

Función de la vitamina D en la prevención de enfermedades

Function of vitamin D in prevention of diseases.

Juan José Gómez-Piña

Resumen

Día con día, la vitamina D cobra mayor importancia, no solo en el campo de la nutrición, sino en diversos aspectos, la inmunología es uno de los que más ha cobrado importancia tras relacionarse con la intervención de diversos mecanismos reguladores. Debido a que la síntesis de la vitamina D comienza desde la exposición a los rayos UV, ésta es sumamente importante para mantener concentraciones adecuadas de vitamina D en sangre y evitar la predisposición a ciertas enfermedades; sin embargo, cuando esto no es posible debido a enfermedad renal crónica o a estancias prolongadas en espacios con sombra, se requerirá la administración complementaria de vitamina D; esta administración complementaria se ha asociado con disminución del riesgo de padecer ciertas enfermedades, así como con mejoría en su pronóstico, como la diabetes mellitus tipo 1, lupus, artritis reumatoide, enfermedades vasculares como hipertensión, enfermedad arterial periférica, evento vascular cerebral, así como demencias, cefaleas, esclerosis múltiple, miastenia gravis e, incluso, infecciones, por lo que su papel ya no solo se limita al metabolismo del calcio y fósforo, sino que hoy día se relaciona con múltiples sistemas descritos y por describir.

PALABRAS CLAVE: Vitamina D; administración complementaria de vitamina D; enfermedades autoinmunitarias.

Abstract

Day by day, vitamin D becomes more important, not only in the field of nutrition, but in several fields, being immunology one of the most important, because it is related to some regulatory mechanisms. Because the synthesis of vitamin D starts from exposure to UV rays, it is extremely important to maintain adequate serum levels of vitamin D and avoid predisposition to several diseases; however, when this is not possible, due to chronic renal disease or prolonged stays in shaded areas, will be required vitamin D supplementation. This vitamin D supplementation has been associated with a decreased risk of certain diseases, as well as an improvement in their prognosis, such as diabetes mellitus type 1, lupus, rheumatoid arthritis, vascular diseases such as hypertension, peripheral arterial disease, cerebral vascular event, as well as dementias, headaches, multiple sclerosis, myasthenia gravis, and even infections; so, their role is no longer limited to calcium and phosphorus metabolism, but nowadays it is related to multiple systems described and missing to be described.

KEYWORDS: Vitamin D; Vitamin D supplementation; Autoimmune diseases.

Departamento de Neurología y Psiquiatría, Clínica de Nervio y Músculo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México

Recibido: 14 de diciembre 2018

Aceptado: 15 de mayo 2019

Correspondencia

Juan José Gómez Piña
drjgomez@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Gómez-Piña JJ. Función de la vitamina D en la prevención de enfermedades. Med Int Méx. 2020 enero-febrero;36(1):68-76.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36i1.2805>

ANTECEDENTES

La vitamina D es bien conocida por tener un importante papel en la homeostasia del calcio y fósforo; sin embargo, ésta actúa en la regulación de funciones hormonales y autoinmunitarias. La vitamina D se obtiene a partir de la exposición de la piel al sol, el 7-dihidrocolesterol es transformado en previtamina D3 a través de la exposición a rayos ultravioleta, con un intervalo de onda de 290 a 320 nm, esta previtamina D3 se une a las proteínas en el torrente sanguíneo, mismo efecto que ocurre al ingerir alimentos ricos en vitamina D, como aceite de pescado o lácteos, uniéndose esta vitamina D a quilomicrones y posteriormente a proteínas en la circulación.

Una vez en la circulación, es activada por la enzima 25-hidroxilasa en el hígado para poder ser convertida en 25-hidroxi-vitamina D, ésta, a su vez, unida a proteínas, es activada por la alfa 1-hidroxilasa a nivel renal, para así convertir 25-hidroxivitamina D en 1.25-hidroxivitamina D. La concentración de la alfa 1 hidroxilasa se ve influida positivamente por andrógenos, estrógenos, prolactina, calcitonina, elevación de hormona paratiroidea (PTH) o concentraciones bajas de fósforo.

