

Vitamina D: una vitamina controvertida

Vitamin D: A controversial vitamin.

Jorge Carlos Valladares-García,¹ José Halabe-Cherem^{1,2}

Resumen

La vitamina D ha adquirido importancia por su trascendental papel en las funciones metabólicas del cuerpo humano, en particular en el mantenimiento de la homeostasia del calcio y la salud ósea. Su déficit provoca hiperparatiroidismo secundario, recambio óseo acelerado, pérdida de hueso o alteraciones de la mineralización que conducen a un cuadro de osteoporosis o, bien, si se trata de un déficit de larga duración y gravedad, a un cuadro de osteomalacia. La vitamina D también ejerce efectos en el sistema inmunológico, microendocrino de la vasculatura y en la prevención de distintos tipos de cáncer. Su déficit se asocia con enfermedades cardiovasculares, autoinmunitarias, oncológicas e infecciosas y con complicaciones en el embarazo, alteraciones congénitas y desenlaces adversos en la reproducción asistida. La evaluación de las concentraciones de vitamina D en población en alto riesgo y el tratamiento de la hipovitaminosis constituyen medidas que los médicos debemos llevar a cabo.

PALABRAS CLAVE: Vitamina D; homeostasia del calcio; salud ósea; osteoporosis; sistema inmunitario; enfermedades infecciosas; embarazo; reproducción.

Abstract

Vitamin D has acquired importance due to its transcendental role in the metabolic functions of the human body, particularly in the maintenance of calcium homeostasis and bone health. Its deficiency causes secondary hyperparathyroidism, accelerated bone turnover, bone loss or alterations in mineralization leading to osteoporosis or, in the case of a long-lasting and severe deficiency, osteomalacia. Vitamin D also has effects on the immune system, the microendocrine system of the vasculature and in the prevention of various types of cancer. Its deficiency is associated with cardiovascular, autoimmune, oncological and infectious diseases and with complications in pregnancy, congenital alterations and poor results in assisted reproduction. The evaluation of vitamin D concentrations in high-risk populations and the treatment of hypovitaminosis are measures that should be carried out by physicians.

KEYWORDS: Vitamin D; Calcium homeostasis; Bone health; Osteoporosis; Immune system; Infectious disease; Pregnancy; Reproduction.

¹ Medicina Interna, Centro Médico ABC, Ciudad de México.

² Presidente de la Academia Nacional de Medicina.

Recibido: 2 de mayo 2021

Aceptado: 5 de mayo 2021

Correspondencia

José Halabe Cherem
jhalabe@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:
Valladares-García JC, Halabe-Cherem J. Vitamina D: una vitamina controvertida. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 586-593.

ANTECEDENTES

La vitamina D es un precursor hormonal que, a través del tiempo, ha sido tema de controversia sobre efectos directos o indirectos en diferentes estados patológicos. Su primer reporte histórico es el de Whistler en 1645.¹ Askew y Windaus determinaron la estructura y las vías de síntesis de la vitamina D2 (ergocalciferol) y D3 (colecalciferol), respectivamente.

La vitamina D2 puede encontrarse, principalmente, en los alimentos de origen vegetal. La vitamina D3 se sintetiza por la acción de los rayos ultravioleta en la piel (longitud de onda entre 290 y 310). Algunos expertos recomiendan que una exposición solar de 5 a 30 minutos (entre las 10 de la mañana y las 4 de la tarde) al día o al menos dos veces a la semana estimula la síntesis adecuada de vitamina D para mantener concentraciones normales.^{2,3}

La vitamina D3 inicia su proceso de síntesis en la piel a partir del 7-dehidrocolesterol, mediante el efecto de los rayos ultravioleta en éste. Este efecto rompe el anillo B para formar pre-D3. Este último se isomeriza a vitamina D3 (mediante un rearrreglo térmico) o, en su defecto, con el efecto continuo de los rayos ultravioleta forma lumisterol o taquisterol. Estos últimos son productos inertes.

