

Gómez de Tejada Romero MJ

Departamento de Medicina - Universidad de Sevilla

Acciones extraóseas de la vitamina D

Correspondencia: M^a Jesús Gómez de Tejada Romero - Departamento de Medicina (Facultad de Medicina) - Universidad de Sevilla - Avda. Dr. Fedriani, s/n - 41009 Sevilla (España)
Correo electrónico: mjgtr@us.es

Introducción

Desde que la vitamina D fue descubierta en 1922 como partícipe de la mineralización ósea y responsable del raquitismo por McCollum¹, muchos nuevos conocimientos sobre ella han tenido lugar. De ser vitamina pasó a ser considerada como hormona², y junto con la parathormona y la calcitonina constituyen el grupo de hormonas calciotropas: su importante papel en la homeostasis del calcio y su acción directa sobre el tejido óseo han hecho que sea objeto de investigación constante en el estudio del metabolismo mineral.

Sin embargo, se han detectado receptores para la vitamina D (VDR) en casi todos los tejidos humanos, y descubierto su capacidad de regulación de la expresión de numerosos genes³. Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, recientemente publicado y realizado en 6 sujetos durante el invierno para ver el efecto de los suplementos de vitamina D durante 2 meses en la expresión genómica, obtuvo que, en el momento inicial del estudio hubo una diferencia significativa en la expresión de 66 genes entre los sujetos con deficiencia de vitamina D (<20 ng/ml) y aquéllos con niveles iniciales >20 ng/ml. Tras 2 meses con suplemento de vitamina D la expresión genética de esos 66 genes fue similar en ambos grupos. Además, se identificaron 17 genes regulados por la vitamina D como nuevos candidatos a la respuesta a la vitamina D, los cuales han mostrado ser importantes para la regulación de la transcripción genética, la función inmune, la respuesta al estrés y la reparación del DNA⁴.

Esto hizo pensar que la vitamina D tiene su efecto hormonal más allá del hueso, y poco a poco se ha ido concediendo a la vitamina D un papel relevante en la fisiología humana en general^{5,6}.

Numerosos estudios se han realizado a lo largo de los años para poner en evidencia esas acciones extraóseas, siendo las más relevantes las que tienen lugar en el músculo, el cáncer, el metabolismo de la glucosa y el sistema inmune, que son las que analizaremos en esta revisión.

Vitamina D y actividad muscular

La intervención de la vitamina D en la función muscular es conocida desde hace muchos años y ha sido ampliamente estudiada. Desde hace tiempo se ha observado que la deficiencia de vitamina D lleva a una miopatía caracterizada por debilidad muscular proximal y atrofia⁷, y la presencia de VDR en el tejido muscular esquelético ha sido evidenciada en diversos estudios⁸⁻¹⁰, observándose un descenso de los receptores con la edad¹¹.

La vitamina D regula el desarrollo muscular y la contractilidad, y ello lo realiza a través de acciones genómicas, estimulando la proliferación de células musculares y su diferenciación a través de la transcripción, mediada por receptores específicos nucleares, de genes que expresan un aumento de la síntesis de ADN celular, seguido de la inducción de proteínas musculares específicas (proteínas de unión al calcio y a la miosina). Pero también ejerce acciones no genómicas, interactuando con el receptor específico de membrana de la célula muscular, lo cual lleva a la estimulación de la adenil-ciclasa y las fosfolipasas C, D y A2, y a la activación de vías de señalización intracelulares, como la cascada MAPK (*Mitogen-activated protein kinase*), que termina actuando sobre el ADN e induciendo la división celular^{12,13}. En un estudio recientemente publicado, los autores observaron que ratones recién nacidos de madres con deficiencia de vitamina D tenían sus células musculares más pequeñas que las de los ratones cuyas madres tenían niveles adecuados¹⁴.

Sin embargo, hay que decir que la existencia de VDR en las células musculares es cuestionada por algunos autores; en un estudio realizado por Wang y cols. no se pudieron detectar VDR en células musculares de ratón y, se observó que los anticuerpos utilizados en estudios anteriores para detectar los VDR no son específicos para estos receptores, lo que podría explicar los resultados potencialmente falsos positivos en estudios anteriores. Los autores concluyen que el efecto que realiza la vitamina

D sobre el músculo debe ser indirecto¹⁵. Sin embargo, algunos autores consideran que estos hallazgos pueden ser debidos a diferencias en las condiciones experimentales y a la posible existencia de una estrecha unión del VDR al elemento de respuesta hormonal específico del ADN una vez acoplado a la vitamina D¹⁶. De todas formas, una pequeña presencia de VDR en el músculo puede ser suficiente para permitir la acción de la vitamina D en estas células. Otra posibilidad es que pueden haber diferencias en la expresión de VDR en el músculo en diferentes especies y a lo largo de las diversas etapas de la diferenciación muscular¹⁷. Por último, algunos investigadores han sugerido que, aparte del VDR específico, es posible que otros receptores citoplasmáticos (tales como los esteroideos, dada su similitud molecular) puedan ser responsables de las acciones rápidas de los metabolitos de la vitamina D en el músculo¹⁸.

En base a esto, es fácil entender que la vitamina D tenga un importante papel en la actividad muscular¹⁹. Como indicamos al principio, diversos estudios vienen demostrando ya desde hace tiempo que el déficit de vitamina D se asocia a mialgia difusa, debilidad muscular^{20,21} y sarcopenia, todo causado por la atrofia muscular principalmente de fibras musculares de tipo II, y afectando sobre todo a la musculatura proximal^{22,23}. Para conocer la relación entre los niveles de vitamina D con el riesgo de caída y la debilidad muscular, Stewart y cols. realizaron un estudio en 242 mujeres postmenopáusicas sanas. Para ello, se buscó correlación con algunos indicadores de buena salud física, como la masa grasa androide, la masa magra corporal, el equilibrio y la fuerza de cierre manual, la fuerza del torso y la fuerza del miembro inferior. Obtuvieron que los niveles de vitamina D estaban correlacionados con todos, excepto con la fuerza del torso y del miembro inferior, concluyendo que los niveles de vitamina D pueden ser un contribuyente a los índices de salud física en las mujeres postmenopáusicas sanas²⁴.

