



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**



FACULTAD DE QUÍMICA

DEFICIENCIA DE VITAMINA D Y ESTRÉS OXIDANTE

Trabajo Monográfico de Actualización

Que Para Obtener el Título de

QUÍMICA DE ALIMENTOS

PRESENTA

Eréndira Abigail Virgen Rojas

DIRECTOR DE TESIS

Dr. José Pedraza Chaverri

Ciudad Universitaria, Cd. Mx. 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: PEDRAZA CHAVERRI JOSE

VOCAL: FLORES ALAMO MARCOS

SECRETARIO: GONZALEZ HERNANDEZ ILIANA ELVIRA

1er. SUPLENTE: MORAN RAMOS SOFIA

2do. SUPLENTE: MUÑOZ CLARES ROSARIO ADELAIDA

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio 209, Edificio F1, 2° Piso, Departamento de Biología, Facultad de Química, Exterior S/N, Coyoacán, Cd. Universitaria, C.P. 04510, Ciudad de México.

ASESOR DEL TEMA: Dr. José Pedraza Chaverri

SUSTENTE: Eréndira Abigail Virgen Rojas

CONTENIDO

LISTA DE ABREVIATURAS	6
RESUMEN.....	10
OBJETIVOS GENERALES	11
1. VITAMINA D.....	12
1.1 Descripción.....	12
1.2 Forma activa de la VD en el cuerpo	14
1.3 Ingestiones de referencia y concentración de vitamina D en el cuerpo.....	15
2. METABOLISMO DE LA VITAMINA D	18
2.1 Síntesis y catabolismo en riñón y receptores de la 1,25(OH) ₂ D ₃	18
2.2 Vitamina D y el sistema inmunológico	20
2.3 Magnesio y vitamina D.....	20
2.4 Efecto antioxidante de la vitamina D	25
3. DEFICIENCIA DE VITAMINA D O HIPOVITAMINOSIS D.....	26
4. ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO (EROS).....	28
4.1 Producción de EROS en la mitocondria.....	28
4.2 Principales EROS	29
4.3 Antioxidantes.....	30
4.3.1 Antioxidantes enzimáticos.....	30
4.3.2 Antioxidantes no enzimáticos.....	31
4.4 Lipoperoxidación (LPO).....	31
5. ESTRÉS OXIDANTE.....	34
5.1 Causas del estrés oxidante en el cuerpo humano	34
5.1.1 Obesidad.....	35
5.1.2 Inflamación inducida por lipopolisacáridos (LPS)	35
5.1.3 Deficiencia de magnesio	36
6. DEFICIENCIA DE VITAMINA D Y ESTRÉS OXIDANTE.....	36
6.1 Mitocondria	36

6.2 Enfermedades relacionadas con el estrés oxidante y la deficiencia de vitamina D	37
6.2.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	37
6.2.2 Enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento	38
6.2.2.1 Sistema regulador Klotho-Nrf2	40
6.2.3 Enfermedad renal crónica (ERC)	41
6.2.4 Diabetes	43
6.2.4.1 Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)	43
6.2.4.2 Diabetes mellitus gestacional (DMG)	44
6.2.5 Cáncer	47
6.2.6 Enfermedades respiratorias	50
6.2.6.1 Coronavirus del 2019 (COVID-19)	51
6.2.6.1.1 Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)	53
6.2.7 Complicaciones en el músculo esquelético	56
7. ESTRATEGIAS NUTRICIONALES Y DE SALUD PÚBLICA PARA MEJORAR EL ESTADO DE LA VITAMINA D	57
8. CONCLUSIONES	59
9. BIBLIOGRAFÍA	59

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figuras

<i>Figura 1.</i> Vitamina D ₂	13
<i>Figura 2.</i> Vitamina D ₃	13
<i>Figura 3.</i> 25(OH)D ₃ (calcidiol).....	13
<i>Figura 4.</i> 1,25(OH) ₂ D ₃ (calcitriol).....	13
<i>Figura 5.</i> Síntesis y metabolismo de vitamina D.....	14
<i>Figura 6.</i> Metabolismo del magnesio y la vitamina D.....	22
<i>Figura 7.</i> Proceso de lipoperoxidación donde se observan las tres fases, iniciación, propagación y terminación, a partir de un ácido graso insaturado.....	33
<i>Figura 8.</i> Estructuras químicas de los principales aldehídos formados en la lipoperoxidación.....	33
<i>Figura 9.</i> Esquema de transformación maligna de melanocitos en melanoma por ERO y daño al ADN.....	48

Tablas.

<i>Tabla 1.</i> Cantidad de vitamina D al día para cada individuo en microgramos (µg) y en unidades internacionales (UI).....	16
<i>Tabla 2.</i> Principales especies reactivas de oxígeno.....	29

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
µg	Microgramos
•OH	Radical hidroxilo
1,25(OH)₂D₃	1,25-dihidroxitamina D o calcitriol
¹O₂	Oxígeno singulete
24,25(OH)₂D₃	24,25-dihidroxitamina D
25(OH)D₃	25-hidroxitamina D o calcidiol
4-HNE	4-hidroxi-2-nonenal
6-4 PP	6-4 photoproducts (6-4 fotoproductos)
7-DHC	7-deshidrocolesterol
8-OHdG	8-hidroxi-2'-desoxiguanosina
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AEP	Academia Estadounidense de Pediatría
Ang II	Angiotensina II
Ang II/AT1	Receptor de angiotensina II tipo 1
Ang1-7/Mas	Receptor de angiotensina (1-7)
ARN	Ácido ribonucleico
ARNm	ARN mensajero
ATP	Adenosín trifosfato
Ca²⁺	Calcio
CITV	Comité Internacional de Taxonomía de Virus
CMLV	Células del músculo liso vascular
COVID-19	Coronavirus del 2019
CPA	Células presentadoras de antígeno
CPD	Ciclobutane pyrimidine dimers (dímeros de ciclobutano de pirimidina)
CTE	Cadena de transporte de electrones
Cu/ZnSOD	Dismutasa dependiente de cobre y zinc
CYP	Citocromo P450

CYP24A1	24-hidroxilasa
CYP27B1	1-alfa hidroxilasa
CYP2R1	25-hidroxilasa
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DMG	Diabetes mellitus gestacional
ECA-2	Enzima convertidora de angiotensina-2
EII	Enfermedad intestinal inflamatoria
EM	Edad media
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERA	Elementos de respuesta antioxidante
ERC	Enfermedad renal crónica
EROS	Especies reactivas de oxígeno
ERVD	Elementos de respuesta de la vitamina D
FGF23	Fibroblast growth factor 23 (factor de crecimiento de fibroblastos 23)
GPx	Glutación peroxidasa
GPx4	Glutación peroxidasa 4
Grx	Glutaredoxina
GSH	Glutación o glutación reducido
GSSG	Glutación disulfuro o glutación oxidado
H₂O₂	Peróxido de hidrógeno
HPT	Hormona paratiroidea
IGF	Factor de crecimiento similar a la insulina
IL-2	Interleucina-2
INF-γ	Interferón gamma
InsP3R	Inositol trisphosphate receptor (receptor de trifosfato de inositol)
IOM	Institute of Medicine (Instituto de Medicina)
IRAS	Infecciones respiratorias agudas
LL-37	Catelicidina humana leucina-leucina 37
LPO	Lipoperoxidación

LPS	Lipopolisacáridos
MDA	Malonaldehído
MERS-CoV	Síndrome respiratorio de Oriente Medio
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NO	Óxido nítrico
Nrf2	Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide)
O₂^{•-}	Radical anión superóxido
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONOO⁻	Peroxinitrito
RH	Ácidos grasos
ROO[•]	Radical peroxilo
ROOH	Hidroperóxidos lipídicos
RPE	Requerimiento promedio estimado
RTL-4	Receptores toll-like 4
RVD	Receptor de vitamina D
RXR	Receptor X retinoide
SARS-CoV	Síndrome respiratorio agudo severo
SARS-CoV-2	Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo
SOD	Superóxido dismutasa
SRA	Sistema renina-angiotensina
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
Th1	T helper cell type 1 (células T auxiliares tipo 1)
Th2	T helper cell type 2 (células T auxiliares tipo 2)
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa
Trx	Tiorredoxina
UI	Unidades internacionales
UV	Rayos ultravioletas / Radiación ultravioleta
UVA	Rayos ultravioleta A / Radiación ultravioleta A

UVB	Rayos ultravioleta B / Radiación ultravioleta B
VD	Vitamina D
VDBP	Proteína de unión a la vitamina D

RESUMEN

El presente trabajo es una investigación bibliográfica de los estudios realizados sobre la deficiencia de vitamina D (VD) y el estrés oxidante que, en conjunto, se relacionan con varias enfermedades del sistema inmune, con la diabetes mellitus tipo II y el cáncer. Los artículos revisados corresponden al período de 1967 a 2021 y fueron obtenidos de la plataforma PubMed, Google Scholar, Scopus y ScienceDirect, entre otros.

La VD es un nutrimento que se metaboliza para dar lugar a la formación de una hormona secoesteroide multifuncional que es esencial para la salud humana. Los avances recientes en la investigación de la VD indican que esta vitamina tiene efectos beneficiosos en varios sistemas corporales además del sistema musculoesquelético. Se han descrito cinco formas de la VD, pero las más importantes son la vitamina D₂ (ergocalciferol), producida en plantas y hongos a partir de los rayos ultravioleta B (UVB), y la vitamina D₃ (colecalfiferol), producida a partir del precursor 7-deshidrocolesterol (7-DHC) tras la exposición a los rayos UVB, derivando de esta última la 25-hidroxivitamina D [25(OH)D₃]. Tanto la 25(OH)D₃ como su forma hormonal activa, la 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)₂D₃] son esenciales para las funciones fisiológicas humanas, incluida la amortiguación de la inflamación sistémica, el estrés oxidante y la función respiratoria mitocondrial y, por lo tanto, del proceso de envejecimiento en los seres humanos. Por otro lado, la hipovitaminosis D, también conocida como “deficiencia de VD”, altera las funciones mitocondriales y aumenta el estrés oxidante y la inflamación sistémica. La interacción de la 1,25(OH)₂D₃ con sus receptores intracelulares modula la transcripción génica dependiente de la VD y la activación de los elementos que responden a la VD, lo que desencadena múltiples sistemas de segundos mensajeros. Los niveles óptimos de VD disminuyen el estrés oxidante y mejoran las funciones endocrinas y mitocondriales, reduciendo los trastornos como la autoinmunidad, infecciones, alteraciones metabólicas y deterioro de la reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN). La VD también es un potente antioxidante que facilita las actividades mitocondriales equilibradas, previniendo la oxidación de proteínas, la peroxidación de lípidos y el daño al ADN.

Por otro lado, las especies reactivas de oxígeno (EROS) son moléculas de existencia independiente, que contienen al menos un átomo de oxígeno y uno o más electrones no apareados. Este grupo incluye radicales libres de oxígeno, por ejemplo, radical anión

superóxido ($O_2^{\bullet-}$), radical hidroxilo ($\bullet OH$), radical peroxilo ($ROO\bullet$), oxígeno singlete (1O_2), así como radicales libres de nitrógeno. En condiciones fisiológicas, se forman pequeñas cantidades de EROS durante los procesos celulares, como la respiración aeróbica o los procesos inflamatorios, principalmente en los hepatocitos y macrófagos. Las EROS son principalmente moléculas de señalización. Además, inducen la diferenciación celular y la apoptosis, contribuyendo así al proceso de envejecimiento natural. Las EROS también participan en las contracciones musculares, la regulación del tono vascular y en la determinación de la actividad bactericida y bacteriostática. El aumento de la producción de radicales libres es causado por una exposición excesiva a la radiación ultravioleta, condiciones de estrés a largo plazo, ejercicio físico intenso, dieta inadecuada y uso de estimulantes, por ejemplo, la cocaína y la metanfetamina. En condiciones fisiológicas, existe un equilibrio entre la generación y eliminación de radicales libres del organismo.

Cuando se presenta una producción exagerada de EROS (en comparación con los antioxidantes) que excede la defensa celular, da lugar a un proceso denominado estrés oxidante, que genera un daño oxidante a biomoléculas tales como lípidos, proteínas, carbohidratos y ácidos nucleicos, induciendo cambios estructurales y funcionales tales como hidroperóxidos de lípidos, proteínas carboniladas y ADN con bases. También, se ha relacionado con enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus y otras patologías. Debido a esto, se necesita lograr un equilibrio entre la abundancia relativa de las EROS y los antioxidantes.

Las células poseen complejos mecanismos bioquímicos y genéticos para mantener ese equilibrio, dando entender que su perturbación puede tener profundas consecuencias fisiológicas. De esta manera, cualquier desequilibrio hacia una mayor generación de EROS y/o mecanismos antioxidantes comprometidos conduce al estrés oxidante.

OBJETIVOS GENERALES

Recolectar información a través de la literatura científica de las diferentes enfermedades que pueden presentarse en el cuerpo relacionadas con la deficiencia de vitamina D y el estrés oxidante, además, de indicar una posible solución.

1. VITAMINA D

1.1 Descripción

El término vitamina D (VD) se refiere a un grupo de compuestos secoesteroides solubles en lípidos, los cuales se han descrito en cinco formas: vitaminas D₁, D₂, D₃, D₄ y D₅. Entre estas, las más importantes para la biología son la vitamina D₂, también conocida como ergocalciferol (Figura 1), que se produce en plantas y hongos a partir del ergosterol tras la exposición de los rayos ultravioleta B (UVB) del sol; y la vitamina D₃, también conocida como colecalciferol (Figura 2), producida principalmente en la piel a partir del precursor 7-deshidrocolesterol (7-DHC) tras la exposición a los rayos UVB, aunque también puede obtenerse de fuentes animales o suplementos dietéticos (Kim *et al.*, 2020). El ergocalciferol y el colecalciferol son transportados al hígado donde se metabolizan por la 25-hidroxilasa (CYP2R1) a 25-hidroxivitamina D [25(OH)D₃ o calcidiol] (Figura 3). El calcidiol se transporta al riñón y se metaboliza por la 1-alfa hidroxilasa (CYP27B1) a su forma activa, la 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)₂D₃ o calcitriol] [Figura 4; Figura 5] (Butler *et al.*, 2020).

La mayor parte del efecto de la VD surge del calcitriol que ingresa al receptor de vitamina D (RVD), una proteína de unión al ácido desoxirribonucleico (ADN), que interactúa directamente con las secuencias reguladoras cerca de los genes diana y recluta complejos activos de cromatina que participan genética y epigenéticamente en la modificación de la producción transcripcional. Una función bien conocida del calcitriol es ayudar a regular las concentraciones séricas de calcio [Ca²⁺] (Grant *et al.*, 2020). Por otra parte, la hormona paratiroidea (HPT) aumenta los niveles de calcio en sangre cuando bajan demasiado, además, es la hormona que inicia la producción de calcitriol en los riñones, dónde posteriormente, el calcitriol estimula el aumento de la absorción del calcio en el intestino (Gordon *et al.*, 2013).

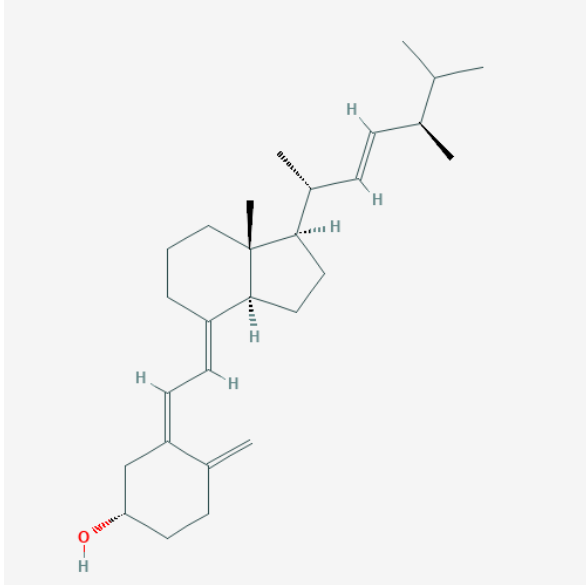


Figura 1. Vitamina D₂ (ergocalciferol) (National Center for Biotechnology Information, 2020).

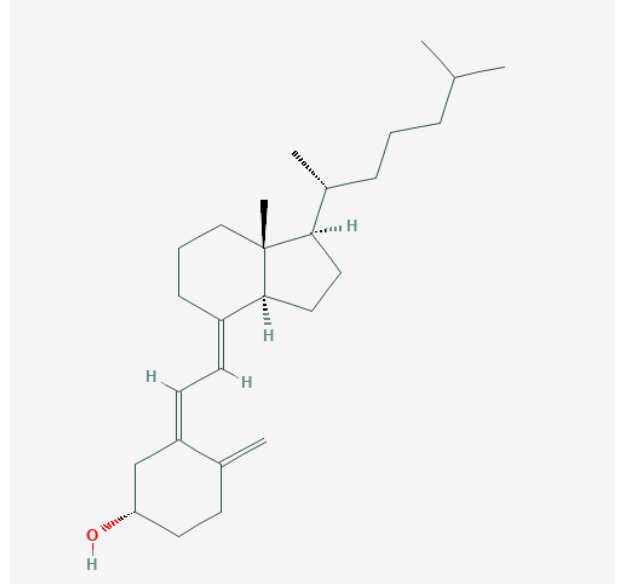


Figura 2. Vitamina D₃ (colecalciferol) (National Center for Biotechnology Information, 2020).

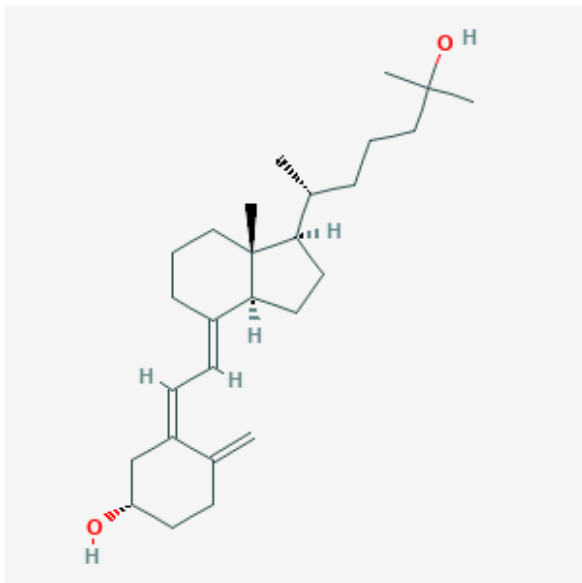


Figura 3. 25(OH)D₃ (calcidiol) (National Center for Biotechnology Information, 2021).