Posteriormente, la vitamina D3 se transporta de la piel a la circulación sistémica unida a la proteína de unión a la vitamina D. Los otros metabolitos de la vitamina D también son transportados, principalmente, en la circulación por la proteína de unión a la vitamina D (85-88%) y la albúmina (12-15%).⁴ La forma libre de la vitamina D es captada por las células, pero existen ciertas células (glándulas paratiroides, placenta y riñón) que tienen la capacidad de transportar en su interior a los metabolitos de la vitamina D unidos a la proteína de unión a la vitamina D. Lo

anterior lo logran por la capacidad de expresar un complejo de megalina-cubilina.⁵

Posteriormente, en la circulación sistémica se metaboliza la vitamina D3 (de la piel o del consumo oral) sobre todo en el hígado (sitio principal de la 25 hidroxilación) a 25 OH vitamina D. La anterior es la principal forma circulante sistémica de la vitamina D. Luego, esta forma de vitamina D es convertida a su forma activa: la 1,25 (OH)₂ vitamina D. Esta conversión sucede, más que en otro sitio, en el riñón (específicamente en el túbulo renal, sitio más importante de la 1 α hidroxilación) por acción de la enzima CYP27B1. Otros sitios de la 1 α hidroxilación son: el pulmón, intestino, mama, placenta, cerebro, osteoblastos, condrocitos y glándulas paratiroides.^{6,7}

Esta forma activa de la vitamina D es la efectora principal de los efectos biológicos sistémicos. Existe un control estricto de la producción de la forma activa de la vitamina D en el riñón, inhibida por las concentraciones de calcio sérico, FGF 23 y fósforo, y estimulada por la hormona paratiroidea (PTH).

La 1,25 (OH)₂ vitamina D no solo se produce en el riñón, sino también en otras células: queratinocitos y macrófagos. En ellas los estímulos para la producción son diferentes: interferón gamma y el factor de necrosis tumoral alfa.

La misma 1,25 (OH)₂ vitamina D controla su producción mediante un mecanismo de retroalimentación negativa: reduce sus concentraciones mediante la inducción de la 24 hidroxilasa (CYP24A1). Esta enzima hidroxila en la posición 24 a la 25 (OH) vitamina D y a la 1,25 (OH)₂ vitamina D, dando lugar a la 24,25 (OH)₂ D y 1,24,25 (OH)₃ D, respectivamente. La CYP24A1 es más afín a la 1,25 (OH)₂ vitamina D. Por último, se produce ácido calcitrico, que no tiene actividad biológica.

La actividad de la 1,25 (OH)₂ vitamina D se manifiesta por sus efectos en el receptor de vitamina D (VDR), que es el ligando principal de este factor de transcripción. El VDR es un receptor nuclear que está ampliamente distribuido en el organismo. Al unirse a su ligando, se heterodimeriza con otros receptores hormonales, sobre todo los receptores retinoides X (RXR). El complejo VDR/RXR aumenta la afinidad por secuencias específicas de ADN, que se conocen como elementos de respuesta a la vitamina D (VDRE). La unión de este complejo a VDRE atrae a ciertos complejos de proteínas, que funcionan como coactivadores. Uno de éstos es la proteína que interactúa con el receptor de la vitamina D (DRIP), permitiendo la transcripción génica.⁸

Las acciones no genómicas de la vitamina D son las que no requieren la regulación genética para ejercer una acción. Al parecer, estas acciones las ejerce la vitamina D mediante un receptor de membrana, aún no claramente identificado. La 1,25 (OH)₂ vitamina D ha demostrado regular la actividad de los canales de calcio y cloro, la activación y distribución de la proteincinasa C y la actividad de fosfolipasa C. Esto parece suceder en ciertas células, como los osteoblastos, el hígado, el intestino y el músculo.^{9,10,11}

La 1,25 (OH)₂ vitamina D participa en los mecanismos de acción del intestino, el hueso y el riñón. Y todos éstos están implicados en la homeostasia del calcio.

La absorción del calcio en el intestino sucede a través de dos vías principales: transcelular y paracelular. La primera tiene su efecto principal en el duodeno y es justamente esta vía la que es regulada por la 1,25 (OH)₂ vitamina D.¹² Por un gradiente electroquímico y sin requerir energía, el calcio atraviesa la membrana en borde en cepillo (mediado por TRPV6).¹ Ahí el calcio se une a la calmodulina de las microvellosidades. El calcio es transportado a través de la célula

hasta la membrana basolateral, en vesículas que contienen calbindina.¹³

Posteriormente el paso del calcio de la célula a la circulación sistémica es a través de la membrana basolateral mediante bombas de calcio (PMCA1b). Por tanto, los efectos intestinales de la 1,25 (OH)₂ D se dan mediante el estímulo positivo que ejerce sobre TRPV6, la calbindina y PMCA1b, todos implicados en el transporte del calcio intestinal. En cuanto al fósforo, la vitamina D también participa en su absorción intestinal (sobre todo en el yeyuno). El transporte intestinal del fósforo utiliza sodio y la expresión del transportador sodio-fosfato (NaPi- IIb) que se induce por la 1,25 (OH)₂ D.¹⁴ Por tanto, aumenta su absorción.