Por otro lado y en consonancia con lo anteriormente dicho, diversos estudios han demostrado que los suplementos de vitamina D mejoran considerablemente la fuerza muscular, especialmente en la población anciana con hipovitaminosis. Bunout y cols. valoraron los efectos del entrenamiento de resistencia y el aporte de suplementos de vitamina D en la forma física de 96 ancianos sanos con bajos niveles de vitamina D, concluyendo que la adición de ésta mejoró la velocidad de marcha y la estabilidad, mientras que el entrenamiento mejoró la fuerza muscular²⁵. En un estudio aleatorizado y controlado con placebo, realizado en sujetos ambulatorios mayores de 65 años con historia de caídas e hipovitaminosis, y cuyo objetivo fue ver el efecto sobre la función física y muscular de un suplemento de vitamina D (ergocalciferol) administrado en una única dosis intramuscular de 600.000 UI, los autores obtuvieron como resultado que, a los 6 meses, los sujetos que recibieron el suplemento de vitamina D tuvieron beneficios significativos en el funcionamiento físico, el tiempo de reacción y el

equilibrio, aunque no en la fuerza muscular²⁶. En un estudio de Bischoff-Ferrari y cols., los autores demuestran que la vitamina D con calcio mejora el equilibrio postural y el dinámico de las ancianas institucionalizadas²⁷. Moreira-Pfrimer y cols. estudiaron la fuerza muscular en 46 sujetos institucionalizados de ≥ 65 años de edad, a los que se les administró durante 6 meses de forma aleatoria, o calcio diario más placebo, o calcio diario más vitamina D. Al final del estudio, y en ausencia de práctica de ejercicio físico, la fuerza de los flexores de cadera aumentó en el grupo que recibió vitamina D un 16,4% ($p=0,0001$), y la fuerza de los extensores de la rodilla lo hizo un 24,6% ($p=0,0007$)²⁸.

No obstante, hay estudios que concluyen que en los ancianos sanos los suplementos de vitamina D no previene el descenso de la fuerza muscular debido a la involución por la edad^{29,30}. En una revisión realizada por Annweiler y cols., los resultados acerca de la asociación de la vitamina D y el funcionamiento físico fueron controvertidos³¹, aunque un metaanálisis más reciente concluye que los suplementos de vitamina D a dosis diarias de 800 a 1.000 UI han demostrado tener efectos beneficiosos sobre la fuerza muscular y el equilibrio de los ancianos³².

La debilidad muscular asociada a la hipovitaminosis D, si sobrepasa un determinado límite, puede afectar a la capacidad funcional y a la movilidad, lo cual sitúa especialmente a las personas ancianas en mayor riesgo de caída y, por tanto, de fractura^{26,30}. Un estudio realizado en mujeres ancianas institucionalizadas mostró que las mujeres que tomaron calcio y vitamina D durante 3 meses tuvieron una reducción del riesgo de caída del 49% respecto a aquéllas que sólo tomaron calcio, y su función musculoesquelética mejoró significativamente ($p=0,0094$)³³. Semejantes resultados fueron obtenidos por Pfeifer y cols. en un estudio realizado en ancianos de ambos sexos³⁴. Respecto al efecto sobre las caídas de los suplementos de vitamina D, en un estudio de dosis múltiples aleatorizado y controlado con placebo, se demostró que la administración de 800 UI/día de vitamina D durante más de 5 meses redujo la proporción de la tasa ajustada-incidencia de caídas un 72%³⁵. Varios meta-análisis publicados en los últimos años indican que los suplementos de vitamina D reducen el riesgo de caída en los ancianos³⁶; uno de ellos, realizado por Bischoff-Ferrari y cols. con 8 ensayos aleatorizados y controlados con placebo ($n=2.426$), mostró que los suplementos de vitamina D a dosis de 700 a 1.000 UI/día, o unos valores séricos de vitamina D ≥ 24 ng/ml, reducen el riesgo de caídas en un 19% y 23%, respectivamente. No se observó ningún beneficio con dosis de suplemento inferiores o concentraciones en suero de vitamina D inferiores a las indicadas³⁷. Esto mismo es corroborado en una revisión de la Cochrane realizada en 2009 por Gillespie y cols., quienes observan que los suplementos de vitamina D no reducen el riesgo de caída (RR=0,96; IC 95%: 0,92-1,01), pero indican que pueden hacerlo en personas con bajos niveles séricos de vitamina D³⁸. En otra revisión se concluyó que dichos suplementos reducen la tasa de

caída (*rate ratio* RaR=0,72; IC 95%: 0,55-0,95) pero no el riesgo de caída (*risk ratio* RR=0,98; IC 95%: 0,89-1,09)³⁹. En una revisión sistemática acompañada de un metaanálisis realizado por Kalyani y cols., los autores obtuvieron como resultado que los suplementos de vitamina D reducen con efectividad el riesgo de caída en la población anciana⁴⁰.

En conclusión, hay evidencias de que el músculo responde a la vitamina D¹⁶, lo cual debe ser aliado para que se realicen estudios sobre su potencial terapéutico en patologías musculares. Además, son suficientes para recomendar que los clínicos tengan en cuenta la observación de los niveles de vitamina D en pacientes con trastornos musculares.

