

Metabolismo de la Vitamina D: Rol en la Génesis de Enfermedades

Vitamin D Metabolism: Role in the Genesis of Diseases

Mabel Schulz*

SCHULZ, M. Metabolismo de la vitamina D: rol en la génesis de enfermedades. *Int. J. Med. Surg. Sci.*, 3(3):933-941, 2016.

RESUMEN: La vitamina D clásicamente ha sido relacionada con el metabolismo óseo, sin embargo ejerce diversas funciones en varios tejidos del organismo que poseen el receptor para vitamina D (VCR) y son susceptibles a su efecto. La disminución de vitamina D también se ha asociado a patologías "no clásicas" como hipertensión, síndrome metabólico, resistencia a insulina, diabetes, desarrollo de algunos cánceres, alteraciones pulmonares, autoinmunidad e infertilidad, entre otras. También se ha asociado la deficiencia materna de vitamina D en la génesis de patologías postnatales. Además, muchas de estas patologías se producirían por alteraciones moleculares, principalmente relacionadas con su metabolismo y con polimorfismos del receptor VCR. La vitamina D se considerara una hormona, puede ser sintetizada en la piel a partir 7-dehidrocolesterol mediante radiación ultravioleta B. Su metabolismo es complejo e implica la interacción de diversos factores en su incorporación y formación final de calcitriol, su forma activa. Para ejercer su efecto requiere de la activación del receptor VDR en la célula blanco, el cual a su vez activa secuencias de genes específicos con funciones diversas, a través de secuencias promotoras del ADN denominadas elementos de respuesta de vitamina D (VDRE). Muchos tejidos presentan el receptor VDR y enzimas necesarias para su metabolismo, por lo cual el espectro de acción de la vitamina D es muy amplio, así como la variedad de patologías que produce. Esta revisión de vitamina D, está centrada principalmente en los aspectos moleculares de su metabolismo y su rol en la génesis de enfermedades "no clásicas", producto de su disminución o alteración de su metabolismo.

PALABRAS CLAVE: Vitamina D; Metabolismo; VCR; Patologías no clásicas.

INTRODUCCIÓN

El rol de la vitamina D en la génesis de enfermedades relacionadas con el metabolismo óseo ha sido ampliamente documentado, puesto que es una de las principales funciones de esta vitamina. Regula el calcio y fósforo, elevando sus niveles sanguíneos a través de la absorción intestinal y reabsorción renal para facilitar la mineralización de los huesos, así como la activación de la resorción ósea (Haussler *et al.*, 2010).

Sin embargo, existe evidencia que esta vi-

vitamina tiene otras funciones en diversos tejidos del organismo, ya que varios de estos presentan el receptor de vitamina D y por tanto son susceptibles a su acción. Varios trabajos científicos han documentado que la disminución de vitamina D tiene asociación con hipertensión y síndrome metabólico (Bea *et al.*, 2015), resistencia a la insulina (Autier, 2016) y en el desarrollo de algunos cánceres (Hollick, 2007) entre otras patologías. Además la deficiencia materna de vitamina D, tendría efectos negativos en el desarrollo postnatal del pulmón (Chen

*Departamento de Ciencias Preclínicas, Facultad de Medicina; Centro de Excelencia de Biotecnología en Reproducción (CEBIOR); Doctorado en Ciencias Morfológicas, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

et al., 2016) y mayor riesgo de presentar función pancreática deficiente, pudiendo generar alteración en el metabolismo de la glucosa (Maia-Ceciliano *et al.*, 2016).

La vitamina D se puede considerar una hormona, ya que no procede necesariamente de la ingesta de alimentos, sino que puede ser sintetizada en la piel a partir de sustratos derivados del colesterol ayudado por radiación ultravioleta B (UVB) (Bover *et al.*, 2015). Entonces, su acción hormonal está dirigida a órganos que regulan el metabolismo de calcio y de fósforo. Promueve la modelación ósea, teniendo efecto directo sobre los condrocitos y osteoblastos, con la subsiguiente diferenciación y formación de hueso, teniendo una asociación directa con la parathormona (PTH) (Bover *et al.*).

También tiene efectos autocrinos y paracrinos en otros tejidos como piel, próstata, ganglios linfáticos, intestino, mama, páncreas, medula espinal, cerebro, placenta, o sistema cardiovascular. En estos tejidos existe actividad de la hidroxilasa, enzima que cataliza la reacción de conversión de vitamina D a su forma activa, y presencia del receptor de vitamina D (VDR) (Dusso, 2012).