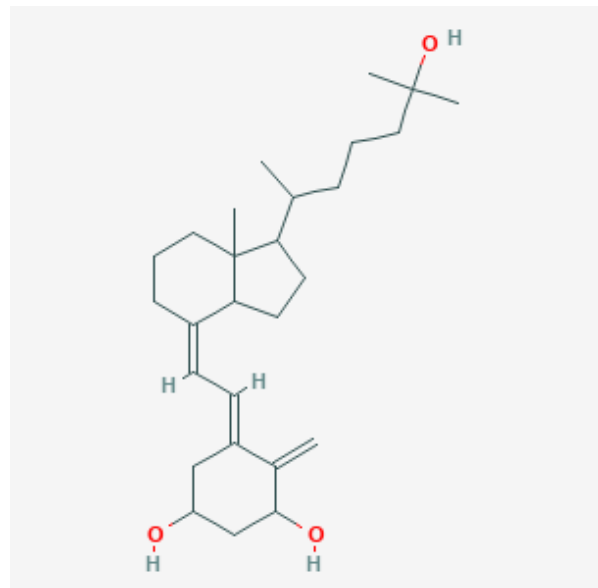


Figura 4. 1,25(OH)₂D₃ (calcitriol) (National Center for Biotechnology Information, 2021).

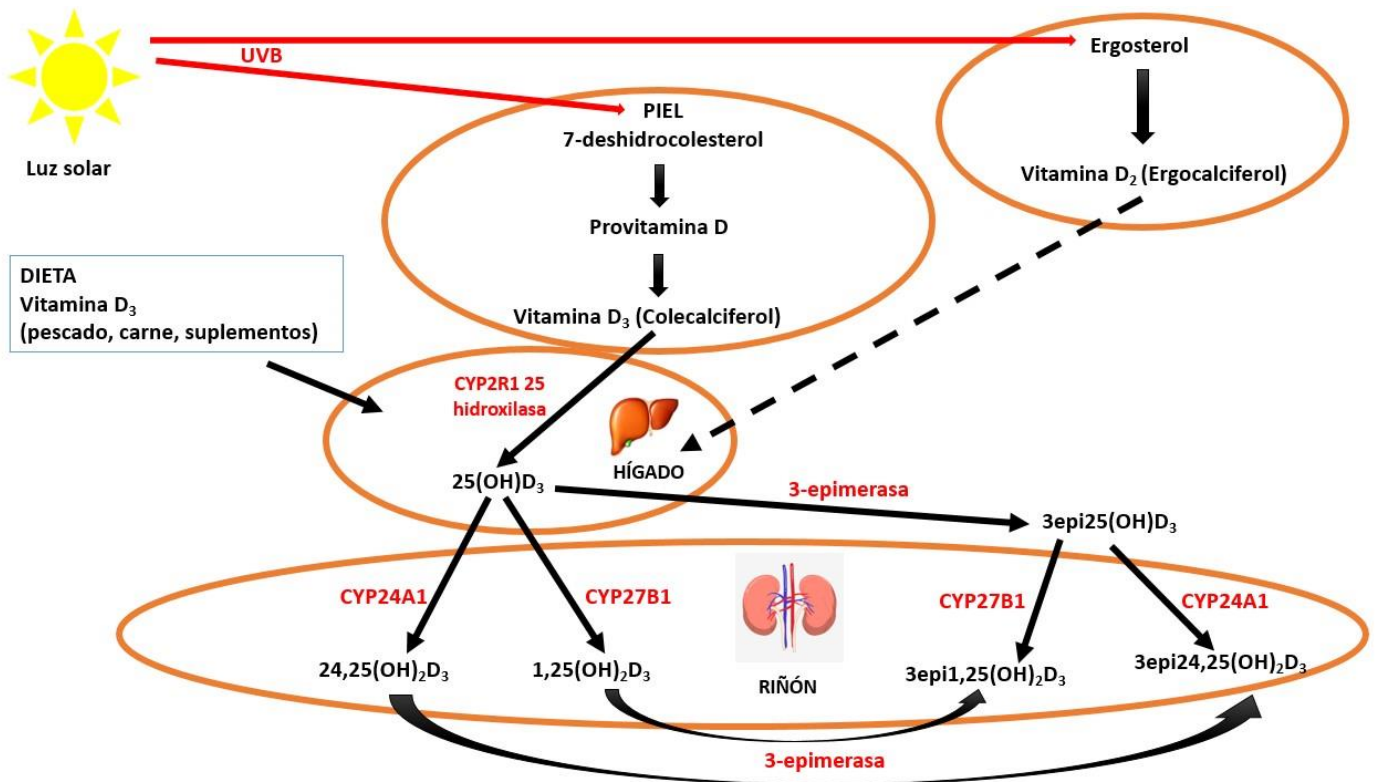


Figura 5. Síntesis y metabolismo de la vitamina D. Se observa la función de los rayos ultravioleta B (UVB), y las diferentes enzimas participantes: 25-hidroxilasa (CYP2R1), 24-hidroxilasa (CYP24A1) y 1-alfa hidroxilasa (CYP27B1) (Butler *et al.*, 2020).

Además, la VD es una vitamina que juega un papel importante en la función inmunológica. De hecho, los receptores de vitamina D se expresan en numerosas células inmunitarias, incluidas las células B, las células T y las células presentadoras de antígenos [CPA] (Aranow, 2011). Los monocitos, macrófagos, células dendríticas, células B y células T son capaces de convertir la VD en su forma activa, calcitriol, modificando la expresión de genes, incluidos los de producción de citocinas (Razdan *et al.*, 2020). Otra función del calcitriol es la capacidad de reducir las citocinas proinflamatorias y aumentar las citocinas antiinflamatorias (Takeuti *et al.*, 2018). Esto sugiere que mantener niveles adecuados de VD puede ser importante para reducir las tormentas de citocinas inflamatorias (DiNicolantonio y O’Keefe, 2021).

1.2 Forma activa de la VD en el cuerpo

Tanto la 25(OH)D₃ como su forma activa, la 1,25(OH)₂D₃, son esenciales para las funciones fisiológicas humanas, incluidas la amortiguación de la inflamación y el estrés oxidante

intracelular excesivo. La VD es uno de los controladores clave de la inflamación sistémica, el estrés oxidante y la función respiratoria mitocondrial, y, por lo tanto, del proceso de envejecimiento en los seres humanos (Wimalawansa, 2019).

Por otra parte, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, se genera no sólo en las células tubulares renales sino también en las células del tejido diana extrarrenal, proporcionando funciones autocrinas y paracrinas. Sin embargo, debido a que permanece dentro de las células del tejido diana, las concentraciones intracelulares alcanzadas no están claras. Además, la actividad catabólica de la 24-hidroxilasa (CYP24A1) en los tejidos diana juega un papel importante en la regulación de las concentraciones de $25(\text{OH})\text{D}_3$ y de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, así como de su disponibilidad (Wimalawansa, 2019). El CYP24A1 es un miembro principal de la familia del citocromo P450 (CYP), cuya función principal es convertir la $25(\text{OH})\text{D}_3$ y la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en 24,25-dihidroxivitamina D [$24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] y $1\alpha,24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, la forma inactiva de la vitamina D (Deeb *et al.*, 2007). Este proceso es una protección fisiológica para evitar la hipercalcemia que puede ser inducida por niveles elevados de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Wang *et al.*, 2020b). Por lo tanto, el CYP24A1 funciona específicamente en la inactivación metabólica de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, restringiendo su acceso a la maquinaria transcripcional mediante la conversión de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ a derivados inactivos rápidamente excretados, limitando la señalización de la VD dentro de las células (Osanai y Lee, 2016).

Las cantidades de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ generadas en los túbulos renales y las células diana pueden variar de una persona a otra y de un día a otro y son difíciles de cuantificar. Aunque el calcitriol en la circulación está modulado por la HPT y las concentraciones séricas de calcio ionizado, el contenido intracelular se regula principalmente a través de la disponibilidad sérica de $25(\text{OH})\text{D}_3$ y el catabolismo de calcidiol y calcitriol a través de la hidroxilación en las posiciones moleculares C-24 y C-23 por el CYP24A1 (Wimalawansa, 2019).

1.3 Ingestiones de referencia y concentración de vitamina D en el cuerpo

La cantidad de VD que se necesita en el cuerpo por día depende de la edad del individuo. La ingesta diaria recomendada de VD para mantener la salud ósea y el metabolismo normal del calcio en personas sanas, se presenta en la Tabla 1 (National Institutes of Health, 2020). Respecto a los bebés de hasta 12 meses de edad, la Food and Nutrition Board at the National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, indicó que la ingesta adecuada es de 10

µg (400 UI), debido a que mantiene los niveles séricos de 25(OH)D₃ por encima de 20 ng/mL (50 nmol/L) y apoya el desarrollo óseo (National Institutes of Health, 2021).

Tabla 1. Ingesta diaria recomendada de vitamina D para cada individuo en microgramos (µg) y en unidades internacionales (UI) (National Institutes of Health, 2020).

Etapa de la vida	Cantidad recomendada
Bebés hasta los 12 meses de edad*	10 µg (400 UI)
Niños de 1 a 13 años de edad	15 µg (600 UI)
Adolescentes de 14 a 18 de edad	15 µg (600 UI)
Adultos de 19 a 70 años de edad	15 µg (600 UI)
Adultos mayores de 71 años de edad	20 µg (800 UI)
Mujeres embarazadas y en período de lactancia	15 µg (600 UI)

*Ingesta adecuada

Por otra parte, la mejor forma de medir el nivel de VD en sangre es a través de la 25(OH)D₃. En general, los niveles inferiores a 30 nmol/L (12 ng/mL) son demasiado bajos para la salud de los huesos o la salud general, y es probable que los niveles superiores a 125 nmol/L (50 ng/mL) sean demasiado elevados. Los niveles iguales o superiores a 50 nmol/L (20 ng/mL) son suficientes para la mayoría de las personas (National Institutes of Health, 2020).

Según estos parámetros, en Estados Unidos algunas personas sufren deficiencia de VD y casi ninguna registra niveles demasiado altos. En general, las personas jóvenes tienen niveles superiores de 25(OH)D₃ en la sangre en comparación con las personas de edad avanzada; los varones presentan niveles más elevados que las mujeres. Por raza, los afroamericanos no hispanos tienden a tener los niveles más bajos y los blancos no hispanos, los más altos. La mayoría de las personas en los Estados Unidos tienen niveles inferiores a 75 nmol/L (30 ng/mL) en la sangre (National Institutes of Health, 2020).

Es posible que ciertos grupos no obtengan suficiente vitamina D por las siguientes razones (National Institutes of Health, 2020):

- Los lactantes, debido a que la leche materna no es rica en este nutriente ya que proporciona menos de 0,6 a 2,0 $\mu\text{g/L}$ (25 a 78 UI/L), y no les permite cumplir con los requisitos de vitamina D (Picciano, 2001; Wagner *et al.*, 2008; Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, 2010). El contenido de vitamina D de la leche materna está relacionado con el estado de vitamina D de la madre. Diversos estudios sugieren que la leche materna de las madres que toman suplementos diarios que contienen al menos 50 μg (2000 UI) de vitamina D tienen niveles más altos de este nutriente (Wagner *et al.*, 2008; Dawodu y Tsang, 2012).

Aunque la exposición a los rayos UVB puede producir vitamina D en los bebés, la Academia Estadounidense de Pediatría (AEP) aconseja a los padres que mantengan a los bebés menores de 6 meses alejados de la luz solar directa, que los vistan con ropa y sombreros protectores y se apliquen protector solar en áreas pequeñas de piel expuesta cuando la exposición al sol es inevitable (Davis y Dwyer, 2007). La AEP recomienda suplementos de vitamina D de 10 μg (400 UI)/día para los lactantes que reciben lactancia materna exclusiva o parcial, comenzando poco después del nacimiento y hasta que son destetados y consumen al menos 1.000 mL/día de fórmula o leche entera enriquecida con vitamina D (Wagner *et al.*, 2008). También recomienda un suplemento de 10 μg (400 UI)/día de vitamina D para todos los bebés que no son amamantados y que ingieren menos de 1,000 mL/día de fórmula o leche enriquecida con vitamina D (Simon y Ahrens, 2020; National Institutes of Health, 2021). También es necesario considerar que la lactancia materna exclusiva prolongada sin suplementos de vitamina D puede causar raquitismo en los lactantes (Weisberg *et al.*, 2004).

- Los adultos mayores, porque su piel no produce vitamina D al exponerse a la luz solar con la misma eficiencia que en su juventud, y sus riñones tienen menor capacidad de convertir la vitamina D a su forma activa.
- Las personas de piel oscura, porque su piel tiene menor capacidad de producir vitamina D por el sol.

- Las personas con trastornos que limitan la absorción de las grasas, como la enfermedad de Crohn [un tipo de enfermedad intestinal inflamatoria (EII)], la enfermedad celíaca o la colitis ulcerosa. Esto se debe a que la vitamina D ingerida se absorbe en el intestino junto con las grasas. Por ello, si el cuerpo tiene problemas para absorber las grasas, también los tendrá para absorber la vitamina D.
- Las personas obesas, porque la grasa de su cuerpo se adhiere a cierta cantidad de vitamina D e impide que ésta llegue a la sangre.
- También se debe a la densidad del pigmento de melanina, el estado de la piel y la edad, y el uso de protectores solares, maquillaje, cremas, ungüentos y ropa que bloquean los rayos ultravioletas (UV). Además de la edad avanzada o la piel con cicatrices, así como la hora del día o el año y la duración de la exposición al sol (Wimalawansa, 2019).

Sin embargo, las concentraciones elevadas de vitamina D en sangre (superiores a 375 nmol/L o 150 ng/mL) pueden ser nocivas para el organismo, causando síntomas como náuseas, vómito, debilidad muscular, confusión, dolor, pérdida del apetito, deshidratación, micción y sed excesivas y cálculos renales. Las concentraciones sumamente elevadas de VD pueden causar insuficiencia renal, arritmia y hasta la muerte (National Institutes of Health, 2020).

Los límites máximos diarios recomendados de vitamina D son de 25 µg a 38 µg (1,000 a 1,500 UI) para bebés, de 63 µg a 75 µg (2,500 a 3,000 UI) para niños de 1 a 8 años de edad y 100 µg (4,000 UI) para niños mayores de 9 años de edad, adultos, y mujeres o adolescentes embarazadas y/o en período de lactancia. Casi todos los casos de toxicidad por vitamina D resultan a causa de sobredosis de suplementos. La exposición excesiva al sol no causa toxicidad por vitamina D porque el cuerpo limita la cantidad de esta vitamina que produce (National Institutes of Health, 2020).

2. METABOLISMO DE LA VITAMINA D

2.1 Síntesis y catabolismo en riñón y receptores de la 1,25(OH)₂D₃.

La vitamina D es una hormona esteroidea producida fotoquímicamente en la piel a partir del 7-DHC (DeLuca, 2004). Esta síntesis cubre hasta el 90% de la demanda diaria de esta vitamina (Alpert y Shaikh, 2007). El colecalciferol producido en la piel es una forma inactiva. Requiere dos hidroxilaciones para activarse completamente; la primera hidroxilación es en el C25 de la cadena lateral, se lleva a cabo en el hígado y produce 25-hidroxi-colecalciferol (calcidiol), que

es el metabolito predominante de la vitamina D en el plasma sanguíneo (Grafka *et al.*, 2019). La segunda hidroxilación, en C1, ocurre tanto en el riñón como en sitios extrarrenales (Hewison y Adams, 2011), esta reacción produce el metabolito más activo de la vitamina D, el calcitriol. La forma más común de vitamina D suministrada como alimento y suplementos alimenticios es el colecalciferol (Grafka *et al.*, 2019) presente en productos de origen animal (Cardwell *et al.*, 2018).

Se debe considerar que el metabolismo hormonal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, se produce predominantemente en el riñón y actúa en una variedad de órganos terminales a través del RVD para desencadenar un conjunto de reacciones moleculares que dirigen la homeostasis mineral ósea, la regulación del sistema inmunológico y la modulación del sistema nervioso central. El RVD es un miembro clásico de la superfamilia de receptores nucleares, específicamente de la subfamilia de factores de transcripción controlados por un ligando que obligatoriamente se heterodimerizan con un receptor X retinoide (RXR) para unirse a elementos sensibles a hormonas afines en el ADN. Curiosamente, tanto el RVD-RXR ligado como el no ligado se dirigen a los elementos de respuesta de la vitamina D (ERVD) en las proximidades de los genes regulados por la vitamina D. Cuando se acopla con alta afinidad a los ERVD, el RVD-RXR ligado con $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ recluta cofactores transcripcionales que modifican epigenéticamente y eliminan la cromatina para gobernar la expresión génica. Las concentraciones circulantes del ligando $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ están controladas por la HPT, un inductor de la biosíntesis de la hormona D-renal catalizada por CYP27B1 que funciona como actor clave en un bucle endocrino calcémico, y el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), un represor de la enzima renal CYP27B1 que completa un nuevo bucle endocrino hipofosfatémico. Finalmente, tanto la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ como el FGF23 inducen la enzima de degradación del metabolito de la vitamina D, CYP24A1 en todos los tejidos para autorregular las concentraciones de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Livingston *et al.*, 2020).

Se sabe que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ modula la inmunidad, regula el comportamiento y suprime la proliferación de células cancerosas (Livingston *et al.*, 2020).

También, la vitamina D tiene muchos mecanismos mediante los cuales reduce el riesgo de infección microbiana y muerte. Estos mecanismos se agrupan en tres categorías: barrea física, inmunidad celular natural e inmunidad adaptativa. La vitamina D mejora la inmunidad innata

celular por la inducción de péptidos antimicrobianos, incluida la catelicidina humana, leucina-leucina 37 (LL-37), por $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y defensinas (Laaksi, 2012; Grant *et al.*, 2020).

2.2 Vitamina D y el sistema inmunológico

La VD también mejora la inmunidad celular al reducir la tormenta de citocinas inducida por el sistema inmunológico innato [el sistema inmunológico innato genera citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias en respuesta a infecciones virales y bacterianas] (Grant *et al.*, 2020). Esto debido a que la VD afecta las respuestas inflamatorias mediante la modulación de la expresión de genes que generan mediadores proinflamatorios o la activación de cascadas de señalización que regulan las respuestas inflamatorias (Wöbke *et al.*, 2014). Los linfocitos B y T, las células dendríticas y los macrófagos, que son capaces de sintetizar VD intracrina, están modulados en su proliferación y diferenciación por la VD (Aranow, 2011; Schröder-Heurich *et al.*, 2020).