Vitamina D y cáncer

La primera publicación sobre la asociación entre la exposición solar y la reducción de la mortalidad por cáncer en EE.UU. fue realizada en 1941 por Apperly⁴¹. Más tarde, en 1980, los hermanos Garland propusieron la hipótesis de que la vitamina D es un protector del cáncer de colon⁴². Desde entonces, muchos han sido los estudios epidemiológicos encaminados a evidenciar esta relación, así como con otros tipos de cáncer, mostrando la mayoría hallazgos positivos. Una revisión sistemática reciente realizada por Grant encontró una fuerte correlación inversa entre la exposición solar-vitamina D y la aparición de 15 distintos tipos de cánceres: vesical, de mama, uterino, de colon, endometrial, esofágico, gástrico, pulmonar, ovárico, pancreático, rectal, renal, vulvar, y linfomas de Hodgkin y no-Hodgkin⁴³. Lappe y cols., en un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, realizado en 1.179 mujeres postmenopáusicas a las que asignaron un tratamiento con calcio solo, o calcio y vitamina D o placebo, obtuvieron que mejoras en el estado nutricional del calcio y la vitamina D reducen el riesgo de sufrir cualquier tipo de cáncer⁴⁴.

En otra revisión sistemática más reciente, van der Rhee y cols.⁴⁵ obtuvieron que casi todos los estudios epidemiológicos revisados sugieren que la exposición crónica al sol (no intermitente) se asocia con un riesgo reducido de cáncer colorrectal, de mama, de próstata y linfoma no Hodgkin. En el cáncer colorrectal –y en menor grado en el de mama– los niveles de vitamina D se asociaron inversamente con el riesgo de cáncer, no así en el de próstata y el linfoma no Hodgkin. Otros estudios casos-contróles, retrospectivos y prospectivos, no obstante, han demostrado esta asociación inversa en los cuatro tipos de cánceres, de colon, próstata, mama y linfoma no Hodgkin⁴⁶⁻⁵² aunque un estudio recientemente publicado no obtuvo asociación en el caso del cáncer de próstata⁵³.

La vitamina D y sus análogos inhiben la proliferación, la angiogénesis, la migración y la invasión de las líneas celulares malignas de los cánceres de colon, próstata y mama, e inducen su diferenciación y apoptosis^{54,55}. Además, la síntesis de prostaglandinas y la vía de señalización Wnt/beta catenina están también influenciadas por la vitamina D, que suprime la expresión COX-2 y aumenta

la de 15-PGDH, reduciendo de ese modo los niveles de prostaglandinas inflamatorias. Se regula así el metabolismo y la señalización de las prostaglandinas, disminuyendo de este modo la promoción de la carcinogénesis mediada por ellas. Este efecto sobre la síntesis de las prostaglandinas también da lugar a una supresión de la angiogénesis tumoral, mediante la regulación de la expresión de factores cruciales que la controlan^{56,57}. La vitamina D también regula la señalización de los receptores androgénicos y estrogénicos, y de este modo inhibe el crecimiento tumoral de algunos tumores dependientes de estas hormonas, como son el de próstata y el de mama, reduciendo también en éste último la expresión de aromatasas, lo que contribuye a la inhibición de su crecimiento^{58,59}.

Los estudios de asociación tienen ciertas limitaciones en cuanto al establecimiento de una relación de causalidad entre el estado de vitamina D y un riesgo reducido de cáncer; por ejemplo, los niveles bajos de vitamina D también están vinculados con factores de confusión relacionados con mayor riesgo de cáncer, como la obesidad (como veremos después, la vitamina D es "retenida" en el tejido adiposo) y la falta de actividad física (correlacionada con menos tiempo al aire libre y menor exposición solar)⁵⁰. Sin embargo, un estudio a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, de 4 años de duración, realizado con más de mil mujeres postmenopáusicas, cuyo principal objetivo secundario fue la incidencia de cáncer, mostró que la administración de suplementos de calcio (1.400-1.500 mg/día) y vitamina D (1.100 UI/día) redujo el riesgo relativo de cáncer aproximadamente un 60% ($p < 0,01$). La repetición de un análisis de la supervivencia libre de cáncer después de los primeros 12 meses reveló que el riesgo relativo para el grupo de calcio y vitamina D se redujo aproximadamente un 77% (IC 95%: 0,09-0,60; $p < 0,005$). Modelos de regresión múltiple también mostraron que el tratamiento y la concentración sérica de vitamina D fueron importantes predictores independientes del riesgo de cáncer⁴⁴.

Evidentemente, los estudios que relacionan la deficiencia de vitamina D con el riesgo de cáncer no demuestran que se trate de una relación de casualidad. Son necesarios más ensayos clínicos dirigidos específicamente a ver los efectos de los suplementos de vitamina D en el desarrollo neoplásico, y si el mantenimiento de unos niveles adecuados de vitamina D puede ser una medida preventiva eficaz.

Vitamina D y enfermedades metabólicas: diabetes y obesidad

La hipótesis de que la vitamina D puede ser relevante en el riesgo de diabetes es consistente, dados los numerosos estudios que han demostrado una asociación inversa entre la deficiencia de vitamina D y la enfermedad, especialmente la tipo 2. Un metaanálisis realizado para observar la asociación entre el estado de la vitamina D o su suplemento y la incidencia de diabetes tipo 2 mostró que los sujetos con niveles de la hormona > 25 ng/ml, comparados con