La vitamina D se puede incorporar en la dieta, como ergocalciferol (vitamina D₂) o colecalciferol (vitamina D₃) según sea de origen vegetal o animal respectivamente (Reichel *et al.*, 1990). Sin embargo más del 90 % de la vitamina D es sintetizada en la piel a partir de 7-dehidrocolesterol por reacciones de isomerización por la acción de luz UVB (Holick). Factores ambientales como la época estacional, exposición diaria al sol, nubosidad, contaminación, altitud, nutrición, factores genéticos y hormonales, edad y pigmentación de la piel afectan las concentraciones de vitamina D en el organismo produciendo alteraciones fisiopatológicas (Rosen, 2011).

METABOLISMO DE LA VITAMINA D

El metabolismo de la vitamina D, implica la interacción de varios factores en su formación e incorporación en el organismo, hasta que es metabolizada a la forma activa para realizar su efecto a través de la activación del receptor VDR (Dusso).

Es transportada al hígado, donde se activa mediante hidrólisis en el carbono 25, por la enzima 25 a hidroxilasa, a la forma 25-hidroxivitamina D (25(OH)D₃) o calcidiol, que es el derivado más abundante de la vitamina D (Lips, 2006). El calcidiol es transportado en el plasma por la proteína transportadora de vitamina D (DPB) al riñón, y en el túbulo distal es transformado por la enzima 1 a hidroxilasa a su forma metabólicamente activa 1-25dihidroxivitamina D₃ (1,25(OH)₂D₃) o calcitriol. El calcitriol formado nuevamente es transportado por DBP, aunque también lo hace a través de albúmina y lipoproteínas (Dusso).

La expresión de la enzima 1 a hidroxilasa aumenta por acción de la parathormona (PTH) y concentraciones reducidas de calcio y fósforo. Predomina en el riñón, aunque también se expresa en otros tejidos como hueso, mama, cerebro, colon, endotelio, músculo liso vascular, islotes pancreáticos, placenta y próstata (Hewison *et al.*, 2007; Henry, 2011).

Cuando el calcitriol ingresa a la célula, puede ser inactivado por la enzima 24-hidroxilasa mitocondrial o unirse a receptor VDR, que se encuentra libre en el citoplasma. VDR se fosforila e ingresa al núcleo para formar un heterodímero con el receptor X retinoico (RXR) (Chatterjee, 2001). Este complejo se une a secuencias promotoras del ADN denominadas elementos de respuesta de vitamina D (VDRE), que estimulan o disminuyen la transcripción de genes del metabolismo óseo y mineral, y otros genes. En el hueso aumenta la expresión del factor de crecimiento de fibroblastos y también estimula la resorción de depósitos de calcio; en la glándula paratiroidea bloquean la transcripción del gen de la PTH; en el intestino aumenta la absorción de calcio (Mejía *et al.*, 2011).

En relación a otras funciones fisiológicas, la forma activa de vitamina D a través de su receptor, actúa en la diferenciación células de la piel y del sistema inmunológico (Jurutka *et al.*, 2001). De hecho, el receptor VDR se encuentra en células renales y otros tejidos como glándula paratiroidea, hueso, corazón, intestino, células endoteliales, linfocitos, megacariocitos, neumocitos, queratinocitos, neuronas, testículo, útero, lo cual sugiere que VDR está involucrado en la modulación de varias funciones fisiológicas (Hausler *et al.*, 2011).

VDR ha sido implicado en autoinmunidad y en expresión de interleucinas (IL17, IL2 e IL12) asociadas con la disminución de inflamación y menor riesgo de padecer enfermedades autoinmunes, como diabetes mellitus tipo 1, esclerosis múltiple y artritis reumatoide (Mora *et al.*, 2008). También se ha asociado a la regulación de varios genes implicados en la diferenciación celular y apoptosis, en inducción de supresores tumorales (p53, p21), en metabolismo de la glucosa y enfermedad cardiovascular (Hausler *et al.*). Por tanto se puede deducir que la forma activa de la vitamina D (1,25(OH)2D3) tiene un rol protector al disminuir el riesgo de padecer estas patologías (Hausler *et al.*, 2013).

ESTRUCTURA MOLECULAR DEL RECEPTOR VDR

El receptor VDR es miembro de la superfamilia de receptores nucleares que incluye receptores para ácido retinoico, hormona tiroidea, estradiol, progesterona, testosterona, cortisol y aldosterona (Hausler *et al.*, 2012). Posee dos dominios, uno de unión de ADN (DBD) y otro de unión al ligando calcitriol (LBD) que actúa como factor de transcripción ligando-dependiente de numerosos genes, y de otros sistemas metabólicos objetivos de la vitamina D. Se sabe que más de 50 genes en tejidos a lo largo del organismo son regulados por el calcitriol (Guyton *et al.*, 2003).