Debido a que en las células del hueso existen receptores de vitamina D, la 1,25 (OH)₂ D ejerce efectos en ese sitio. Los metabolitos de la vitamina D pueden alterar la expresión o secreción de algunos factores derivados del esqueleto.^{15,16} La 24,25 (OH)₂ D y 1,25 (OH)₂ D son indispensables en la formación adecuada de hueso endocondral.¹⁷

En osteoblastos de modelos animales se ha encontrado que la 1,25 (OH)₂ D estimula la producción de osteocalcina y osteopontina.^{18,19} Como efecto final promueve la formación de hueso; la 1,25 (OH)₂ D también estimula la resorción ósea mediante el aumento de la cantidad y actividad de los osteoclastos.²⁰ Este efecto está mediado, principalmente, por los osteoblastos porque la vitamina D induce al receptor activador del factor nuclear kappa β (RANKL) y éste, subsecuentemente, activa al RANK en los osteoclastos.²¹

En el riñón, diariamente se filtran 8 g de calcio, pero el 98% se reabsorbe, sobre todo, en el túbulo proximal. Este proceso no es regulado por la 1,25 (OH)₂ D. La regulación por la vi-

vitamina D se lleva a cabo en el túbulo distal, donde se reabsorbe alrededor de 10 a 15% del calcio.¹ El proceso de reabsorción del calcio y las moléculas implicadas (VDR, calbindina, TRPV5 y PMCA1b) es similar a lo que ocurre en el intestino.

La forma activa de la vitamina D también tiene efecto en otros tejidos y con otras funciones no relacionadas con la homeostasia del calcio, como la regulación de la función inmunitaria, la secreción hormonal (secreción de insulina), el embarazo, alteraciones congénitas y, en casos de deficiencia, resultados adversos en los procedimientos de reproducción asistida.^{22,23,24} La prevalencia de deficiencia de vitamina D en mujeres con infertilidad es alta. Si bien no está debidamente dilucidado el mecanismo, existe una dependencia con la hormona antimülleriana y los valores de 25-hidroxivitamina D sérica; esa dependencia parece no estar afectada por la edad, a pesar de los diferentes valores en las pacientes menores y mayores de 35 años.

COMPLEMENTACIÓN

De acuerdo con los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (NIH) la deficiencia de vitamina D se establece a partir de concentraciones inferiores de 25 (OH) vitamina D de 20 ng/mL.²⁵ Los mismos NIH mencionan que mantener estas concentraciones por encima de 20 ng/mL es suficiente para una homeostasia adecuada del calcio, como los otros efectos benéficos de la vitamina D. En todo caso, la deficiencia de vitamina D se define como la coexistencia de concentraciones entre 21 y 29 ng/mL.²⁶

La principal forma de obtención de la vitamina D es la exposición al sol;³ por tanto, la falta de exposición solar es la principal causa de deficiencia. No existen alimentos que contengan una cantidad importante de vitamina D, ya sea fortificados o de manera natural. Otras causas

asociadas con deficiencia de esta vitamina son el síndrome nefrótico, síndromes de malabsorción, pacientes posoperados de cirugía bariátrica, medicamentos (anticonvulsivos), enfermedades granulomatosas, hiperparatiroidismo primario, entre otros.

Al estar esta vitamina tan relacionada con el calcio, el principal efecto cuando existe deficiencia es en el metabolismo óseo. Queda claro, por lo explicado, que la absorción intestinal de calcio y fósforo se ve disminuida. Este estado genera un hiperparatiroidismo secundario subsecuente que moviliza calcio del hueso para mantener concentraciones séricas normales. La PTH incrementada aumenta la actividad osteoclástica, lo que a su vez origina disminución de la densidad mineral ósea.²⁶ Las concentraciones normales de vitamina D previenen el raquitismo en niños y la osteomalacia en adultos.

