

la reabsorción ósea, aumenta la calcemia, favorece la mineralización ósea y, junto con la HPT, es responsable del mantenimiento de las concentraciones normales de calcio sérico.

El mejor marcador para la evaluación cuantitativa de la vitamina D en la clínica es la determinación sérica de 25(OH)D, que es un indicador de requerimiento mas que de función al evaluar el estatus de la vitamina D por su vida media, de aproximadamente 3 semanas. El límite inferior normal varía dependiendo de la localización geográfica (latitud) y de la exposición a la luz solar. Aunque no hay consenso de las concentraciones óptimas se recomienda una concentración mínima de 30 ng/mL (para convertirlo a nmol/L se debe multiplicar por 2.496)¹⁶ y existen diferentes clasificaciones como la de McKenna y Freaney¹⁷ para su diagnóstico. Actualmente el diagnóstico se divide en suficiencia, insuficiencia y deficiencia.¹⁸ En pacientes con falla hepática se presenta deficiencia severa caracterizada por niveles < 7 ng/mL (**Cuadro 1**).

Cuadro 1. Puntos de corte para el diagnóstico de hipovitaminosis D

	ng/mL	nmol/L
Deficiencia	< 20	< 50
Insuficiencia	21-29	52-73
Suficiencia	> 30	>75

Los mecanismos fisiológicos y bioquímicos de la vitamina D (reconocida actualmente como una hormona esteroidea) son fundamentales ya que tiene interviene en la regulación del crecimiento y diferenciación de células musculares lisas de los vasos sanguíneos y del sistema renina-angiotensina-aldosterona, favorece la secreción de insulina, regula el crecimiento y estimula la diferenciación de monocitos-macrófagos, células presentadoras de antígenos, células dendríticas y linfocitos¹⁹ (Figura 2).

Acciones de la vitamina D

La vitamina D actúa cardiovascularmente regulando el crecimiento y la diferenciación de las células musculares lisas de los vasos sanguíneos; además favorece la síntesis de citocinas antiinflamatorias (IL-10), disminuye la síntesis de citocinas inflamatorias (FNT-alfa e IL-6) y es un regulador endocrino negativo del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Su acción por la vía genómica se



Figura 2. Acciones de la vitamina D.

caracteriza por regular la síntesis de factor de crecimiento vascular endotelial, metaloproteinas tipo 9, miosina y proteínas estructurales como elastina y colágeno tipo 1,²⁰ por la vía no genómica la vitamina D también regula el crecimiento y la diferenciación de células musculares lisas de los vasos sanguíneos.

La 1,25(OH)₂D₃ estimula la secreción de insulina debido a que existen receptores de vitamina D y calbindina de 28 kD en las células beta del páncreas, siendo ésta última la encargada de regular la concentración de calcio intracelular modulando la liberación de insulina estimulada por desporalización y protegiendo a las células beta de la destrucción celular mediada por citocinas. Chiu²¹ señaló que la deficiencia de vitamina D aumenta la resistencia a la insulina, disminuye la producción de la misma y se asocia así con el síndrome metabólico.

La vitamina D tiene propiedades inmunomoduladoras, por su influencia en la inmunidad innata que depende de las concentraciones tisulares de 1,25(OH)₂D₃ regulada por dos enzimas: la 1 alfa-hidroxilasa (CYP27b1) y su contraparte catabólica 25(OH)D 24-hidroxilasa (CYP24). La entrada de 25(OH)D, el principal sustrato para CYP27b1 y CYP24 dentro de las células depende de la 25(OH)D y su unión a la proteína que liga a la vitamina D (PLD) con su subsecuente reconocimiento, internalización y liberación intracelular.²²

Por otro lado, estimula la diferenciación y actividad de monocitos y macrófagos por la inducción de p21 y C/EBPbeta. 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/EBPbeta 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-cooperadores 1 inflamatorios. *In vivo*, la administración de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inhibe la proliferación y disminuye la producción de citocinas inflamatorias IL-2, IFN-alfa y FNT-alfa por células Th1.²³

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ posee, además, propiedades con potencial actividad antineoplásica confirmada por investigaciones en animales y líneas celulares. Muchos tejidos como el colon, mama, próstata, ovario y páncreas, expresan la enzima CYP27B1, responsable de convertir la $25(\text{OH})\text{D}$ a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Ésta ejerce funciones tejido-específicas, inhibe la proliferación celular y repara el daño del ADN producido por los RUV en los queratinocitos. Otro aspecto descrito señala al sistema $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -RVD que produce un paro en la transición G1-G0, del ciclo celular de las células neoplásicas a través de múltiples mecanismos como el aumento del inhibidor dependiente de ciclina-cinasa p21, que inhibe el crecimiento y promueve la diferenciación en las células del linaje monocito-macrofágico, síntesis y/o estabilización del inhibidor dependiente de ciclina-cinasa p27. Además, la vitamina D tiene un efecto proapoptótico demostrado en células de cáncer de mama y melanoma.²⁴