Además, esta vitamina es un modulador de la inmunidad adaptativa; la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ suprime las respuestas mediadas por las células T auxiliares tipo 1 (Th1), reprimiendo principalmente la producción de citocinas inflamatorias, interleucina-2 (IL-2) e interferón gamma (INF- γ). Además, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ promueve la producción de citocinas por las células T auxiliares tipo 2 (Th2), lo que ayuda a mejorar la supresión indirecta de las células Th1 al completar esto con acciones mediadas por una multitud de tipos celulares. Adicionalmente, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ promueve la inducción de las células reguladoras T, inhibiendo así los procesos inflamatorios (Grant *et al.*, 2020).

La importancia de la VD en la regulación del sistema inmunológico tanto innato como adaptativo quedó demostrada por el descubrimiento de la expresión del RVD en casi todas las células del sistema inmunitario (Provvedini *et al.*, 1983; Veldman *et al.*, 2000). Además, el RVD epitelial intestinal es importante para proteger la integridad de la barrera mucosa y regular la inmunidad innata del intestino (Leyssens *et al.*, 2017; He *et al.*, 2018; He *et al.*, 2019; Martens *et al.*, 2020).

2.3 Magnesio y vitamina D

El magnesio y la vitamina D son dos nutrientes esenciales para las funciones fisiológicas de varios órganos. El magnesio ayuda a la activación de la vitamina D, regulando la homeostasis del calcio y el fosfato, modulando de esta forma el crecimiento y mantenimiento de los huesos. Todas las enzimas que metabolizan la vitamina D parecen requerir magnesio, que actúa como cofactor en las reacciones enzimáticas en el hígado y los riñones. La deficiencia en cualquiera

de estos nutrientes está asociada con diversos trastornos, como deformidades esqueléticas, enfermedades cardiovasculares y síndrome metabólico (Moore-Schiltz *et al.*, 2015; Uwitonze y Razzaque, 2018).

El magnesio es el cuarto mineral más abundante en el cuerpo humano después del calcio, el potasio y el sodio. El magnesio activa más de 600 enzimas e influye en los niveles de calcio extracelular (Caspi *et al.*, 2012; Uwitonze y Razzaque, 2018). Es esencial para la estabilidad de la función celular, la síntesis del ácido ribonucleico (ARN) y del ADN, en la reparación celular, así como para mantener el estado antioxidante de la célula. Es un cofactor importante para la activación de una amplia gama de transportadores y enzimas (Noronha y Matuschak, 2002; Swaminathan, 2003; Uwitonze y Razzaque, 2018).

Aparte de la mineralización ósea, la vitamina D también participa en la diferenciación celular y la regeneración de varios órganos; además, influye en la homeostasis de la glucosa y contribuye activamente al mantenimiento de las funciones fisiológicas del sistema musculoesquelético. Se ha demostrado que la ingesta adecuada de vitamina D disminuye el riesgo de algunos de los trastornos esqueléticos y no esqueléticos (Razzaque, 2011; Welsh, 2017; Uwitonze y Razzaque, 2018). Las diversas etapas de conversión de vitamina D dependen activamente de la biodisponibilidad del magnesio (Risco y Traba, 1992; Risco y Traba, 1994). Es posible que no se obtengan los beneficios óptimos para la salud de la vitamina D exógena y endógena sin la presencia adecuada de magnesio, ya que la bioactividad de la vitamina D es un proceso dependiente de este nutrimento (Risco y Traba, 1992; Risco y Traba, 1994).

La vitamina D, ya sea en su forma D₃ o D₂ debe procesarse en el hígado y los riñones para generar la forma biológicamente activa, la 1,25(OH)₂D₃. La actividad enzimática involucrada en este proceso, tanto del CYP2R1 hepático como del CYP27B1 y del CYP24A1 renal [Figura 6] (Risco y Traba, 1992; Risco y Traba, 1994), es dependiente del magnesio. La vitamina D viaja en la sangre unida a proteínas y el transportador principal es la proteína transportadora de vitamina D. Es importante destacar que la actividad de la proteína de unión a la vitamina D (VDBP) también es un proceso dependiente del magnesio (Rude, 1985; Rude *et al.*, 1985).

La VDBP es el principal portador de vitamina D, y se une al 85-90% de las formas 25(OH)D₃ y 1,25(OH)₂D₃ circulantes. La 25(OH)D₃ restante no unida se considera biodisponible (libre o unida a albúmina). Aproximadamente del 10-15% de la 25(OH)D₃ total se une a la albúmina, en

contraste con la 25(OH)D libre, que representa el 1% de la vitamina D circulante total (Bikle *et al.*, 1986). Dado que la afinidad de la albúmina por 25(OH)D₃ o 1,25(OH)₂D₃ es más débil que a la VDBP, la fracción unida y la fracción libre comprenden la 25(OH)D₃ biodisponible (Brown y Coyne, 2012).

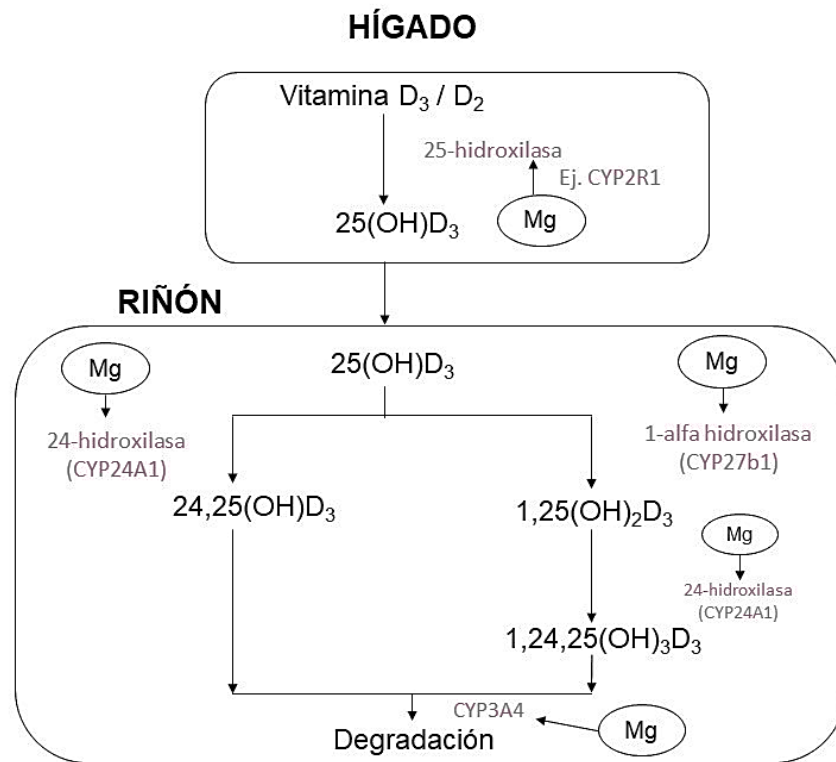


Figura 6. Metabolismo del magnesio y la vitamina D. El gris oscuro indica la desactivación de enzimas y el gris claro indica la activación de enzimas. CYP, citocromo P450; 25(OH)D₃, 25-hidroxivitamina D; 1,25(OH)₂D₃, 1,25-dihidroxivitamina D o calcitriol; 24,25(OH)₂D₃, 24,25-dihidroxivitamina D; 1,24,25(OH)₃D₃, 1,24,25-trihidroxivitamina D (Dai *et al.*, 2018).

Se debe considerar que cuando la concentración inicial de la 25(OH)D₃ es <30 ng/mL, la actividad del CYP3A4 sobre la degradación de la vitamina D es limitada; por lo tanto, la relación de la suplementación con magnesio es principalmente con las enzimas de síntesis de vitamina D. Cuando las concentraciones iniciales de 25(OH)D₃ son >30 ng/mL, la actividad del CYP3A4

comienza a elevarse y la actividad se mejora aún más con la suplementación de magnesio, lo que conduce a una reducción significativa en las concentraciones de $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Además, la reducción de $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ parece más fuerte que la reducción de $25(\text{OH})\text{D}_3$, lo que indica que la reducción de ésta última podría ser secundaria a la reducción de $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Dai *et al.*, 2018).

Se ha informado que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ puede estimular la absorción intestinal de magnesio (Swaminathan, 2003; Uwitonze y Razzaque, 2018). En 126 pacientes adultos con diabetes controlada (55 hombres y 71 mujeres; edad media [EM], 53,6 [10,7] años), se encontró un aumento significativo en los niveles séricos de magnesio después de consumir suplementos de vitamina D_3 (2000 UI/día) durante 6 meses (Al-Daghri *et al.*, 2014; Uwitonze y Razzaque, 2018).

La deficiencia de magnesio da como resultado niveles reducidos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y una respuesta alterada de la HPT, además, se ha relacionado con el “raquitismo resistente a la vitamina D dependiente de magnesio” (Anast, 1967; Ozsoylu y Hanioglu, 1977; Swaminathan, 2003).

Se ha descubierto que la deficiencia de magnesio junto con la deficiencia de VD y los niveles reducidos de HPT son factores importantes que incrementan la osteoporosis establecida en pacientes (Sahota *et al.*, 2006). Los estudios han sugerido que el magnesio podría influir en la síntesis de la HPT así como en la cantidad de receptores de vitamina D; por lo tanto, una deficiencia en los niveles de magnesio puede conducir a una síntesis y secreción disminuidas de HPT y a una cantidad reducida de receptores de vitamina D disponibles en las células diana (Rodríguez-Ortiz *et al.*, 2014).

Los estudios han demostrado que el riesgo de mortalidad asociado a la deficiencia de vitamina D podría modificarse con el consumo de magnesio (Medalle *et al.*, 1976; Ozsoylu y Hanioglu, 1977; Swaminathan, 2003). La efectividad y los beneficios clínicos de la VD se reducen significativamente cuando no se mantiene la homeostasis del magnesio en el cuerpo.

Según los datos de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), un alto consumo de magnesio reduce los riesgos de deficiencia o insuficiencia de vitamina D en la población general (Deng *et al.*, 2013). Además, el magnesio juega un papel importante en la inmunorregulación del cuerpo. Es fundamental para la inmunocompetencia y la inmunidad

natural y adaptativa, en parte al influir en la actividad de los metabolitos de la vitamina D (Tam *et al.*, 2003; Touyz, 2004).

En resumen, la homeostasis del magnesio se mantiene mediante las delicadas interacciones del intestino, los huesos y los riñones. El magnesio es un cofactor esencial para la síntesis y activación de la vitamina D la cual, a su vez, puede aumentar la absorción intestinal de magnesio y establecer un ciclo de retroalimentación para mantener su homeostasis. Un principio fundamental de la medicina osteopática radica en promover la capacidad innata del cuerpo para curarse a sí mismo. Una mejor comprensión de cómo la suplementación con magnesio podría reducir las complicaciones relacionadas con la deficiencia de vitamina D ayudaría a mejorar la atención al paciente (Uwitonze y Razzaque, 2018).

Además de que el magnesio es importante para activar la VD también tiene un papel protector contra el estrés oxidante, la deficiencia de magnesio aumenta la susceptibilidad de las células endoteliales al estrés oxidante, promueve la disfunción endotelial, reduce la fibrinólisis y aumenta la coagulación (DiNicolantonio y O'Keefe, 2021).

El magnesio es necesario para mover la VD en la sangre y activarla (Uwitonze y Razzaque, 2018). También se requiere magnesio para inactivar la vitamina D cuando los niveles se vuelven demasiado elevados. Por lo tanto, se requiere un estado óptimo de magnesio para un estado óptimo de vitamina D (Dai *et al.*, 2018). Tanto el magnesio como la vitamina D son importantes para el sistema inmunológico de forma independiente (DiNicolantonio y O'Keefe, 2021).

El Comité Asesor de Guías Alimentarias de 2015 determinó que el magnesio se consume poco en relación con el requerimiento promedio estimado (RPE) y es uno de los nutrientes deficientes en la población de EE. UU. (McGuire, 2016). Según la NHANES, el 79% de los adultos estadounidenses no cumplen con la cantidad diaria recomendada de magnesio (Ervin *et al.*, 2004). Para pacientes con "raquitismo resistente a la vitamina D dependiente de magnesio" (Reddy y Sivakumar, 1974), caracterizados por una reducción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y una respuesta paratiroidea alterada (Rude *et al.*, 1985), la infusión intramuscular con ≤ 600.000 UI de vitamina D no produjo ninguna mejora en las medidas bioquímicas de la deficiencia de vitamina D. Sin embargo, la suplementación con magnesio revirtió sustancialmente la resistencia al tratamiento con vitamina D (Rude *et al.*, 1985; Fuss *et al.*, 1989). Además, se ha informado que a partir de estudios observacionales en la población general de EE. UU. se ha encontrado que la ingesta

de magnesio interactúa significativamente con la ingesta de vitamina D al afectar el estado de esta última, y también interactúa con la 25(OH)D₃ circulante en el riesgo de mortalidad por enfermedades cardiovasculares y posiblemente por cáncer colorrectal (Deng *et al.*, 2013).

2.4 Efecto antioxidante de la vitamina D

El papel antioxidante de la vitamina D se demostró en 1993 a través de su capacidad para inhibir la peroxidación lipídica liposomal dependiente del hierro (Heidari *et al.*, 2019). También se han propuesto otras funciones de la vitamina D como sus acciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras (Heidari *et al.*, 2019).

La vitamina D es un potente antioxidante que facilita las actividades mitocondriales equilibradas, previniendo la oxidación de proteínas relacionada con el estrés oxidante, la peroxidación de lípidos y el daño del ADN (Wimalawansa, 2019).

El calcitriol tiene efectos benéficos generales en la regulación ascendente de la expresión de ciertos antioxidantes y citocinas antiinflamatorias, protegiendo así a los tejidos de toxinas, anomalías relacionadas con la deficiencia de micronutrientes y daños inducidos por microbios parasitarios e intracelulares. Regula los niveles de especies reactivas de oxígeno (EROS) a través de sus efectos antiinflamatorios y la expresión mitocondrial de antioxidantes a través de las vías de señalización celular (Wimalawansa, 2019).

Por otra parte, el RVD tiene un papel vital en las acciones antioxidantes de la vitamina D y sus análogos. El RVD ha demostrado ser un receptor cardioprotector y autodefensivo ya que reduce el estrés oxidante generado durante la lesión por isquemia-reperfusión en corazones de ratón a través de un mecanismo dependiente de la metalotioneína. La activación del RVD por diferentes agonistas inhibió el deterioro mitocondrial a través de la reducción de la activación de la caspasa-9 y la liberación del citocromo C mitocondrial. Estos efectos cardioprotectores se atenuaron cuando se silenció el RVD. Por el contrario, la sobreexpresión de RVD provocó una disminución en el tamaño del infarto de miocardio y una función cardíaca mejorada a través de la atenuación del estrés oxidante, entre otros mecanismos de protección (Yao *et al.*, 2015).

También se ha demostrado que la vitamina D, a través de la activación del RVD, provoca un aumento considerable de la expresión de la proteína alfa-*Klotho*, antioxidante importante y factor antienvjecimiento circulante. Además, otros análogos de la vitamina D, como el

paricalcitol y el doxercalciferol, también han demostrado tener efectos antioxidantes en diferentes células y tejidos mediante la estimulación del RVD (Pedraza-Chaverri *et al.*, 2016; de Las Heras *et al.*, 2020).

La baja estimulación del RVD a nivel mitocondrial en personas con deficiencia de VD puede provocar disfunción mitocondrial, aumentando el estrés oxidante y, en consecuencia, la muerte celular (Silvagno *et al.*, 2010; Ricca *et al.*, 2018).

3. DEFICIENCIA DE VITAMINA D O HIPOVITAMINOSIS D

La vitamina D no solo juega un papel importante en la salud ósea y en la absorción de calcio, sino que también tiene otros efectos biológicos que han sido objeto de numerosos estudios que sugieren que la deficiencia de vitamina D, también conocida como “hipovitaminosis D”, aumenta la frecuencia de enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2 [DM2] (Fagundes *et al.*, 2019).

Las personas pueden sufrir deficiencia de vitamina D por no consumir o no absorber suficiente cantidad de vitamina de los alimentos, porque su exposición a la luz solar es limitada, o porque sus riñones no pueden convertir la vitamina D a su forma activa en el organismo. En los niños, la deficiencia de vitamina D causa raquitismo, una enfermedad en la que los huesos se debilitan y deforman. Además de las deformidades óseas y el dolor, el raquitismo severo puede causar retraso en el crecimiento, retraso en el desarrollo, convulsiones hipocalcémicas, espasmos tetánicos, cardiomiopatía y anomalías dentales (Munns *et al.*, 2016; Uday y Högler, 2017). Si bien es poco frecuente, aún ocurre en algunos casos, en especial en bebés y niños afroamericanos. En los adultos, la deficiencia de vitamina D causa osteomalacia, que provoca dolor óseo y debilidad muscular (National Institutes of Health, 2020).

Con la edad, millones de personas (en su mayoría mujeres, aunque también hombres) padecen, o corren riesgo de padecer osteoporosis, un trastorno en el que los huesos se vuelven frágiles y pueden fracturarse si la persona se cae. Es una de las consecuencias de la falta de consumo suficiente de calcio y vitamina D a largo plazo. Se ha demostrado que los suplementos de vitamina D₃ (700-800 UI/día) y de calcio (500-1,200 mg/día) reducen el riesgo de pérdida ósea y fracturas en adultos mayores de 62 a 85 años de edad. Los hombres y las mujeres deben consultar con un profesional de la salud acerca de sus necesidades de VD y calcio como parte

de un plan general de prevención o tratamiento de la osteoporosis (National Institutes of Health, 2020).

A nivel mundial, su deficiencia es un importante problema de salud pública que afecta a todas las edades y grupos étnicos; ha superado la deficiencia de hierro como la deficiencia nutricional más común en el mundo. Se estima que mil millones de personas en todo el mundo tienen deficiencia de vitamina D y alrededor de la mitad de la población mundial tiene insuficiencia de vitamina D (Nair y Maseeh, 2012; Zhang *et al.*, 2012).

La creciente prevalencia de la deficiencia de vitamina D y sus complicaciones asociadas son prominentes en los países más alejados del ecuador. Sin embargo, la incidencia también es alta entre quienes viven dentro de los 1000 kilómetros del ecuador (por ejemplo, Sri Lanka, India y países del Lejano Oriente, Medio Oriente, Centroamérica y del Golfo Pérsico) debido a una combinación de condiciones climáticas, étnicas y hábitos culturales y piel más oscura (Wimalawansa, 2019). También, las radiaciones insignificantes de UVB que llegan a la superficie terrestre durante los inviernos en latitudes $>40^\circ$, aumentan el riesgo de deficiencia de vitamina D durante el invierno (Palacios y González, 2014).