Al ingresar a la célula, el calcitriol se une a VDR formando un heterodímero con RXR. El complejo calcitriol/VDR/RXR se une a los VDRE, en la región promotora de los genes regulando la transcripción (Hausler *et al.*). Además de presentar un sitio de unión de ligando clásico (genómico), VDR presenta un segundo sitio de unión, produce rápidos efectos no genómicos, probablemente relacionado con 2 formas de calcitriol: 6-s-cis y 6-s-trans (Hausler *et al.*; Blomberg & Dissing, 2012).

Los VDRE en la región promotora de los genes diana, reclutan factores de transcripción y moléculas co-reguladoras (activadoras o inhibidoras de la transcripción), adquiriendo la posibilidad de actuar sobre los múltiples genes diana de la vitamina D. Por ejemplo, la unión del complejo VDR/RXR a un VDRE negativo en

el promotor del gen de la PTH, suprime la transcripción de esta (Dusso, 2011; Dusso & Tokumoto, 2011).

La respuesta frente a vitamina D, depende de la biodisponibilidad de VDR, así como de aspectos cualitativos de este receptor (Álvarez *et al.*, 2007). La biodisponibilidad depende de los ligandos de VDR como hormonas y factores de crecimiento. La cantidad de VDR en la célula también depende del estado de proliferación, diferenciación y rutas celulares que estimulan la transcripción de VDR (Dusso *et al.*, 2005). En relación a la calidad y variabilidad del VDR, se han descrito aproximadamente 40 mutaciones asociados a raquitismo resistentes a vitamina D (Kato *et al.*, 2002), así como diferentes polimorfismos en el gen que codifica el VDR y que pueden actuar modulando la respuesta de la vitamina D (Uitterlinden *et al.*, 2004).

Los polimorfismos más estudiados son los de nucleótido sencillo, denominados según la enzima de restricción que permitió su identificación: BsmI, ApaI, TaqI y FozI. Se ha sugerido la asociación de estos polimorfismos con alteraciones del metabolismo óseo con otras enfermedades (Gao *et al.*, 2010; Zhang *et al.*, 2012).

VITAMINA D EN LA GÉNESIS DE ENFERMEDADES

Las enfermedades clásicas asociadas a la deficiencia de vitamina D han sido el raquitismo, osteomalacia y osteoporosis. Una concentración sérica menor a 30 ng/mL de vitamina D, se ha asociado a disminución de la absorción intestinal de calcio junto con incremento de PTH (de Borst *et al.*, 2011). Por otro lado, un aporte adecuado de vitamina D y calcio reducirían el riesgo de fractura (Cauley *et al.*, 2003).

También se ha reportado el posible efecto de polimorfismos del receptor VDR sobre el metabolismo del hueso y su relación con osteocalcina, una de las principales proteínas involucradas en la formación ósea, en osteoblastos. El complejo calcitriol-VDR participa en la regulación de la transcripción del gen de la osteocalcina, el cual se ha asociado a polimorfismos en BsmI, ApaI y TaqI y niveles alterados de osteocalcina, que podrían generar

alteraciones en el metabolismo óseo (Morrison *et al.*, 1992).

Pacientes con insuficiencia renal crónica, presentan disminución de producción de calcitriol, alterándose la homeostasis de calcio, fosforo y PTH los cuales tienen un rol activador de VDR (Bover *et al.*). Estos pacientes tienen bajos niveles de calcitriol e hiperparatiroidismo secundario (Levin *et al.*, 2007), y niveles aumentados del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) (Bover *et al.*), responsable de la disminución de la actividad 1 α -hidroxilasa y aumento de actividad de 24-hidroxilasa (Slatopolsky & Moe, 2011).

Efectos "no clásicos" de la disminución de vitamina D

Como ya ha sido mencionado, la vitamina D actúa como regulador de otras funciones celulares en diversos tejidos susceptibles a su acción, de modo que se asociaría a la prevención o génesis de varias patologías cuando está en concentraciones deficientes o no es metabolizada correctamente. A continuación se hace una breve referencia de algunas de estas patologías.

Varios estudios han demostrado que la deficiencia de vitamina D en la dieta materna puede generar varias patologías posnatales y en la vida adulta. Su disminución puede alterar la función pulmonar durante la etapa alveolarización, con una deteriorada producción de surfactante y mayor síntesis de colágeno (Chen *et al.*, 2016). Esto se debería a que muchos genes involucrados en el desarrollo del pulmón responden a los VDRE (Carlberg & Campbell, 2013). Similarmente se ha observado que bajos niveles de vitamina D prenatal y en población adulta, serían un factor de riesgo a desarrollar asma (Miyaque *et al.*, 2010), debido al rol inmunomodulador de la respuesta tipo T helper 2 y secreción de IL 10, citokina antiinflamatoria (Moore & Pascual, 2010).