Por medio del receptor de vitamina D los monocitos y macrófagos son capaces de sintetizar catelicidina que destruye al *Mycobacterium tuberculosis* y a otras bacterias.²⁵ Además, participa en la estimulación en los receptores postrasplante y disminuye las recaídas por esclerosis múltiple.^{26,27}

Deficiencia de vitamina D

Los factores de riesgo en la población general, para la deficiencia de vitamina D son: prematuridad, embarazo, postmenopausia, edad avanzada, factores geográficos y meteorológicos, hiperpigmentación de la piel, baja exposición al sol, uso de protectores solares, obesidad y síndromes de malabsorción.

La deficiencia de vitamina D tiene alta prevalencia en pacientes de mediana edad y geriátricos en los paí-

ses desarrollados.²⁸ Un estudio basado en las Guías de Nutrición sobre la vitamina D estimó que cerca de 50% de las personas mayores en Estados Unidos y 60% de la población mundial no presentan concentraciones normales de vitamina D.²⁹ Otro reporte de prevalencia en pacientes geriátricos de Estados Unidos y Europa (excluyendo a ancianos aislados) reportó deficiencia de la vitamina D entre 40 y 100%.³⁰ Una revisión en Boston señaló deficiencia de vitamina D en 52% de los adolescentes y en 48% de las niñas.³¹ Paradójicamente países con mayor exposición al sol como Turquía, Australia e India han reportado un déficit de 30 a 50% en niños y adultos.

La Unión Europea financió un estudio denominado OPTIFORD (*Towards a strategy for optimal vitamin D fortification*) dentro del cual se incluyó el "Estudio de los cinco países" que tuvo como objetivo conocer el estatus de la vitamina D en mujeres adolescentes y de edad avanzada en Dinamarca, España, Finlandia, Irlanda y Polonia; dentro de sus conclusiones se incluyeron factores como la exposición solar y la dieta, que contribuyeron a la corrección del déficit.³²

En 2007 un metaanálisis realizado por Autier³³ describió la disminución de los índices de mortalidad en la población general tras la suplementación diaria de vitamina D. En 2008 Melamed³⁴ señaló que en la población general hay un aumento de 26% en la mortalidad por cualquier causa (hipertensión, falla cardíaca, cáncer) en los pacientes con un cuartil más bajo de los niveles de colecalciferol en comparación con el cuartil más alto, con un riesgo poblacional atribuible de 3.1%.

Timms,³⁵ encontró que la insuficiencia de vitamina D se asocia con un incremento en la metaloproteinasas 29 (MMP29) y en la proteína C reactiva y que ambas alteraciones se corrigen con suplementación. Estos datos sugieren, además, otros posibles mecanismos de daño tisular en condiciones inflamatorias crónicas como en enfermedad coronaria y diabetes mellitus.

Broder³⁶ encontró que la deficiencia de vitamina D tiene alta prevalencia en pacientes de diferentes razas/etnias (afroamericano, hispano y otros), portadores de lupus, artritis reumatoide y diabetes mellitus; sin embargo, encontró algunas diferencias por etnia que sugieren la necesidad de determinar definiciones específicas para cada una, así como para su suplementación. Además, determinó una mayor prevalencia en diabetes mellitus tipo 2 por lo que también indicó la importancia de estudios clínicos en

subgrupos de enfermedades autoinmunitarias y de enfermedades crónicas no autoinmunitarias.

Conrad³⁷ describió, en un estudio sobre prevalencia en población pediátrica, que la edad (< 3 años) y la estación del año (invierno) fueron predictores significativos de la deficiencia de vitamina D.

En España, Larrosa³⁸ y sus colaboradores estudiaron la deficiencia de la vitamina D en el hiperparatiroidismo secundario analizando el tipo de suplementación y encontraron que una prescripción de 16 000 UI semanales de calcidiol durante cuatro semanas resulta útil para normalizar las concentraciones séricas de 25 (OH)D y de HTP en pacientes con deficiencia de vitamina D. Otro dato aportado por este estudio muestra que el calcidiol y el colecalciferol son metabolitos eficaces para mantener normalizadas las concentraciones de 25(OH)D y de hormona paratiroidea intacta.