La alta prevalencia de la deficiencia de vitamina D es un problema de salud mundial urgente, siendo un factor de riesgo independiente para la mortalidad general (Nair y Maseeh, 2012; Deng *et al.*, 2013). Las deficiencias de nutrientes pueden ser efectos acumulativos de una dieta inadecuada, una absorción reducida o una excreción excesiva. La deficiencia de vitamina D (<12 ng/mL) puede aparecer cuando el consumo regular es inferior a los niveles recomendados durante un período prolongado, el contacto con la luz solar es mínimo, los riñones no son capaces de generar la forma activa de vitamina D o la absorción intestinal de la vitamina D está alterada. La insuficiencia de vitamina D (12-20 ng/mL) se atribuye a la baja exposición a la luz solar, necesaria para inducir la síntesis de vitamina D en la piel. Además, las variaciones estacionales, las condiciones climáticas, la latitud y la ropa pueden influir en los niveles plasmáticos de $25(\text{OH})\text{D}_3$ (Holick, 2008; Saraff y Shaw, 2016; Uwitonze *et al.*, 2018b); la raza, la pigmentación de la piel y la edad también pueden influir en los niveles de vitamina D (Holick, 2008; Razzaque, 2018a; Razzaque, 2018b).

Por otra parte, la obesidad puede exacerbar deficiencia de vitamina D al disminuir la biodisponibilidad debido al depósito de vitamina D en los compartimentos de grasa corporal (Butler *et al.*, 2020).

4. ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO (EROS)

4.1 Producción de EROS en la mitocondria

En 1957, Peter Siekevitz calificó a la mitocondria como la “central eléctrica” de la célula. Menos de una década más tarde llegaron los primeros informes de que el orgánulo genera EROS como un subproducto de la respiración celular. Desde entonces se ha hecho evidente que las mitocondrias son orgánulos altamente dinámicos que contribuyen a la homeostasis celular no sólo al mantener los niveles de adenosín trifosfato (ATP), sino también a través de la generación de niveles bajos de EROS para la señalización celular, y la disfunción en cualquiera de estos procesos puede propagar a una patología. En particular, la importancia de cada una de estas funciones varía según el tipo de célula. Por ejemplo, los cardiomiocitos dependen de las mitocondrias para suministrar >95% de la energía necesaria para su función. En contraste, las células endoteliales dependen más de la glucólisis que las mitocondrias para el ATP, pero la producción de EROS mitocondriales es esencial para la señalización homeostática endotelial (Nolfi-Donagan *et al.*, 2020).

A pesar de esta variación entre los tipos de células, la generación de ATP mitocondrial y la producción de EROS están íntimamente ligadas a través de la función de la cadena de transporte de electrones (CTE) y, por lo tanto, la medición eficiente de la función de la CTE puede proporcionar información sobre los mecanismos de fisiología y patogenia de una enfermedad (Nolfi-Donagan *et al.*, 2020).

Si bien la función fisiológica de la CTE genera EROS a niveles requeridos para la señalización homeostática, la disfunción de la CTE, en particular la que disminuye la producción de energía mitocondrial y mejora la generación de EROS, se ha relacionado con la aparición y desarrollo de una serie de cambios biológicos que incluyen obesidad y envejecimiento, así como patologías en todos los sistemas de órganos, incluidas las enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, la evaluación precisa y eficiente de la función energética y la producción de EROS mitocondriales en humanos podría potencialmente permitir el diagnóstico de enfermedades y la comprensión del mecanismo de acción de la patogénesis (Nolfi-Donagan *et al.*, 2020).

4.2 Principales EROS

El radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el radical hidroxilo ($\bullet OH$) y el oxígeno singlete (1O_2) son EROS comúnmente definidas, generadas como subproductos metabólicos por sistemas biológicos (Sato *et al.*, 2013; Navarro *et al.*, 2014). Los procesos como la fosforilación de proteínas, la activación de varios factores transcripcionales, la apoptosis, la inmunidad y la diferenciación, dependen de una producción y presencia adecuadas de EROS dentro de las células que deben mantenerse a un nivel más bajo (Rajendran *et al.*, 2014). Cuando aumenta la producción de EROS, estas comienzan a mostrar efectos dañinos sobre estructuras celulares importantes como proteínas, lípidos y ácidos nucleicos (Wu *et al.*, 2013). Un gran conjunto de evidencias indica que el estrés oxidante puede ser responsable, con diferentes grados de importancia, de la aparición y/o progresión de varias enfermedades (es decir, cáncer, diabetes, trastornos metabólicos, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares) (Taniyama y Griendling, 2003).

Dentro de las principales EROS se incluyen especies radicales y no radicales, las cuales se presentan a continuación, en la Tabla 2 (Carvajal, 2019):

Tabla 2. Principales EROS (Carvajal, 2019).

Radicales	
Superóxido: $O_2^{\bullet-}$	Radical alcoxilo: RO^{\bullet}
Hidroxilo: $\bullet OH$	Radical peroxilo: ROO^{\bullet}
No radicales	
Peróxido de hidrógeno: H_2O_2	Ozono: O_3
Oxígeno singlete: 1O_2	Hidroperóxido: $ROOH$
Ácido hipocloroso: $HOCl$	Ácido hipobromoso: $HOBr$

4.3 Antioxidantes

Debido a la necesidad de mantener las EROS dentro de los niveles compatibles con la función celular normal, los organismos han desarrollado mecanismos antioxidantes. Esto se consigue transformando las EROS en moléculas menos dañinas antes de que reaccionen y evitando su producción a partir de otras moléculas (Katalinic *et al.*, 2005). Estos mecanismos son de dos tipos, enzimáticos y no enzimáticos (Carvajal, 2019), los cuales incluyen tanto antioxidantes enzimáticos como no enzimáticos que juegan un papel importante en la eliminación de radicales libres (Jeeva *et al.*, 2015).

Por otra parte, los antioxidantes se pueden definir como una sustancia que cuando está presente en concentraciones muy bajas inhibe la oxidación de cualquier molécula (Young y Woodside, 2001). Los efectos nocivos de los radicales libres obtenidos como productos del metabolismo son inactivados por antioxidantes (Ramasarma, 2007). Los radicales libres son moléculas extremadamente reactivas y son capaces de donar o extraer electrones de moléculas vecinas con las que reaccionan (Robbins y Zhao, 2011). Los antioxidantes presentes en las células funcionan para prevenir el daño causado por el estrés oxidante (Jeeva *et al.*, 2015).

4.3.1 Antioxidantes enzimáticos

En este grupo destacan las siguientes enzimas (Aguilar *et al.*, 2018):

A) Superóxido dismutasa (SOD):

La SOD es una enzima con presencia generalizada en el organismo que cataliza la dismutación del superóxido. Como subproducto de esta reacción se produce H_2O_2 que ayuda a la transmisión de la lesión causada por los radicales libres. El cuerpo humano produce una increíble cantidad de oxidantes reactivos como el $O_2^{\bullet-}$, y $\bullet OH$. El $\bullet OH$ es el más catastrófico para el tejido y causa la destrucción de las células adyacentes. La enzima SOD tiene tres variantes. Las enzimas predominantes que contienen cobre y zinc se encuentran en el citoplasma, mientras que la SOD de manganeso se encuentra en las mitocondrias. Un tercer tipo está presente extracelularmente (Ramasarma, 2007).

B) Catalasa:

La catalasa es una enzima antioxidante que actúa como catalizador para la conversión de H₂O₂ en oxígeno y agua. Anula el efecto del H₂O₂ que está presente intracelularmente (Jeeva *et al.*, 2015).

C) Glutatión peroxidasa (GPx) y glutatión reductasa:

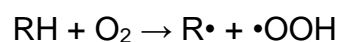
La GPx y la glutatión reductasa son enzimas que actúan como antioxidantes, son actores clave en la prevención de niveles elevados de estrés oxidante (Townsend *et al.*, 2003). La forma reducida de glutatión, también conocido como glutatión reducido (GSH) es de naturaleza defensiva puesto que ayuda a neutralizar el H₂O₂ producido dentro de la célula, mientras que la forma oxidada del glutatión no es protectora (Champe *et al.*, 2004). Esta oxidación y reducción repetidas del glutatión lo convierte en un eliminador de radicales libres (Maritim *et al.*, 2003).

4.3.2 Antioxidantes no enzimáticos

Los antioxidantes no enzimáticos interceptan y terminan las reacciones en cadena de los radicales libres. Algunos ejemplos de antioxidantes naturales no enzimáticos son las vitaminas E, A y C, los flavonoides y los carotenoides, entre otros. Algunos de estos antioxidantes son solubles en agua y se encuentran predominantemente en el citosol o matriz citoplasmática (Ziad *et al.*, 2019).

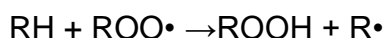
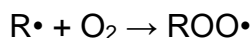
4.4 Lipoperoxidación (LPO)

La LPO es un proceso que es generado por los radicales libres, principalmente el •OH, el cual tiene una gran afinidad por los ácidos grasos (RH) poliinsaturados que forman una parte de los fosfolípidos de la membrana celular; sin embargo, también afecta a los grupos *hemo* de los pigmentos, los aminoácidos de las proteínas y los dobles enlaces de las vitaminas (Insani *et al.*, 2008; Sailaja *et al.*, 2011). La oxidación lipídica se lleva a cabo mediante un mecanismo autocatalítico de radicales libres (autooxidación), este proceso se realiza a través de tres fases: iniciación, propagación y terminación (Figura 7) (Fernández *et al.*, 1997). En la fase de iniciación se abstrae un átomo de hidrógeno del grupo metileno, que se encuentra entre los dobles enlaces de los RH generando un radical con carbono central (Aguilar *et al.*, 2018).

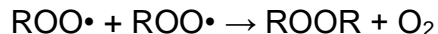
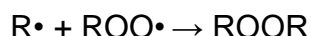
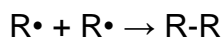


La fase de iniciación se ve favorecida cuando existe un aumento en el número de dobles enlaces de los RH; por esta razón los RH poliinsaturados son más vulnerables a oxidarse (Morrisey *et al.*, 1998).

En la fase de propagación, los radicales reaccionan con oxígeno formando un radical peroxilo (ROO•), el cual es altamente reactivo para empezar una reacción en cadena (estrés oxidante), extrayendo así un átomo de hidrógeno de un ácido graso poliinsaturado adyacente. En esta reacción se forman hidroperóxidos lipídicos (ROOH) y un nuevo radical (Fernández *et al.*, 1997).



En la fase de terminación, los radicales libres reaccionan entre ellos en ausencia de oxígeno y producen productos más estables (Aguilar *et al.*, 2018):



Los productos finales de la LPO son lípidos peroxidados, que al degradarse originan nuevos radicales libres y una amplia variedad de compuestos citotóxicos como los aldehídos, entre ellos 4-hidroxi-2-nonenal (4-HNE) y malonaldehído (MDA) (Figura 8), aunque se ha comprobado que éste último posee una baja toxicidad. El MDA es un dialdehído de tres carbonos altamente reactivo, es el producto final de la degradación de los RH poliinsaturados, se encuentra en la membrana celular, y es utilizado como índice en la LPO y como un marcador de estrés oxidante (Janero, 1990). Se ha descrito que el MDA aparte de ser un marcador de estrés oxidante, es capaz de tener interacción con diferentes bases de ácidos nucleicos, generando mutaciones en el ADN (Del Rio *et al.*, 2005).

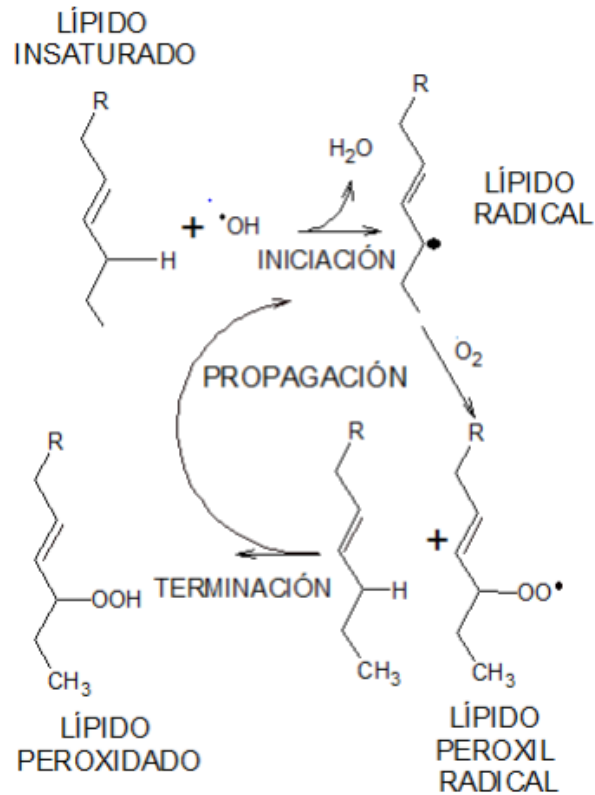


Figura 7. Proceso de lipoperoxidación de un ácido graso insaturado donde se observan las tres fases: iniciación, propagación y terminación (Aguilar *et al.*, 2018).

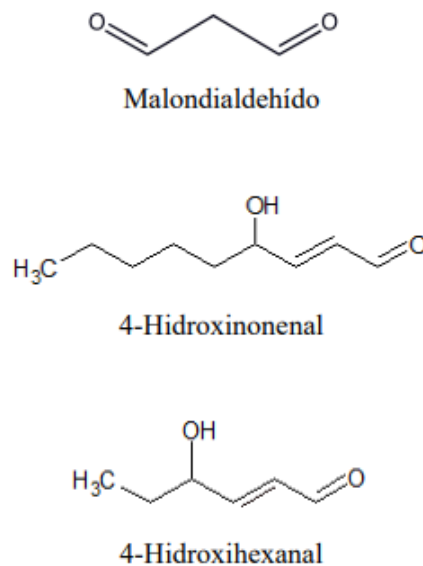


Figura 8. Estructuras químicas de los principales aldehídos formados en la lipoperoxidación (Aguilar *et al.*, 2018).

5. ESTRÉS OXIDANTE

Se define como un proceso donde existe un desequilibrio al aumentar el contenido intracelular de radicales libres, haciendo que las defensas antioxidantes de la célula sean incapaces de inhibir el daño que éstas generan a los lípidos, el ADN y las proteínas (Aguilar *et al.*, 2018). Todo esto tiene como consecuencia la alteración de la relación estructura-función en cualquier órgano o grupo celular especializado. Este proceso está asociado a diversas enfermedades como: diferentes tipos de cáncer, diabetes mellitus, Alzheimer, hipertensión, artritis, etc. (Aguilar *et al.*, 2018).

Se sabe que el estrés oxidante favorece la oxidación a los aminoácidos que forman a las proteínas produciendo múltiples modificaciones como la formación de grupos carbonilos modificando su actividad y su función. Por otra parte, el estrés oxidante también ataca a los RH poliinsaturados dando lugar a la LPO, lo que daña considerablemente a las células ya que afecta la membrana celular además de modificar su estructura molecular provocando la muerte celular (Aguilar *et al.*, 2018).

El ADN también se afecta por el estrés oxidante generando errores en la transcripción y traducción del ARN, esto sucede cuando el $\bullet\text{OH}$ provoca una liberación de las bases nitrogenadas que están unidas a la desoxirribosa, dando como resultado el rompimiento de una o ambas cadenas de ADN (Aguilar *et al.*, 2018).

5.1 Causas del estrés oxidante en el cuerpo humano

Como ya ha sido señalado con anterioridad, las EROS pueden desempeñar varias funciones fisiológicas (es decir, señalización celular) y normalmente se generan como subproductos del metabolismo del oxígeno. A pesar de esto, los factores ambientales estresantes (es decir, rayos UV, radiaciones ionizantes, contaminantes y metales pesados) y los xenobióticos (por ejemplo, fármacos como los antibióticos) contribuyen a aumentar en gran medida la producción EROS, lo que provoca el desequilibrio que conduce al daño celular y tisular [estrés oxidante] (Pizzino *et al.*, 2017).

A continuación, se mencionarán otras causas que pueden dar lugar a un aumento en la producción de EROS:

5.1.1 Obesidad

La obesidad es un problema social a nivel mundial que se caracteriza por el aumento del peso corporal que resulta en una acumulación excesiva de grasa. La obesidad es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad y conduce a varias enfermedades que incluyen síndrome metabólico, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, hígado graso y cáncer (Marseglia *et al.*, 2014). Recientemente, también se ha encontrado que la obesidad está asociada con una inflamación sistémica crónica de bajo grado en el tejido adiposo. Esta condición está influenciada por la activación del sistema inmunológico innato en el tejido que promueve el estado proinflamatorio y el estrés oxidante, desencadenando una respuesta sistémica de fase aguda (Marseglia *et al.*, 2014).

El tejido adiposo es un órgano endocrino y de almacenamiento necesario para la homeostasis energética. Este tejido, compuesto principalmente de adipocitos, también contiene otras células (por ejemplo, fibroblastos, preadipocitos fibroblásticos, células endoteliales e inmunes) (Cristancho y Lazar, 2011), que secretan hormonas y citocinas (adipocinas o adipocitocinas) que ejercen una acción endocrina, paracrina y autocrina sobre todo el cuerpo. En condiciones fisiológicas y, más aún, patológicas, las adipocinas también inducen la producción de EROS, generando estrés oxidante, y a su vez, una producción mayor e irregular de otras adipocinas (Fernández-Sánchez *et al.*, 2011). Varios mecanismos están involucrados en la generación de estrés oxidante en la obesidad. El estrés oxidante y los procesos proinflamatorios están estrechamente relacionados (Hensley *et al.*, 2000; Redman y Sargent, 2003). Tras la activación, muchas células inmunes generan radicales libres, y de la misma forma, la síntesis de EROS promueve un estado inflamatorio (Marseglia *et al.*, 2014).

5.1.2 Inflamación inducida por lipopolisacáridos (LPS)

Los LPS son endotoxinas liberadas por bacterias Gram negativas que se unen principalmente a los receptores toll-like 4 (RTL-4), lo que conduce a una mayor expresión de citocinas y quimiocinas en el suero y en el cerebro (Buttini y Boddeke, 1995). La inflamación aguda inducida por los LPS en ratas adultas y ancianas causa alteración de la barrera hematoencefálica, estrés oxidante, inflamación, activación microglial, pérdida neuronal y daño de la sustancia blanca en diferentes regiones del cerebro, incluido el cerebelo (Buttini y Boddeke, 1995; Qin *et al.*, 2007; Banks *et al.*, 2015; Pinato *et al.*, 2015; Aslankoc *et al.*, 2018; García *et al.*, 2018).

