



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
BIOQUÍMICA Y USOS FARMACOLÓGICOS DE
LA VITAMINA D

Autor: PAULA SUÁREZ GARCÍA

Fecha: FEBRERO 2020

Tutor: CESÁREO RONCERO ROMERO

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	4
3. OBJETIVOS	5
4. MATERIALES Y MÉTODOS	5
5. RESULTADOS	5
5.1. Biosíntesis	5
5.2. Relación estructura-actividad	7
5.3. Regulación del metabolismo	8
5.4. Almacenamiento, transporte y eliminación	9
5.5. Receptor de la vitamina D	9
5.6. Acciones de la vitamina D	12
5.7. Funciones	14
5.8. Fuentes	15
5.9. Déficit	16
6. CONCLUSIONES	19
7. BIBLIOGRAFÍA	20

RESUMEN

La vitamina D es una sustancia liposoluble que presenta dos formas: colecalciferol o vitamina D₃, y ergocalciferol o vitamina D₂. La fuente principal es la síntesis cutánea mediante la exposición solar, y en menor medida la ingesta de alimentos.

La vitamina D sufre dos hidroxilaciones para ser biológicamente activa; la primera tiene lugar en el hígado formándose calcidiol, que es la principal forma circulante y la segunda hidroxilación en el riñón, donde se forma calcitriol. Se considera el paso limitante la 1 α -hidroxilación en las células renales.

Esta hormona funciona a través de la unión a su receptor (VDR). El VDR es miembro de la superfamilia de receptores nucleares y desempeña un papel central en las acciones biológicas de la vitamina D.

Principalmente, su acción está relacionada con el metabolismo mineral óseo y con el equilibrio fosfocálcico, pero se han encontrado receptores de vitamina D en diferentes células del organismo. Por ello, se ha relacionado también con otros efectos importantes como la secreción de insulina, la función endotelial, la regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el control del ciclo celular y apoptosis, entre otros.

La deficiencia de vitamina D además de estar relacionada con enfermedades como el raquitismo, osteomalacia y osteoporosis, también puede tener efectos negativos sobre la salud a largo plazo.

Palabras clave: vitamina D; síntesis cutánea; calcitriol; receptor de la vitamina D; metabolismo mineral óseo; deficiencia.

ABSTRACT

Vitamin D is a fat-soluble substance that comes in two forms: cholecalciferol or vitamin D₃, and ergocalciferol or vitamin D₂. The main source is skin synthesis through solar exposure, and to a lesser extent food intake.

Vitamin D undergoes two hydroxylations to become biologically active; the first takes place in the liver forming calcidiol, which is the main circulating form, and the second hydroxylation in the kidney, where calcitriol is formed. The limiting step is considered to be 1 α -hydroxylation in the kidney cells.

This hormone works through binding to its receptor (VDR). VDR is a member of the nuclear receptor superfamily and plays a central role in the biological actions of vitamin D.

Its action is mainly related to bone mineral metabolism and phosphocalcic balance, but vitamin D receptors have been found in different cells in the body. Therefore, it has also been related to other important effects such as insulin secretion, endothelial function, regulation of the renin-angiotensin-aldosterone system, cell cycle control and apoptosis, among others.

Vitamin D deficiency, in addition to being related to diseases such as rickets, osteomalacia and osteoporosis, can also have long-term negative health effects.

Key words: vitamin D; skin synthesis; calcitriol; vitamin D receptor; bone mineral metabolism; deficiency.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Las vitaminas se clasifican en dos grandes grupos atendiendo a su solubilidad, en hidrosolubles y liposolubles. Las vitaminas liposolubles (A, D, E, K) suelen almacenarse en el hígado, tejido adiposo, y músculo; y se eliminan con las heces.⁽¹⁾ La vitamina D no encaja en la definición clásica de una vitamina, porque es un precursor hormonal más que una vitamina, es decir, se sintetiza en el organismo y se transporta por la sangre, actuando sobre algunas células. Pero a su vez, se considera una vitamina porque cuando el organismo no es capaz de sintetizar vitamina D debido a una exposición solar deficiente o a disfunciones génicas en su biogénesis, es necesario suministrarla con la dieta para poder prevenir algunas manifestaciones patológicas.

La vitamina D se encuentra en la naturaleza disponible en dos formas: el ergocalciferol o vitamina D₂, que es sintetizado por las plantas y el colecalciferol o vitamina D₃, que se sintetiza en la piel.⁽²⁾ Ambas son vitaminas liposolubles precursoras de sus formas activas.

La vitamina D es un esteroide que se sintetiza en la membrana de las células de la epidermis y la dermis, gracias a la absorción de los fotones procedentes de los rayos ultravioleta B (UVB) del sol de longitud de onda entre 280 y 310 nm sobre el 7-deshidrocolesterol.

La vitamina D para ser activa requiere dos hidroxilaciones; la primera tiene lugar en el hígado y se convierte en una forma circulante, la 25-hidroxivitamina D o calcidiol. Y en el riñón se produce la segunda hidroxilación y se forma el calcitriol o 1 α , 25-dihidroxivitamina D.

La vitamina D se absorbe en el tracto gastrointestinal con la fracción de los quilomicrones en presencia de sales biliares, por ser liposoluble, junto con los componentes de la dieta.⁽⁵⁾

El receptor de la vitamina D (VDR) es miembro de la familia de receptores nucleares y desempeña un papel central en las acciones biológicas de la vitamina D. Entre sus muchas funciones se encuentran el aumento de la absorción intestinal de calcio y fosfato, la movilización de calcio en los huesos y la reabsorción renal de calcio.⁽⁷⁾

Para mantener la salud ósea y la integridad del sistema inmune y muscular del individuo es esencial conseguir unos niveles adecuados de vitamina D. Los depósitos corporales provienen en su mayoría de la síntesis cutánea de la hormona, inducida por la radiación solar. Y en menor proporción (un 10%) mediante la ingesta de alimentos que la contienen (en especial los aceites de pescado), o están suplementados con ella.

A pesar de la síntesis cutánea y de la dieta, se estima que más del 50% de la población está en riesgo de padecer deficiencia de vitamina D.

La historia de la vitamina D está ligada al raquitismo y la osteomalacia, dos enfermedades caracterizadas por la falta de calcio en los huesos debido al déficit de vitamina D. El raquitismo afecta a niños en crecimiento y la osteomalacia a adultos. Desde hace mucho tiempo se sabía que el raquitismo es corriente en zonas de inviernos prolongados donde los niños están poco expuestos a la luz solar y que la ingesta de aceites de hígado de pescado impedía los síntomas de esta enfermedad, esto ayudó a identificar los compuestos que poseían actividad de vitamina D.

Además, en los últimos años se ha observado que la vitamina D influye en un número importante de procesos fisiológicos, especialmente en relación con el sistema inmune. Así, diversas enfermedades como el cáncer, la esclerosis múltiple, la enfermedad inflamatoria

intestinal, la hipertensión arterial y la enfermedad cardiovascular se han relacionado con niveles bajos de la vitamina.

OBJETIVOS

Con este trabajo se pretende realizar una descripción detallada de la vitamina D, prestando especial atención a su fisiología y bioquímica, así como a su posible utilidad terapéutica.

El objetivo principal de este proyecto de fin de grado es llevar a cabo una revisión bibliográfica de la molécula, examinando las cuestiones más importantes relacionadas con la hormona: estructura química, biosíntesis, liberación-secreción y regulación, así como la circulación, metabolización, mecanismos de acción, receptor, vías de señalización, y sus efectos en el metabolismo. Asimismo, se abarcarán patologías originadas por déficit de esta hormona.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para el desarrollo del trabajo se realizó una búsqueda bibliográfica basada en diferentes artículos científicos encontrados en la base de datos PubMed, ScienceDirect, Medline, así como publicaciones universitarias reflejadas en la bibliografía.