los que tenían niveles <14 ng/ml, tenían un riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 un 43% más bajo, y que un suplemento de vitamina D diario superior a 500 UI, comparado con uno de <200 UI/día redujo el riesgo un 13%⁶⁰. Otro realizado por George y cols. concluyó, sin embargo, que no hay evidencias suficientes sobre el efecto beneficioso para recomendar suplementos de vitamina D como medida de mejora de la glucemia o la resistencia a la insulina en pacientes con diabetes⁶¹. Song y cols. han publicado otro más recientemente en el que concluyen que hay una reducción del 38% del riesgo de sufrir diabetes tipo 2 entre las personas con niveles más altos de vitamina D respecto a las de niveles más bajos (RR=0,62; 95% CI, 0,54-0,70)⁶². En el *Nurses' Health Study* se realizó un seguimiento a más de 83.000 mujeres y se observó que una ingesta diaria >1.200 mg de calcio más suplemento de vitamina D >800 UI se asoció a un menor riesgo (33%) de padecer diabetes tipo 2 (RR=0,67; IC 95%: 0,49-0,90), comparado con una ingesta de calcio <600 mg más 400 UI de vitamina D⁶³. Un estudio prospectivo de seguimiento a más de 2.000 participantes mostró que el riesgo de progresión de prediabetes a diabetes fue un 62% menor cuando se comparó a aquellos con niveles de vitamina D en el cuartil más alto frente a los que tenían niveles en el cuartil más bajo⁶⁴.

Esto podría ser explicado por los hallazgos que indican que la vitamina D ejerce varios efectos antidiabéticos⁶⁵. El VDR está expresado en las células beta pancreáticas, y la vitamina D estimula la secreción de insulina^{66,67}. Diversos estudios han demostrado que los suplementos de vitamina D llevan a una mejora de la sensibilidad a la insulina⁶⁸⁻⁷⁰, mediado, por ejemplo, por un incremento en la producción de los receptores insulínicos⁶⁶, y modula la inflamación, la cual se piensa que juega también un papel en la diabetes tipo 2^{67,71}.

Por otro lado, también se ha demostrado que los sujetos obesos tienen niveles más bajos de vitamina D que los no obesos⁷²⁻⁷⁷. Estos niveles menores han sido explicados por, entre otros factores, el almacenamiento en la grasa corporal de la vitamina D^{78,79}. Además los sujetos obesos responden peor a los suplementos de vitamina D, siendo sus aumentos de vitamina D menores a los producidos en sujetos no obesos con las mismas dosis de suplemento, siendo, por tanto, mayores sus necesidades^{72,76,77}. En conexión con lo hablado anteriormente, algunos estudios han demostrado que la corrección del déficit de vitamina D en sujetos obesos mejora la sensibilidad a la insulina⁶⁹, aunque algunos autores no han encontrado disminución de la resistencia a la insulina con los suplementos de vitamina D en estos sujetos^{74,80}. Incluso, en un reciente estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo realizado por Salehpour y cols. en 77 mujeres con sobrepeso y obesidad, los autores hallaron que el grupo de mujeres que tomaron vitamina D durante 12 semanas mostraron un descenso en la masa grasa corporal significativamente mayor que las del grupo placebo ($-2,7 \pm 2,1$ kg vs. $-0,47 \pm 2,1$ kg; $p < 0,001$), con una correlación inversa significativa entre ambos parámetros ($r = -0,319$, $p = 0,005$), aunque el peso y la circun-

ferencia de la muñeca no mostraron cambios significativos en ninguno de los dos grupos⁸¹. Estos datos de correlación entre la vitamina D y la masa grasa corporal ya ha sido reportado por otros autores^{82,83}.

Estos hallazgos comunes tienen justificación en el marco del síndrome metabólico. En un estudio realizado en 4.727 jóvenes sanos a los que se les realizó un seguimiento de 20 años, se observó que la prevalencia de la mayoría de los componentes del síndrome metabólico (obesidad abdominal, hiperglucemia y concentraciones séricas bajas de HDL-colesterol) fue descendiendo significativamente a lo largo de los quintiles de ingesta de vitamina D ($p = 0,05$). Hubo una asociación inversa significativa entre la ingesta dietética o por suplemento de vitamina D y el riesgo de desarrollar un síndrome metabólico a los 20 años⁸⁴. Otro estudio de seguimiento a 5 años a 11.547 adultos realizado en Australia observó que los niveles bajos de vitamina D se correlacionaron inversamente con un mayor riesgo de síndrome metabólico, mayor circunferencia de la muñeca, mayores niveles de glucosa y triglicéridos séricos, y mayor resistencia a la insulina⁸⁵. Se ha observado en sujetos obesos que los suplementos de vitamina D descienden los niveles de GH y IGF, por lo que los efectos adversos del eje GH-IGF-insulina en el metabolismo de la glucosa y el síndrome metabólico puede en parte estar asociados al estado deficitario de la vitamina D⁷⁴.

Todos estos estudios demuestran una participación de la vitamina D en el metabolismo, aunque quedan aún muchas incógnitas sobre la implicación que pudiera tener en la diabetes *mellitus* tipo 2 y la obesidad, y, más generalmente, en el síndrome metabólico, y bien en su etiopatogenia, bien como posible efecto terapéutico.

Vitamina D y diabetes mellitus tipo 1

También se han realizado estudios para ver la influencia de la vitamina D con la diabetes tipo 1⁸⁶. De etiopatogenia distinta a la tipo 2, la diabetes tipo 1 puede tener conexiones con la vitamina D a través de la acción de ésta sobre el sistema inmune⁸⁷, y que analizaremos en el siguiente apartado. Littorin y cols. observaron que los adultos jóvenes de reciente diagnóstico de diabetes tipo 1 tenían niveles más bajos de vitamina D que los sujetos sin la enfermedad que participaron como control⁸⁸. Sorensen y cols., realizaron un seguimiento a 29.072 mujeres embarazadas y sus descendientes, y observaron que los hijos de las mujeres que tenían niveles más bajos de vitamina D durante el embarazo tenían el doble de riesgo de sufrir diabetes tipo 1 que aquéllos de madres con niveles más altos⁸⁹.