La guía de Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos no recomienda el tamizaje de vitamina D a todos los pacientes, solo a los que están en riesgo de deficiencia. El tipo de pacientes con indicación para tamizaje se menciona en el **Cuadro 1**.

El tamizaje se lleva a cabo con la cuantificación de las concentraciones de 25 (OH) vitamina D porque ésta y no la 1,25 (OH) vitamina D logra concentraciones más estables en la sangre y tiene una vida media más prolongada (2 a 3 semanas).²⁷ Solo en ciertos pacientes es útil la cuantificación de la 1,25 (OH) vitamina D, como en quienes padecen enfermedad renal crónica.

El tratamiento preventivo y terapéutico puede ser con ergocalciferol (vitamina D2) o colecalciferol (vitamina D3). Existe evidencia que indica que el colecalciferol aumenta las concentraciones de 25 (OH) vitamina D en mayor porcentaje y se mantienen de manera más prolongada en concentraciones séricas que el ergocalciferol.^{28,29}

Cuadro 1. Pacientes idóneos para tamizaje de detección de deficiencia de vitamina D

Raquitismo	Osteomalacia
Osteoporosis	Enfermedad renal crónica
Insuficiencia hepática	Síndromes de malabsorción
Hiperparatiroidismo	Medicamentos (glucocorticoides)
Adultos y niños afroamericanos e hispanos	Mujeres embarazadas y en lactancia
Ancianos con historia de caídas	Ancianos con historia de fracturas no traumáticas
Adultos y niños obesos (IMC mayor de 30 kg/m ²)	Enfermedades granulomatosas

Adaptado de la referencia 26.

Puede administrarse diariamente, una vez a la semana, incluso tres veces al año, con lo que se logran concentraciones adecuadas de vitamina D.^{30,31}

El consumo diario de vitamina D en pacientes adultos en riesgo debe ser de:

- Entre 19 y 50 años: al menos 600 unidades (UI) al día.
- Entre 50 y 70 años y en los mayores de 70 años: al menos 600-800 UI al día.
- Si se quisiera aumentar la vitamina D a concentraciones mayores de 30 ng/mL serían necesarias dosis de 1500-2000 UI al día de vitamina D.

Para los adultos con deficiencia de vitamina D se sugiere tratarlos con dosis de 50,000 UI de vitamina D3 o vitamina D2, una vez a la semana durante 8 semanas. Otra opción es la dosis de 6000 UI al día de vitamina D2 o D3 con el propósito de lograr concentraciones mayores de 30 ng/mL. Posteriormente debe continuarse con una dosis de mantenimiento de 1500 a 2000 UI al día.

Trivedi y su grupo³¹ demostraron en su estudio que solo la administración complementaria de 100,000 UI de vitamina D (sin calcio) cada 4 meses durante 5 años redujo en un 33% la

incidencia de fracturas de cadera, muñeca, antebrazo o vértebras en hombres y mujeres mayores de 65 años. En otro ensayo Holick y Chen encontraron los mismos resultados.^{32,33}

Existe controversia en relación con las concentraciones de 25 (OH) vitamina D que se quiere lograr con el tratamiento. Mientras que los NIH mencionan que las concentraciones mayores de 20 ng/mL son suficientes para la salud ósea, la Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos recomienda concentraciones mayores de 30 ng/mL. Estos últimos mencionan que las concentraciones mayores de 30 ng/mL maximizan los efectos de la vitamina D en el hueso, la homeostasia del calcio y el metabolismo muscular.²⁶ Por el momento, el debate sigue abierto.

FATIGA Y COVID-19

Ha tratado de asociarse la complementación de vitamina D con diferentes desenlaces positivos para la salud. A través del tiempo, con estudios acerca del tema, se han encontrado desenlaces contradictorios. En una revisión sistemática reciente se concluyó que no existe una relación contundente entre la complementación de vitamina D (con o sin calcio) y beneficios en ciertos desenlaces de salud (cardiovasculares, cáncer), salvo el relacionado con la salud ósea.³⁴

En la actualidad se ha tratado de encontrar una relación entre las concentraciones de vitamina D

y la administración de ésta, en desenlaces de pacientes con COVID-19. En cuanto a mortalidad existen estudios que han encontrado asociación entre concentraciones bajas de vitamina D y mortalidad.^{34,35}