Además, se obtuvo información de revistas científicas como las encontradas en la biblioteca virtual Scielo. Por último, se hizo uso de libros académicos, y apuntes pertenecientes a las asignaturas de Fisiología humana, Fisiopatología y Farmacología cursadas durante la carrera universitaria.

Toda la información recopilada a través de las diferentes fuentes bibliográficas tendrá como finalidad contribuir al desarrollo de los objetivos previamente establecidos.

RESULTADOS

1. Biosíntesis

La vitamina D es una vitamina liposoluble que se encuentra en la naturaleza en dos formas que son inactivas biológicamente: la vitamina D₂ o ergocalciferol y la vitamina D₃ o **colecalfiferol**, que es la forma que se encuentra corrientemente en los mamíferos. Se puede encontrar en el organismo en forma endógena y exógena.⁽¹¹⁾

La principal fuente de vitamina D procede de la irradiación del 7-deshidrocolesterol (derivado del colesterol) por acción de la radiación ultravioleta B (UVB) de 280 a 310 nm. Se produce una apertura del anillo B de la molécula formándose una molécula inestable, el precolecalciferol o previtamina D₃, y rápidamente se transforma en colecalfiferol, inicialmente inerte.

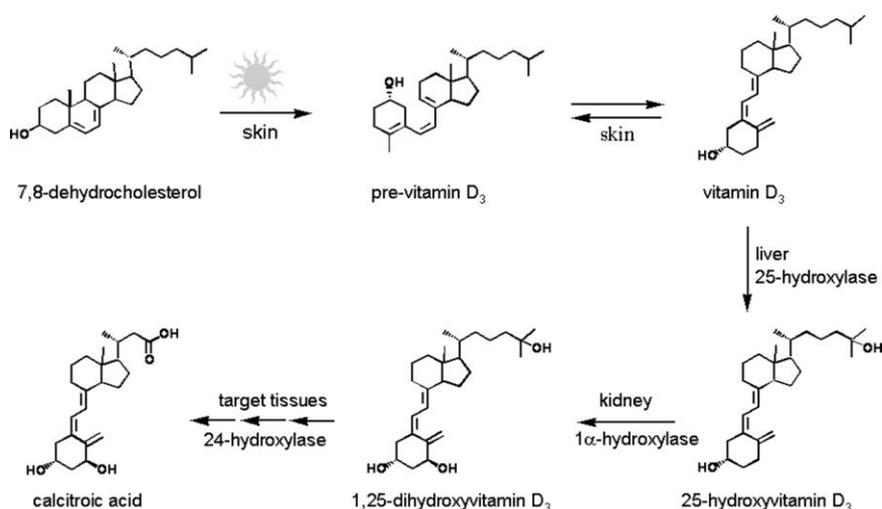
Si esta reacción tiene lugar a temperaturas inferiores a 20°C, hay un equilibrio dinámico entre la previtamina D y la provitamina D, pudiéndose aislar la primera.

A temperaturas más elevadas, se produce un desplazamiento sigmatrópico anterofacial 1,7 y se forma el isómero 6,7-S-cis-vitamina D (conformación BETA) porque un H del grupo

metilo C19 emigra al C9. Y mediante una rotación de 180° alrededor del enlace simple 6,7 se forma el isómero 6,7-trans-vitamina D (conformación ALFA).

La irradiación del 7-deshidrocolesterol produce diversos compuestos, dependiendo de la longitud de onda de la luz UV y de la duración de la irradiación, como son las previtaminas D, taquisterol, lumisterol, y provitaminas D. El taquisterol es inactivo, pero su reducción a dihidrotasquiterol lo convierte en un potente agente vitamínico D. ⁽⁸⁾

Esta reacción fotoquímica de la conversión del 7-deshidrocolesterol a colecalciferol o vitamina D₃ tiene lugar en el stratum granulosum de la piel; está regulada por la pigmentación y queratinización del estrato superior córneo. A medida que se va sintetizando la vitamina D₃, se va liberando al espacio extracelular y penetra en el lecho vascular de la dermis.



(FIGURA 1): Biosíntesis de la vitamina D ⁽¹⁶⁾

También, otra fuente de vitamina D se obtiene a partir de la ingesta de alimentos, de origen animal mediante colecalciferol, y de origen vegetal por la irradiación del ergosterol (esterol de la levadura) que se convierte así en la vitamina D₂ o ergocalciferol.

Tanto el colecalciferol como el ergocalciferol son sustancias liposolubles y requieren la presencia de sales biliares para su absorción. Se absorbe el 80% de la dosis administrada, fundamentalmente en el yeyuno y parcialmente en el duodeno. ⁽¹¹⁾

Llegan al hígado unido a la proteína transportadora de vitamina D, la DBP (*Vitamin D Binding Protein*), la cual tiene mayor afinidad por la vitamina D que por la provitamina, la previtamina o el lumisterol y el taquisterol. Estos fotoproductos permanecen en la piel en equilibrio fotoquímico con las formas cis y trans de la vitamina. Sin embargo, los niveles fisiológicos del colecalciferol no solo están regulados por procesos fotoquímicos, también por procesos enzimáticos incluyendo las actividades aciltransferasa y esterasa.

Para que la vitamina D sea biológicamente activa y ejerza sus acciones metabólicas requiere de dos hidroxilaciones sucesivas.

La primera hidroxilación se realiza en la posición 25 de la molécula mediante la enzima mitocondrial 25-hidroxilasa (CYP2R1) y ocurre en el hígado, y da lugar al **calcidiol** o **25-(OH) vitamina D**, principal forma circulante de esta vitamina en sangre. Se utiliza para evaluar la reserva de vitamina D en el cuerpo ya que tiene una vida media de 15 días.

El calcidiol o 25-(OH) vitamina D formado pasa a la sangre y unido a la proteína transportadora llega al riñón. Es necesaria la presencia de megalina, ⁽¹³⁾ que es un miembro de la familia de receptores de lipoproteínas de baja densidad, para la reabsorción de calcidiol unido a DBP. Se hidroxila en la posición 1, mediante la 1 α -hidroxilasa (CYP27B1) y da lugar a la vitamina activa: **1,25 (OH)₂ vitamina D o calcitriol.**

La 1 α -hidroxilasa se localiza fundamentalmente en el riñón, pero también se han descrito otros lugares de hidroxilación extrarrenal como células endoteliales, células de músculo liso vascular, células de la mucosa del colon, macrófagos y queratinocitos.

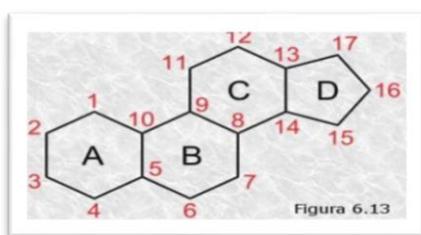
El calcitriol es 10 veces más potente que el calcidiol, aunque su concentración circulante es 1000 veces inferior. Su vida media es de 15 horas. ⁽¹¹⁾

2. Relación estructura-actividad

La vitamina D es una hormona esteroidea, todas ellas se sintetizan a partir del colesterol, que es el precursor parental de los esteroides.

La estructura está relacionada con el núcleo del ciclopentanoperhidrofenantreno, es un sistema anular estable y las células de los mamíferos no pueden catabolizarlo.