5.1.3 Deficiencia de magnesio

La deficiencia de magnesio conduce a un aumento del estrés oxidante y al agotamiento del GSH intracelular (Wiles *et al.*, 1997). La deficiencia de magnesio aumenta la susceptibilidad de los tejidos al estrés oxidante (Spasov *et al.*, 2012) y disminuye las defensas antioxidantes (Kumar y Shivakumar, 1997) lo que puede aumentar el daño en los alvéolos pulmonares por tormentas de citocinas (DiNicolantonio y O'Keefe, 2021). Además, la deficiencia de magnesio aumenta las citocinas proinflamatorias que conducen a una disfunción endotelial (Wolf *et al.*, 2008).

6. DEFICIENCIA DE VITAMINA D Y ESTRÉS OXIDANTE

La 1,25(OH)₂D₃ participa en muchas actividades genómicas intracelulares y reacciones bioquímicas y enzimáticas, mientras que las concentraciones de 25(OH)D₃ son importantes para superar la inflamación, la destrucción de microbios y parásitos invasores, la minimización del estrés oxidante después de la exposición diaria a agentes tóxicos y el control del proceso de envejecimiento (Wimalawansa, 2019).

Cuando el estado de vitamina D es adecuado, muchas de las actividades relacionadas con el estrés oxidante intracelular se regulan negativamente. Tener concentraciones subóptimas de 25(OH)D₃ sérica no logra controlar las condiciones de estrés oxidante, aumenta el daño oxidante intracelular y la tasa de apoptosis. El nivel intracelular del factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide (Nrf2), se correlaciona inversamente con la acumulación de EROS mitocondriales y la siguiente etapa del estrés oxidante. Por tanto, el Nrf2 juega un papel importante en la protección de las células contra el estrés oxidante lo cual está modulado por la vitamina D (Wimalawansa, 2019).

6.1 Mitocondria

La vitamina D apoya el control de la oxidación y reducción celular (redox) al mantener las funciones mitocondriales normales. La pérdida del control redox del ciclo celular puede conducir a una proliferación celular aberrante, muerte celular, desarrollo de enfermedades neurodegenerativas y envejecimiento acelerado (Wimalawansa, 2019).

La vitamina D activada es un componente esencial para mantener la actividad fisiológica de la cadena respiratoria en las mitocondrias, facilitando la generación de energía (Consiglio *et al.*,

2015; Wyckelsma *et al.*, 2017). Además, la 25(OH)D₃ regula la expresión de la proteína desacopladora que está unida a la membrana interna de las mitocondrias y que regula la termogénesis (Petrosillo *et al.*, 2008; Constantinescu *et al.*, 2016). La deficiencia crónica de vitamina D reduce la capacidad de respiración mitocondrial mediante la modulación del ARN mensajero (ARNm) nuclear (Prior *et al.*, 2014; Scaini *et al.*, 2016; Yin *et al.*, 2016). Este último también regula negativamente la expresión del Complejo I de la CTE y, por lo tanto, reduce la formación de ATP, otro mecanismo que aumenta el riesgo de cáncer. En consecuencia, un nivel bajo de la CTE aumenta la formación de EROS y el estrés oxidante, un fenómeno común después de la exposición aguda y crónica a toxinas y a enfermedades crónicas que se observan en el envejecimiento (Wimalawansa, 2019).

6.2 Enfermedades relacionadas con el estrés oxidante y la deficiencia de vitamina D

El papel antioxidante de la vitamina D ayuda a mantener el equilibrio oxidante-antioxidante. Cualquier desequilibrio hacia una mayor generación de EROS y/o hacia mecanismos antioxidantes comprometidos conducen al estrés oxidante cuya participación se ha demostrado en la etiología y progresión de varias enfermedades (Ighodaro y Akinloye, 2018).

6.2.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

El estrés oxidante provocado por el humo del tabaco empeora la progresión de la EPOC. En este sentido, la vitamina D también se ha propuesto como un antiinflamatorio y antioxidante natural capaz de mejorar el pronóstico de esta patología pulmonar en pacientes fumadores. Se ha demostrado que los pacientes con EPOC tienen niveles plasmáticos más bajos de vitamina D que los pacientes sanos, lo que sugiere una posible correlación entre una defensa antioxidante deficiente y el desarrollo de esta enfermedad pulmonar (Mansur *et al.*, 2020).

Como antecedente, a nivel respiratorio, la vitamina D es capaz de estimular la activación de la vía de señalización de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y la producción de glutatión oxidado (GSSG) como mecanismos antioxidantes frente al estrés oxidante inducido por partículas contaminantes en las células epiteliales bronquiales humanas. Por lo tanto, la vitamina D puede ejercer un efecto antioxidante protector sobre los pulmones y las vías respiratorias en condiciones de estrés oxidante como el asma o la EPOC en pacientes fumadores (Biswas *et al.*, 2013; Pfeffer *et al.*, 2018).

En concordancia con lo anterior, un estudio demostró que los pacientes con patologías pulmonares suelen presentar niveles séricos de vitamina D reducidos, lo que indicaría una posible correlación entre una defensa antioxidante deteriorada y la susceptibilidad a padecer enfermedades pulmonares (Al-Azzawi *et al.*, 2017).

6.2.2 Enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento

Las alteraciones en el metabolismo energético mitocondrial junto con una reducción de las defensas antioxidantes que ocurren durante la deficiencia de vitamina D pueden actuar juntas para aumentar la formación de EROS y pueden ser uno de los impulsores universales de enfermedades relacionadas con la edad. La deficiencia de vitamina D contribuye a la desregulación del metabolismo del calcio y de las vías de señalización de las células redox. Teniendo en cuenta esto, la vitamina D puede desempeñar un papel importante en la regulación de la tasa de envejecimiento, ya que los niveles normales de vitamina D podrían ser capaces de mantener los procesos de envejecimiento a sus tasas normales (Brenner *et al.*, 2017).

El envejecimiento, también conocido como senescencia celular, es un proceso complejo. El avance de la edad, especialmente después de la edad adulta (20 a 40 años [Pérez-Aranda *et al.*, 2019]), se asocia con una disminución gradual de las funciones y capacidades fisiológicas (Macedo *et al.*, 2017). La mayoría de los cambios en las funciones relacionados con la edad son irreversibles debido a la acumulación de productos tóxicos relacionados con el estrés oxidante, la metilación del ADN y el daño mitocondrial, lo que conduce a una viabilidad reducida de las células y la consecuente muerte celular acelerada (Jallali *et al.*, 2005). También hay una disminución paralela de las funciones del sistema inmunológico (es decir, senescencia inmunitaria) y un aumento en la inflamación, demostrable con un aumento de las citocinas proinflamatorias circulantes (Franceschi *et al.*, 2000; Fulop *et al.*, 2018). Es probable que esto contribuya a varios trastornos relacionados con la edad como la enfermedad de Alzheimer, las enfermedades cardiovasculares y pulmonares y la susceptibilidad a la autoinmunidad y las infecciones (Franceschi *et al.*, 2000; Fulop *et al.*, 2018).

Muchas funciones corporales se ralentizan con el envejecimiento, incluidas la respuesta y el tiempo de reacción, el acceso y la capacidad de la memoria, la capacidad pulmonar, gastrointestinal y cardiovascular e incluso la capacidad de generar vitamina D en la piel. Si bien la edad es el factor de riesgo de muerte más importante, los trastornos relacionados con la edad

son la primera causa de muerte entre los adultos. Esto es agravado ante la presencia de una deficiencia de vitamina D (Wimalawansa, 2019).

La hipovitaminosis D crónica se asocia con disfunciones cardiovasculares y metabólicas, así como con muertes prematuras (Pilz *et al.*, 2008), incluso entre los niños (Cohen *et al.*, 2013). Los datos generales sugieren que la deficiencia de vitamina D podría considerarse una comorbilidad importante o un factor de riesgo de muerte prematura (Pilz *et al.*, 2008; Scorza *et al.*, 2010; Cohen *et al.*, 2013; Grant, 2015). De hecho, se han informado relaciones inversas entre la suficiencia de vitamina D y la reducción de la mortalidad para todas las causas y el cáncer (Wimalawansa, 2019).

Se sabe que el proceso inflamatorio generalizado causa daño celular y aumenta la apoptosis (Da Luz Dias *et al.*, 2018), como en el caso de las células tubulares intersticiales en la enfermedad renal crónica (ERC), que es parte del proceso de envejecimiento (Cevenini *et al.*, 2010; Petersen y Smith, 2016; Tullet *et al.*, 2017). Además, la hipovitaminosis D y la actividad mitocondrial disfuncional aumentan la inflamación (Talmor *et al.*, 2008; Shelton *et al.*, 2011; Morris y Maes, 2014). Por lo tanto, son importantes los efectos antiinflamatorios de las concentraciones fisiológicas adecuadas de vitamina D (Cevenini *et al.*, 2010; Berk *et al.*, 2013). La hipovitaminosis D aumenta la expresión de citocinas inflamatorias (Beilfuss *et al.*, 2012; Wei y Christakos, 2015) como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), aumentando la expresión del receptor de trifosfato de inositol (InsP3R) y dando lugar a un aumento de Ca²⁺ intracelular, acelerando el daño celular, la apoptosis y el envejecimiento (Lin y Beal, 2006; Petersen y Smith, 2016).

Muchos de los genes del sistema regulador *Klotho-Nrf2* tienen múltiples funciones que están reguladas por el calcitriol. Estas incluyen el aumento de la concentración de la función antioxidante intracelular, el mantenimiento de la homeostasis redox y el entorno reducido intracelular normal al eliminar el exceso de EROS y, por lo tanto, la regulación a la baja del estrés oxidante (Calton *et al.*, 2016). Además, la expresión dependiente de vitamina D de la γ -glutamil transpeptidasa, la glutamato cisteína ligasa y la glutatión reductasa contribuyen a la síntesis del agente redox, GSH (un antioxidante esencial del tiol de bajo peso molecular) (Beilfuss *et al.*, 2012; Liu *et al.*, 2014).

La vitamina D también regula al alza la expresión de la GPx que convierte la molécula de H₂O₂ en agua. La vitamina D afecta la formación de GSH a través de la activación de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (Liu *et al.*, 2014), que a su vez, regula a la baja el óxido nítrico (NO), un potente precursor de EROS que convierte el O₂⁻ en H₂O₂ y regula al alza la actividad de la SOD. Estas acciones relacionadas con la vitamina D reducen colectivamente la carga de EROS intracelular (Wimalawansa, 2019).

Los telómeros son secuencias de ADN repetitivas que cubren el extremo de los cromosomas lineales que protegen las moléculas de ADN (Weipoltshammer *et al.*, 1999). El envejecimiento está asociado con el acortamiento de los telómeros, incluso en las células madre. La cantidad de telomerasa presente se vuelve gradualmente demasiado baja para mantener sus efectos protectores sobre el ADN durante la división celular y, por lo tanto, la apoptosis celular. Mientras que la deficiencia de vitamina D aumenta la inflamación y el estrés oxidante intracelular, este último aumenta la tasa de acortamiento de los telómeros durante la proliferación celular, lo que produce inestabilidad genómica (Pusceddu *et al.*, 2015).

Se ha sugerido que, durante el envejecimiento, las personas tienen una reducción natural de los niveles séricos de vitamina D, promoviendo un estado prooxidativo asociado con la disfunción mitocondrial (Mocayar *et al.*, 2020). La falta de vitamina D también estimula significativamente el estrés nitrosativo a nivel cerebral, lo que podría promover el deterioro cognitivo en adultos de mediana edad y en ancianos (Keeney *et al.*, 2013). Por tanto, quienes tienen deficiencia de vitamina D suelen ser más susceptibles a padecer distintas patologías asociadas a la edad como las antes mencionadas. Por otro lado, los sujetos con niveles plasmáticos normales de vitamina D generalmente tienen menos posibilidad de sufrir alguna de estas enfermedades (Berridge, 2017; Tobore, 2019; Wimalawansa, 2019).

6.2.2.1 Sistema regulador *Klotho-Nrf2*

Los trastornos relacionados con la edad, que incluyen diabetes, hipertensión y la ERC, están asociados con la activación del sistema renina-angiotensina (SRA) y con un mayor riesgo de enfermedades vasculares (Thompson *et al.*, 2000; Touyz, 2000; Rincon-Choles, *et al.*, 2002). La angiotensina II (Ang II) juega un papel central en el desarrollo de la hipertensión y la aterosclerosis a través de un aumento en la generación de EROS y la regulación a la baja de los sistemas de defensa antioxidantes endógenos como Nrf2 (Stocker y Keaney, 2004; Demer

y Tintut, 2008; Lopes *et al.*, 2015). También se ha demostrado que la Ang II induce senescencia y apoptosis en las células del músculo liso vascular (CMLV) mediante la activación de las proteínas de regulación del ciclo celular p53 y p21 (Kunieda *et al.*, 2006). El factor Nrf2, media la protección antioxidante endógena contra el estrés oxidante asociado con patologías cardiovasculares (Cominacini *et al.*, 2015). En respuesta a una variedad de inductores, el Nrf2 se transloca en el núcleo y se une a los elementos de respuesta antioxidante (ERA) en la región promotora de los genes de defensa antioxidante diana, como la hemoxygenasa-1, la peroxiredoxina-1 y las enzimas involucradas en la síntesis de GSH (Chapple *et al.*, 2012).

Klotho es una proteína renal descrita originalmente como un regulador del proceso de envejecimiento en ratones (Yamamoto *et al.*, 2005; Wang y Sun, 2009; Ravikumar *et al.*, 2014). La deficiencia de *Klotho* se asocia con una menor esperanza de vida y un envejecimiento vascular acelerado, también se ha demostrado que su sobreexpresión confiere protección vascular a través de la reducción del estrés oxidante y de la calcificación arterial (Wang y Sun, 2009). *Klotho* no solo se expresa predominantemente en el riñón como una proteína de membrana, sino que también existe como una forma soluble circulante resultante de una escisión proteolítica (Matsumura *et al.*, 1998).

El *Klotho* soluble actúa como una hormona que confiere efectos antioxidantes, antisenescencia y antiapoptóticos en las células endoteliales y renales (Liu *et al.*, 2011; Buendía *et al.*, 2015). La activación de Nrf2 se ha identificado como un mecanismo por el cual *Klotho* mejora las defensas antioxidantes en las células neuronales y epiteliales (Zeldich *et al.*, 2014; Ravikumar *et al.*, 2016), sin embargo, hasta la fecha no se ha investigado la participación de Nrf2 en la protección de las células vasculares mediada por *Klotho* (Maltese *et al.*, 2017).

6.2.3 Enfermedad renal crónica (ERC)

La ERC es una de las principales enfermedades no transmisibles y está surgiendo como un problema importante de salud pública. Los pacientes con ERC sufren tasas más altas de morbilidad y mortalidad prematuras debido a una gran cantidad de alteraciones metabólicas que surgen a medida que disminuye la función renal. La prevalencia de la deficiencia de vitamina D es mayor en pacientes con ERC que en la población general (Holick, 2007; Blair *et al.*, 2008; Mehrotra *et al.*, 2008).

En pacientes que padecen ERC, la prevalencia de enfermedad cardiovascular es mucho más común que en la población general (Foley *et al.*, 1998). Su elevada morbilidad y mortalidad no puede explicarse por factores tradicionales de riesgo cardiovascular, como la edad avanzada, la presencia de diabetes, hipertensión, hipertrigliceridemia y niveles bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. Según los estudios, también las anomalías de calcio, fósforo, la vitamina D y la HPT se asocian con la aparición de enfermedades cardiovasculares (Levin y Li, 2005; Fanari *et al.*, 2015; Toussaint y Damasiewicz, 2017). Algunos de ellos también indican una relación entre la deficiencia de vitamina D y la hipertensión, resistencia a la insulina, diabetes y dislipidemia (Pittas *et al.*, 2006; Forman *et al.*, 2007; Sprague, 2007; Zheng *et al.*, 2013). La deficiencia de vitamina D está presente incluso en las primeras etapas de la ERC. Numerosos estudios observacionales han confirmado niveles bajos tanto de 25(OH)D₃ (que permite evaluar la suficiencia de las reservas de vitamina D) como de 1,25(OH)₂D₃ (forma biológicamente activa de la vitamina D), en pacientes con ERC y con enfermedad renal en etapa terminal (Wolf *et al.*, 2007; Palmer *et al.*, 2009).

Los pacientes con ERC padecen con frecuencia deficiencia de 1,25(OH)₂D₃ debido a la falta de su precursor, la 25(OH)D₃, y también debido a la disminución de la actividad de la enzima renal CYP27B1, que convierte este precursor en hormona activa (Quarles, 2008; Thadhani *et al.*, 2012).

Los niveles bajos de 25(OH)D₃ en pacientes con enfermedad renal pueden deberse a la pérdida de la proteína fijadora de vitamina D en la orina (Koenig *et al.*, 1992), a la fotoproducción defectuosa en la piel después de la exposición a los rayos UVB (Jacob *et al.*, 1984) y probablemente a una reducción en la ingesta nutricional de vitamina D y en la exposición al sol (Melamed y Thadhani, 2012).

En presencia de ERC y otras condiciones comórbidas, parece haber un aumento en la actividad de la enzima CYP24A1 que cataboliza las reacciones de inactivación tanto de la 25(OH)D₃ como de la 1,25(OH)₂D₃, lo que influye en sus niveles, pero más aún en los niveles de sus metabolitos (Bosworth y de Boer, 2013). En ese sentido, los niveles elevados del factor de crecimiento de FGF23 en la ERC pueden suprimir la expresión génica de CYP27B1 y por lo tanto de los niveles de 1,25(OH)₂D₃, aunque probablemente no desempeña ningún papel en la modulación de los niveles de 25(OH)D₃ (Bosworth y de Boer, 2013).

La hipovitaminosis D se clasifica comúnmente en términos de niveles deficientes e insuficientes, pero estos términos representan un espectro de riesgo de enfermedad y no un estado explícito de la enfermedad (Heaney, 2014), lo que lleva a diversas recomendaciones de tratamiento. El Instituto de Medicina (IOM) recomienda que los niveles séricos de 25(OH)D₃ se mantengan entre 20 y 50 ng/mL. Si bien el nivel sérico óptimo de 25(OH)D₃ para pacientes con ERC no está bien definido, las concentraciones séricas de 25(OH)D₃ por debajo de 12 ng/mL se asocian con un marcado aumento en el riesgo de padecer enfermedades cardiometabólicas y cardiovasculares (KDIGO, 2009; Holick *et al.*, 2011).