La 1.25 hidroxivitamina D es la forma activa de esta vitamina, que ejerce su efecto a través del receptor de vitamina D, las principales funciones son la absorción de calcio a través del intestino, activación de osteoclastos para acelerar la resorción ósea y liberar calcio al torrente sanguíneo. En los riñones incrementa el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23), lo que promueve la excreción renal de fósforo, así como la supresión de la enzima alfa 1-hidroxilasa. Por último, en las glándulas paratiroides, se ejerce una retroalimentación negativa, con lo que disminuye la producción de PTH. Aunque inicialmente éstas eran las funciones más importantes de la vitamina D, actualmente se reconocen funciones como

la disminución de la producción de renina, importante en la aparición de hipertensión arterial sistémica; incrementa la secreción de insulina en el páncreas, aspecto de suma importancia en su papel en la diabetes mellitus; inhibe la angiogénesis e induce apoptosis de las células cancerígenas, sobre todo en cáncer de colon, mama y próstata. Por último, y más importante, es su papel inmunológico, ya que interviene en la activación de linfocitos B y T reg, con lo que se regula la respuesta inmunológica.¹⁻³

Vitamina D en la inmunología

En la actualidad la vitamina D no solo tiene funciones en la homeostasia del calcio y el fósforo, sino que tiene una función inmunológica en las células T. Además, se ha visto que la vitamina D (1.25 hidroxi-vitamina D) actúa mediante cerca de 200 genes a través del receptor de vitamina D (RVD), que es un receptor intranuclear presente en células de todo el organismo, con baja concentración en eritrocitos y miocitos maduros.⁴

La vitamina D (1.25-hidroxivitamina D) estimula la respuesta innata, mejorando la función de los macrófagos, dadas sus propiedades quimiotácticas y fagocíticas, así como la producción de catelicidinas con función antibacteriana. Asimismo, inhibe la maduración y la diferenciación de las células dendríticas e indirectamente induce cambio fenotípico de los linfocitos Th1 y Th17 en linfocitos Th2, por lo que reduce la secreción de citocinas por las células Th1 y Th17, e incrementa la de citocinas producidas por Th2. Al mismo tiempo, reduce la producción de IgG e IgM por las células plasmáticas.⁵ Se ha sugerido que la 1.25-hidroxivitamina D disminuye las células plasmáticas; sin embargo, no afecta al número de células plasmáticas existentes, esto quizá por una retroalimentación positiva, porque, aunque no se han establecido las concentraciones de vitamina D que provocan esto, se sugiere que el aumento de los

receptores de vitamina D disminuye la diferenciación de células plasmáticas con disminución de producción de anticuerpos y la consecuente apoptosis.⁶

En la actualidad es ampliamente conocida la relación entre las concentraciones bajas de vitamina D y la existencia de enfermedades autoinmunitarias, como artritis reumatoide, esclerosis sistémica y lupus eritematoso sistémico, y otras enfermedades como diabetes, obesidad, tumores e infecciones, principalmente.⁷

En estudios de investigación básica se ha demostrado el papel antiinflamatorio de la vitamina D, ya que puede observarse disminución de infiltrado inflamatorio en nefropatía obstructiva en ratones.⁸ En estudios *in vitro* se ha demostrado que la administración de vitamina D favorece la evolución clínica e inmunológica en enfermedades autoinmunitarias, como lupus, esto probablemente por pérdida de tolerancia inmunológica, por lo que las concentraciones de vitamina D son inversamente proporcionales a la actividad inflamatoria de la enfermedad.⁹