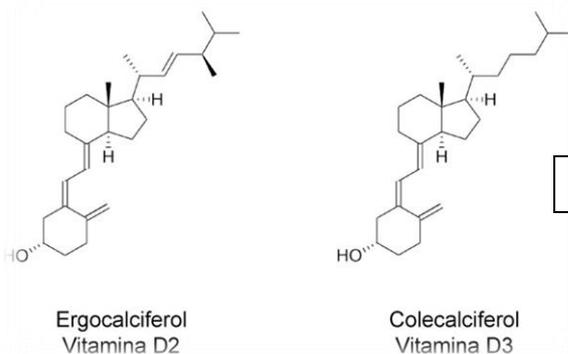
La vitamina D₃ y sus metabolitos pertenecen concretamente a una familia de lípidos llamados secoesteroides, en los que el anillo B del esqueleto de ciclopentanoperhidrofenantreno ha experimentado una apertura por la ruptura del enlace C9-C10.



(FIGURA 2): Estructura del ciclopentanoperhidrofenantreno⁽¹⁷⁾

Desde el punto de vista estructural, la vitamina D₃ y sus derivados se componen de cuatro partes diferenciadas: el anillo A, la parte triénica, los anillos CD y la cadena lateral. Se utiliza la misma numeración para los carbonos que los esteroides. ⁽³⁾

La vitamina D₂ y la vitamina D₃ se diferencian en la cadena lateral fijada al C17, saturada para la D₃ e insaturada (C22 y C23) y metilada (C24) para la D₂, aunque sus 1,25-dihidroxi metabolitos tienen una potencia biológica equivalente. ⁽⁶⁾



(FIGURA 3): Estructura química de la vitamina D⁽²⁾

3. Regulación del metabolismo de la vitamina D

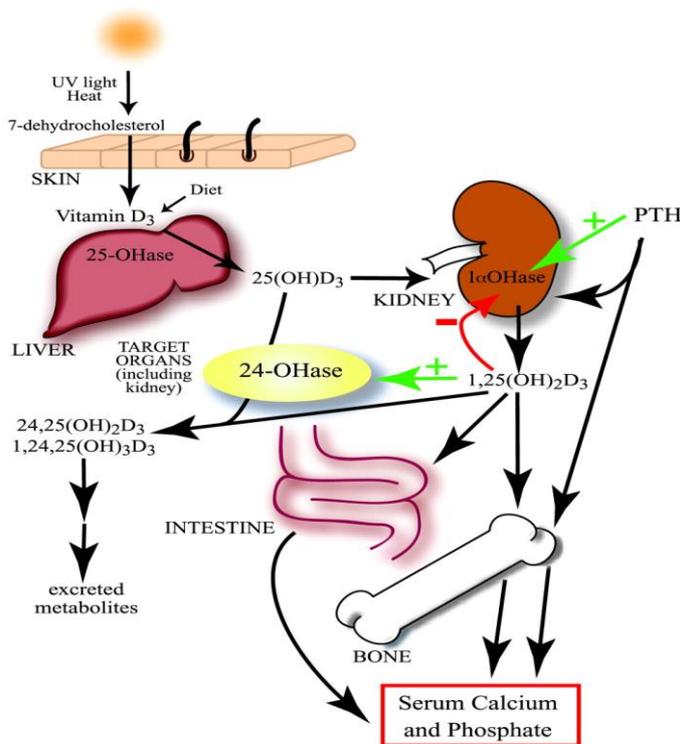
El calcitriol requiere una estricta regulación a través de procesos de retroalimentación negativa y positiva, que se traduce en cambios en la expresión de las enzimas hidroxilasas con el fin de aumentar o disminuir las concentraciones del calcitriol según el estado fisiológico. ⁽⁴⁾

Como ya se ha mencionado, la acción de la enzima *1 α -hidroxilasa* se considera el paso limitante en la ruta biosintética de la vitamina D.

En casos de hipocalcemia se induce un aumento de la actividad de la *1 α -hidroxilasa*; es detectado por el receptor sensible al calcio (CaSR) de las células paratiroides, por lo que se aumenta la expresión de PTH. Ésta induce la transcripción de *1 α -hidroxilasa* en las células tubulares proximales del riñón y se incrementa la producción de calcitriol o 1,25-dihidroxivitamina D₃, que aumenta la absorción del calcio y del fósforo y en asociación con la PTH moviliza el calcio óseo. Para regular este proceso, el mismo calcitriol suprime la producción de PTH por regulación de su transcripción y regula de forma negativa la *1 α -hidroxilasa*.

De manera adicional, el calcitriol estimula a la *24-hidroxilasa*, enzima que previamente estaba inhibida por los niveles bajos de calcio y por la PTH.

La inducción de *24-hidroxilasa* es una autorregulación para evitar una situación de hipercalcemia cuando los niveles de calcitriol requieren moderación. Por lo que la degradación tiene lugar por la acción de esta enzima, responsable de la hidroxilación de la 25(OH) D₃ y de la 1,25(OH)₂ D₃ para dar lugar a 24,25(OH)₂ D₃ y 1, 24,25(OH)₂ D₃, respectivamente. La afinidad de esta enzima es mayor por el calcitriol, por ello se considera como un mecanismo de eliminación del exceso de este y así evitar su toxicidad.



Por otro lado, en situaciones de hipercalcemia se estimula la secreción de calcitonina, que frena la resorción ósea de calcio y estimula la excreción urinaria de calcio y fósforo.

Además de la PTH, otras hormonas ejercen regulación endocrina sobre la actividad de *1 α -hidroxilasa*, como son los estrógenos, la prolactina, la hormona de crecimiento y la insulina. Su efecto estimula la acción de la enzima favoreciendo la producción de 1,25(OH)₂ D₃, que interactuará con VDR promoviendo la absorción intestinal del calcio y fósforo; y liberará calcio y fosfato de la matriz mineral ósea.

(FIGURA 4): Regulación metabolismo ⁽¹⁴⁾

Al corregirse el déficit en la concentración sérica de calcio, se genera regulación negativa del eje 1,25-dihidroxitamina D₃-PTH, que es controlado por el factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF-23), liberado a partir del hueso. El FGF-23 tiene actividad fosfática que promueve la excreción renal de fosfato por disminución de su reabsorción en el túbulo proximal. El propio calcitriol induce la expresión de FGF-23 y a su vez este suprime la expresión de *1 α -hidroxilasa*, e induce la *24-hidroxilasa* en el riñón.

Por lo tanto, inhibe la síntesis y promueve el catabolismo del calcitriol; así FGF-23 reduce los niveles de vitamina D₃, a su vez disminuye los niveles de FGF-23 formando un ciclo de retroalimentación negativa entre ambos. ⁽⁴⁾

4. Almacenamiento, transporte y eliminación

Los principales lugares de almacenamiento son el tejido adiposo, bajo la forma activa de la vitamina D, y los músculos, bajo la forma de calcidiol. ⁽⁶⁾

La vitamina D₃ y sus metabolitos son moléculas lipofílicas con baja solubilidad en el medio acuoso del plasma, y necesitan unirse a proteínas plasmáticas para ser transportados. La más importante de estas proteínas es la proteína de unión a vitamina D (DBP), que une los metabolitos en el siguiente orden según su afinidad de mayor a menor: calcidiol y 24,25-dihidroxitamina D₃, calcitriol, vitamina D. La proteína DBP circula en concentraciones 20 veces superior a la de los metabolitos de la vitamina D. ⁽⁴⁾

En menor proporción, se unen a la albúmina y lipoproteínas. Solo hay una pequeña fracción de metabolitos no unidos a DBP, entran mediante mecanismos pasivos a las células blanco para ser metabolizadas y ejercer sus efectos biológicos.

El calcitriol que circula en plasma, lo hace unido a la DBP en un 87%, alrededor del 13% a la albúmina y un 0,4% circula libre. Sin embargo, la principal forma circulante es el calcidiol ligado a la DBP (5-30 ng/ml).