En un estudio se encontró que los pacientes hospitalizados por COVID-19 con concentraciones de vitamina D menores de 10 ng/mL tenían una evolución desfavorable y mayor mortalidad. Los que tuvieron concentraciones menores a 10 ng/mL, posterior a 10 días, tuvieron una probabilidad de morir del 50% *versus* quienes tenían concentraciones mayores a 10 ng/mL ($p = 0.019$).³⁶

Existe evidencia que demuestra que las concentraciones disminuidas de vitamina D se asocian con mayor riesgo de infección por COVID-19. En un estudio reciente se encontró que las concentraciones séricas de vitamina D menores de 20 ng/mL se asocian con mayor riesgo de infección por COVID-19 *versus* concentraciones mayores de 20 ng/mL (RR = 1.77; IC95%: 1.12-2.81; $p = 0.02$).³⁷ Por lo anterior podría decirse que las concentraciones séricas de vitamina D se asocian con mortalidad y riesgo de infección. Aunque por el momento la evidencia no es del todo contundente.

Por lo que se refiere a la fatiga crónica existe evidencia (aunque limitada) de la relación entre ésta y concentraciones reducidas de vitamina D. La vitamina D es muy importante en la homeostasia del calcio y, por tanto, en la salud muscular. La fatiga es el resultado final de una fatiga muscular subyacente.

Un estudio observacional encontró que mujeres jóvenes con concentraciones de 25 (OH) vitamina D menores de 20 ng/mL o entre 21 y 29 ng/mL tienen más probabilidades de quejarse de fatiga *versus* mujeres con concentraciones mayores de 30 ng/mL.³⁷ En otro estudio observacional

llevado a cabo en enfermeras (población con reducida exposición al sol) se encontró correlación entre las concentraciones bajas de vitamina D y los puntajes de fatiga ($p < 0.0001$).³⁸

En un estudio prospectivo, sin asignación al azar, los pacientes con concentraciones bajas de vitamina D (menores de 30 ng/mL) recibieron complemento con colecalciferol durante 10 semanas; se aplicaron cuestionarios de fatiga antes y después del tratamiento y se encontró mejoría significativa posterior al tratamiento en las puntuaciones de los cuestionarios de fatiga ($p < 0.001$).³⁹ En el mismo estudio se encontró prevalencia del 77% de las concentraciones bajas de vitamina D en los pacientes con fatiga.

Sin embargo, en un estudio con asignación al azar mendeliana se encontró limitada causalidad entre las concentraciones de vitamina D y la fatiga.⁴⁰ Por tanto, aún existe controversia al respecto, por lo que siguen necesitándose más estudios que analicen esta asociación.

CONCLUSIONES

La deficiencia de vitamina D es de alta prevalencia debido a cambios climáticos, socioeconómicos y dietéticos, entre otros. Las recomendaciones dietarias actuales de vitamina D son elevadas, por lo que especialmente en los meses de invierno o ante una escasa exposición a la radiación solar, se eleva el riesgo de concentraciones séricas de vitamina D insuficientes o deficitarias. Existen grupos con mayor riesgo de deficiencia, como los adultos mayores, los obesos y los gastrectomizados. Luego de diagnosticar el problema, su corrección requiere la prescripción de preparados que contengan altas dosis de vitamina D (800 a 1000 UI para adultos), que pueden indicarse para toma diaria o intermitente, e idealmente controlando las concentraciones séricas.

Es importante prestar atención a las concentraciones séricas de vitamina D en la población mexicana con infertilidad. La administración complementaria semanal o mensual oral, por ejemplo, la administración de 100,000 U por vía oral cada 4 meses, es un método sencillo, útil y seguro. Estos suplementos deben darse con 1200 mg de calcio.

Los beneficios de la vitamina D y la mejor manera de obtener y mantener concentraciones óptimas son asuntos que suscitan la controversia a pesar de sus importantes implicaciones potenciales en la salud humana. La vitamina D aumenta la salud músculo-esquelética y reduce la mortalidad asociada con problemas óseos en algunos grupos de población, sobre todo en los ancianos y otros grupos de riesgo. Existen evidencias de que la deficiencia de vitamina D influye en la aparición de cáncer, la enfermedad cardiovascular, los procesos autoinmunitarios y las infecciones.