También se verían afectadas las estructuras de los islotes pancreáticos, con reducción de la secreción de insulina en el recién nacido, debido a que su disminución altera la ruta de señalización de la insulina (Maia-Ceciliano *et al.*).

Del mismo modo, habría una estrecha relación entre vitamina D y riesgo de padecer diabetes, ya que favorece la secreción de insulina por una vía no genómica, observándose que en pacientes con diabetes tipo 1 y 2, presentan disminución de vitamina D. Esto sugiere que la deficiencia contribuye al incremento del riesgo de presentar esta enfermedad, así como desarrollo de síndrome metabólico (Boucher *et al.*, 2004). Algunos polimorfismos de VDR han sido implicados como factores genéticos asociados a la susceptibilidad a desarrollar diabetes mellitus tipo 1, y se ha demostrado que el polimorfismo FokI podría incrementar la susceptibilidad para desarrollar esta patología (Marti *et al.*, 2004).

La deficiencia de vitamina D también se ha asociado a mayor riesgo de padecer cáncer, enfermedades autoinmunes y cardiovasculares. En el sistema inmune es clave para el desarrollo de la inmunidad innata y modular la respuesta inmune adquirida, al favorecer la diferenciación de monocitos-macrófagos, células presentadoras de antígenos, células dendríticas y linfocitos (Bikle, 2009; Christakos & DeLuca, 2011). En relación a la modulación de la respuesta inmune, se ha observado que algunas patologías infecciosas como la lepra, enfermedad secundaria a *Mycobacterium leprae*, existiría cierta predisposición o resistencia genética según la presencia de polimorfismos del gen del receptor VDR (Gorodezky *et al.*, 2004). La presencia del polimorfismo TaqI se asociaría a una alta prevalencia de lepra y otras enfermedades micobacterianas, relacionadas con la modulación de la respuesta inmunitaria frente a estos microorganismos (Velarde *et al.*; Fabri *et al.*, 2011).

En algunos tipos de cáncer la vitamina D induce apoptosis, disminuye la angiogénesis e invasión tumoral, efectos que se realizarían a través de VDR (Bikle). Niveles disminuidos, bajo 20 ng/mL, se han asociado al aumento de un 20 a 30 % de riesgo de padecer cáncer de colon, próstata y mama (Bikle; Christakos & DeLuca), así como infarto al miocardio, accidentes cardiovasculares e hipertensión arterial. Estas patologías cardiovasculares disminuirían con concentraciones mayores de vitamina D, lo que se asocia a una menor calcificación vascular. Este aumento se puede conseguir con análogos

de vitamina D, y tendrían un efecto cardioprotector en la insuficiencia cardiaca (Thakkinstian *et al.*, 2004).

En el sistema reproductor tanto femenino como masculino, la vitamina D estaría involucrada en muchas funciones, de modo que alteraciones en su concentración o metabolismo se acompaña de patologías que pueden producir infertilidad.

La evidencia de una asociación entre la vitamina D y la reproducción se deriva de estudios, que indican una variabilidad estacional en las tasas de embarazo y calidad de embriones después de una fecundación *in vitro*, siendo ambos con mejores resultados en los procedimientos realizados en primavera que en otoño. Esta variabilidad se ha asociado con el número total de horas de luz (Rojansky *et al.*, 2000).

En mujeres, el estado de la vitamina D se ha asociado con síndrome de ovario poliquístico (SOP) y endometriosis y en hombres con la calidad del líquido seminal como recuento, movilidad y morfología espermática (Lerchbaum & Obermayer-Pietsch, 2012).

El receptor VDR se expresa en tejido ovárico humano (granulosa, cúmulos ooforus), endometrio, epitelio de la tuba uterina, decidua y placenta (Parikh *et al.*, 2010; Shahbazi *et al.*, 2011). Esta expresión se incrementa durante el embarazo (Parikh *et al.*), ya que la vitamina D está implicada en la regulación y secreción de lactógeno por la placenta, gonadotropina coriónica humana, transporte de calcio en la placenta, así como la decidualización del endometrio. Por tanto, puede contribuir en la formación y mantenimiento de la unidad feto-placentaria debido a sus propiedades inmunosupresoras (Barrera *et al.*, 2008).

El endometrio expresa la enzima 1 α hidroxilasa, lo cual confirmaría que este representa un sitio de conversión extra renal del precursor de vitamina D a la forma metabólica activa (Vilarino *et al.*, 2011). El receptor VDR y 1 α hidroxilasa estarían sobreexpresados en el endometrio de mujeres con endometriosis (Agic *et al.*, 2007), así como las concentraciones VDBP, pudiendo ser estos últimos un po-

tencial biomarcador de esta patología (Cho *et al.*, 2012).