En el hígado, el calcidiol está conjugado con el ácido glucurónico, se excreta con la bilis y se reabsorbe después gracias al ciclo enterohepático.

Existen multitud de vías de degradación para la vitamina D y la mayoría de sus metabolitos eliminados vía fecal, como la formación de derivados trihidroxilados. En esta vía degradativa se estimula la enzima 24-hidroxilasa y se forma el ácido calcitriolico que se elimina por orina y heces. ⁽⁶⁾

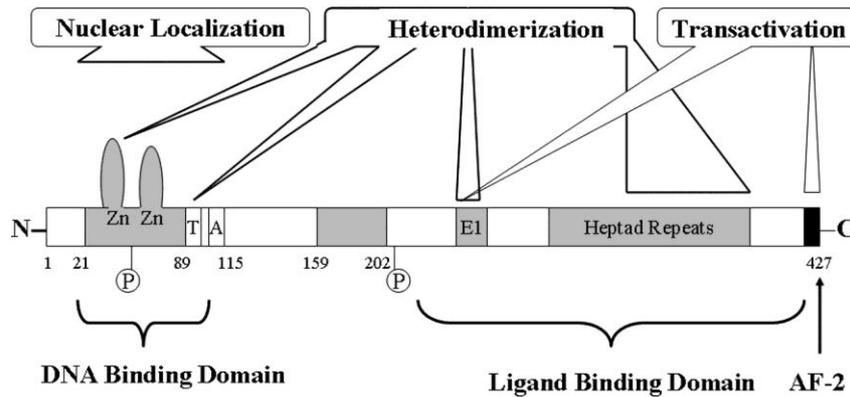
5. Receptor de la vitamina D

La vitamina D₃ ejerce su acción biológica a través de la unión a su receptor VDR (*Vitamin D Receptor*). El VDR es un receptor nuclear miembro de la superfamilia de receptores de las hormonas esteroideas/tiroideas, y actúa como factor de transcripción dependiente del ligando.

En humanos, el gen del VDR se localiza en el brazo largo del cromosoma 12 y es una fosfoproteína que consta de 427 aminoácidos y 48 kDa. Comprende una región de aproximadamente 100 kb de ADN, aunque sólo 4,6 kb son los que codifican la proteína.

Su estructura consta de varias regiones bien definidas que pueden funcionar de forma autónoma:

- Dominio de unión al ligando (LBD, *ligand binding domain*).
- Regiones de heterodimerización con el receptor del ácido retinoico (RXR, *retinoic X receptor*)
- Dominio de unión al ADN (DBD, *DNA binding domain*).
- Lugar de unión a proteínas nucleares coreguladoras del complejo transcripcional que modulan el nivel de transcripción de los genes diana.



(FIGURA 5): Dominios funcionales del receptor de vitamina D (VDR) ⁽²⁾

El dominio de unión al ligando (LBD) se localiza en la porción terminal COOH- del VDR y es responsable de la unión de alta afinidad con la $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$. También tiene capacidad para unirse a la $25(\text{OH}) \text{D}_3$ y a la $24,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ pero sin embargo lo hace con una afinidad 100 veces menor. Y para la correcta unión de la vitamina D a su receptor es crítica la región A del dominio de unión al DNA (DBD).

También en el extremo C-terminal, se localiza el dominio de activación de la función-2 (*AF-2, activation function-2*), que es una zona capaz de activar la transcripción dependiente de ligando. Se piensa que este dominio interacciona con otros factores (coactivadores) necesarios para dicha transcripción.

En la región N-terminal se localiza el dominio de unión al DNA (DBD), una región altamente conservada en la familia de receptores nucleares esteroideos, donde se localizan los motivos de unión al DNA y que contiene 2 dedos de zinc.

Los dedos de zinc consisten en un complejo tetraédrico formado por cuatro cisteínas con una molécula de zinc que crea un lazo o “dedo de aminoácidos” que estabiliza la unión con el DNA por medio de contactos con fosfatos del esqueleto de DNA. El primer dedo de zinc (próximo al extremo N-terminal) es el responsable que el VDR pueda interactuar con alta afinidad con secuencias específicas de DNA de la región promotora, concretamente en la región 5', de los genes diana de la vitamina D. Dichas secuencias génicas son conocidas como elementos de respuesta a la vitamina D (VDREs, *vitamin D response elements*).

El segundo dedo de zinc permite que el VDR actúe como un heterodímero uniéndose al receptor del ácido retinoico (RXR). Dicha unión conlleva variaciones en los tres dominios de heterodimerización, que inducen un cambio conformacional en el VDR esencial para las funciones transactivadoras o transrepressoras del receptor.

Para estas funciones necesita interactuar con proteínas nucleares correguladoras que permitirán una modulación positiva o negativa de la transcripción en la que interviene el VDR.

Dos de los dominios anteriores sirven como superficie adaptada para la unión de los correguladores. El dominio de heterodimerización de RXR contiene 246 residuos muy conservados entre los receptores nucleares que sirven de unión para los correguladores. La otra región se localiza en el dominio AF-2 y permite la unión de proteínas del complejo activador de la transcripción como la RNA polimerasa. ⁽²⁾

Los receptores VDR se encuentran en multitud de tejidos y de órganos como se ven reflejados en la tabla, además del lugar dónde actúa el calcitriol como mensajero químico. Ejerce sus efectos a nivel genómico (regulación de transcripción de genes) y no genómico (rápidas). Las respuestas no genómicas tienen lugar principalmente en la membrana plasmática.

Tabla 1 – Órganos y tejidos en los que se expresa el receptor (VDR) de la 1,25-dihidroxitamina D3.	
Sistema	Órganos y tejidos
Sistema endocrino	Paratiroides Células C tiroideas Células β pancreáticas Glándulas suprarrenales Hipófisis
Sistema cardiovascular	Células del músculo liso arterial Cardiomiocitos Células endoteliales
Sistema musculoesquelético	Osteoblastos Condrocitos Músculo estriado esquelético
Sistema gastrointestinal y hepático	Esófago Estómago Intestino Hepatocitos
Sistema renal	Células tubulares Aparato yuxtglomerular Podocitos
Sistema reproductor	Ovarios Placenta Útero Testículos Epidídimo
Sistema inmune	Médula ósea Tímo Linfocitos T y B
Sistema respiratorio	Células alveolares pulmonares
Piel	Queratinocitos y folículos pilosos
Sistema nervioso central	Neuronas
Otros	Retina Tejido adiposo Mama Células tumorales Parótidas Fibroblastos
Tomada de: Zuluaga-Espinosa NA, et al. ⁴⁶ .	

FIGURA 6: Órganos y tejidos en los que se expresa VDR⁽⁹⁾

6. Acciones de la vitamina D

6.1 Acción genómica de la vitamina D a través del VDR

La magnitud de la respuesta biológica del VDR regulada por el calcitriol depende de diferentes factores: la accesibilidad del ligando, el contenido de VDR, modificaciones genéticas y postraduccionales, y disponibilidad y estado de activación de los correguladores.

El calcitriol actúa de la misma forma que las hormonas esteroideas, ejerciendo su acción por unión a receptores nucleares, induciendo, posteriormente, la síntesis del ARN mensajero (ARNm).