Se ha visto que la 1.25-hidroxivitamina D se encarga de aumentar el número de linfocitos T reguladores, así como de la expresión de CD4, CD25, Foxp3 +, lo que se relaciona con mejor tolerancia de la respuesta inmunitaria en pacientes con enfermedades autoinmunitarias.¹⁰ Los linfocitos T reguladores se encargan de regular la respuesta inmunitaria, debido a esto, la excesiva regulación de los linfocitos T puede llevar a estados de inmunosupresión, lo que favorece la aparición de infecciones y cáncer; mientras que la regulación negativa llevaría a la aparición de enfermedades autoinmunitarias.¹¹

Actualmente se sabe que la vitamina D tiene efectos inmunológicos, mejorando la expresión de linfocitos T reguladores, aumentando su

expresión y la expresión de Th2. Debido a esto se ha planteado que, al ser la miastenia gravis una enfermedad dependiente de las células T, los pacientes muestran mejoría significativa tras el aumento de las concentraciones séricas de vitamina D.¹²

Diversos genes actúan en el metabolismo de la vitamina D, como el gen GC que codifica para la proteína fijadora de vitamina D, el gen CYP2R1, que codifica la enzima que cataliza la 25-hidroxilación del precursor de la vitamina D en el hígado, y el gen CYP24A1 que codifica la 24-hidroxilasa, que desactiva la 1.25 D a 24,25 D3, que tiene menos efecto en los receptores de vitamina D. Asimismo, el gen DHCR7 codifica la 7-dehidrocolesterol reductasa, encargada de la síntesis del colesterol fundamental de la enzima P450 reductasa (**Figura 1**). La alteración de estos genes puede producir hasta 5% de la variación de las concentraciones de vitamina D, esto podría explicar por qué algunas personas, a pesar de la administración de vitamina D, persisten con concentraciones bajas, incluso cuando sujetos que no reciben vitamina D pueden tener concentraciones normales de vitamina D.¹³

Función de la vitamina D en las enfermedades

Cáncer

Se ha encontrado que la vitamina D favorece la diferenciación y muerte celular de células cancerígenas, debido a la supresión de la proteína BCL2, lo que disminuye la replicación y favorece la acumulación de células en fase G0/G1. De la misma forma, se ha asociado con disminución de la angiogénesis en los tumores, así como disminución de la inflamación producida por la vitamina D, se ha sugerido su papel para prevenir algunas formas de cáncer, como el de colon, de mama y de próstata principalmente.¹⁴