En el SOP, la deficiencia de vitamina D sería un factor fisiopatológico de esta patología caracterizada por aumento del número de ovocitos de mala calidad, interrupción de la foliculogénesis y trastornos metabólicos. Estas características disminuyen la tasa de fecundación e implantación, con una mayor tasa de aborto espontáneo (Qiao & Feng, 2011). Otros moduladores de la fisiopatología, son la hiperinsulinemia, obesidad y trastornos endocrinos. El metabolismo de la vitamina D afecta la secreción de insulina hacia un estado de hiperinsulinemia y SOP (George *et al.*, 2012), existiendo una asociación inversa de vitamina D y reproducción. Además, existe una asociación entre las concentraciones de vitamina D, hiperandrogenismo y trastornos menstruales en mujeres con SOP (Anagnostis *et al.*, 2013).

En el tejido masculino, VDR y las enzimas involucradas en el metabolismo de la vitamina D se expresan en células sustentaculares, intersticiales, células germinales, espermatozoides y células epiteliales que recubren el tracto reproductor (Mahmoudi *et al.*, 2013). Más del 80 % de los espermatozoides pueden presentar la expresión de VDR en cuello y cabeza (Blomberg-Jensen *et al.*, 2012), lo cual estaría vinculado a la inducción transcripcional durante la espermatogénesis (Hausler *et al.*). Bajos niveles de expresión de VDR en espermatozoides sería un marcador en varones con infertilidad (Blomberg-Jensen *et al.*). Estudios han relacionado la reducción en la concentración de espermatozoides y la movilidad espermática en varones con niveles disminuidos de vitamina D, lo cual podría indicar que bajos niveles séricos de vitamina D estarían relacionados negativamente con los parámetros seminales (Hammoud *et al.*, 2012).

CONSIDERACIONES FINALES

Existen números estudios que evidencian la importancia de los efectos clásicos de la vitamina D en alteraciones del metabolismo óseo. También se ha evidenciado la asociación de vitamina D con enfermedades "no clásicas": enfermedad cardiovascular, diabetes, síndrome

metabólico, cáncer, enfermedades autoinmunes, infecciones, déficit en el embarazo, infecciones y otras. Por tanto resulta fundamental considerar los factores que pueden influir en su deficiencia y la relación con estas patologías y su prevención. La deficiencia en la dieta, menor exposición solar, alteraciones genómicas en sus enzimas, polimorfismos del receptor VDR, hacen necesario considerar la medición de sus ni-

veles en forma rutinaria, así como estudios moleculares que podrían orientar hacia un tratamiento suplementario para prevenir los efectos de su déficit, sobre todo durante el embarazo.

DISCLOSURE OF CONFLICT OF INTEREST:
The author report no conflicts of interest in this work.

SCHULZ, M. Vitamin D metabolism: role in the genesis of diseases. *Int. J. Med. Surg. Sci.*, 3(3):933-941, 2016.

SUMMARY: Vitamin D has traditionally been associated with bone metabolism, however it exerts different functions in various tissues of the body that possess the vitamin D (VDR) receptor and they are susceptible to its effect. Decreased vitamin D has also been associated with "nonclassical" diseases such as hypertension, metabolic syndrome, insulin resistance, diabetes, development of some cancers, lung disorders, autoimmunity and infertility, among others. Maternal vitamin D deficiency has been associated in the genesis of postnatal diseases. Further, many of these pathologies are produced by molecular alterations, mainly related to metabolism and receptor polymorphisms VDR. Vitamin D is considered a hormone, can be synthesized in the skin from 7-dehydrocholesterol by ultraviolet radiation B. The metabolism is complex and involves the interaction of several factors in its incorporation and final formation of calcitriol, the active form. To produce its effect requires activation of VDR receptor on the target cell, which activates specific gene sequences with different functions, through DNA promoter sequences in identified vitamin D response elements (VDRE). Many tissues have the VDR receptor and enzymes necessary for metabolism, so the spectrum of vitamin D action is very broad in the variety of pathologies produced. This review of vitamin D focuses primarily on the molecular aspects of its metabolism and its role in the genesis of "nonclassical", diseases, product of its reduction or alteration of metabolic diseases.