Por tanto, cuando la $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ se une al VDR, que es una proteína intracelular de alta afinidad, sufre un cambio conformacional que permite que el receptor sea translocado al núcleo donde forma el heterodímero generalmente con el receptor del ácido retinoico (RXR). Este heterodímero se une a regiones promotoras de genes específicos en los tejidos diana, los VDREs, formando complejos con proteínas adicionales coactivadoras y correpresoras de la transcripción, de manera que pueden incrementar o disminuir la expresión de los genes diana.⁽²⁾

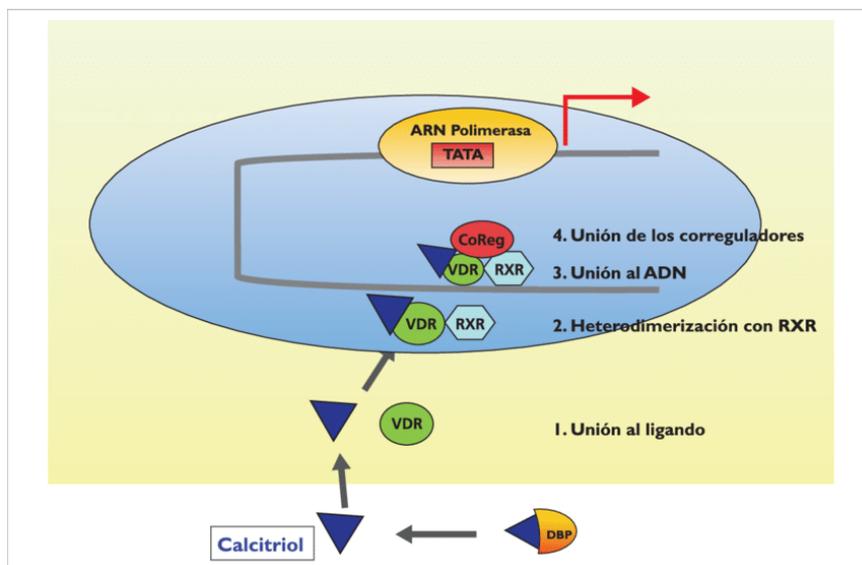


FIGURA 7: Acción de la vitamina D a través de su receptor VDR.⁽¹⁸⁾

En el modelo clásico, los VDREs están formados por dos secuencias hexaméricas de DNA de unión a receptores nucleares: RGKTCA (R=A o G, K=G o T) que se clasifican según la orientación y el número de bases que se encuentren entre las dos secuencias:

- DR (*direct repeat*): DR3, DR4.
- IP (*inverted palindrome*): IP7, IP9.

Los tipos de VDRE más comunes son el DR3 e IP9. DR3 consiste en la repetición de la secuencia consenso en el mismo sentido separada por 3 bases e IP9 contiene la repetición de las secuencias en sentidos contrarios y separada por 9 bases.

Según el modelo de múltiples vías de la vitamina D, su carácter pleiotrópico podría atribuirse a los diferentes tipos de uniones que se pueden dar entre los dímeros de VDR y los diferentes VDREs. En relación con este modelo, se han estudiado análogos de vitamina D que muestran una tendencia a la hora de activar el heterodímero VDR-RXR para que se una a VDREs, de manera que según el análogo se unirá con más frecuencia a un VDRE tipo IP9 o DR3. Esta selectividad del promotor también se podría correlacionar con otros estudios donde observan que el VDRE tipo IP9 es más frecuente en los genes involucrados en la regulación del ciclo celular.

Está descrito que el VDR se distribuye ampliamente en multitud de tipos celulares, no quedando restringido a los tejidos diana clásicos de la vitamina D, como es el hueso, lo que justifica la gran variedad de acciones del calcitriol en el organismo.

Estas acciones en los genes diana puede afectar a diferentes procesos o respuestas que pueden clasificarse en:

- ✚ Respuestas clásicas de la vitamina D: procesos fisiológicos clásicos como la regulación de la concentración del calcio y fosfato en la sangre por la acción de la vitamina D en los intestinos, el hueso y el riñón.
- ✚ Respuestas no clásicas de la vitamina D que se pueden clasificar en 3 categorías generales según sus efectos: regulación de la secreción hormonal, de la función inmune y de la proliferación y diferenciación celular de la vitamina D en los procesos de proliferación y diferenciación de diversos tipos celulares como en células epiteliales de la piel, células intestinales...⁽²⁾

6.2 Acción no genómica de la vitamina D a través del VDR

El calcitriol, al igual que otras hormonas esteroideas, puede inducir respuestas rápidas que ocurren en un tiempo menor al correspondiente si se generaran cambios en la expresión génica.

En estas respuestas rápidas intervienen receptores de la superficie celular; se aisló de las membranas de células de intestino de pollo un receptor asociado a la membrana que se denominó proteína de unión a los esteroides de respuesta rápida (*rapid-response steroid-binding protein, 1,25D3-MARRS*) y así consiguieron hacer un anticuerpo que bloqueara las acciones no genómicas del calcitriol.

Algunas de las acciones no genómicas del calcitriol son el transporte rápido de calcio en el intestino, la estimulación rápida del metabolismo del fosfatidilinositol, el incremento de los niveles de calcio citosólico, de los niveles de GMPc, la activación de la vía PKC y de las MAP quinasas, y la apertura de los canales de cloro, entre otras múltiples acciones.⁽¹⁶⁾

Esto se traduce en diversos efectos fisiológicos como la absorción intestinal rápida de calcio, la secreción de insulina por células β pancreáticas, la apertura de canales de calcio y cloro dependiente de voltaje en osteoblastos, y la migración rápida de células endoteliales, entre otros muchos efectos.⁽⁴⁾

7. Funciones de la vitamina D

La vitamina D es esencial para la interacción del riñón, los huesos, las glándulas paratiroides y el intestino. Permite mantener los niveles del calcio extracelular de una manera regulada, para mantener la integridad del esqueleto y la fisiología celular.

La acción principal de esta hormona consiste en el aumento de la absorción del calcio y del fósforo en el duodeno proximal, permitiendo su entrada a través del borde en cepillo al interior de la célula y su salida por la membrana basolateral. El mecanismo de acción para promover este transporte de calcio en el intestino implica la síntesis de proteínas de unión al calcio, la CaBP (*calcium binding protein*). Su síntesis es dependiente del calcitriol, y se regula tanto a nivel transcripcional como post-transcripcional.

Mediante una bomba ATP dependiente de vitamina D se facilita la entrada de calcio desde la zona basolateral en las células del intestino a la circulación sanguínea.^(3.11)

Relacionado con el metabolismo óseo, también es imprescindible la acción de la vitamina D, ya que un déficit produce raquitismo en humanos jóvenes en edad de crecimiento y osteomalacia en adultos.

En el mantenimiento y el desarrollo del esqueleto, la vitamina D induce la expresión de proteínas de unión al calcio óseo, como la osteocalcina, RANKL (*receptor activator of NF kappa B ligand*) y la osteopontina, e inhibe las de colágeno tipo I y la osteoprotegerina.

Estimula la diferenciación de los osteoblastos, actúa sobre ellos e induce la producción de citoquinas y factores de crecimiento, y así estimulan la actividad y la formación de los osteoclastos. También promueve la diferenciación de los condrocitos. Por todas estas acciones, la vitamina D aumenta tanto el número como la actividad de los osteoclastos movilizándolo el calcio óseo.

El sistema endocrino de la vitamina D es un potente modulador de la función paratiroidea. La deficiencia de vitamina D produce una hiperplasia de la glándula y un incremento de la síntesis y secreción de PTH.

La administración del calcitriol inhibe la síntesis de PTH y el crecimiento celular, por ello se emplea este compuesto para tratar el hiperparatiroidismo secundario.

En el riñón el principal efecto del calcitriol es el control de su propia síntesis y degradación, al inhibir la 1α -hidroxilasa y estimular la expresión de la 24 hidroxilasa; además de inducir la expresión de megalina en el túbulo proximal.

También se ha observado la acción del calcitriol en otros órganos como la piel, páncreas, hígado... Se conocen como acciones no clásicas de la vitamina D y están ligadas a la presencia de VDR en diferentes tipos celulares.