Un estudio realizado en una cohorte de recién nacidos a los que se les hizo seguimiento durante un año, obtuvo que los niños que tomaron suplementos de vitamina D, tanto regular como irregularmente, tuvieron menos riesgo relativo de padecer diabetes tipo 1 que los que no lo hicieron (RR=0,12; 95% IC, 0,03-0,51, y RR=0,16; 95% IC, 0,04-0,74, respectivamente)⁹⁰. Li y cols. estudiaron a 35 pacientes con diabetes autoinmune latente a los que asignaron aleatoriamente a un grupo de trata-

miento sólo con insulina o a otro tratado con insulina y vitamina D durante un año. Al final del estudio, los niveles de péptido C disminuyeron en el grupo tratado sólo con insulina ($p=0,006$), mientras que en el grupo tratado también con vitamina D se mantuvieron estables. El 70% de los pacientes tratados con vitamina D mantuvieron o incrementaron sus niveles de péptido C, mientras que el 22% de los tratados sólo con insulina lo hicieron, siendo significativa la diferencia ($p=0,01$)⁹¹.

Un metaanálisis realizado a partir de estudios observacionales concluyó que los suplementos de vitamina D en edades tempranas podrían ofrecer protección contra el desarrollo de diabetes tipo 1⁹². Sin embargo, otros autores no encuentran este efecto protector de la vitamina D sobre los sujetos con diabetes tipo 1 de inicio reciente^{93,94}, por lo que se precisan más estudios que ayuden a dilucidar si la vitamina D puede ejercer un beneficio añadido en el tratamiento en estos pacientes.

Vitamina D y sistema inmunitario

La participación de la vitamina D en la inmunidad ha sido estudiada desde hace ya muchos años. Los VDR están presentes en todas las células del sistema inmune⁹⁵, y un gran número de genes relacionados con la inmunidad están regulados por la vitamina D⁹⁶.

Se ha puesto en evidencia su participación tanto en la inmunidad natural o innata (es sabido desde hace mucho tiempo el efecto beneficioso del sol en los pacientes con tuberculosis) como en la adquirida. La vitamina D mejora los efectos antimicrobianos de los macrófagos y los monocitos, así como la quimiotaxis y la capacidad fagocitaria de estas células⁹⁷. La catelicidina y la $\beta 2$ defensina son péptidos antimicrobianos que actúan desestabilizando la membrana microbiana, y son producidos por polimorfonucleares y macrófagos; la vitamina D a través de sus VDR (junto con los receptores X retinoides) activa directamente la transcripción de estos péptidos y su producción⁹⁸⁻¹⁰⁰. En un estudio realizado en pacientes críticos (con y sin sepsis) se determinaron los niveles de vitamina D y catelicidina comparándolo con un grupo de sujetos sanos, observando que los pacientes críticos tenían valores más bajos de ambos que los sujetos sanos, y hallaron una asociación positiva y significativa entre los niveles de vitamina D y catelicidina¹⁰¹. También hay estudios que demuestran que la vitamina D modula la maduración de las células dendríticas^{102,103}. Se ha descrito, por otro lado, que la vitamina D inhibe citoquinas de las células T, tales como la IL-2 y la 17, y los receptores tipo Toll (*toll-like receptors*) de los monocitos, responsables del reconocimiento de un amplio número de agentes microbianos y de estimular la respuesta inflamatoria contra ellos⁹⁷. Por último, se ha comprobado que dosis altas de vitamina D en sujetos sanos llevan a una reducción de la IL-6 (citoquina proinflamatoria) producida por los monocitos¹⁰⁴.

Todo esto, unido a los diversos estudios que han hallado niveles bajos de vitamina D en pacientes con diversas enfermedades infecciosas respiratorias¹⁰⁵⁻¹⁰⁸, y aquellos otros que evidencian una más

rápida recuperación en pacientes con tuberculosis a los que se les administra suplementos de vitamina D^{109,110}, apoya la teoría de la participación de la vitamina D en la inmunidad natural.

Respecto a la inmunidad adquirida, la vitamina D regula la diferenciación y proliferación de linfocitos T y B, especialmente cuando éstos han sido activados, ya que se ha comprobado que en estado de actividad celular la expresión de genes activados por la vitamina D a través de sus receptores nucleares específicos en dichas células aumenta considerablemente, genes que están implicados en la regulación de la proliferación y la diferenciación de estos linfocitos^{111,112}.

En los linfocitos B esta acción se ha visto que se produce de forma indirecta, a través de los linfocitos T cooperadores o *helper*, que inducen la inhibición de la proliferación y diferenciación de los linfocitos B y el inicio de su apoptosis, así como una menor producción de inmunoglobulinas^{113,114}; sin embargo, estudios más recientes han demostrado un efecto directo de la vitamina D sobre los linfocitos B^{97,111,115}.

Respecto a los linfocitos T activados, la vitamina D los conduce a una situación de mayor tolerancia inmune, suprimiendo la proliferación y diferenciación de los linfocitos T cooperadores y modulando la producción de sus citoquinas¹¹³, inhibiendo las citoquinas proinflamatorias (IL-2, interferón- γ , TNF α , IL-9, IL-22)^{96,116-118}, y promoviendo la producción de citoquinas antiinflamatorias (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10)¹¹⁹.

En consecuencia, no es de extrañar la relación descrita por diversos autores entre la deficiencia de vitamina D y las enfermedades autoinmunes, tales como la diabetes tipo 1 (que ya hemos comentado), la artritis reumatoide¹²⁰, el lupus eritematoso sistémico¹²¹, la esclerosis múltiple¹²², la psoriasis¹²³, la enfermedad inflamatoria intestinal crónica¹²⁴, etc. Aunque, al igual que comentamos respecto al cáncer, deben realizarse más estudios que descubran la verdadera participación de la vitamina D en la patogenia de estas enfermedades.