KEY WORDS: Vitamin D; Metabolism; VCR; nonclassical disease.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agic, A.; Xu, H.; Altgassen, C.; Noack, F.; Wolfler, M. M.; Diedrich, K.; Friedrich, M.; Taylor, R. N. & Hornung, D. Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor, vitamin D 1 alpha-hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers. *Reprod. Sci.*, 14(5):486-97, 2007.
- Anagnostis, P.; Karras, S. & Goulis, D. G. Vitamin D in human reproduction: a narrative review. *Int. J. Clin. Pract.*, 67(3):225-35, 2013.
- Autier, P. Vitamin D status as a synthetic biomarker of health status. *Endocrine*, 51(2):201-2, 2016.
- Barrera, D.; Avila, E.; Hernández, G.; Méndez, I.; González, L.; Halhali, A.; Larrea, F.; Morales, A. & Díaz, L. Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human syncytiotrophoblasts. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 6:3, (publicado on line), 2008.
- Bea, J. W.; Jurutka, P. W.; Hibler, E. A.; Lance, P.; Martínez, M. E., Roe, D. J., Sardo Molmenti, C. L.; Thompson, P. A. & Jacobs, E. T. Concentrations of the vitamin D metabolite 1,25(OH)₂D and odds of metabolic syndrome and its components. *Metabolism*, 64(3):447-9, 2015.
- Bikle, D. Nonclassic actions of vitamin D. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 94(1):26-34, 2009.
- Blomberg Jensen, M.; Jørgensen, A.; Nielsen, J. E.; Bjerrum, P. J.; Skalkam, M.; Petersen, J. H.; Egeberg, D.L., Bangsbøll, S.; Andersen, A.N.; Skakkebaek, E.; Juul, A.; Rajpert-De Meyts, E.; Dissing, S.; Leffers, H. & Jørgensen, N. Expression of the vitamin D metabolizing enzyme CYP24A1 at the annulus of human spermatozoa may serve as a novel marker of semen quality. *Int. J. Androl.*, 35(4):499-510, 2012.
- Blomberg-Jensen, M. & Dissing, S. Non-genomic

- effects of vitamin D in human spermatozoa. *Steroids*, 77(10):903-9, 2012.
- de Borst, M. H.; de Boer, R. A.; Stolk, R. P.; Slaets, J. P.; Wolffenbuttel, B. H. & Navis, G. Vitamin D deficiency: universal risk factor for multifactorial diseases?. *Curr. Drug Targets*, 12(1):97-106, 2011.
- Boucher, B. J.; John, W. G. & Noonan, K. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am. J. Clin. Nutr.*, 80(6):1666-7, 2004.
- Bover, J.; Egido, J.; Fernández-Giráldez, E.; Praga, M.; Solozábal-Campos, C.; Torregrosa, J. V. & Martínez-Castelao, A. Vitamina D, receptor de la vitamina D e importancia de su activación en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología*, 35(1):28-41, 2015.
- Carlberg, C. & Campbell, M. J. Vitamin D receptor signaling mechanisms: integrated actions of a well-defined transcription factor. *Steroids*, 78(2):127-36, 2013.
- Cauley, J. A.; Robbins, J.; Chen, Z.; Cummings, S. R.; Jackson, R. D.; LaCroix, A. Z.; LeBof, M.; Lewis, C. E.; McGowan, J.; Neuner, J.; Pettinger, M.; Stefanick, M. L.; Wactawski-Wende J. & Watts N. B.; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*, 290(13):1729-38, 2003.
- Chatterjee, M. Vitamin D and genomic stability. *Mutat. Res.*, 475(1-2):69-88, 2001.
- Chen, L.; Wilson, R.; Bennett, E. & Zosky, G. R. Identification of vitamin D sensitive pathways during lung development. *Respir. Res.*, 17:47, 2016.
- Cheng, J. B.; Levine, M. A.; Bell, N. H.; Mangelsdorf, D. J. & Russell, D. W. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101(20):7711-15, 2004.
- Cho, S.; Choi, Y. S.; Yim, S. Y.; Yang, H. I., Jeon, Y. E.; Lee, K. E.; Kim, H.; Seo, S. K. & Lee, B. S. Urinary vitamin D-binding protein is elevated in patients with endometriosis. *Hum. Reprod.*, 27(2):515-22, 2012.
- Christakos, S. & DeLuca, H. F. Minireview: Vitamin D: Is there a role in extraskeletal health? *Endocrinology*, 152(8):2930-36, 2011.
- Dusso, A. S. Kidney disease and vitamin D levels: 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, and VDR activation. *Kidney Int. Suppl.*, 1(4):136-41, 2011.
- Dusso, A. S. Renal vitamin D receptor expression and vitamin D renoprotection. *Kidney Int.*, 81(10):937-39, 2012.
- Dusso, A. S.; Brown, A.J. & Slatopolsky, E. Vitamin D. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 289(1):F8-28, 2005.
- Dusso, A. S. & Tokumoto, M. Defective renal maintenance of the vitamin D endocrine system impairs vitamin D renoprotection: a downward spiral in kidney disease. *Kidney Int.*, 79(7):715-29, 2011.
- Ellfolk, M.; Norlin, M.; Gyllensten, K. & Wikvall, K. Regulation of human vitamin D(3) 25-hydroxylases in dermal fibroblasts and prostate cancer LNCaP cells. *Mol. Pharmacol.*, 75(6):1392-99, 2009.
- Fabri, M.; Stenger, S.; Shin, D. M.; Yuk, J. M.; Liu, P. T.; Realegeno, S.; Lee H. M.; Krutzik, S. R.; Schenk, M.; Sieling, P. A.; Teles, R.; Montoya, D.; Iyer S. S.; Bruns, H.; Lewinsohn, D. M.; Hollis, B. W.; Hewison, M.; Adams, J. S.; Steinmeyer, A.; Zügel, U.; Cheng, G.; Jo, E. K.; Bloom, B. R. & Modlin, R. L. Vitamin D is required for IFN-gamma-mediated antimicrobial activity of human macrophages. *Sci. Transl. Med.*, (104):104ra-102, 2011.
- Gao, L.; Tao, Y.; Zhang, L. & Jin, Q. Vitamin D receptor genetic polymorphisms and tuberculosis: updated systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 14(1):15-23, 2010.
- George, P. S.; Pearson, E. R. & Witham, M. D. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabet. Med.*, 29(8):e142-50, 2012.
- Goodarzi, M. O.; Dumesic, D. A.; Chazenbalk, G. & Azziz, R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 7(4):219-31, 2011.
- Guyton, K. Z., Kensler, T. W. & Posner, G. H. Vitamin D and vitamin D analogs as cancer chemopreventive agents. *Nutr. Rev.*, 61(7):227-38, 2003.
- Hammoud, A. O.; Meikle, A. W.; Peterson, C. M.; Stanford, J.; Gibson, M. & Carrell, D.T. Association