Destacan la regulación de la secreción hormonal, al intervenir en la secreción de insulina del páncreas; la proliferación y diferenciación celular al encargarse de la formación de las células madre del hueso y de su maduración; y la regulación de la función inmune.⁽⁶⁾

En la modulación de la respuesta inmune la vitamina D tiene un papel relevante. Los macrófagos y células dendríticas además de tener VDR también expresan 1α -hidroxilasa, y por ello tienen capacidad de sintetizar el calcitriol, y esto influye en la regulación de los linfocitos T. Los macrófagos dependen de la presencia de la enzima, la accesibilidad al

sustrato adecuado y los efectos de competición con las enzimas inhibidoras para poder producir el metabolito activo de la vitamina D.

Según muestran estudios epidemiológicos, el calcitriol disminuye el riesgo de cáncer de colon, pecho y próstata. Se han estudiado los efectos del calcitriol en células cancerígenas y se ha demostrado que este tiene capacidad para inhibir la proliferación y estimular la diferenciación celular en estas células. Sin embargo, en células de endometrio, condrocitos y CMLV el calcitriol estimula la proliferación celular.

En resumen, existen multitud de respuestas de la vitamina D y queda mucho por estudiar. La presencia de VDR en células endoteliales y en células de músculo liso vascular, y el descubrimiento de que estas células sintetizan calcitriol localmente hace cuestionarse el papel autocrino-paracrino del calcitriol en la pared de los vasos.

8. Fuentes de vitamina D

Se consideran fuentes principales de la vitamina: síntesis cutánea, alimentos naturales, alimentos funcionales y suplementos farmacológicos. ^(3, 5, 6,10)

- La **exposición solar** es la principal fuente de vitamina D, se han descrito varios factores que influyen en la síntesis cutánea. Algunos de ellos son:
 - ✚ La latitud; a latitudes mayores de 40°-45° al norte o al sur del ecuador disminuye la síntesis de vitamina D.
 - ✚ La estación del año; en otoño e invierno la cantidad de radiación solar que llega es menor que en primavera y verano.
 - ✚ La calidad del aire; partículas contaminantes absorben los rayos UVB y disminuyen la producción de vitamina.
 - ✚ La pigmentación de la piel; personas con piel de color más oscuro sintetizan menos vitamina.
 - ✚ Edad; personas de edad avanzada reducen su capacidad de síntesis. Un individuo mayor de 70 años expuesto a la misma cantidad de luz solar produce un 25% de la vitamina D que una persona de 20 años.
 - ✚ Obesidad, relacionada con el déficit.
 - ✚ Uso de protector solar; la aplicación de cremas con un factor de protección 8 disminuye la producción de vitamina D un 97,5%.

- **Alimentos:**

El aporte dietético como fuente exógena también contribuye a conseguir niveles óptimos de vitamina D. Aunque estos requerimientos son difíciles de alcanzar solo con la ingesta dietética, porque el número de alimentos que contienen de manera natural una cantidad importante de esta vitamina es limitado e insuficiente debido a su alto contenido en colesterol. Algunos de estos alimentos son la yema de huevo, la mantequilla, el hígado, algunas vísceras, los ácidos grasos del pescado azul como el salmón y el atún, algunos aceites de pescado...

Como consecuencia de ello, se necesitaría consumir grandes cantidades de estos alimentos, por ello algunos de ellos se enriquecieron por la industria alimentaria y se definen como alimentos funcionales, que son aquellos con nutrientes esenciales añadidos para prevenir o corregir una deficiencia de nutrientes en la población. Algunos de ellos son bebidas como la leche, refrescos, cerveza, zumos, pan, margarina, cereales y harinas.

En países como Canadá algunos alimentos están enriquecidos por ley, en EE.UU. solo es obligada si lo indica el etiquetado, y en el resto de países, incluido España, la fortificación de alimentos con vitamina D es escasa.^(5,11)

➤ **Suplementos farmacológicos:**

Cuando no se alcanzan los niveles óptimos de vitamina D es necesario administrar aportes suplementarios de vitamina D, calcio o una asociación con otras vitaminas y minerales para mantener la salud ósea. Los efectos adversos de estos preparados son escasos, la mayoría se deben a síntomas gastrointestinales más en relación con el calcio que con la vitamina D (si el fármaco tuviera ambas sustancias).⁽¹¹⁾

Según guías clínicas nacionales e internacionales, como la Sociedad Española de Investigación ósea y del Metabolismo Mineral y la IOF (*International Osteoporosis Foundation*), para evitar el déficit de esta vitamina la molécula de elección es la vitamina D₃ frente a la vitamina D₂; ya que es una molécula lipófila que presenta una vida media de 60 días frente a los 15 del calcidiol, que mantiene en el tiempo sus niveles plasmáticos de forma estable. Además del mecanismo de retroalimentación en su hidroxilación hepática con el que evita una actividad excesiva.⁽⁹⁾

9. Deficiencia de la vitamina D

9.1. Factores

1. Déficit de exposición solar o ingesta; al alterarse las condiciones normales de su síntesis como ya hemos mencionado anteriormente.
2. Malabsorción; es la causa más común y se producen alteraciones en el metabolismo de la vitamina D y del calcio que conducen a déficit de la vitamina en enfermedades intestinal, hepática y pancreática.
Tanto el déficit de vitamina D como el de calcio contribuyen al desarrollo de alteraciones óseas, suele presentarse como osteopenia y en casos avanzados osteomalacia.
3. Defectos en la 25-hidroxilación:
 - Cirrosis biliar y hepática: La obstrucción biliar y las enfermedades parenquimatosas hepáticas pueden disminuir la síntesis de calcidiol e interferir en sus acciones.
 - Fármacos: Los anticonvulsivos, como el fenobarbital, la fenitoína y la carbamazepina; así como los tuberculostáticos, como la rifampicina y la isoniazida, pueden inducir el sistema del citocromo P-450 e inducir el catabolismo de la vitamina D.
4. Defectos en la 1 α -hidroxilación renal:
 - Insuficiencia renal grave: La consecuencia más frecuente es la osteítis fibrosa quística, como consecuencia del hiperparatiroidismo secundario. Rara vez puede aparecer osteomalacia.
 - Hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo. Suele cursar con hipocalcemia y calcitriol bajo o normal-bajo. Rara vez puede aparecer osteomalacia.
 - Raquitismo vitamina D resistente tipo I. Es un error del metabolismo de herencia autosómica recesiva, por deficiencia de 1- α -hidroxilasa renal. Los pacientes desarrollan raquitismo el primer año de vida.

- Raquitismo hipofosfatémico. En general, es familiar, con transmisión ligada al cromosoma X. Se debe a una alteración en la absorción del fosfato por el túbulo proximal y el tubo digestivo, acompañada de producción de calcitriol alterada.
 - Osteomalacia inducida por tumores. En una gran variedad de neoplasias benignas y malignas puede aparecer pérdida renal de fosfato y osteomalacia, que desaparecen tras extirpar o irradiar estos tumores. Las lesiones suelen ser de origen mesenquimal, como hemangiomas o sarcomas. Tienen síntomas típicos de osteomalacia. De forma característica, el fósforo y el calcitriol están bajos.
5. Fallos en la respuesta al calcitriol: Hay una resistencia de los órganos diana a la vitamina D, que deriva en un raquitismo resistente a la vitamina D tipo II. Estos fallos se deben a mutaciones en el gen de su receptor (VDR).