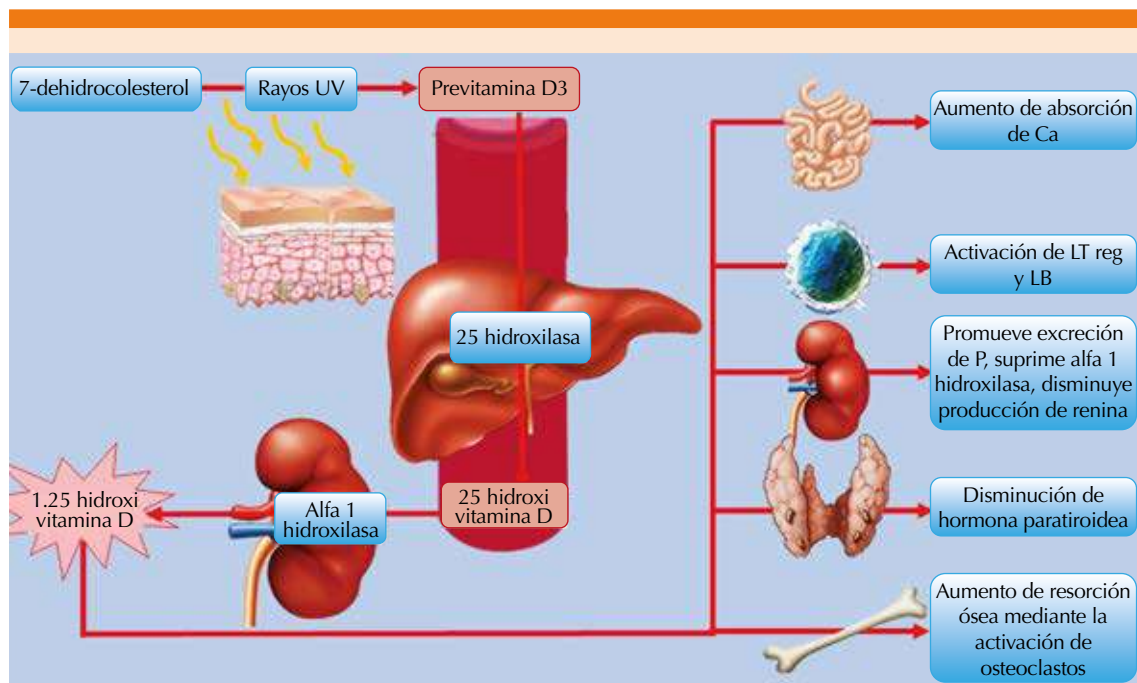


Figura 1. Metabolismo de la vitamina D.

UV: ultravioleta; Ca: calcio; LT reg: linfocitos T reguladores; LB: linfocitos B; P: fósforo.

Diabetes mellitus

Los tres primeros genes se han asociado con la diabetes mellitus 1; sin embargo, el gen CYP27B1, que codifica para la alfa-1 hidroxilasa, confiere susceptibilidad para padecer diabetes tipo 1 y enfermedad de Addison, lo que contempla también a la diabetes tipo 1. Asimismo, este gen también se ha vinculado con esclerosis múltiple.^{15,16} La administración de 25-hidroxivitamina D (25-OH D) durante el embarazo se ha asociado con disminución del riesgo de diabetes tipo 1 en la infancia, reduciendo en 50% la probabilidad de padecerla en comparación con población en riesgo.¹⁷

Las concentraciones bajas de vitamina D se han asociado con disminución de la liberación y acción de la insulina, porque la vitamina D es directa e indirectamente responsable del meca-

nismo de la insulina, así como de su liberación, lo que tiene un papel relevante en la diabetes mellitus. La vitamina D estimula la expresión de los receptores de vitamina D de forma directa, lo que promueve la acción de la insulina en las células dianas, aunque, por otro lado, al ser la vitamina D responsable del metabolismo del calcio, tiene una función indirecta adicional porque el calcio es fundamental para que la insulina tenga función intracelular; sin embargo, esto ocurre principalmente en células del músculo esquelético y del tejido adiposo. Dicho esto, la vitamina D tiene propiedades benéficas contra la diabetes, la estimulación de la secreción de la insulina, la acción antiinflamatoria y la regulación al alza del receptor de insulina le dan estas propiedades.¹⁸

En un estudio prospectivo realizado con una población de 83,806 mujeres pertenecientes al estudio de salud de enfermería, se buscó la aso-

ciación del consumo de vitamina D con el riesgo de diabetes mellitus; se les administraron dosis iguales o mayores de 159 UI/día y se observó una relación inversamente proporcional entre la ingesta de vitamina D, de forma directa o a través de los alimentos, y el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2.¹⁹

Se han reportados estudios de casos en los que la administración complementaria de vitamina D ha reducido las concentraciones de ácidos grasos libres en suero, esto debido al incremento en la sensibilidad a la insulina. Debido a esto, se ha relacionado la hipovitaminosis D con la aparición de diabetes tipo 2. Asimismo, al hablar de la diabetes mellitus tipo 1, sobre todo en niños, se ha encontrado relación entre las concentraciones séricas bajas de vitamina D y la existencia de esta enfermedad, además de que se ha relacionado de manera inversamente proporcional con la aparición de afecciones como retinopatía e incremento de las concentraciones de Hb1Ac.²⁰