- of 25-hydroxy-vitamin D levels with semen and hormonal parameters. *Asian J. Androl.*, 14(6):855-59, 2012.
- Haussler, M. R.; Whitfield, G. K.; Kaneko, I.; Haussler, C. A.; Hsieh, D.; Hsieh, J. C. & Jurutka, P.W. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif. Tissue Int.*, 92(2):77-98, 2013.
- Haussler, M. R.; Haussler, C. A.; Whitfield, G. K.; Hsieh, J. C.; Thompson, P. D.; Barthel, T. K.; Bartik, L.; Egan, J. B.; Wu, Y.; Kubicek, J. L.; Lowmiller, C. L.; Moffet, E. W.; Forster, R. E. & Jurutka, P. W. The nuclear vitamin D receptor controls the expression of genes encoding factors which feed the "Fountain of Youth" to mediate healthful aging. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 121(1-2):88-97, 2010.
- Haussler, M. R.; Whitfield, G. K.; Kaneko, I.; Forster, R.; Saini, R.; Hsieh, J. C.; Haussler, C. A. & Jurutka, P. W. The role of vitamin D in the FGF23, klotho, and phosphate bone-kidney endocrine axis. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 13(1):57-69, 2012.
- Haussler, M. R.; Jurutka, P. W.; Mizwicki, M. & Norman, A. W. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH)₂vitamin D(3): Genomic and non-genomic mechanisms. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 25(4):543-59, 2011.
- Henry, H. L. Regulation of vitamin D metabolism. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 25(4):531-41, 2011.
- Hewison, M.; Burke, F.; Evans, K. N.; Lammas, D. A.; Sansom, D. M.; Liu P.; Modlin, R. L. & Adams J. S. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in human health and disease. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 103(3-5):316-21, 2007.
- Holick, M. F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 357(3):266-81, 2007.
- Jurutka, P. W.; Whitfield, G. K.; Hsieh, J. C.; Thompson, P. D.; Haussler, C. A. & Haussler M. R. Molecular nature of the vitamin D receptor and its role in regulation of gene expression. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 2(2):203-16, 2001.
- Kato, S.; Yoshizazawa, T.; Kitanaka, S.; Murayama, A. & Takeyama, K. Molecular genetics of vitamin D-dependent hereditary rickets. *Horm. Res.*, 57(3-4):73-8, 2002.
- Lerchbaum, E. & Obermayer-Pietsch, B. Vitamin D and fertility: a systematic review. *Eur. J. Endocrinol.*, 166(5):765-78, 2012.
- Levin, A.; Bakris, G. L.; Molitch, M.; Smulders, M.; Tian, J.; Williams, L. A. & Andress, D. L. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.*, 71(1):31-8, 2007.
- Lips, P. Vitamin D physiology. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 92(1):4-8, 2006.
- Mahmoudi, A. R.; Zarnani, A. H.; Jeddi-Tehrani, M.; Katouzian, L.; Tavakoli, M.; Soltanghoraei, H. & Mirzadegan, E. Distribution of vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in male mouse reproductive tract. *Reprod. Sci.*, 20(4):426-36, 2013.
- Maia-Ceciliano, T. C.; Barreto-Vianna, A. R.; Barbosa-da-Silva, S.; Aguila, M. B.; Faria T. S. & Mandarim-de-Lacerda, C. A. Maternal vitamin D-restricted diet has consequences in the formation of pancreatic islet/insulin-signaling in the adult offspring of mice. *Endocrine*, 2016, en prensa.
- Martí, G.; Audí, L.; Esteban, C.; Oyarzábal, M.; Chueca, M.; Gussinyé, M.; Yeste, D.; Fernández-Cancio, M.; Andaluz, P. & Carrascosa, A. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with type 1 diabetes mellitus in two Spanish populations. *Med. Clin. (Barc.)* (123):286-90, 2004.
- Mejía, N.; Roman-García, P.; Miar, A. B.; Tavira, B. & Cannata-Andía, J. B. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder: a complex scenario. *Nefrología*, 31(5):514-9, 2011.
- Mora, J. R., Iwata, M. & von Andrian, U. H. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat. Rev. Immunology*, 8(9):685-98, 2008.
- Moore, W. & Pascual, R. M. Update in asthma 2009. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 181(11):1181-87, 2010.
- Morrison, N. A.; Qi, J. C.; Tokita, A.; Kelly, P. J.; Crofts, L.; Nguyen, T. V.; Sambrook, P. N. & Eisman, J. A. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*, 367(6460):284-87, 1994.
- Miyake, Y.; Sasaki, S.; Tanaka, K. & Hirota, Y. Dairy food, calcium and vitamin D intake in pregnancy, and wheeze and eczema in infants. *Eur. Respir. J.*, 35(6):1228-34, 2010.
- Parikh, G.; Varadinova, M.; Suwandh, P.; Araki, T.; Rosenwaks, Z.; Poretsky, L. & Seto-Young D. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1)