También otros factores que influyen son el déficit de estrógenos, la función renal que disminuye con la edad y dietas bajas en calcio. ⁽¹²⁾

9.2. Patologías asociadas

Se emplean los términos deficiencia e insuficiencia para designar la disminución de un nutriente esencial que conduce a una alteración de la función. Los valores séricos de calcidiol se utilizan como método de medida, y los niveles óptimos son aquellos que están por encima de 30 ng/ml. ⁽¹⁵⁾

La deficiencia de la vitamina D hace referencia a la existencia de una enfermedad clínica y los niveles de calcidiol son inferiores a 20 ng/ml; y el término insuficiencia de vitamina D se utiliza cuando el esqueleto permanece en una situación de enfermedad subclínica y los niveles están en un rango entre 20 y 30 ng/ml.

La deficiencia de vitamina D puede provocar principalmente, raquitismo en niños y osteomalacia y osteoporosis en el adulto.

El raquitismo y la osteomalacia son patologías que consisten en un retraso de la mineralización de la sustancia osteoide que ya había sido formada por los osteoblastos. Existe descalcificación del hueso; éste se vuelve blando, flexible y se deforma con facilidad, aunque la matriz proteica permanece normal. Esta deficiencia severa de vitamina D va acompañada de calcemia y fosfatemia normal o baja, aumento de la fosfatasa alcalina y de la PTH circulante, y los niveles de calcitriol variables. ⁽⁶⁾

El raquitismo carencial, es una enfermedad típica del lactante y del niño menor de un año, cuyos huesos están en crecimiento. La carencia de vitamina D origina una deficiente mineralización con aumento del osteoide en las zonas de crecimiento más activo. Los signos clínicos se reflejan precozmente, las lesiones se inician en el cartílago de la placa de crecimiento epifisario, donde el ciclo normal de proliferación, hipertrofia y osificación no se completa en esta última fase como consecuencia de la falta de calcio y fosfato sérico. También son típicas las alteraciones de metafisis, que aparecen ensanchadas e irregulares.

La osteomalacia, puede aparecer durante el embarazo, lactancia y adultos cuyos huesos ya están formados. El cuadro clínico se centra en columna vertebral y pelvis, donde hay una disminución en la mineralización ósea de la matriz, que se manifiesta por un aumento del espesor y de la superficie del osteoide, junto a una disminución del rango de aposición ósea y del área de superficie activa mineralizante, disminuyendo así la resistencia del hueso. Se caracteriza por la blandura progresiva de los huesos, con flexibilidad y fragilidad, y con dolores reumatoideos y extenuación progresiva. El calcidiol, la fosfatasa alcalina y la PTH

son los parámetros más sensibles para su diagnóstico, aunque el diagnóstico definitivo implica una biopsia ósea.

La **osteoporosis**, es una enfermedad multifactorial, que afecta al 20-30% de la población mayor de 50 años. Se caracteriza por la pérdida de masa ósea, lo que produce la fragilidad del hueso y el consiguiente aumento del riesgo de fracturas.

Varios factores como los hormonales, genéticos y ambientales, se interrelacionan y pueden afectar a la acumulación de tejido óseo hasta la obtención del pico de masa ósea durante la adolescencia y la juventud, y a su integridad durante la vida adulta.

Ya hemos comentado las patologías que aparecen por valores inferiores a los considerados óptimos de vitamina D, y por encima de estos están los límites de intoxicación mayores de 150 mg/ml. El organismo tiene una capacidad limitada para formar 7-dehidrocolesterol, por ello una exposición solar excesiva no implica una intoxicación; y solo se habla de toxicidad ante excesos de vitamina D.

La hipervitaminosis D puede generar alteraciones patológicas como la calcificación excesiva de huesos y tejidos blandos como riñones, pulmones y tímpanos, y también retrasos de crecimiento y mentales. Los síntomas que la persona presenta ante una intoxicación aguda son consecuencia de hipercalcemia e incluyen confusión, poliuria, polidipsia, anorexia, estreñimiento, vómitos y debilidad muscular. Ante una intoxicación a largo plazo puede derivar en desmineralización ósea y dolor.

También diferentes enfermedades crónicas están ligadas al déficit de vitamina D, especialmente la diabetes mellitus tipo 1, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Crohn, la psoriasis, el cáncer de próstata, de mama, de ovario y de colon, la HTA y la enfermedad metabólica ósea.

9.3. Prevención y tratamiento farmacológico

El Instituto de Medicina de los EE.UU (IOM) estima que la cantidad diaria recomendada de vitamina D para tener un buen estado de salud oscila entre 400 UI/día para menores de 1 año, 600 UI/día para edades entre 1 y 70 años y 800 UI/día para mayores de 70 años.

Para el tratamiento del déficit de vitamina D, en España disponemos de preparados:

- **Vitamina D₃ o colecalciferol**: indicado para el déficit de vitamina D de origen dietético o malabsortivo, así como en algunas formas de raquitismo, hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo. Es la forma que se usa también asociada al calcio en la prevención y tratamiento de la osteoporosis.
- **Calcidiol o 25(OH) D₃**: útil en osteomalacias por disfunción hepática (como la inducida por anticonvulsivantes). Necesita riñón funcional para ejercer su acción.
- **Calcitriol o 1,25(OH)₂ D₃**: se emplea en enfermedades relacionadas con la incapacidad de síntesis renal del propio calcitriol, osteodistrofia renal, hipoparatiroidismo, osteomalacia y raquitismo. Es de diagnóstico hospitalario.
- **Alfacalcidiol o 1α(OH) D₃**: se emplea en alteraciones del metabolismo del calcio y de los fosfatos debidas a una producción reducida de calcitriol. Es de diagnóstico hospitalario.
- **Paracalcitol**: es un derivado sintético de vitamina D de reciente introducción que se emplea en el hipoparatiroidismo asociado a insuficiencia renal crónica. Es de diagnóstico hospitalario.

El calcitriol y el alfacalcidol tienen una vida media corta, y al ser metabolitos activos suponen un mayor riesgo de hipercalcemia, por lo que no se recomiendan para el tratamiento habitual de déficit de vitamina D. Según la IOF (*International Osteoporosis Foundation*), las formas hidroxiladas no se deberían utilizar como un sustituto de la ingesta adecuada de vitamina D₃.

En pacientes con capacidad absorbente normal se ha observado que con cada 100 UI de vitamina D₃ se aumentan las concentraciones séricas de 25(OH) D₃ entre un 0,7 a 1 ng/ml. La potencia biológica de la vitamina D se establece de forma que 40 UI equivalen a 1 µg de colecalciferol.

Se deben evitar pautas de administración anual con dosis altas (300.000-500.000 UI) por el aumento de riesgo de caídas y fracturas observado; y realizar la monitorización del tratamiento con intervalos de 3-4 meses. Una vez alcanzadas las concentraciones séricas deseadas de 25(OH) D₃, se debe continuar con dosis de mantenimiento para prevenir un nuevo descenso en las concentraciones de 25(OH) D₃.

Por lo tanto, en un tratamiento de hipovitaminosis D pueden utilizarse de inicio 25.000 UI de vitamina D₃ (colecalciferol) a la semana durante los primeros meses para recuperar los niveles de vitamina D, y continuar con un mantenimiento con 25.000 UI de colecalciferol mensual o quincenal. La IOF y la ES recomiendan en la población de riesgo y en osteoporosis mantener una ingestión de 1.500-2.000 UI de colecalciferol/día (equivalentes a 25.000 UI de colecalciferol quincenal).

Los pacientes con disfunción hepática grave o insuficiencia renal crónica son los únicos que requieren el empleo de metabolitos activos de vitamina D. En la insuficiencia hepática está recomendado el empleo de calcidiol y en la insuficiencia renal, el de calcitriol. En estos últimos, es recomendable un aporte de vitamina D suficiente para alcanzar niveles plasmáticos de, al menos, 30 ng/ml (75 nmol/l), para lograr efectos pleiotrópicos.⁽⁹⁾

CONCLUSIÓN

La vitamina D no es estrictamente una vitamina, se considera una hormona esteroide esencial en la homeostasis del calcio y la salud ósea. La fuente principal es la síntesis cutánea mediante la exposición solar, que se inicia con la transformación del 7-dehidrocolesterol hasta formar vitamina D, que requiere dos hidroxilaciones para ser biológicamente activa. Y en menor parte la ingesta de alimentos.