6.2.4 Diabetes

6.2.4.1 Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

La DM2 es un trastorno metabólico caracterizado por un aumento persistente de la glucosa en sangre. Esta alteración es causada por la falla celular para responder adecuadamente a la insulina, una condición conocida como “resistencia a la insulina”. La enfermedad se acompaña de una disfunción de las células β -pancreáticas y una pérdida generalizada de la sensibilidad a la insulina y el consiguiente estado de la hiperglucemia. El estado hiperglucémico o hiperlipidémico crónico puede conducir al estrés oxidante, que también está involucrado en la progresión de la enfermedad y contribuye a las complicaciones asociadas con la DM2 y la oxidación del ADN. El estrés oxidante genera varios tipos de daño: las EROS pueden inducir una respuesta inflamatoria, lo que contribuye a niveles adicionales de daño oxidante, lo cual influye en la regulación genética e induce a las células a activar la senescencia o la fase apoptótica. Un mal control glucémico aumenta la carga oxidante en individuos con esta enfermedad (Fagundes *et al.*, 2019).

En relación a la deficiencia de vitamina D y DM2, se sabe que la deficiencia de vitamina D se asocia tanto a la resistencia a la insulina como a la disfunción de las células beta. También se ha demostrado que la deficiencia de vitamina D puede contribuir al síndrome metabólico (Butler *et al.*, 2020).

Además, existe evidencia de una relación entre los polimorfismos del RVD y sus niveles en sangre con algunos marcadores metabólicos de la glucosa y el consiguiente riesgo de desarrollar DM2, lo que revela una asociación inversa entre el estado de vitamina D y la incidencia de DM2. Lo anterior se ha podido demostrar con un control estacional metabólico,

mediante niveles controlados de glucosa en sangre y hemoglobina glucosilada en las estaciones con mayor cantidad de luz solar y la consecuente conversión de provitamina D (Fagundes *et al.*, 2019).

La vitamina D ejerce un efecto antidiabético a través de la modulación del metabolismo hepático de glucosa y lípidos *versus* la activación del calcio y la vía de la proteína cinasa activada por monofosfato de adenosina, y mediante la promoción de la función y supervivencia de las células beta (Butler *et al.*, 2020).

Por otro lado, la monoamino oxidasa es una enzima mitocondrial que genera H₂O₂ como producto de degradación de sus correspondientes sustratos, provocando un estado prooxidativo. Esta enzima se encuentra inducida en las aortas de ratas diabéticas y se demostró que la vitamina D modula su expresión, provocando una mejora de la disfunción endotelial inducida por la diabetes. La vitamina D restauró considerablemente la función vascular, atenuó el estrés oxidante y redujo la expresión de la monoaminoxidasa en preparaciones vasculares de ratas diabéticas (Sturza *et al.*, 2019).

6.2.4.2 Diabetes mellitus gestacional (DMG)

Los niveles elevados de glucosa en sangre estimulan la secreción de insulina por las células β -pancreáticas. Los tejidos periféricos responden a esta hormona activando el transporte de glucosa dentro de las células. El equilibrio entre la secreción de insulina y su sensibilidad periférica representa el sistema de modulación para la tolerancia a los carbohidratos. La estimulación crónica de este sistema de modulación por altos niveles de glucemia y la consecuente resistencia a la insulina conduce a un agotamiento de la capacidad de secreción pancreática que provoca alteración de la insulinemia, conduciendo a una intolerancia a la glucosa e incluso DM2 (Rizzo *et al.*, 2019).

La DMG se define como una alteración de la tolerancia a la glucosa con gravedad variable, con la primera aparición durante el embarazo, en ausencia de un diagnóstico de DM2. La prevalencia de DMG varía entre el 1% y el 25% según la población de referencia y los puntos de corte del diagnóstico (Moyer y U.S. Preventive Services Task Force, 2014; Hao y Lin, 2017). La DMG representa la principal causa de complicaciones para la madre y la descendencia. Además, la DMG es un factor determinante de las complicaciones graves a largo plazo como la

obesidad, la DM2, y el síndrome metabólico tanto para la madre como para la descendencia, con riesgo de que se establezca una predisposición transgeneracional (Rizzo *et al.*, 2019).

El embarazo es una condición que promueve la resistencia fisiológica a la insulina. Los niveles más altos de glucosa materna permiten el parto adecuado del feto a través del sincitio placentario. Este fenómeno bien conocido está mediado por hormonas esteroides y por la acción antiinsulina de los tejidos placentarios, que a su vez pueden modular la señalización de la insulina, el transporte de glucosa y la función del receptor activado por el proliferador de peroxisomas, cuya expresión placentaria se ha asociado directamente con la DMG en la población femenina. Sin embargo, si hay intolerancia a la glucosa latente y preexistente, el embarazo puede revelar una insuficiencia del páncreas para compensar la secreción en respuesta a la resistencia periférica a la insulina, lo que resulta en una disfunción de las células β a través de un continuo fisiopatológico (Rizzo *et al.*, 2019).

La vitamina D puede influir en la homeostasis de la glucosa a través de múltiples mecanismos (Rizzo *et al.*, 2019):

- La alteración funcional del páncreas puede asociarse con la infiltración de células inmunitarias entre las células glandulares con la consiguiente inflamación. La vitamina D ejerce propiedades antiinflamatorias que pueden impulsar la recuperación de la secreción fisiológica de insulina.
- El receptor de insulina de las células periféricas impulsa la endocitosis mediada por el receptor que encamina la señalización intracelular dependiente de la calmodulina. La vitamina D mejora la absorción duodenal y la resorción renal de calcio que, por tanto, está disponible para la señalización intracelular activada por la insulina.
- La interacción entre el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) y los socios moleculares de las vías de la vitamina D podrían desempeñar un papel en la homeostasis de la glucosa.
- Los RVD se describen en diferentes tejidos periféricos extra óseos, lo que explica las amplias funciones no musculoesqueléticas de la vitamina D, incluida la acción sobre el receptor de insulina que promueve la sensibilidad a la insulina. Las células β -pancreáticas presentan al RVD con una posible acción moduladora de la vitamina D sobre la secreción de insulina.

- La vitamina D puede actuar indirectamente mediante la reducción de factores de riesgo comunes a la DMG como la obesidad. La vitamina D es una vitamina liposoluble y su migración desde el torrente sanguíneo a los depósitos de grasa puede reducir su disponibilidad. Además, los pacientes obesos tienen niveles más altos de VDBP que puede reducir las fracciones bioactivas de esta vitamina.

La insuficiencia y la deficiencia de vitamina D son comunes entre las mujeres embarazadas en todo el mundo, debido al crecimiento fetal, la baja exposición a la luz solar y la baja ingesta dietética (Cashman *et al.*, 2016). Un análisis exhaustivo de los estudios existentes realizados en mujeres embarazadas y lactantes en todo el mundo reveló niveles bajos de vitamina D en suero, especialmente en Asia, con la mayor prevalencia de deficiencia en Kuwait (38-41%), Pakistán (45%), Turquía (50%), e India (60%) (Palacios y González, 2014). En Europa, Holanda y Bélgica tuvieron un porcentaje relevante de deficiencia (23% y 12%, respectivamente). También se encontró un nivel bajo de vitamina D en algunos países de ingresos altos como España (20%), Canadá (24%), Estados Unidos (33%), Reino Unido (35%), Países Bajos (44%), Bélgica (45%) y Alemania (77%), lo que sugiere que existe un consumo insuficiente de vitamina D a nivel mundial, lo que da lugar a una deficiencia común, especialmente durante el embarazo (Palacios y González, 2014).

La deficiencia de vitamina D de la madre durante el embarazo no sólo tiene efectos adversos para su salud, sino que también significa que el feto se desarrolla en un estado de baja vitamina D, debido a que la 25(OH)D₃ atraviesa fácilmente la placenta (Salle *et al.*, 2000; Ginde *et al.*, 2010). Las concentraciones de 25(OH)D₃ y 24,25(OH)₂D₃ en la vena placentaria se correlacionan significativamente con las encontradas en la circulación materna, lo que implica que estos dos secosteroides se difunden fácilmente a través de la barrera placentaria y que la reserva de vitamina D del feto depende totalmente de la madre (Gertner *et al.*, 1980; Delvin *et al.*, 1982; Salle *et al.*, 2000). Sin embargo, aún se desconocen los niveles de 25(OH)D₃ en suero asociados con una salud general óptima de la madre, el feto y el bebé (Ginde *et al.*, 2010).

La suplementación con vitamina D para el control de la DMG parece mejorar diferentes marcadores metabólicos, incluidos los niveles de glucosa en sangre, la resistencia a la insulina y los biomarcadores inflamatorios. Se ha demostrado que la suplementación con 50,000 UI dos veces al mes mejora significativamente la resistencia a la insulina (Soheilykhah *et al.*, 2013),

mientras que 5,000 UI diarias no lograron mejorar los niveles de glucosa en otro ensayo (Yap *et al.*, 2014).

6.2.5 Cáncer

El melanoma cutáneo es el tipo de cáncer de piel más agresivo, causando el mayor número de muertes relacionadas con el cáncer de piel en todo el mundo. Se ha demostrado que el estrés oxidante y la homeostasis redox están involucrados en cada etapa de la transformación maligna de un melanocito, llamado melanomagénesis, así como durante la resistencia a los medicamentos. Las EROS desempeñan un papel importante y diverso que regula muchos aspectos del comportamiento de las células de la piel que van desde la proliferación y el tallo hasta el daño oxidante y la muerte celular. Por otro lado, los antioxidantes están asociados con la propagación y la metástasis del melanoma (Arslanbaeva y Santoro, 2020).

Las evidencias crecientes revelan que un aumento en los niveles de EROS contribuye a todo el proceso de formación del melanoma. De hecho, los melanocitos epidérmicos son vulnerables al estrés oxidante debido a la producción de EROS que ocurre durante la biosíntesis de melanina y la radiación ultravioleta A (UVA) (Noonan *et al.*, 2012; Autier y Doré, 2020). El dramático aumento de los niveles de EROS y el estrés oxidante que los melanocitos no pueden contrarrestar adecuadamente, conduce a daños en el ADN y a los lípidos, con la consiguiente inducción de reparación del ADN o de la generación de las células iniciadoras de tumores (Arslanbaeva y Santoro, 2020).

Las células del melanoma epidérmico mantienen la homeostasis redox con distintos cambios en su metabolismo bioenergético en respuesta al estrés oxidante. Por lo tanto, la homeostasis redox (equilibrio del estrés oxidante y la respuesta antioxidante) es un mecanismo subyacente que contribuye a la iniciación del melanoma y está relacionado con el proceso completo de melanomagénesis (Denat *et al.*, 2014). Es importante destacar que un aumento del nivel de EROS desempeña un papel no solo en la iniciación y propagación del melanoma, sino también en la resistencia al melanoma. El efecto deletéreo de las EROS y el desequilibrio redox se pueden controlar mediante el uso de diferentes moduladores que son responsables de la capacidad antioxidante de apoyo de las células. Esto puede ser logrado por las células del melanoma a través de diferentes mecanismos que involucran vías metabólicas como la vía de

las pentosas fosfato, la biosíntesis de serina, el metabolismo de 1 carbono, el metabolismo mitocondrial y la lipogénesis (Arslanbaeva y Santoro, 2020).

Es necesario considerar que la radiación ultravioleta es el principal factor exógeno responsable del daño del ADN y la producción de EROS implicadas en la iniciación y progresión del melanoma (Arslanbaeva y Santoro, 2020). La radiación UV induce daño al ADN de diferentes formas: a) la radiación UVB induce la formación de dímeros de ciclobutano de pirimidina (CPD) y 6-4 fotoproductos (6-4 PP), responsables de las transiciones C→T; b) los rayos UV son responsables de la producción de EROS y de los daños posteriores al ADN mediados por la 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) (Autier y Doré, 2020).

Las propiedades mutagénicas de la radiación UV impulsan la iniciación del melanoma (Figura 9). Los cromóforos endógenos (flavinas, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), ácido urocánico) absorben los rayos UVA en los melanocitos y, luego, mediante mecanismos de fotosensibilización producen EROS y el consiguiente daño al ADN (Arslanbaeva y Santoro, 2020).

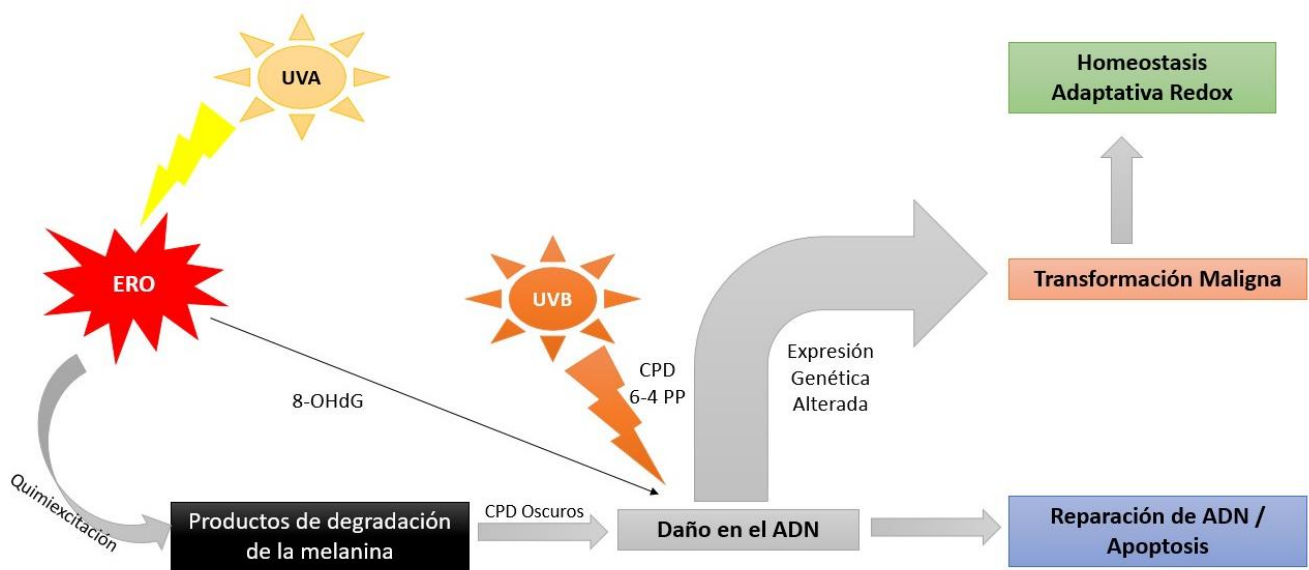


Figura 9. Esquema de transformación maligna de melanocitos en melanoma por ERO y daño al ADN. UVA, radiación ultravioleta A; UVB, radiación ultravioleta B; EROS, especies reactivas de oxígeno; 8-OHdG, 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina; CPD, dímeros de ciclobutano de pirimidina; 6-4 PP, fotoproductos de pirimidina (Arslanbaeva y Santoro, 2020).

La vitamina D tiene efectos beneficiosos tanto para la homeostasis de la glucosa como para la reparación del daño del ADN, generando una reducción de esta inestabilidad en el material genético (Fagundes *et al.*, 2019).

Por otra parte, las células cancerosas desarrollan respuestas adaptativas contra el estrés oxidante mediante la regulación de su capacidad antioxidante. La homeostasis redox está regulada por diferentes factores de transcripción y moduladores, generalmente por Nrf2, que controla los niveles de EROS regulando al alza las vías antioxidantes que producen NADPH y GSH. En general, los sistemas antioxidantes de las células del melanoma amortiguan los niveles elevados de EROS mediante su eliminación directa y no directa. Las enzimas superóxido dismutasas, catalasa y GPx convierten directamente las EROS en agua y oxígeno. Si las EROS evaden la captación directa y comienzan a oxidar proteínas, lípidos y ADN, los sistemas de tiorredoxina (Trx) y glutaredoxina (Grx) reducen el daño mediante reacciones de acoplamiento. Ambos sistemas dependen del NADPH que se deriva de la rama oxidativa de la vía de la pentosa fosfato y actúan para reducir la Trx oxidada y el GSSG. Las peroxidasas de glutatión como glutatión peroxidasa 4 (GPx4) utilizan GSH para reducir los peróxidos de lípidos (Arslanbaeva y Santoro, 2020).

La 8-OhdG, es un producto del daño oxidativo a la 2'-desoxiguanosina, se conoce como un marcador útil para evaluar el daño oxidativo del ADN (Bowerman, 2005).

La formación del 8-OhdG en el ADN puede causar mutaciones de apareamiento incorrecto de G:C-T:A, que se considera que tiene una estrecha relación en el desarrollo y progresión de tumores, el envejecimiento celular y algunas enfermedades degenerativas (Bowerman, 2005).

Cada vez hay más evidencia que indica que la 8-OhdG es un marcador útil para evaluar el daño oxidativo del ADN y ha sido una característica de la carcinogénesis en varias investigaciones (Nakae *et al.*, 1997; Halliwell, 2000). Se han encontrado altos niveles de 8-OhdG en tumores, muestras de sangre u orina en varios cánceres y se han implicado como un marcador prometedor para predecir el pronóstico de estos (Karihtala *et al.*, 2009; Sova *et al.*, 2010). Sin embargo, la asociación del daño oxidativo al ADN con los tumores aún necesita ser investigada

más extensamente ya que la mayoría de los estudios son limitados en resultados discretos y tamaño de muestra (Qing *et al.*, 2019).

También se ha visto en algunos estudios científicos que la vitamina D puede proteger contra el cáncer de colon e incluso contra el cáncer de próstata y el cáncer de seno. Sin embargo, los niveles más elevados de vitamina D en sangre también se han relacionado con una mayor incidencia de cáncer de páncreas (National Institutes of Health, 2020). Aún no es posible afirmar si los bajos niveles de vitamina D aumentan el riesgo de desarrollar cáncer y si los niveles más elevados protegen o incluso aumentan el riesgo en algunas personas (National Institutes of Health, 2020).

6.2.6 Enfermedades respiratorias

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades respiratorias afectan a las vías respiratorias, incluidas las vías nasales, los bronquios y los pulmones. Incluyen desde infecciones agudas como la neumonía y la bronquitis a enfermedades crónicas como el asma y la EPOC. Algunos factores de riesgo para el desarrollo de las enfermedades crónicas son el tabaquismo, la contaminación del aire, los alérgenos y la exposición a riesgos ocupacionales como el polvo y los productos químicos (Organización Mundial de la Salud, 2021).