Se ha encontrado mayor incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en la temporada de invierno, además de que ha disminuido el riesgo de padecerla incluso en 80% de los casos en niños a los que se les administran complementos de vitamina D durante el primer año de vida; esta enfermedad es mayor en niños con raquitismo. Una de las funciones de la vitamina D es la regulación del sistema inmunitario, por lo que las concentraciones bajas de vitamina D se han relacionado con la aparición temprana de diabetes mellitus tipo 1, esto en estudios clínicos; sin embargo, en estudios básicos se ha encontrado que la administración temprana de vitamina D en ratas predispone al inicio temprano de diabetes mellitus tipo 1.^{21,22}

En un estudio transversal realizado con pacientes que padecían dislipidemia, se encontró que los pacientes que tenían cifras elevadas de triglicéridos, así como de colesterol total, tenían

concentraciones bajas de vitamina D y, de forma contraria, los que tenían concentraciones estables de triglicéridos y colesterol mostraban concentraciones normales o ligeramente bajas. De acuerdo con lo anterior, se ha sugerido el papel de la vitamina D en la aparición de aterogénesis, sobre todo en el campo de las enfermedades vasculares.²³

Enfermedades vasculares

La deficiencia de vitamina D se vincula con la aparición de hipertensión arterial sistémica, así como con disfunción endotelial en el miocardio, favoreciendo episodios de infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis y accidente cerebrovascular. Si bien, se han propuesto mecanismos por los que la deficiencia de vitamina D tiene un papel importante en la aparición de aterosclerosis, aun no se dispone de datos suficientes para sustentar este hecho.²⁴

Es bien conocida la existencia de receptores de vitamina D en los cardiomiocitos, además de que se ha demostrado que la vitamina D inhibe la proliferación vascular, aumentando la síntesis de la proteína G1A de la matriz extracelular y suprimiendo las concentraciones de citocinas proinflamatorias, factor de necrosis tumoral alfa y variantes de interleucinas proinflamatorias.²⁵ Por el contrario, la administración de complementos de vitamina D a dosis altas (4000 UI/día) mejoró la sensibilidad a la insulina en los asiáticos del sur con resistencia a la insulina.²⁶ Asimismo, las mujeres que reciben complementos de calcio y vitamina D no experimentan eventos cardiovasculares o muerte, en comparación con las mujeres que reciben una administración complementaria deficiente o que no reciben este tipo de complementos.²⁷

Los factores proinflamatorios son de suma importancia en las enfermedades cardiovasculares, porque es uno de los mecanismos por los que

se producen lesiones ateroscleróticas, por lo que el papel antiinflamatorio de la vitamina D inhibe la diferenciación de Th1, IFN- γ , IL-6, TNF- α , además de tener efecto de liberación de IL-10.²⁸

Wang y su grupo, mediante diversos estudios epidemiológicos, sustentan el efecto protector de la vitamina D en los eventos cardiovasculares incidentales.²⁹ De acuerdo con un metanálisis de ensayos controlados con distribución al azar, el consumo de complementos de vitamina D con dosis de 300 a 2000 UI disminuye la mortalidad hasta en 7% de los casos de forma general, lo que se atribuye al efecto cardioprotector de la vitamina D.³⁰

Enfermedades neurológicas

En el campo de la neurología y las demencias, se ha encontrado asociación entre la deficiencia de vitamina D y el grado de deterioro cognitivo, así como la demencia. De hecho, en pacientes con enfermedad de Alzheimer y demencia, sobre todo en etapas avanzadas, y en demencia de rápida evolución se han encontrado concentraciones séricas bajas de 25-hidroxivitamina D.³¹