Conclusiones

Está claro que la vitamina D tiene una implicación en la salud general, y que no sólo el hueso se beneficia de ella. Aparte de las funciones aquí desarrolladas, numerosos estudios buscan su relación con otras, como la reproducción, el sistema neurológico, la enfermedad cardiovascular, etc. No podemos olvidarnos de la estrecha relación que existe entre la vitamina D y el calcio, molécula que tiene también una amplia participación en las funciones celulares. Establecer hasta qué punto la vitamina D está implicada en la fisiología extraósea aún está por definir. Sin embargo, los estudios cada vez más numerosos que se realizan en este sentido marcan el camino, e invitan a los investigadores a continuar profundizando en los conocimientos de las acciones de esta vitamina que pasó a ser hormona calciotropa, y que quizás pase a considerarse, al igual que las tiroideas, como una hormona de acción multisistémica.

Bibliografia

1. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence on a vitamin which promotes calcium depositins. *J Biol Chem* 1922;53:293-312.
2. Lawson DE, Fraser DR, Kodicek E, Morris HR, William DH. Identification of 1,22, dihydroxycholecalciferol, a new kidney hormone controlling calcium metabolism. *Nature* 1971;230:228-30.
3. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008;29:726-76.
4. Hossein-nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One* 2013;8:e58725.
5. Wacker M, Holick MF. Vitamin D-Effects on skeletal and extraskelletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;5:111-48.
6. Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, Boonen S, Mathieu C, Vanderschueren D, et al. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1283-304.
7. Boland R. Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocr Rev* 1986;7:434-48.
8. Bischoff HA, Borchers M, Gudat E, Duermueller U, Theiler R, Stähelin HB, et al. In situ detection of 1,25 dihydroxyvitamin D3 recettor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J* 2001;33:19-24.
9. Ceglia L, da Silva Morais M, Park LK, Morris E, Harris SS, Bischoff-Ferrari HA, et al. Multi-step immunofluorescent analysis of vitamin D receptor loci and myosin heavy chain isoforms in human skeletal muscle. *J Mol Histol* 2010;41:137-42.
10. Bischoff-Ferrari H. Relevance of vitamin D in muscle health. *Rev Endocr Metab Disord* 2012;13:71-7.
11. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Durmuller U, Stahelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004;19:265-9.
12. Boland R. VDR activation of intracellular signaling pathways in skeletal muscle. *Mol Cell Endocrinol* 2011;34:11-6.
13. Buitrago C, Pardo VG, Boland R. Role of VDR in 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3-dependent non-genomic activation of MAPKs, Src and Akt in skeletal muscle cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:125-30.
14. Max D, Brandsch C, Schumann S, Kühne H, Frommhagen M, Schutkowski A, et al. Maternal vitamin D deficiency causes smaller muscle fibers and altered transcript levels of genes involved in protein degradation, myogenesis, and cytoskeleton organization in the newborn rat. *Mol Nutr Food Res* 2013 Aug 21. [Epub ahead of print].
15. Wang Y, De Luca HF. Is the vitamin D receptor found in muscle? *Endocrinology* 2011;152:354-63.
16. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The Roles of vitamin d in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocrine Rev* 2013;34:33-83.
17. Endo I, Inoue D, Mitsui T, Umaki Y, Akaike M, Yoshizawa T, et al. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology* 2003;144:5138-44.
18. Khanal R, Nemere I. Membrane receptors for vitamin D metabolites. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2007;17:31-47.
19. Dawson-Hughes B. Serum 25-hydroxyvitamin D and muscle atrophy in the elderly. *Proc Nutr Soc* 2012;71:46-9.
20. Schott GD, Wills MR. Muscle weakness in osteomalacia. *Lancet* 1976;307:626-9.
21. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
22. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000;66:419-24.
23. Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJP, Visser M, Deeg DJH, Smit J, et al. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2058-65.
24. Stewart JW, Alekel L, Tirland LM, Van Lan M, Gertz E, Genschel U. Serum 25-hydroxyvitamin D is relates to indicators of overall physical fitness in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:1093-101.
25. Bunout D, Barrera G, Leiva L, Gattas V, de la Maza MP, Avendaño M, et al. Effects of vitamin D supplementation and exercise training on physical performance in Chilean vitamin D deficient elderly subjects. *Exp Gerontol* 2006;41:746-52.
26. Dhesei J, Jackson S, Bearne L, Moniz C, Hurley M, Swift C, et al. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age and Aging* 2004;33:589-95.
27. Bischoff-Ferrari H, Conzelmann M, Stähelin H, Dick W, Carpenter M, Adkin A, et al. Is fall prevention by vitamin D mediated by a change in postural or dynamic balance? *Osteoporos Int* 2006;17:656-63.
28. Moreira-Pfrimer LD, Pedrosa MA, Teixeira L, Lazzaretti-Castro M. Treatment of vitamin D deficiency increases cogger limb muscle strength in institutionalized older people independently of regular physical activity: a randomized double-blind controlled trial. *Ann Nutr Metab* 2009;54:291-300.
29. Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:628-33.
30. Janssen H, Samson M, Verhaar H. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr* 2002;75:611-5.
31. Annweiler C, Schott AM, Beirut G, Fantino B, Beauchet O. Vitamina-related changes in physical performance: a systematic review. *J Nutr Health Aging* 2009;13:893-8.
32. Muir SW, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:2291-300.
33. Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18:343-51.
34. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int* 2009;20:315-22.
35. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: A randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:234-9.
36. Jackson C, Gaugris S, Sen SS, Hosking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. *Q J Med* 2007;100:185-92.
37. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: A meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.
38. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;15:CD007146.
39. Cameron ID, Murray GR, Gillespie LD, Robertson MC, Hill KD, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people in nursing care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;20:CD005465.
40. Kalyani RR, Stein B, Valiylil R, Manno R, Maynard JW, Crews DC. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:1299-310.
41. Apperly FL. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. *Cancer Res* 1941;1:191-5.
42. Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol* 1980;9:227-31.