Por otra parte, las infecciones respiratorias agudas (IRAS) son enfermedades que afectan desde los oídos, nariz, garganta hasta los pulmones. Las IRAS son ocasionadas en su mayoría por virus, aunque también pueden ser bacterias o parásitos, que se transmiten de persona a persona a través de las gotas de saliva que se expulsan al toser o estornudar. También puede ser transmitidas por contacto con superficies contaminadas como son manijas de las puertas, barandales del transporte público, mesas, escritorios, entre otros (Secretaría de Salud del Gobierno de México, 2015).

Las infecciones respiratorias van desde una infección leve hasta una enfermedad mortal, dependiendo del patógeno causante, así como de los factores ambientales y del huésped. Las IRAS se encuentran entre las infecciones más comunes en los seres humanos, especialmente en los niños menores de 5 años (Jolliffe, 2016), esto debido a su estructura anatómica, que los hace más susceptibles a las infecciones, desarrollo pulmonar continuo, inmadurez inmunológica relativa, alto riesgo de exposición a infecciones, respiración más cercana al suelo y aumento de

la entrada de aire (Luque, 2006; World Health Report, 2009). Entre las principales enfermedades de las IRAS se incluyen la neumonía y la bronquiolitis, que son causadas por bacterias y virus respiratorios (Bosch *et al.*, 2016; Hassen *et al.*, 2020).

Un metanálisis de 25 ensayos controlados aleatorios en más de 11.000 participantes mostró que la suplementación con vitamina D reduce significativamente el riesgo de IRAS en la población en general, en un 12% y en aquellos con deficiencia profunda de vitamina D al inicio del estudio (nivel de 25(OH)D₃ <25 nmol/L) en un 70% (Martineau *et al.*, 2017). Estos beneficios se observaron en personas que tomaban suplementos de vitamina D diaria o semanalmente. Otro metanálisis de 11 ensayos controlados con placebo en 5660 pacientes, mostró que la suplementación con vitamina D reduce el riesgo de infecciones del tracto respiratorio en un 36%, con mayores beneficios en aquellos que usaron la dosis una vez al día (reducción del 49%) en comparación con las dosis en bolo (14% de reducción) (Bergman *et al.*, 2013). Por lo tanto, la suplementación con vitamina D parece proteger contra las infecciones del tracto respiratorio y los mayores beneficios se encuentran con la dosis administrada una vez al día (DiNicolantonio y O'Keefe, 2021).

6.2.6.1 Coronavirus del 2019 (COVID-19)

La primera incidencia de COVID-19 se informó en la ciudad de Wuhan de la provincia de Hubei en China a finales de diciembre de 2019. Es una infección viral grave de las vías respiratorias inferiores causada por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) que se caracteriza por ser altamente contagioso. El coronavirus, incluido el COVID-19, que causa el SARS-CoV-2, causa enfermedades zoonóticas y se cree que se originó en los murciélagos. Desde su primera incidencia, el virus se ha extendido por todo el mundo, provocando graves bajas humanas, pérdidas económicas y alterando las cadenas de suministro mundiales (Kumar *et al.*, 2021).

La OMS declaró al COVID-19 como una pandemia el 11 de marzo de 2020 y el virus causante de la enfermedad fue clasificado como SARS-CoV-2 el mismo día por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (CITV) (Jarvis, 2020). Anteriormente, dos grandes epidemias de coronavirus, el síndrome respiratorio agudo severo [SARS-CoV] (Zhong *et al.*, 2003) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio [MERS-CoV] (Assiri *et al.*, 2013), se originaron en animales salvajes y se transmitieron a los seres humanos. En estos síndromes respiratorios se

informó que la principal causa de muerte fue la neumonía atípica grave (Yin y Wunderink, 2018; Song *et al.*, 2019). El SARS-CoV-2 ingresa al cuerpo humano al unirse a su receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA-2) análogo, ubicado en el revestimiento del epitelio de los pulmones y otros órganos a través de su proteína de punta (Wang *et al.*, 2020a). Una vez internalizadas, las hebras de ARN viral se replican ininterrumpidamente utilizando el sistema de polimerasa del huésped e invaden aún más las otras células del huésped causando cambios patológicos graves, incluida la muerte celular. El virus también evade el sistema inmunológico del huésped a través de múltiples mecanismos, incluida la estimulación excesiva del SRA (Kuba *et al.*, 2005). El SARS-CoV-2 parece secuestrar y modular el sistema SRA, no solo iniciando una generación excesiva de Ang II que alimenta la tormenta de citocinas, sino también regulando negativamente el sistema inmunológico del huésped, lo que favorece la propagación del virus. En algunos casos de COVID-19, la manifestación de respuestas inmunitarias disfuncionales incluye desencadenar una tormenta de citocinas que implica un aumento de la secreción de citocinas proinflamatorias en circulación que conduce al síndrome de dificultad respiratoria aguda y finalmente a la muerte (Kumar *et al.*, 2021).

El COVID-19 puede provocar un proceso inflamatorio agudo y estrés oxidante descontrolado, lo que predispone al síndrome respiratorio y, en el peor de los casos, a la muerte. La evidencia reciente sugiere el papel de las mitocondrias y la vitamina D en el desarrollo de COVID-19. Se sabe que la dinámica mitocondrial contribuye al mantenimiento de la homeostasis celular y su desacoplamiento implica situaciones patológicas. La infección SARS-CoV-2 se asocia con una dinámica mitocondrial alterada con el consiguiente estrés oxidante, estado proinflamatorio, producción de citocinas y muerte celular. Además, la deficiencia de vitamina D parece estar asociada con un mayor riesgo de COVID-19. Por el contrario, la vitamina D puede normalizar la dinámica mitocondrial, lo que mejoraría el estrés oxidante, el estado proinflamatorio y la producción de citocinas. Además, la vitamina D reduce la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y, en consecuencia, disminuye la generación de EROS y mejora el pronóstico de la infección por SARS-CoV-2 (de Las Heras *et al.*, 2020).

Las mitocondrias son la principal fuente de EROS en las células. El equilibrio entre la producción y la eliminación de EROS es esencial para el funcionamiento óptimo de las células (Dan Dunn *et al.*, 2015). Las infecciones virales afectan la producción de EROS mitocondriales porque los

virus pueden inducir o inhibir varios procesos mitocondriales de una manera específica para que puedan replicarse (Anand y Tikoo, 2013). En general, los virus aumentan la producción de EROS, lo que activa ciertas vías celulares del hospedador que favorecen la replicación viral. Durante el proceso de interacción con el huésped, las EROS pueden ser producidas por enzimas biotransformadoras como el CYP, la espermina oxidasa y la xantina oxidasa. Sin embargo, parece que tanto el aumento como la disminución del estrés oxidante podrían ser utilizados por los virus como estrategia de supervivencia (Lee *et al.*, 2004). Además, en algunas infecciones virales, la inhibición de la expresión de enzimas antioxidantes primarias como SOD, GPx y catalasa, así como antioxidantes no enzimáticos como la vitamina C, carotenoides, minerales y cofactores, ocurre como consecuencia de la acción de las proteínas reguladoras virales sobre la actividad celular (Broz y Monack, 2011; Reshi *et al.*, 2014; Camini *et al.*, 2017).

Por otra parte, la activación de Nrf2 se considera un mecanismo de defensa antioxidante eficaz utilizado por las células del huésped para contrarrestar el estrés oxidante (Deramaudt *et al.*, 2013). El Nrf2 ha sido identificado como el regulador maestro de cientos de genes involucrados en la repuesta de defensa antioxidante a infecciones virales, bacterianas y causadas por parásitos. Sin embargo, no se sabe mucho sobre el papel de Nrf2 en la infección por ciertos virus, como es el caso de las infecciones virales respiratorias (Schachtele *et al.*, 2012; Deramaudt *et al.*, 2013).

En general, la infección por SARS-CoV-2 se asocia con el estrés oxidante, el estado proinflamatorio, la producción de citocinas y la muerte celular (Delgado-Roche y Mesta, 2020; Nile *et al.*, 2020; Ren *et al.*, 2020). En modelos animales experimentales de SARS, se demostró un aumento en los niveles de EROS y una alteración de la defensa antioxidante durante la infección por SARS-Co-V (van den Brand *et al.*, 2014). En modelos celulares de SARS-CoV la proteína 3Clpro (una proteasa viral), aumentó significativamente la producción de EROS provocando un estado proinflamatorio y apoptótico (Lin *et al.*, 2006).

6.2.6.1.1 Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

El SRAA está formado por dos ejes, un agente antioxidante beneficioso compuesto por la ECA-2 y el receptor angiotensina (1-7), conocido también como, Ang1-7/Mas, y un eje prooxidante deletéreo compuesto por ECA-2 y el receptor de angiotensina II tipo 1 (Ang II/AT1). Este último provoca un aumento considerable del estrés oxidante tanto en el tejido como a nivel plasmático

(Favre *et al.*, 2015). Se sabe que muchas vías de señalización de Ang II están mediadas, al menos en parte, por EROS como $O_2^{\cdot -}$ siendo las mitocondrias la fuente principal subcelular de $O_2^{\cdot -}$ inducida por Ang II. A pesar de que el $O_2^{\cdot -}$ tiene una vida muy corta, puede reaccionar rápidamente con el NO y formar peroxinitrito ($ONOO^-$), un oxidante capaz de inducir la apoptosis o la necrosis celular (Indo *et al.*, 2015). La aldosterona induce tanto la hipertrofia como la fibrosis a nivel miocárdico mediante la promoción del estrés oxidante y la inflamación (Somanna *et al.*, 2015). La activación crónica del SRAA puede alterar la función mitocondrial y, en consecuencia, puede aumentar el estrés oxidante derivado de las mitocondrias.

Por otra parte, se ha establecido una relación inversa entre las concentraciones de vitamina D y el estrés oxidante exacerbado asociado con la activación del SRAA y viceversa (Ferder *et al.*, 2013; Manucha *et al.*, 2015; Giménez *et al.*, 2020; Mocayar *et al.*, 2020). Esta sobre activación suele asociarse con niveles elevados de renina, aumentando la síntesis de Ang II (Li *et al.*, 2004; Santoro *et al.*, 2015) y la expresión de ECA-2 (Xu *et al.*, 2017). En este sentido, se sabe que tanto los receptores de SRAA como los de RVD están presentes a nivel mitocondrial, mediando efectos antagonistas (Ferder *et al.*, 2013; Manucha *et al.*, 2015; Giménez *et al.*, 2020; Mocayar *et al.*, 2020).

La activación de SRAA mitocondrial se asocia con la síntesis de NO y un aumento del estrés oxidante (Abadir *et al.*, 2011). La interacción entre la deficiencia de vitamina D y el SRAA podría explicar la alta incidencia de patologías cardiovasculares en personas con deficiencia de esta vitamina (Sanz *et al.*, 2020). Además, la normalización de los niveles de vitamina D en pacientes con deficiencia de este nutriente provocó un bloqueo del SRAA periférico (Carrara *et al.*, 2016). En este sentido, también se ha demostrado que el calcitriol es un modulador del SRAA hepático, que suele estar regulado al alza durante la resistencia a la insulina (Leung, 2019). También se ha encontrado que la activación del RVD provoca la atenuación de la lesión pulmonar aguda por el bloqueo del SRAA (Kong *et al.*, 2013). La deficiencia de vitamina D a largo plazo puede inducir fibrosis pulmonar por el depósito exacerbado de la matriz extracelular a nivel pulmonar debido a una sobre activación crónica y no controlada del SRAA (Shi *et al.*, 2017). La inhibición del SRAA por la vitamina D también fue capaz de reducir el estrés oxidante vascular, ejerciendo una importante función reguladora sobre la modulación de la presión arterial (Al-Ishaq *et al.*, 2019).

La vitamina D es capaz de suprimir la transcripción de renina mediada por RVD (Li *et al.*, 2002) y el bloqueo de la actividad del AMP cíclico (Yuan *et al.*, 2007) independientemente de los niveles extracelulares de calcio o fósforo (Zhou *et al.*, 2008). La inducción de *Klotho* por la vitamina D también podría ser un mecanismo modulador del SRAA para evitar el estrés oxidante (Mitani *et al.*, 2002; Takenaka *et al.*, 2017). La expresión exaltada de *Klotho* reduce la producción de muchos componentes del SRAA, incluidos AT1, angiotensinógeno, renina y ECA-2, entre otros (Zhou *et al.*, 2015). Por lo tanto, la vitamina D puede mejorar significativamente el síndrome respiratorio causado por la infección por SARS-CoV-2 no solo a través de sus propios efectos antioxidantes, sino también a través de la inhibición del SRAA. Esto se debe a que uno de los principales factores de riesgo y mortalidad por COVID-19 son patologías donde existe un SRAA sobre activado como la hipertensión, la diabetes, el cáncer y la obesidad, entre otros (de Las Heras *et al.*, 2020). Además, en relación con la vitamina D y el SRAA frente a las infecciones virales, se ha demostrado que los podocitos infectados con VIH mostraban tanto una regulación a la baja del RVD así como una sobre activación del SRAA con una mayor expresión de renina y una mayor producción de Ang II. El tratamiento con vitamina D revirtió la sobre activación del SRAA y, en consecuencia, la síntesis de radicales libres (Chandel *et al.*, 2013; de Las Heras *et al.*, 2020).

Aún no hay datos precisos sobre las dosis exactas de vitamina D recomendadas para protegerse contra el COVID-19. Sin embargo, se ha propuesto que el objetivo principal es elevar las concentraciones de vitamina D por encima de 40-60 ng/mL, que sería el rango de protección de la vitamina D frente a las infecciones respiratorias (Grant *et al.*, 2020).

Actualmente, el IOM ha establecido la cantidad diaria recomendada de vitamina D en 600 UI por día para adultos jóvenes y en 800 UI por día para adultos mayores de 70 años (Ross *et al.*, 2011), aunque esta recomendación se emitió en el contexto de la salud ósea. Sobre la base de estudios observacionales relacionados con la salud ósea que demuestran la supresión máxima de la HPT, se desean concentraciones aproximadas de 30 ng/mL de 25(OH)D₃ (Quraishi *et al.*, 2014). Otro estudio demostró que 38 ng/mL eran adecuados para reducir el riesgo de neumonía adquirida (Sabetta *et al.*, 2010). El rango de concentración anterior se podría alcanzar al tomar una dosis de 2000-5000 UI/día de vitamina D₃ (Heaney *et al.*, 2003). El Instituto de Medicina de EE.UU. señaló que para dosis diarias de <10,000 UI/día no se han descrito efectos adversos

para la suplementación con vitamina D; sin embargo, el valor del límite superior recomendado se corrigió a 4000 UI/día basándose en la mortalidad por todas las causas y los resultados de enfermedades crónicas (Ross *et al.*, 2011). Por lo tanto, se recomienda mantener la dosis diaria de vitamina D por debajo de 4000 UI/día, lo que podría ser beneficioso para mejorar la inmunidad para combatir la infección por COVID-19 de manera más efectiva (Razdan *et al.*, 2020).

6.2.7 Complicaciones en el músculo esquelético

La vitamina D regula la absorción de calcio en el intestino y el mantenimiento de las concentraciones séricas de calcio y fosfato (Gil *et al.*, 2018). Se ha demostrado que la vitamina D también participa en el metabolismo celular del músculo esquelético, pero no está clara la base precisa de los mecanismos moleculares activados por la vitamina D en los músculos. La acción de la vitamina D en el músculo esquelético afecta la homeostasis del calcio, que es un factor importante en la interacción entre el citosol y las mitocondrias, que están involucradas en el metabolismo de la energía muscular (Glancy y Balaban, 2012). La vitamina D, a través de la actividad de su metabolito activo, $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, es esencial para el equilibrio normal de calcio y fósforo y el mantenimiento de la salud esquelética (DeLuca, 2004; Haussler *et al.*, 2008). Se ha demostrado que juega un papel importante en la regulación del tono y la contracción del músculo esquelético (Li *et al.*, 2018). Se sabe que la deficiencia de vitamina D altera la cinética de la contracción muscular al reducir la recaptura de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico, lo que conduce a una prolongación de la fase de relajación de la contracción muscular (Rodman y Baker, 1978; Zittermann, 2003). En condiciones fisiológicas, las mitocondrias en las fibras del músculo esquelético captan Ca^{2+} citoplásmico liberado del retículo sarcoplásmico durante las respuestas de relajación y contracción (Rudolf *et al.*, 2004).

Por tanto, dado el efecto de la vitamina D sobre la función mitocondrial, el aspecto del estrés oxidante en el músculo esquelético con respecto a la deficiencia de vitamina D es de gran valor. Un estudio reciente en pacientes con dolor lumbar crónico mostró que la deficiencia de vitamina D aumenta la actividad de las enzimas antioxidantes (dismutasa dependiente de cobre y zinc [Cu/ZnSOD] y GPx) en el músculo paraespinal y conduce a una peroxidación elevada de lípidos y proteínas. Además, estos datos demuestran que la suplementación con vitamina D durante cinco semanas aumenta la concentración sérica de vitamina D en pacientes con dolor

lumbar y disminuye el estrés oxidante en el músculo esquelético (Dzik *et al.*, 2018). En resultados similares, se encontró un aumento de la oxidación de proteínas y estrés nitrosativo, además de la reducción de las actividades de las enzimas antioxidantes (Bhat e Ismail, 2015) así como un aumento de la peroxidación de lípidos en los músculos de ratas con deficiencia de vitamina D (Cielen *et al.*, 2016). Otro estudio reveló que las ratas tratadas con vitamina D presentan un daño tisular reducido y un estrés oxidante atenuado después de un ejercicio exhaustivo (Ke *et al.*, 2016).

El mecanismo exacto que podría explicar la regulación del estrés oxidante a través de la vitamina D aún no se ha dilucidado. Como se mencionó anteriormente, la vitamina D regula la dinámica y función mitocondrial, por lo tanto, podría influir directamente en la generación de EROS mitocondriales. Sin embargo, todavía es un debate si la reducción observada del estrés oxidante en el músculo esquelético es el resultado de una función mitocondrial alterada o posiblemente puede involucrar cualquier otra capacidad de acción de la vitamina D en el cuerpo humano (Dzik y Kaczor, 2019).

7. ESTRATEGIAS NUTRICIONALES Y DE SALUD PÚBLICA PARA MEJORAR EL ESTADO DE LA VITAMINA D

Si se implementan pautas de salud pública efectivas, la deficiencia de vitamina D se puede tratar y prevenir de manera fácil y rentable, ahorrando millones de dólares y vidas. Aunque la exposición excesiva al sol no causa hipervitaminosis D, puede causar otros daños debido al daño del ADN de las células dérmicas. Por lo tanto, se necesitan pautas para una exposición solar segura para cada país (Wimalawansa, 2019).