Se ha visto que los pacientes con enfermedades neuromusculares, como la distrofia muscular de Duchenne, y los pacientes que tuvieron la necesidad de asistencia ventilatoria y tuvieron mayor incidencia de falla ventilatoria fueron pacientes con concentraciones más bajas de vitamina D, esto quizá por la estancia en unidades de cuidados intensivos (UCI) y, por tanto, no están expuestos a los rayos UV, además de que tienen estrés por tiempo prolongado; sin embargo, las concentraciones bajas de vitamina D se relacionan con aumento en la necesidad de ventilación mecánica debido a falla ventilatoria por parte del diafragma.³²

Se ha encontrado relación entre la deficiencia de vitamina D y la disminución de la masa y

fuerza muscular, así como con disminución del grosor de la corteza ósea en diversos estudios.³³ La prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con distrofia muscular de Duchenne tratados con corticoesteroides es alta, se ha visto que la administración de 6000 UI de vitamina D y mantenimiento de 1000-1500 UI/día no es significativa, por lo que se sugiere prolongar el tratamiento incluso por seis meses.³⁴

Las concentraciones bajas de vitamina D se han asociado con incremento del riesgo de evento vascular cerebral, además de que se ha demostrado que las concentraciones de vitamina D al ingreso son factores de predicción de severidad, así como de mejoría funcional en pacientes con evento vascular cerebral isquémico.³⁵

Enfermedad renal crónica

La vitamina D en pacientes renales, además de participar en la regulación del calcio y el fósforo, tiene funciones en la respuesta inmunitaria innata y adaptativa, de hecho, se ha encontrado relación de la vitamina D con péptidos antimicrobianos, tal es el caso de las catelicidinas. Asimismo, se sabe que un paciente con enfermedad renal crónica tiende a tener disminución de la vitamina D, en sus formas activas e inactivas, lo que se asocia con disminución de la respuesta inmunitaria en estos pacientes.³⁶

En estudios efectuados en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica, que reciben tratamiento sustitutivo con hemodiálisis, se encontraron concentraciones séricas bajas de vitamina D, lo que se relaciona estrechamente con las concentraciones de IL-10; sin embargo, estas concentraciones no se relacionan con las de SiL-2R. Esto produce un desequilibrio entre la actividad pro y antiinflamatoria de las citocinas, lo que conduce a la aparición de infecciones en estos pacientes, lo que es de suma importancia, porque las infecciones son una de las principales

causas de muerte en estos pacientes.³⁷ Asimismo, las concentraciones bajas de vitamina D se asocian con disminución de la mortalidad en pacientes en hemodiálisis, lo que se relaciona con la salud del hueso, independientemente de los parámetros de calcio y fósforo.³⁸

Infecciones

En cuanto a las enfermedades infecciosas, es importante recalcar que el resfriado común es la más frecuente en la población general, mientras que una de las más peligrosas y que se ha visto influenciada por la acción de la vitamina D es la tuberculosis; de hecho, la vitamina D se encarga de regular la respuesta de los monocitos ante las infecciones bacterianas, sobre todo de bacilos, a través de la expresión de catelicidinas, que se encargan de promover autofagia. Asimismo, los monocitos se encargan de liberar interleucina 1, que actúa en los linfocitos B y T. Debido a esto se ha sugerido que la vitamina D tiene acción no solo antimicrobiana contra tuberculosis, sino también contra infecciones ocasionadas por lepra.³⁹

En cuanto a las infecciones virales, la vitamina D no tiene un efecto directo en los rinovirus, responsables del resfriado común, aunque se ha visto que la vitamina D aumenta la secreción de CXCL8 y CXCL10, quimiocinas proinflamatorias, responsables del reclutamiento de células inmunitarias, como neutrófilos, macrófagos y células T en el sitio de infección, lo que es de suma importancia en el mecanismo de respuesta ante las infecciones virales.⁴⁰