production in human ovarian cells. *Horm. Metab. Res.*, 42(10):754-57, 2010.

Qiao, J. & Feng, H. L. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: Impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Hum. Reprod. Update.*, 17(1):17-33, 2011.

Rojansky, N.; Benschushan, A.; Meirsdorf, S.; Lewin, A.; Laufer, N. & Safran, A. Seasonal variability in fertilization and embryo quality rates in women undergoing IVF. *Fertil. Steril.*, 74(3):476-81, 2000.

Rosen, C. J. Vitamin D Insufficiency. *N. Engl. J. Med.*, 364:248-54, 2011.

Shahbazi, M.; Jeddi-Tehrani, M.; Zareie, M.; Salek-Moghaddam, A.; Akhondi, M. M.; Bahmanpoor, M.; Sadeghi, M. R. & Zarnani, A. H. Expression profiling of vitamin D receptor in placenta, decidua and ovary of pregnant mice. *Placenta*, 32(9):657-64, 2011.

Slatopolsky, E. & Moe, S. 50 years of research and discovery in chronic kidney disease and mineral & bone disorder: the central role of phosphate. *Kidney Int.*, (121):S1-2, 2011.

Thakkinstian, A.; D'Este C.; Eisman, J.; Nguyen, T. & Attia, J. Meta-analysis of molecular association studies: vitamin D receptor gene polymorphisms and BMD as a case study. *J. Bone Miner. Res.*, 19(3):419-28, 2004.

Uitterlinden, A. G.; Fang, Y.; Van Meurs, J. B.; Pols, H. A. & Van Leeuwen, J. P. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*, 338(2):143-56, 2004.

Velarde Félix, J. S.; Cázarez Salazar, S. G.; Castro Velázquez, R.; Rendón Maldonado, J. G. & Rangel Villalobos, H. Relación del polimorfismo TaqI del gen del receptor de la vitamina D con la lepra lepromatosa en población mexicana. *Salud Pública Mex.*, 51(1):59-61, 2009.

Vilarino, F. L.; Bianco, B.; Christofolini, D. M.; Lerner, T. G. & Barbosa, C. P. Analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in women with and without endometriosis. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, 33(2):65-9, 2011.

Zhang, J.; Li, W.; Liu, J.; Wu, W.; Ouyang, H.; Zhang, Q.; Wang, Y.; Liu, L.; Yang, R.; Liu, X.; Meng, Q. & Lu, J. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and type 1 diabetes mellitus risk: An update by meta-analysis. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 355(1):135-42, 2012.

Dirección para Correspondencia:
Mabel Schulz Rubilar
Dpto. Ciencias Preclínicas
Facultad de Medicina
Universidad de La Frontera
Manuel Montt 112
Temuco
CHILE

E-mail: mabel.schulz@ufrontera.cl

Recibido : 18-07-2016

Aceptado: 19-08-2016