REFERENCIAS

1. Bikle D. Vitamin D: Production, metabolism, and mechanisms of action. *Endotext* 2000; 25: 1-60.
2. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13 (8): 466-79. <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2017.31>.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357 (3): 266-81. doi. 10.1056/NEJMra070553.
4. Cooke NE, Haddad JG. Vitamin D binding protein (Gc-globulin). *Endocr Rev* 1989; 10 (3): 294-307. doi. 10.1210/edrv-10-3-294.
5. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, Vorum H, et al. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. *Cell* 1999; 96 (4): 507-15. doi. 10.1016/s0092-8674(00)80655-8.
6. Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D 3 -1 α -hydroxylase 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (2): 888-94. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7220>.
7. Adams JS, Hewison M. Extrarenal expression of the 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase. *Arch Biochem Biophys* 2012; 523 (1): 95-102. doi. 10.1016/j.abb.2012.02.016.
8. Rachez C, Gamble M, Chang C-PB, Atkins GB, et al. The DRIP complex and SRC-1/p160 coactivators share similar nuclear receptor binding determinants but constitute functionally distinct complexes. *Mol Cell Biol* 2000; 20 (8): 2718-26. doi. 10.1128/MCB.20.8.2718-2726.2000.
9. Morelli S, De Boland AR, Boland RL. Generation of inositol phosphates, diacylglycerol and calcium fluxes in myoblasts treated with 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Biochem J* 1993; 289 (3): 675-9. doi. 10.1042/bj2890675.
10. Khare S, Bolt MJG, Wali RK, Skarosi SF, et al. 1,25 dihydroxyvitamin D3 stimulates phospholipase C- γ in rat colonocytes: Role of c-Src in PLC- γ activation. *J Clin Invest* 1997; 99 (8): 1831-41. doi. 10.1172/JCI119350.
11. Baran DT, Sorensen AM, Honeyman TW, Ray R, et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3-induced increments in hepatocyte cytosolic calcium and lysophosphatidylinositol: Inhibition by pertussis toxin and 1 β ,25-dihydroxyvitamin D3. *J Bone Miner Res* 1990; 5 (5): 517-24. doi. 10.1002/jbmr.5650050514.
12. Khanal RC, Nemere I. Regulation of intestinal calcium transport. *Annu Rev Nutr* 2008; 28: 179-96. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.010308.161202>.
13. Nemere I, Leathers V, Norman AW. 1,25-dihydroxyvitamin D3-mediated intestinal calcium transport. Biochemical identification of lysosomes containing calcium and calcium-binding protein (calbindin-D(28K)). *J Biol Chem* 1986; 261 (34): 16106-14. [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)66684-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9258(18)66684-0).
14. Xu H, Bai L, Collins JF, Ghishan FK. Age-dependent regulation of rat intestinal type IIb sodium-phosphate cotransporter by 1,25-(OH) $_2$ vitamin D3. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282 (351-3): 487-93. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00412.2001>.
15. Chenu C, Valentin-Opran A, Chavassieux P, Saez S, et al. Insulin like growth factor I hormonal regulation by growth hormone and by 1,25(OH) $_2$ D3 and activity on human osteoblast-like cells in short-term cultures. *Bone* 1990; 11 (2): 81-6. doi. 10.1016/8756-3282(90)90054-3.
16. Kurose H, Yamaoka K, Okada S, Nakajima S, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D 3 [1,25-(OH) $_2$ D 3] increases insulin-like growth factor I (IGF-I) receptors in clonal osteoblastic cells. Study on interaction of IGF-I and 1,25-(OH) 2 D 3. *Endocrinology* 1990; 126 (4): 2088-94. doi. 10.1210/endo-126-4-2088.
17. Plachot JJ, Du Bois MB, Halpern S, Cournot-Witmer G, et al. *In vitro* action of 1,25-dihydroxycholecalciferol and 24,25-dihydroxycholecalciferol on matrix organization and mineral distribution in rabbit growth plate. *Metab Bone Dis Relat Res* 1982; 4 (2): 135-42. [https://doi.org/10.1016/0221-8747\(82\)90027-3](https://doi.org/10.1016/0221-8747(82)90027-3).
18. Lian J, Stewart C, Puchacz E, Mackowiak S, et al. Structure of the rat osteocalcin gene and regulation of vitamin D-dependent expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86 (4): 1143-7. doi. 10.1073/pnas.86.4.1143.
19. Owen TA, Aronow MS, Barone LM, Bettencourt B, et al. Pleiotropic effects of vitamin D on osteoblast gene expression are related to the proliferative and differentiated