CONCLUSIÓN

La vitamina D tiene no solo funciones homeostáticas del calcio, sino también funciones inmunológicas y mediadoras de diversos procesos, que permiten la aparición de diversas enfermedades, esto debido a que no solo el

riñón, hueso e intestino tienen receptores para la vitamina D, como previamente se creía, sino que este receptor se encuentra en células beta del páncreas, en el endotelio vascular, en células musculares y, fundamentalmente, en linfocitos B y T reguladores; estos últimos son los responsables de gran número de enfermedades autoinmunitarias. Aunque hoy día las enfermedades del metabolismo del calcio y las enfermedades autoinmunitarias son los padecimientos que cobran mayor importancia respecto a la vitamina D, existen numerosos padecimientos relacionados con esta vitamina, que día con día son más entendibles para la comunidad científica, además de que cada vez más se encuentran funciones de la vitamina D en otros sistemas, posicionándola como una de las sustancias más importantes en el organismo.

REFERENCIAS

1. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical application. In: Endocrinology, LJ DeGroot, JL Jameson, editors. Philadelphia: WB Saunders, 2001;1009-1028.
2. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6):1689S-1696S.
3. Hruska KA. Hyperphosphatemia and hypophosphatemia. In: Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. MJ Favus, editor. 6th ed. Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006:233-242.
4. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008;29:726-776. doi: 10.1210/er.2008-0004.
5. Myska M, Klinger M. The immunomodulatory role of Vitamin D, Departamento de Nefrología y Medicina de Trasplantes de la Universidad de Ciencias Médicas de Wrocław, Postepy Hig Med Dosw (online), 2014;68.
6. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007;179:1634-1647. DOI: 10.4049/jimmunol.179.3.1634.
7. Ponsonby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002 Dec 27;181-182:71-78. DOI: 10.1016/s0300-483x(02)00257-3.