A través de la unión a su receptor (VDR) regula la transcripción génica. Su principal acción biológica es el mantenimiento de los niveles fisiológicos de calcio y fósforo, de la transmisión neuromuscular y la mineralización de los huesos.

Asimismo, estimula la diferenciación celular y la función inmune, y también regula la secreción hormonal.

Estudios recientes han observado un aumento de la prevalencia del déficit de vitamina D, que se ha extendido a distintos grupos de edad y diferentes regiones, siendo de particular riesgo niños alimentados con leche materna, personas de edad avanzada y los que habitan en altas latitudes.

Se ha asociado con muchas enfermedades agudas y crónicas, incluyendo alteraciones en el metabolismo del calcio, algunos tipos de cáncer como de próstata, mama y colon, enfermedades autoinmunes como diabetes tipo 2 y esclerosis múltiple, enfermedad cardiovascular y enfermedades infecciosas. Por ello se recomienda la ingesta de alimentos funcionales y suplementos farmacológicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Picado, A; Fernández, M; Martínez, M; Marina, I. Vitaminas liposolubles. Guía para una correcta dispensación. Farmacia profesional. [Internet] 2009; [Consulta: 18 noviembre 2019] 23 (6): 41-44.
Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-vitaminas-liposolubles-guia-una-correcta-X0213932409428894>
2. Panizo García, S. Mecanismos de calcificación vascular asociados a la uremia y al tratamiento con calcitriol. [Tesis doctoral]. Lleida: Universidad de Lleida; 2009.
3. González García, T. Relación estructura-actividad de derivados de la vitamina D. [Tesis doctoral]. Oviedo: Universidad de Oviedo; 2015
4. Zuluaga Espinosa, N; Alfaro Velásquez, JM; Balthazar González, V; Jiménez Blanco, K; Campuzano Maya, G. Vitamina D: nuevos paradigmas. Medicina & Laboratorio. 2011; 17(5,6)
5. Sevillano Segura, M. Vitamina D: El mayor déficit vitamínico en España. [Trabajo fin de grado]. Madrid: Universidad Complutense; 2016.
6. Rodríguez Sangrador, M. Influencia de la exposición solar y la dieta en el estatus nutricional de vitamina D en mujeres adolescentes y de edad avanzada. [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense; 2006.
7. Wang, Y; Zhu, J; Deluca, H. Where is the vitamin D receptor? Archives of Biochemistry and Biophysics. [Internet] 2012; [Consulta: 18 noviembre 2019] 523 (1): 123-133.
Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003986112001324?via%3Dihub>
8. Castillo, F y Cárdenas, J. Estructura, metabolismo y función de las vitaminas liposolubles. Herrera, E. Bioquímica, aspectos estructurales y vías metabólicas. Madrid. McGraw-Hill Interamericana; 1991. p.772-787.
9. Cucalon, J.M; Blay, M.G; Zumeta, J; Blay, V. Actualización en el tratamiento con colecalciferol en la hipovitaminosis D desde atención primaria. Medicina general y de familia [Internet] 2019; [Consulta: 3 diciembre 2019]
Disponible en: <http://mgvf.org/actualizacion-en-el-tratamiento-con-colecalciferol-en-la-hipovitaminosis-d-desde-atencion-primaria/>
10. Masvidal, R.M; Ortigosa, G; Baraza, M.C; García-Algar, O. Vitamina D: fisiopatología y aplicabilidad clínica en pediatría. Asociación Española de Pediatría. [Internet] 2012; [Consulta: 24 noviembre 2019].77(4): 279.e1-279.e10. Disponible en: <https://www.analesdepediatría.org/es-vitamina-d-fisiopatologia-aplicabilidad-clinica-articulo-S1695403312002731>
11. Valero, M y Hawkins, F. Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. Rev Esp Enferm Metab Oseas [Internet] 2009; [Consulta: 24 noviembre 2019] 18 (4):65-92.
Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-articulo-metabolismo-fuentes-endogenas-exogenas-vitamina-13108019>

12. Marazuela, M. Déficit de vitamina D en el adulto: clínica, diagnóstico y tratamiento. Servicio de Endocrinología y Nutrición. 2005; [Consulta: 22 noviembre 2019] 52 (5): 215-223.
13. Bover, J et al. Vitamina D, receptor de la vitamina D e importancia de su activación en el paciente con enfermedad renal crónica. [Internet] 2015; [Consulta: 25 noviembre 2019] 35 (1). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952015000100004
14. Sutton, A. y MacDonal. P. Vitamin D: more than a “bone-a-fide” hormone. Molecular Endocrinology. [Internet] 2003; [Consulta: 25 noviembre 2019] 17 (5): 777-791. Disponible en: <https://academic.oup.com/mend/article/17/5/777/2747377>
15. Torres del Pliego, E y Nogués, X. ¿Cómo utilizar la vitamina D y qué dosis de suplementación sería la más idónea para tener el mejor balance eficacia/seguridad? Rev Osteoporos Metab Miner [Internet] 2014; [Consulta: 3 diciembre 2019] 6(1). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889-836X2014000500001
16. Dusso, A; Brown, A; Slatopolsky, E. Vitamin D. American Journal of Physiology. [Internet] 2005. Disponible en: https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/ajprenal.00336.2004?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&
17. Bionova.org. Curso de biología [Internet] A Coruña; Disponible en: <https://www.bionova.org.es/biocast/tema06.htm>
18. Zanchetta, MB y Fradinger, E. Vitamina D. ResearchGate. [Internet] 2009; [Consulta: 25 noviembre 2019] Disponible en https://www.researchgate.net/publication/263426096_VITAMINA_D
19. García Santos, J. La carencia de vitamina D como factor de riesgo de diferentes patologías. [Trabajo fin de grado]. Valladolid: Universidad de Valladolid; 2015.
20. Bayón Hernández, M. Vitamina D y aparato visual. [Trabajo fin de grado]. Sevilla: Universidad de Sevilla; 2017.
21. Calle, A. y Torrejón, M.J. La vitamina D y sus efectos “no clásicos”. Rev. Esp. Salud Pública. [Internet] 2012; [Consulta: 3 diciembre 2019] 86 (5) Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272012000500001
22. Girgis, C; Clifton-Bligh,R; Hamrick, M; Holick, M; Gunton, J. The roles of vitamin D in Skeletal Muscle: Form, Function and Metabolism. Endocrine Reviews. [Internet] 2013; [Consulta: 25 noviembre 2019] 34 (1): 33-83. Disponible en <https://academic.oup.com/edrv/article/34/1/33/2354646>
23. Holick, M. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease and osteoporosis. The American Journal of Clinical Nutrition. [Internet] 2004; [Consulta: 25 noviembre 2019] 79 (3): 362-371. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcn/article/79/3/362/4690120>
24. Serrano N; Guío E; González A; Plata L; Quintero DC; Becerra S. Cuantificación de vitamina D: de la investigación a la práctica clínica. Revista Biosalud [Internet] 2017; [Consulta: 25 noviembre 2019] 16 (1): 67-79. Disponible en : <http://www.scielo.org.co/pdf/biosa/v16n1/v16n1a08.pdf>
25. Montero-Odasso, M. La vitamina D. Una hormona encubierta. Rev Esp Geriatr Gerontol. [Internet] 2014; [Consulta: 22 noviembre 2019] 49 (5):199-200. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-la-vitamina-d-una-hormona-S0211139X14000948>