En el Hospital Presbiteriano de Nueva York, durante el periodo comprendido de enero de 2007 a octubre de 2009, Tang³⁹ encontró que la prevalencia de la deficiencia de vitamina D en una muestra de 395 pacientes con hepatitis crónica viral fue 33.3% (132 pacientes). Posteriormente, Arteh⁴⁰ revisó la prevalencia de la deficiencia de vitamina D en pacientes con enfermedad hepática crónica clasificándola como leve (20-32 ng/mL), moderada (7-19 ng/mL) y severa (< 7 ng/mL); encontró deficiencia de 79% en pacientes con cirrosis, de 66.6% en pacientes hepatópatas sin cirrosis y de 55.6% en pacientes sin hepatopatía.

Cabe destacar a la población geriátrica que presenta múltiples factores de riesgo subrayando, conforme la revisión de Islam,⁴¹ la necesidad de reevaluar el manejo de la pandemia que representa la deficiencia de vitamina D en esta población, considerando la reposición individualizada basada en el peso, la raza, el grado de exposición solar, la edad y la función renal; ajustando la dosis y posterior monitorización.

Recientemente, en 2010, Zittermann⁴² incluyó a 1 343 adultos en Alemania en un estudio de prevalencia donde demostró que el porcentaje de participantes con deficiencia de 25(OH)D fue 22.1% entre los pacientes de 25-45 años y de 37.6% entre los pacientes de 75 años y mayores; además, aproximadamente 50% del total de pacientes en todos los grupos etarios presentaba insuficiencia de 25(OH)D.

Vitamina D en el paciente críticamente enfermo

El paciente grave tiene múltiples factores de riesgo para el desarrollo de deficiencia de vitamina D; entre ellos

destacan la estancia prolongada en la unidad de terapia intensiva (UTI), la falta de exposición al sol, un estado nutricional deficiente, la disminución renal de 1 alfa hidroxilación y el incremento de la conversión de 25(OH)D a 1 alfa,25(OH)₂D₃ en los tejidos durante el estrés, la respuesta inflamatoria y alteraciones en la albúmina sérica.⁴³

Rimaniol⁴⁴ evaluó, en 1994, con base en la descripción de un paciente adulto mayor grave en la UTI, con debilidad muscular e hipotonía, el déficit de vitamina D₃ y miopatía. Después de administrar de 50 µg diarios de colecalciferol durante dos meses se obtuvo mejoría clínica; por ello el autor concluyó que se debe monitorear a los pacientes geriátricos y tener un alto índice de sospecha en el paciente crítico con síntomas musculares sin causa evidente.

Nierman y Mechanick⁴⁵ estudiaron el papel de la vitamina D en el paciente crítico crónico; Van Den Berghe⁴⁶ describió que la reabsorción ósea se agrava durante la estancia en la UTI y se relaciona con la deficiencia de vitamina D.

Lucidarme⁴⁷ describió que la deficiencia de vitamina D es frecuente durante la estancia en la UTI, lo que concuerda con Jenge⁴⁸ y Lee,^{49,50} quienes describieron una elevada prevalencia de deficiencia de 25(OH)D que podría llegar a ser de 79% en pacientes geriátricos.

McKinney⁵¹ realizó un estudio retrospectivo con 136 pacientes internados en la UTI de los cuales 38% presentaron deficiencia de vitamina D. Esta investigación demostró que los pacientes con mayor supervivencia tenían una menor deficiencia de vitamina D comparados con los no sobrevivientes (28 vs. 53%). La estancia en la UTI fue mayor de tres días en 29% de los pacientes con concentraciones normales de vitamina D y en 58% de los pacientes con deficiencia de vitamina D. Esta diferencia fue altamente significativa, además de que el riesgo de muerte fue mayor en los pacientes con deficiencia de vitamina D con un riesgo relativo de 1.81.

Krishnan⁵² evaluó el resultado de determinar 25(OH)D después de la reanimación con líquidos y encontró una reducción posterior a una carga de volumen de hasta 35% de 25(OH)D₃ (59 ± 16 a 38 ± 14 nmol/L, $p < 0.0001$) y una reducción de 45% de la 1 alfa,25(OH)₂D₃ (99 ± 40 a 54 ± 22 pmol/L, $p < 0.0001$); por lo que la hemodilución disminuye significativamente las concentraciones séricas de los metabolitos de la vitamina D con una recuperación completa 24 horas después de la misma; la evaluación de su estatus debe ser considerada cautelosamente en el contexto

de la reanimación, incluso considerando repetir el examen una vez abatidos los efectos durante la posreanimación en el paciente críticamente enfermo.