8. Tan X, Wen X, Liu Y. Paricalcitol inhibits renal inflammation by promoting vitamin D receptor-mediated sequestration of NF-kappaB signaling. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1741-1752. doi: 10.1681/ASN.2007060666.
9. Kamen D, Aranow C. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:532-7. doi: 10.1097/BOR.0b013e32830a991b.
10. Urry Z, Chambers ES, Xystrakis E, Dimeloe S, Richards DF, Gabrysova L, Christensen J, Gupta A, Saglani S, Bush A, O'Garra A, Brown Z, Hawrylowicz CM. The role of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 and cytokines in the promotion of distinct Foxp3+ and IL-10+ CD4+ T cells. *Eur J Immunol* 2012;42:2697-2708. doi: 10.1002/eji.201242370.
11. Bluestone JA, Tang Q. How do CD4+CD25+ regulatory T cells control autoimmunity? *Curr Opin Immunol* 2005;17:638-642. DOI: 10.1016/j.coi.2005.09.002.
12. Smolders J, Thewissen M, Peelen E, et al. Vitamin D status is positively correlated with regulatory T cell function in patients with multiple sclerosis. *PLoS ONE* 2009;4:e6635. doi: 10.1371/journal.pone.0006635.
13. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet* 2010;376(9736):180-8. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60588-0.
14. Welsh J. Targets of vitamin D receptor signaling in the mammary gland. *J Bone Miner Res* 2007;22:V86-90. doi: 10.1359/jbmr.07s204.
15. Bailey R, Cooper JD, Zeitels L, et al. Association of the vitamin D metabolism gene CYP27B1 with type 1 diabetes. *Diabetes* 2007;56(10):2616-21. DOI: 10.2337/db07-0652.
16. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 2011;476(7359):214-9. doi: 10.1038/nature10251.
17. Sørensen IM, Joner G, Jenum PA, Eskild A, Torjesen PA, Stene LC. Maternal serum levels of 25-hydroxy-vitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes* 2012;61:175-8. doi: 10.2337/db11-0875.
18. Williams PF, Caterson ID, Cooney GJ, Zilkens RR, Turtle JR. High affinity insulin binding and insulin receptor-effector coupling: modulation by Ca²⁺. *Cell Calcium* 1990;11:547-556. DOI: 10.1016/0143-4160(90)90031-o.
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 metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2017-29. DOI: 10.1210/jc.2007-0298.
20. Kaur H, Donaghue KC, Chan AK, et al. Vitamin D deficiency is associated with retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34(6):1400-2. doi: 10.2337/dc11-0103.
21. Adorini L. Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting autoimmune diabetes. *Ann NY Acad Sci* 2003;987:258-61. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb06057.x.
22. Giulietti A, Gysemans C, Stoffels K, van Etten E, Decallonne B, Overbergh L, et al. Vitamin D deficiency in early life accelerates type 1 diabetes in nonobese diabetic mice. *Diabetologia* 2004;47:451-62. doi: 10.1007/s00125-004-1329-3.
23. Minambres I, Quesada J, Hernandez J, Rodríguez J, Leiva A, Perez A. Vitamin D concentrations in familial combined hyperlipidemia: effects of lipid lowering treatment. *Diabetol Metab Syndr* 2014;6:7.
24. McGreevy C, Williams D. New insights about vitamin D and cardiovascular disease: a narrative review. *Ann Intern Med*. 2011;155:820-6. doi: 10.7326/0003-4819-155-12-201112200-00004.
25. Müller K, Haahr PM, Diamant M, Rieneck K, Kharazmi A, Bendtzen K. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits cytokine production by human blood monocytes at the post-transcriptional level. *Cytokine* 1992;4:506-12. DOI: 10.1016/1043-4666(92)90012-g.
26. Von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient — a randomized, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2010;103:549-55. doi: 10.1017/S0007114509992017.
27. Shah SM, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Cook DG. Calcium supplementation, cardiovascular disease and mortality in older women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:59-64. doi: 10.1002/pds.1859.
28. Zehnder D, Quinkler M, Eardley KS, Bland R, et al. Reduction of the vitamin D hormonal system in kidney disease is associated with increased renal inflammation. *Kidney Int* 2008;74:1343-1353. doi:10.1038/ki.2008.453.
29. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127.
30. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1730-7. DOI: 10.1001/archinte.167.16.1730.
31. Soni M, Kos K, Lang IA, Jones K, Melzer D, Llewellyn DJ. Vitamin D and cognitive function. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2012;243:79-82. doi: 10.3109/00365513.2012.681969.
32. Badireddi S, Bercher AJ, et al. Vitamin D deficiency in patients with neuromuscular diseases with chronic respiratory failure. *J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38:602-607. doi: 10.1177/0148607113491291.
33. Visser M, Deeg D, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5766-72. DOI: 10.1210/jc.2003-030604.
34. Nahla Alshaikh et al. Vitamin D in corticosteroid-naïve and corticosteroid treated Duchenne muscular dystrophy: what dose achieves optimal 25(OH) vitamin D levels? *Arch Dis Child* 2016;101:957-961. doi: 10.1136/archdischild-2015-308825. E.

35. Sun Q, Pan A, Hu F, Manson J, Rexrode KM. 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of stroke: a prospective study and meta-analysis. *Stroke* 2012;43:1470-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.636910.
36. Ando M, Shibuya A, Tsuchiya K, Akiba T, Nitta K. Reduced expression of Toll-like receptor 4 contributes to impaired cytokine response of monocytes in uremic patients. *Kidney Int* 2006;70:358-362. DOI: 10.1038/sj.ki.5001548.
37. Youssef DM, Elshal AS, et al. Assessment of immune status in relation to vitamin D levels in children on regular hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012;23(2):267-273.
38. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Hernan MA, Camargo CA Jr, Thadhani R. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1115-1125. DOI: 10.1681/ASN.2004070573.
39. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311(5768):1770-3. DOI: 10.1126/science.1123933.
40. Brockman-Schneider R, Pickles R, Gern J. Effects of vitamin D on airway epithelial cell morphology and rhinovirus replication. *PLoS ONE* 2014;9:e86755.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.