- state of the bone cell phenotype: Dependency upon basal levels of gene expression, duration of exposure, and bone matrix competency in norma. *Endocrinology* 1991; 128 (3): 1496-504. doi. 10.1210/endo-128-3-1496.
20. Suda T, Takahashi N, Abe E. Role of vitamin D in bone resorption. *J Cell Biochem* 1992; 49 (1): 53-8. doi. 10.1002/jcb.240490110.
 21. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95 (7): 3597-602. <http://doi.wiley.com/10.1002/jcb.240490110>.
 22. Li L, Schriock E, Dougall K, Givens C. Prevalence and risk factors of vitamin D deficiency in women with infertility. *Fertil Steril* 2012; 97 (3) S26. doi. 10.1016/j.fertnstert.2012.01.063.
 23. Li L, Schriock E, Dougall K, Givens C. Prevalence and risk factors of vitamin D deficiency in women with infertility. *Fertil Steril* 2012; 97 (3) S26. doi. 10.1016/j.fertnstert.2012.01.063.
 24. Wagner CL, Taylor SN, Dawodu A, Johnson DD, Hollis BW. Vitamin D and its role during pregnancy in attaining optimal health of mother and fetus. *Nutrients* 2012; 4 (3): 208-0. doi. 10.3390/nu4030208.
 25. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Valle HB Del. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. National Academies Press (US) Washington, DC: National Academies Press, 2011; 1-662. <http://www.nap.edu/catalog/13050>.
 26. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (7): 1911-30. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>.
 27. Holick MF. Vitamin D status: Measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009; 19 (2): 73-8. doi. 10.1016/j.annepidem.2007.12.001.
 28. Logan VF, Gray AR, Peddie MC, Harper MJ, et al. Long-term vitamin D3 supplementation is more effective than vitamin D2 in maintaining serum 25-hydroxyvitamin D status over the winter months. *Br J Nutr* 2013; 109 (6): 1082-8.
 29. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012; 95 (6): 1357-64. doi. 10.3945/ajcn.111.031070.
 30. Pietras SM, Obayan BK, Cai MH, Holick MF. Vitamin D2 Treatment for Vitamin D deficiency and insufficiency for up to 6 years. *Arch Intern Med* 2009; 169 (19): 1806.1818. doi. 10.1001/archinternmed.2009.361.
 31. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: Randomised double blind controlled trial. *Br Med J* 2003; 326 (7387): 469-72. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7387.469>.
 32. Newberry SJ, Chung M, Shekelle PG, Booth MS, et al. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2014; (217): 1-420.
 33. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (4): 1080S-86S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.1080S>.
 34. Laird E, Rhodes J, Kenny RA. Vitamin D and inflammation: Potential implications for severity of Covid-19. *Ir Med J* 2020; 113 (5): 81.
 35. Carpagnano GE, Di Lecce V, Quaranta VN, Zito A, et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J Endocrinol Invest* 2021; 44: 765-71. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01370-x>.
 36. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, et al. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA Netw Open* 2020; 3 (9): e2019722. doi. 10.1001/jamanetworkopen.2020.19722.
 37. Ecemis GC, Atmaca A. Quality of life is impaired not only in vitamin D deficient but also in vitamin D-insufficient pre-menopausal women. *J Endocrinol Invest* 2013; 36 (8): 622-7. <https://doi.org/10.3275/8898>.
 38. Masoudi-Alavi N, Madani M, Sadat Z, Haddad-Kashani H, et al. Fatigue and Vitamin D status in Iranian female nurses. *Glob J Health Sci* 2015; 8 (6): 196-202. doi. 10.5539/gjhs.v8n6p196.
 39. Roy S, Sherman A, Monari-Sparks MJ, Schweiker O, et al. Correction of low vitamin D improves fatigue: Effect of correction of low vitamin D in fatigue study (EViDiF study). *N Am J Med Sci* 2014; 6 (8): 396-402. doi. 10.4103/1947-2714.139291.
 40. Havdahl A, Mitchell R, Paternoster L, Davey-Smith G. Investigating causality in the association between vitamin D status and self-reported tiredness. *Sci Rep* 2019; 9 (1): 1-8. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-39359-z>.