43. Grant WB. Ecological studies of the UVB-vitamin D-cancer hypothesis. *Anticancer Res* 2012;32:223-36.
44. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: Results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586-91.
45. van der Rhee H, Coebergh JW, de Vries E. Is prevention of cancer by sun exposure more than just the effect of vitamin D? A systematic review of epidemiological studies. *Eur J Cancer* 2013;49:1422-36.
46. Krickler A, Armstrong B. Does sunlight have a beneficial influence on certain cancers? *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:132-9.
47. Li H, Stampfer MJ, Hollis JB, Mucci LA, Gaziano JM, Hunter D, et al. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor polymorphisms, and prostate cancer. *LoS Med* 2007;4:e103.
48. Drake MT, Maurer MJ, Link BK, Habermann TM, Ansell SM, Micallef IN, et al. Vitamin D insufficiency and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:4191-8.
49. Freedman DM, Looker AC, Chang SC, Graubard BI. Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1594-602.
50. Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D and prevention of cancer-Ready for prime time? *N Engl J Med* 2011;364:1385-7.
51. Shin MH, Holmes MD, Hankinson SE, Wu K, Colditz GA, Willett WC. Intake of dairy products, calcium, and vitamin D and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1301-10.
52. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, Kirkner GJ, Hankinson SE, Hollis BW, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1502-8.
53. Holt SK, Kolb S, Fu R, Horst R, Feng Z, Stanford JL. Circulating levels of 25-hydroxyvitamin D and prostate cancer prognosis. *Cancer Epidemiol* 2013;37:666-70.
54. Krishnan AV, Trump DL, Johnson CS, Feldman D. The role of vitamin D in cancer prevention and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:401-18.
55. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007;7:684-700.
56. Krishnan AV, Feldman D. Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2011;51:311-36.
57. Leyssens C, Lieve Verlinden L, Verstuyf A. Antineoplastic effects of 1,25(OH)₂D₃ and its analogs in breast, prostate and colorectal cancer. *Endocr Relat Cancer* 2013;20:R31-47.
58. Godoy AS, Chung I, Montecinos VP, Buttyan R, Johnson CS, Smith GJ. Role of androgen and vitamin D receptors in endothelial cells from benign and malignant human prostate. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013;304:E1131-9.
59. Krishnan AV, Swami S, Feldman D. The potential therapeutic benefits of vitamin D in the treatment of estrogen receptor positive breast cancer. *Steroids* 2012;77:1107-12.
60. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: A systematic review. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:1005-15.
61. Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2012;29:e142-50.
62. Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2013;36:1422-8.
63. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, van Dam RM, Willett WC, Manson JE, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29:650-6.
64. Deleskog A, Hilding A, Brismar K, Hamsten A, Efendic S, Östenson CG. Low serum 25-hydroxyvitamin D level predicts progression to type 2 diabetes in individuals with prediabetes but not with normal glucose tolerance. *Diabetologia* 2012;55:1668-78.
65. Boucher BJ. Vitamin D insufficiency and diabetes risks. *Curr Drug Targets* 2011;12:61-87.
66. Pilz S, Tomaschitz A, März W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol* 2011;75:575-84.
67. Wolden-Kirk H, Overbergh L, Christesen HT, Brusgaard K, Mathieu C. Vitamin D and diabetes: Its importance for beta cell and immune function. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347:106-20.
68. 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 randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2010;103:549-55.
69. Belenchia AM, Tosh AK, Hillman LS, Peterson CA. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2013;97:774-81.
70. Harris SS, Pittas AG, Palermo NJ. A randomized, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation to improve glycaemia in overweight and obese African Americans. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:789-94.
71. Holick MF. Nutrition: Diabetes and Death Defying vitamin D. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:388-90.
71. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72:690-3.
73. Yanoff LB, Parikh SJ, Spitalnik A, Denking B, Sebring NG, Slaughter P, et al. The prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in obese black americans. *Clin Endocrinol* 2006;64:s23-s9.
74. Kamycheva E, Berg V, Jorde R. Insulin-like growth factor I, growth hormone, and insulin sensitivity: the effects of a one-year cholecalciferol supplementation in middle-aged overweight and obese subjects. *Endocrine* 2013;43:412-8.
75. Vimalaewaran KS, Bery DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, et al. Causal Relationship between Obesity and Vitamin D Status: Bi-Directional Mendelian Randomization Analysis of Multiple Cohorts. *PLoS Med* 2013;10:e1001383.
76. Aguirre Castaneda R, Nader N, Weaver A, Singh R, Kumar S. Response to vitamin D₃ supplementation in obese and non-obese Caucasian adolescents. *Horm Res Paediatr* 2012;78:226-31.
77. Gallagher C, Yalamanchili V, Smith LM. The effect of vitamin D supplementation on serum 25(OH)D in thin and obese women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:195-200.
78. Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocrine* 2009;35:11-7.
79. Bays HE, González-Campoy JM, Bray GA, Kitabchi AE, Bergman DA, Schorr AB, et al. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardio Ther* 2008;6:343-68.
80. Beilfuss J, Berg V, Sneve M, Jorde R, Kamycheva E. Effects of a 1-year supplementation with cholecalciferol on interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and insulin resistance in overweight and obese subjects. *Cytokine* 2012;60:870-4.
81. Salehpour A, Hosseinpanah F, Shidfar F, Vafa M, Razaghi M, Dehghani S, et al. A 12-week double-blind randomized clinical trial of vitamin D₃ supplementation on body fat mass in healthy overweight and obese women. *Nutr J* 2012;11:78-85.
82. Siddiqui SM, Chang E, Li J, Burlage C, Zou M, Buhman KK, et al. Dietary intervention with vitamin D, calcium, and whey protein reduced fat mass and increased lean mass in rats. *Nutr Res* 2008;28:783-90.
83. Rosenblum JL, Castro VM, Moore CE, Kaplan LM. Calcium and vitamin D supplementation is associated with decreased abdominal visceral adipose tissue in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr* 2012;95(Suppl 1):101-8.
84. Fung GF, Steffen LM, Zhou X, Harnack L, Tang W, Lutsey PL, et al. Vitamin D intake is inversely related to risk of developing metabolic syndrome in African American and white men and women over 20 y: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *Am J Clin Nutr* 2012;96:24-9.

85. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national, population-based prospective study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab). *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1953-61.
86. Hyppönen E. Vitamin D and increasing incidence of type 1 diabetes-evidence for an association? *Diabetes Obes Metab* 2010;12:737-43.
87. Badenhoop K, Kahles H, Penna-Martinez M. Vitamin D, immune tolerance, and prevention of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 2012;12:635-42.
88. Littorin B, Blom P, Schölin A, Arnqvist HJ, Blohmé G, Bolinder J, et al. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia* 2006;49:2847-52.
89. Sørensen IM, Joner G, Jenum PA, Eskild A, Torjesen PA, Stene LC. Maternal serum levels of 25-hydroxyvitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes* 2012;61:175-8.
90. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-3.
91. Li X, Liao L, Yan X, Huang G, Lin J, Lei M, et al. Protective effects of 1-alpha-hydroxyvitamin D3 on residual beta-cell function in patients with adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25:411-6.
92. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008;93:512-7.
93. Bizzarri C, Pitocco D, Napoli N, Di Stasio E, Maggi D, Manfredi S, et al. No protective effect of calcitriol on β -cell function in recent-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1962-3.
94. Walter M, Kaupper T, Adler K, Foersch J, Bonifacio E, Ziegler AG. No Effect of the 1,25-Dihydroxyvitamin D3 on β -Cell Residual Function and Insulin Requirement in Adults With New-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1443-8.
95. White JH. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Rev Endocr Metab Disord* 2012;13:21-9.
96. Baeke F, Korf H, Overbergh L, Verstuyf A, Thorrez L, Van Lommel L, et al. The vitamin D analog, TX527, promotes a human CD4+CD25highCD127low regulatory T cell profile and induces a migratory signature specific for homing to sites of inflammation. *Immunol* 2011;186:132-42.
97. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: Modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10:482-96.
98. Wang T, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J. Cutting edge: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004;173:2909-12.
99. Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J* 2005;19:1067-77.
100. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770-3.
101. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Ziegler TR, et al. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med* 2009;7:28.
102. Piemonti L, Monti P, Sironi M, Fraticelli P, Leone BE, Dal Cin E, et al. Vitamin D3 affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 2000;164:4443-51.
103. Penna G, Amuchastegui S, Giarratana N, Daniel KC, Vulcano M, Sozzani S, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol* 2007;178:145-53.
104. Müller K, Diamant M, Bendtzen K. Inhibition of production and function of interleukin-6 by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Immunol Lett* 1991;28:115-20.
105. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006;134:1129-40.
106. Laaksi I, Ruohola JP, Tuohimaa P, Auvinen A, Haataja R, Pihlajamäki H, et al. An association of serum vitamin D concentrations <40 nmol/l with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *Am J Clin Nutr* 2007;86:714-7.
107. Cannell JJ, Vieth R, Willett W, Zaslaff M, Hathcock JN, White JH, et al. Cod liver oil, vitamin A toxicity, frequent respiratory infections, and the vitamin D deficiency epidemic. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008;117:864-70.
108. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009;169:384-90.
109. Salahuddin N, Ali F, Hasan Z, Rao N, Aqeel M, Mahmood F. Vitamin D accelerates clinical recovery from tuberculosis: results of the SUCCINCT Study [Supplementary Cholecalciferol in recovery from tuberculosis]. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of vitamin D supplementation in patients with pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis* 2013;13:22.
110. Coussens AK, Wilkinson RJ, Hanifa Y, Nikolayevskyy V, Elkington PT, Islam K, et al. Vitamin D accelerates resolution of inflammatory responses during tuberculosis treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:15449-54.
111. 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;179:1634-47.
112. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem* 2003;89:922-32.
113. Lemire JM, Adams JS, Kermani-Arab V, Bakke AC, Sakai R, Jordan SC. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. *J Immunol* 1985;134:3032-5.
114. Lemire JM, Adams JS, Sakai R, Jordan SC. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest* 1984;74:657-61.
115. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: Vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008;8:685-98.
116. Cantorna MT. Mechanisms underlying the effect of vitamin D on the immune system. *Proc Nutr Soc* 2011;69:286-9.
117. Van Belle TL, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D in autoimmune, infectious and allergic diseases: A vital player? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:617-32.
118. Palmer MT, Lee YK, Maynard CL, Oliver JR, Bikle DD, Jetten AM, et al. Lineage-specific effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on the development of effector CD4 T cells. *J Biol Chem* 2011;286:997-1004.
119. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HFJ, Garra AO. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 has a direct effect on naive CD4+T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001;167:4974-80.
120. Haga HJ. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2013;9:591-3.
121. Sakthiwarthy R, Raymond AA. The clinical significance of vitamin D in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *PLoS One* 2013;8:e55275.
122. Mesliniene S, Ramrattan L, Giddings S, Sheikh-Ali M. Role of vitamin D in the onset, progression, and severity of multiple sclerosis. *Endocr Pract* 2013;19:129-36.
123. Kamangar F, Koo J, Heller M, Lee E, Bhutani T. Oral vitamin D, still a viable treatment option for psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2013;24:261-7.
124. Iijima H, Shinzaki S, Takehara T. The importance of vitamins D and K for the bone health and immune function in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;15:635-40.