Braun⁵³ demostró que la deficiencia de 25-hidroxivitamina D antes de la admisión al hospital es un predictor significativo de mortalidad y de hemocultivos positivos en el paciente críticamente enfermo. Amrein⁵⁴ realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, donde administraron dosis de 540 000 UI de colecalciferol (correspondientes a 13.5 mg) por vía digestiva en el paciente crítico con una corrección, a los dos días, del déficit de vitamina D sin efectos adversos. Lee⁵⁵ evaluó las pautas de suplementación convencional documentando su fracaso para corregir el déficit de vitamina D; sugiere que se debe continuar sobre esta línea de investigación para evaluar la eficacia y seguridad de un régimen con altas dosis en el paciente crítico determinando el impacto de esta medida terapéutica en la morbilidad y en la mortalidad del paciente crítico.

CONCLUSIONES

La deficiencia de vitamina D es frecuente en la población general y en especial en el paciente críticamente enfermo. La deficiencia de esta vitamina se ha asociado con incrementos en la morbilidad y la mortalidad, con infecciones y días de estancia hospitalaria. Sin embargo se requieren más estudios para obtener mayor evidencia científica, no sólo del impacto en el pronóstico sino para considerar si la sustitución puede ser benéfica en el contexto del paciente grave.

REFERENCIAS

- Hochberg Z. Vitamin D and rickets. *Endocr Dev* Karger 2003;6:1-13.
- Utiger RD. The need for more vitamin D. *N Engl J Med* 1998;228:828-829.
- Mc Collum EV, Simmonds N, Parson HT, Shipley PG, Park EA. Studies on experimental rickets I. The production of rachitis and similar diseases in the rat by deficient diets. *J Biol Chem* 1921;45:333-342.
- Shipley PG, Park EA, Mc Collum EV, Simmonds N, Parson HT. Studies on experimental rickets II. The effect of cod liver oil administered to rats with experimental rickets. *J Biol Chem* 1921;45:343-348.
- PG Shipley, Park EA, Mc Collum EV, Simmonds. Studies on experimental rickets III: A pathological conditions bearing fundamental resemblances to rickets of the human being resulting from diets low in phosphorus and fat-soluble A: the phosphate ion on its preventions. *Johns Hopkins Hospital Bulletin* 1921;32:160-166.
- Hollick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116:2062-2072.
- Webb A, De Costa B, Holick M. Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D3 by causing its photodegradation. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:882-887.
- Webb AR. Who, what, where and when influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:17-25.
- Hollis BW, Wagner CL, Drezner MK, Binkley NC. Circulating vitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D in humans: an important tool to define adequate nutritional vitamin D status. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:631-634.
- Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003;77:204-210.
- Aloia JF, Patel M, DiMaano R, Li-Ng M, Talwar SA, Mikhail M. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1952-1958.
- Ahn J, Yu K, Stolzenberg-Solomon R, Simon KC, McCullough ML, Gallicchio L. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum Mol Genet* 2010;19:2739-2745.
- Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol* 2005;62:265-281.
- Holich FM. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.
- 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 Metab* 2001;86:888-894.
- Bickle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:26-34.
- McKenna M, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining Hypovitaminosis D. *Osteop Int* 1998;Suppl 8:S3-S6.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-716.
- Lips P. Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics & Molecular Biology* 2006;92:4-8.
- Lin R, Amizuka N, Sasaki T, Aarts J, Ozawa H, Goltzman D, Henderson J, White J. 1 α -25dihydroxyvitamin D3 promotes vascularization of the chondro-osseous junction by stimulating expression of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase 9. *J Bone Miner Res* 2002;17:1604-1612.
- Chiu KC, Chu A, go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Nutr* 2004;79:820-825.
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Ettern E, Verstuyf A, Luderer HF. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008;29:726-776.
- Cantorna M. Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *Proc Soc Exp Biol Med* 2000;223:230-233.
- Sergeev IN. Calcium as a mediator of 1,25 dihydroxyvitamin D3 induced apoptosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89:419-425.
- Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the

- vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25 dihydroxyvitamin D₃. *J Fed Amer Soc Exp Biol* 2005;19:1067-1077.
26. Zittermann A, Shleithoff SS, Götting C, Fuchs U, Kuhn J, Kleesiek K, Tenderich G, Koerfer R. Calcitriol deficiency and 1-year mortality in cardiac transplant recipients. *Transplantation* 2009;87:118-124.
 27. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernan MA, Olek MJ, Willett WC, Ascherio A. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis *Neurology* 2004;62:60-65.
 28. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19:73-78.
 29. Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Vieth R, Lips P. 13th Workshop Consensus for Vitamin D Nutritional Guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:204-205.
 30. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353-73.
 31. Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (Vitamin D₂) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr* 2006;84:694-697.
 32. Rodríguez Sangrador, Beltrán de Miguel B, Quintanilla Murillas L, Cuadrado Vives C, Moreiras Tuny O. Contribución de la dieta y la exposición solar al estatus nutricional de vitamina D en españolas de edad avanzada; Estudio de los Cinco Países (Proyecto OPTIFORD). *Nutr Hosp* 2008;23:567-576.
 33. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;267:1730-1737.
 34. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population *Arch Intern Med* 2008;168:1629-1637.
 35. Timms PM, Mannan N, Hitman GA, Noonan K, Mills D, Aganna E. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *Q J Med* 2002;95:787-796.
 36. Broder A, Tobin JN, Putterman Ch. Disease-specific definitions of vitamin D deficiency need to be established in autoimmune and non-autoimmune chronic diseases: a retrospective comparison of three chronic diseases. *Arthritis Research & Therapy* 2010;12:R191.
 37. Conrad RC, Grant FK, Tangpricha V, Swaby-Ellis ED, Smith JL, Jacques A. 25-Hydroxyvitamin D status of healthy, low-income, minority children in Atlanta, Georgia. *Pediatrics* 2010;125:633-639.
 38. Larrosa M, Casado E, Gómez A, Moreno M, Berlanga E, Galisteo C, Gratacos J. Colecalciferol o Calcidiol ¿Qué metabolito utilizar en el déficit de vitamina D? *Reumatología* 2007;16:48-52.
 39. Tang S, Abraham R, Schulman A, Jacobson I, Gambarin-Gelwan M. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Patients with Chronic Viral Hepatitis. *Gastroenterology* 2011;1.
 40. Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Chronic Liver Disease. *Dig Dis and Scien* 2010;9:2624-2628.
 41. Islam T, Peiris P, Copeland RJ, Zoghby ME, Peiris AN. Vitamin D: Lessons from the veterans population. *J Am Med Dir Assoc* 2011;12:257-262.
 42. Zittermann A, Gummert JF, Börgermann J. Vitamin D deficiency and mortality. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:634-639.
 43. Krishnan A, Ochola J, Venkatesh B. Vitamin D in Critical Illness Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2010:273-281.
 44. Rimaniol JM, Authier J, Chariot P. Muscle weakness in intensive care patients: Initial manifestation of vitamin D deficiency. *Intensive Care Med* 1994;20:591-592.
 45. Niernan DM, Mechanick JI. Bone Hyperresorption is prevalent in chronically ill patients. *Chest* 1998;114:1122-1128.
 46. Van der Berghe G, Van Roosbroeck D, Vanhove P, Wouters PJ, De Pourcw L, Bouillon R. Bone turnover in prolonged critical illness: effect of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4623-4632.
 47. Lucidarme O, Messai E, Mazzoni T, Arcade M, du Cheyron D. Incidence and risk factors of vitamin D deficiency in critically ill patients: results from a prospective observational study. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1609-1611.
 48. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Ziegler TR. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med* 2009;7:28.
 49. Lee P, Nair P, Eisman JA, Center JR. Vitamin D deficiency in the intensive care unit: an invisible accomplice to morbidity and mortality? *Intensive Care Med* 2009;35:2028-2032.
 50. Lee P, Eisman JA, Center JR. Vitamin D deficiency in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1912-1914.
 51. McKinney JD, Bailey BA, Garrett LH, Peiris P, Manning T, Peiris A. Relationship between vitamin D status and ICU Outcomes in veterans. *J Am Med Dir Assoc* 2011;12:208-211.
 52. Krishnan A, Ochola J, Mundy J, Jones M, Kruger P, Duncan E. Acute fluid shifts influence the assessment of serum vitamin D status in critically ill patients. *Crit Care* 2010;14:R216.
 53. Braun A, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, Liu Y, Giovannucci E. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in the critically ill. *Crit Care Med* 2011;39:671-677.
 54. Amrein K, Sourij H, Wagner G, Holl A, Pieber TR, Smolle KH. Short term effects of high-dose oral vitamin D₃ in critically ill vitamin D deficient patients: a randomized, double blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care* 2011;15:R014.
 55. Lee P. How deficient are vitamin D deficient critically ill patients? *Crit Care* 2011;15:154.