La vitamina D se encuentra en suplementos (y alimentos fortificados) en dos formas diferentes: D₂ (ergocalciferol) y D₃ (colecalfiferol). Ambas aumentan la concentración de vitamina D en la sangre (National Institutes of Health, 2020).

Muy pocos alimentos contienen esta vitamina en forma natural. Respecto a Estados Unidos, los alimentos fortificados con vitamina D aportan la mayor parte de esta vitamina a las dietas de su población, algunos ejemplos de alimentos y productos industrializados se presentan a continuación (National Institutes of Health, 2020):

- Los pescados grasos como el salmón, el atún y la caballa se encuentran entre las mejores fuentes de vitamina D.
- El hígado vacuno, el queso y la yema de huevo contienen cantidades menores.
- Los hongos aportan cierta cantidad de vitamina D. En algunos hongos el contenido de vitamina D aumenta al exponerlos a la luz ultravioleta.
- Casi todo el suministro de leche de los Estados Unidos está fortificado con 400 UI de vitamina D por litro, así como muchas de las alternativas de origen vegetal, como las bebidas de soja, almendras y avena. Sin embargo, los alimentos elaborados con leche, como el queso y el helado, generalmente no están fortificados.
- Además, ciertos cereales para el desayuno y algunas marcas de jugo de naranja, yogures, margarinas y bebidas a base de soja contienen vitamina D agregada.

Al igual que la mayoría de los suplementos dietéticos, la vitamina D puede interactuar o interferir con otros medicamentos o suplementos que se toman. Por ejemplo (National Institutes of Health, 2020):

- La prednisona y otros medicamentos corticoesteroides para reducir la inflamación afectan la forma en que el organismo maneja la vitamina D. Con el tiempo, esto causa una menor absorción de calcio y pérdida ósea.
- El orlistat, un medicamento para adelgazar, y la colestiramina, un medicamento para reducir el colesterol, pueden reducir la absorción de la vitamina D y otras vitaminas liposolubles (A, E y K).
- El fenobarbital y la fenitoína, que se utiliza para prevenir y controlar crisis epilépticas, aumentan la descomposición de la vitamina D y reducen la absorción del calcio.

Por último, es necesario considerar que las personas con una exposición óptima a la luz solar no necesitan consumir suplementos dietéticos. Debido a que las dietas estándar generalmente no contienen suficiente vitamina D, la exposición segura a la luz solar o el consumo de alimentos suplementados artificialmente con vitamina D son necesarios para evitar complicaciones relacionadas con la deficiencia de vitamina D (Dusso *et al.*, 2005; Razzaque, 2011; Razzaque, 2018b; Uwitonze *et al.*, 2018a).

8. CONCLUSIONES

La deficiencia de vitamina D y el estrés oxidante están asociados con varias enfermedades, entre las más importantes están el cáncer y la diabetes. De esta manera, una ingesta adecuada de vitamina D a través de los alimentos y la exposición al sol, disminuye el estrés oxidante, mejorando de esta forma las funciones endocrinas y mitocondriales, por ejemplo, las alteraciones metabólicas, la autoinmunidad y el deterioro de la reparación del ADN. De igual forma, el balance fisiológico de la vitamina D reduciría el riesgo de desarrollar las patologías que aparecen durante el envejecimiento, logrando así un envejecimiento saludable. Por lo tanto, se cumplen los objetivos generales planteados al inicio del trabajo monográfico de actualización.

9. BIBLIOGRAFÍA

Abadir, P.M., Foster, D.B., Crow, M., Cooke, C.A., Rucker, J.J., Jain, A., Smith, B.J., Burks, T.N., Cohn, R.D., Fedarko, N.S., Carey, R.M., O'Rourke, B., Walston, J.D., 2011. Identification and characterization of a functional mitochondrial angiotensin system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(36), 14849–14854

Aguilar, O.A., Castillo, C., Díaz, R., Nieto., A., Méndez, D., 2018. Antioxidantes e inhibición de radicales libres: lipoperoxidación y carbonilación. *Mexican Journal of Biotechnology*, 3(1), 60-72.

Al-Azzawi, M.A., Ghoneim, A.H., Elmadbouh, I., 2017. Evaluation of Vitamin D, Vitamin D Binding Protein Gene Polymorphism with Oxidant Antioxidant Profiles in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Medical Biochemistry*, 36(4), 331–340.

Al-Daghri, N.M., Alkharfy, K.M., Khan, N., Alfawaz, H.A., Al-Ajlan, A.S., Yakout, S.M., Alokail, M.S., 2014. Vitamin D supplementation and serum levels of magnesium and selenium in type 2 diabetes mellitus patients: gender dimorphic changes. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research. Internationale Zeitschrift fur Vitamin- und Ernährungsforschung. Journal International de Vitaminologie et de Nutrition*, 84(1-2), 27–34.

Al-Ishaq, R.K., Kubatka, P., Brozmanova, M., Gazdikova, K., Caprnda, M., Büsselberg, D., 2019. Health implication of vitamin D on the cardiovascular and the renal system. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 1–15.

- Alpert, P.T. y Shaikh, U., 2007. The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine systems. *Biological Research for Nursing*, 9(2), 117–129.
- Anand, S.K. y Tikoo, S.K., 2013. Viruses as modulators of mitochondrial functions. *Advances in Virology*, 2013, 738794.
- Anast C.S., 1967. Magnesium studies in relation to vitamin D-resistant rickets. *Pediatrics*, 40(3), 425–435.
- Aranow C., 2011. Vitamin D and the immune system. *Journal of Investigative Medicine: The Official Publication of the American Federation for Clinical Research*, 59(6), 881–886.
- Arslanbaeva, L.R. y Santoro, M.M., 2020. Adaptive redox homeostasis in cutaneous melanoma. *Redox Biology*, 37, 101753.
- Aslankoc, R., Savran, M., Ozmen, O., Asci, S., 2018. Hippocampus and cerebellum damage in sepsis induced by lipopolysaccharide in aged rats-Pregabalin can prevent damage. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 108, 1384–1392.
- Assiri, A., McGeer, A., Perl, T.M., Price, C.S., Al Rabeeah, A.A., Cummings, D.A., Alabdullatif, Z.N., Assad, M., Almulhim, A., Makhdoom, H., Madani, H., Alhakeem, R., Al-Tawfiq, J.A., Cotten, M., Watson, S.J., Kellam, P., Zumla, A.I., Memish, Z.A., KSA MERS-CoV Investigation Team, 2013. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *The New England Journal of Medicine*, 369(5), 407–416.
- Autier, P. y Doré, J.F., 2020. Ultraviolet radiation and cutaneous melanoma: a historical perspective. *Melanoma Research*, 30(2), 113–125.
- Banks, W.A., Gray, A.M., Erickson, M.A., Salameh, T.S., Damodarasamy, M., Sheibani, N., Meabon, J.S., Wing, E.E., Morofuji, Y., Cook, D.G., Reed, M.J., 2015. Lipopolysaccharide-induced blood-brain barrier disruption: roles of cyclooxygenase, oxidative stress, neuroinflammation, and elements of the neurovascular unit. *Journal of Neuroinflammation*, 12, 223.
- Beilfuss, J., Berg, V., Sneve, M., Jorde, R., Kamycheva, E., 2012. Effects of a 1-year supplementation with cholecalciferol on interleucina-6, tumor necrosis factor-alpha and insulin resistance in overweight and obese subjects. *Cytokine*, 60(3), 870–874.

- Bergman, P., Lindh, A.U., Björkhem-Bergman, L., Lindh, J.D., 2013. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS one*, 8(6), e65835.
- Berk, M., Williams, L.J., Jacka, F.N., O'Neil, A., Pasco, J.A., Moylan, S., Allen, N.B., Stuart, A.L., Hayley, A.C., Byrne, M.L., Maes, M., 2013. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Medicine*, 11, 200.
- Berridge, M.J., 2017. Vitamin D deficiency accelerates ageing and age-related diseases: a novel hypothesis. *The Journal of Physiology*, 595(22), 6825–6836.
- Bhat, M. e Ismail, A., 2015. Vitamin D treatment protects against and reverses oxidative stress induced muscle proteolysis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 152, 171–179.
- Bikle, D.D., Gee, E., Halloran, B., Kowalski, M.A., Ryzen, E., Haddad, J.G., 1986. Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 63(4), 954–959.
- Biswas, S., Hwang, J.W., Kirkham, P.A., Rahman, I., 2013. Pharmacological and dietary antioxidant therapies for chronic obstructive pulmonary disease. *Current Medicinal Chemistry*, 20(12), 1496–1530.
- Blair, D., Byham-Gray, L., Lewis, E., McCaffrey, S., 2008. Prevalence of vitamin D [25(OH)D] deficiency and effects of supplementation with ergocalciferol (vitamin D2) in stage 5 chronic kidney disease patients. *Journal of Renal Nutrition*, 18(4), 375–382.
- Bosch, A., Levin, E., van Houten, M.A., Hasrat, R., Kalkman, G., Biesbroek, G., de Steenhuisen Piters, W., de Groot, P., Pernet, P., Keijser, B., Sanders, E., Bogaert, D., 2016. Development of Upper Respiratory Tract Microbiota in Infancy is Affected by Mode of Delivery. *EBioMedicine*, 9, 336–345.
- Bosworth, C. y de Boer, I.H., 2013. Impaired vitamin D metabolism in CKD. *Seminars in Nephrology*, 33(2), 158–168.
- Bowerman, B., 2005. Cell biology. Oxidative stress and cancer: a beta-catenin convergence. *Science*, 308 (5725), 1119–1120.

- Brenner, H., Jansen, L., Saum, K.U., Holleczeck, B., Schöttker, B., 2017. Vitamin D Supplementation Trials Aimed at Reducing Mortality Have Much Higher Power When Focusing on People with Low Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations. *The Journal of Nutrition*, 147(7), 1325–1333.
- Brown, A.J. y Coyne, D.W., 2012. Bioavailable vitamin D in chronic kidney disease. *Kidney International*, 82(1), 5–7.
- Broz, P. y Monack, D.M., 2011. Molecular mechanisms of inflammasome activation during microbial infections. *Immunological Reviews*, 243(1), 174–190.
- Buendía, P., Carracedo, J., Soriano, S., Madueño, J.A., Ortiz, A., Martín-Malo, A., Aljama, P., Ramírez, R., 2015. Klotho Prevents NFκB Translocation and Protects Endothelial Cell From Senescence Induced by Uremia. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 70(10), 1198–1209.
- Butler, A.E., Dargham, S.R., Latif, A., Mokhtar, H.R., Robay, A., Chidiac, O.M., Jayyousi, A., Suwaidi, J.A., Crystal, R.G., Khalil, C.A., Atkin, S.L., 2020. Association of vitamin D₃ and its metabolites in patients with and without type 2 diabetes and their relationship to diabetes complications. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 11, 1-10.
- Buttini, M. y Boddeke, H., 1995. Peripheral lipopolysaccharide stimulation induces interleukin-1 beta messenger RNA in rat brain microglial cells. *Neuroscience*, 65(2), 523–530.
- Calton, E.K., Keane, K.N., Soares, M.J., Rowlands, J., Newsholme, P., 2016. Prevailing vitamin D status influences mitochondrial and glycolytic bioenergetics in peripheral blood mononuclear cells obtained from adults. *Redox Biology*, 10, 243–250.
- Camini, F.C., da Silva Caetano, C.C., Almeida, L.T., de Brito Magalhães, C.L., 2017. Implications of oxidative stress on viral pathogenesis. *Archives of Virology*, 162(4), 907–917.
- Cardwell, G., Bornman, J.F., James, A.P., Black, L.J., 2018. A Review of Mushrooms as a Potential Source of Dietary Vitamin D. *Nutrients*, 10(10), 1498.
- Carrara, D., Bruno, R.M., Bacca, A., Taddei, S., Duranti, E., Ghiadoni, L., Bernini, G., 2016. Cholecalciferol treatment downregulates renin-angiotensin system and improves endothelial

function in essential hypertensive patients with hypovitaminosis D. *Journal of Hypertension*, 34(11), 2199–2205.

Carvajal, C., 2019. Especies reactivas del oxígeno: formación, función y estrés oxidativo. *Medicina Legal de Costa Rica*, 36(1), 91-100.

Cashman, K.D., Dowling, K.G., Škrabáková, Z., Gonzalez-Gross, M., Valtueña, J., De Henauw, S., Moreno, L., Damsgaard, C.T., Michaelsen, K.F., Mølgaard, C., Jorde, R., Grimnes, G., Moschonis, G., Mavrogianni, C., Manios, Y., Thamm, M., Mensink, G.B., Rabenberg, M., Busch, M.A., Cox, L., Kiely, M., 2016. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 103(4), 1033–1044.

Caspi, R., Altman, T., Dreher, K., Fulcher, C.A., Subhraveti, P., Keseler, I.M., Kothari, A., Krummenacker, M., Latendresse, M., Mueller, L.A., Ong, Q., Paley, S., Pujar, A., Shearer, A.G., Travers, M., Weerasinghe, D., Zhang, P., Karp, P.D., 2012. The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes and the BioCyc collection of pathway/genome databases. *Nucleic Acids Research*, 40(Database issue), D742–D753.

Cevenini, E., Caruso, C., Candore, G., Capri, M., Nuzzo, D., Duro, G., Rizzo, C., Colonna-Romano, G., Lio, D., Di Carlo, D., Palmas, M.G., Scurti, M., Pini, E., Franceschi, C., Vasto, S., 2010. Age-related inflammation: the contribution of different organs, tissues and systems. How to face it for therapeutic approaches. *Current Pharmaceutical Design*, 16(6), 609–618.

Champe, P.C., Harvey, R.A., Ferrier, D.R., 2004. *Lippincott's Illustrated Review Biochemistry*. 3rd ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins Publishers.

Chandel, N., Sharma, B., Husain, M., Salhan, D., Singh, T., Rai, P., Mathieson, P.W., Saleem, M.A., Malhotra, A., Singhal, P.C., 2013. HIV compromises integrity of the podocyte actin cytoskeleton through downregulation of the vitamin D receptor. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, 304(11), F1347–F1357.

Chapple, S.J., Siow, R.C., Mann, G.E., 2012. Crosstalk between Nrf2 and the proteasome: therapeutic potential of Nrf2 inducers in vascular disease and aging. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 44(8), 1315–1320.

- Cielen, N., Heulens, N., Maes, K., Carmeliet, G., Mathieu, C., Janssens, W., Gayan-Ramirez, G., 2016. Vitamin D deficiency impairs skeletal muscle function in a smoking mouse model. *The Journal of Endocrinology*, 229(2), 97–108.
- Cohen, M.C., Offiah, A., Sprigg, A., Al-Adnani, M., 2013. Vitamin D deficiency and sudden unexpected death in infancy and childhood: a cohort study. *Pediatric and Developmental Pathology*, 16(4), 292–300.
- Cominacini, L., Mozzini, C., Garbin, U., Pasini, A., Stranieri, C., Solani, E., Vallerio, P., Tinelli, I.A., Fratta Pasini, A., 2015. Endoplasmic reticulum stress and Nrf2 signaling in cardiovascular diseases. *Free Radical Biology & Medicine*, 88(Pt B), 233–242.
- Consiglio, M., Viano, M., Casarin, S., Castagnoli, C., Pescarmona, G., Silvagno, F., 2015. Mitochondrial and lipogenic effects of vitamin D on differentiating and proliferating human keratinocytes. *Experimental Dermatology*, 24(10), 748–753.
- Constantinescu, A.A., Abbas, M., Kassem, M., Gleizes, C., Kreutter, G., Schini-Kerth, V., Mitrea, I.L., Toti, F., Kessler, L., 2016. Differential influence of tacrolimus and sirolimus on mitochondrial-dependent signaling for apoptosis in pancreatic cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 418(1-2), 91–102.
- Cristancho, A.G. y Lazar, M.A., 2011. Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation. *Nature Reviews, Molecular Cell Biology*, 12(11), 722–734.
- Da Luz Dias, R., Basso, B., Donadio, M., Pujol, F.V., Bartrons, R., Haute, G.V., Gassen, R.B., Bregolin, H.D., Krause, G., Viau, C., Saffi, J., Nunes, F.B., Rosa, J.L., De Oliveira, J.R., 2018. Leucine reduces the proliferation of MC3T3-E1 cells through DNA damage and cell senescence. *Toxicology in vitro*, 48, 1–10.
- Dai, Q., Zhu, X., Manson, J.E., Song, Y., Li, X., Franke, A.A., Costello, R.B., Rosanoff, A., Nian, H., Fan, L., Murff, H., Ness, R.M., Seidner, D.L., Yu, C., Shrubsole, M.J., 2018. Magnesium status and supplementation influence vitamin D status and metabolism: results from a randomized trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 108(6), 1249–1258.
- Dan Dunn, J., Alvarez, L.A., Zhang, X., Soldati, T., 2015. Reactive oxygen species and mitochondria: A nexus of cellular homeostasis. *Redox Biology*, 6, 472–485.

- Davis, C.D. y Dwyer, J.T., 2007. The "sunshine vitamin": benefits beyond bone? *Journal of the National Cancer Institute*, 99(21), 1563–1565.
- Dawodu, A. y Tsang, R.C., 2012. Maternal vitamin D status: effect on milk vitamin D content and vitamin D status of breastfeeding infants. *Advances in Nutrition*, 3(3), 353–361.
- De Las Heras, N., Martín Giménez, V.M., Ferder, L., Manucha, W., Lahera, V., 2020. Implications of Oxidative Stress and Potential Role of Mitochondrial Dysfunction in COVID-19: Therapeutic Effects of Vitamin D. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 9(9), 897.
- Deeb, K.K., Trump, D.L., Johnson, C.S., 2007. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nature Reviews. Cancer*, 7(9), 684–700.
- Del Rio, D., Stewart, A.J., Pellegrini N., 2005. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases:NMCD*, 15(4), 316-328.
- Delgado-Roche, L. y Mesta, F., 2020. Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. *Archives of Medical Research*, 51(5), 384–387.
- DeLuca H.F., 2004. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80(6 Suppl), 1689S–1696S.
- Delvin, E.E., Glorieux, F.H., Salle, B.L., David, L., Varenne, J.P., 1982. Control of vitamin D metabolism in preterm infants: feto-maternal relationships. *Archives of Disease in Childhood*, 57(10), 754–757.
- Demer, L.L. y Tintut, Y., 2008. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. *Circulation*, 117(22), 2938–2948.
- Denat, L., Kadekaro, A.L., Marrot, L., Leachman, S.A., Abdel-Malek, Z.A., 2014. Melanocytes as instigators and victims of oxidative stress. *The Journal of Investigative Dermatology*, 134(6), 1512–1518.

Deng, X., Song, Y., Manson, J.E., Signorello, L.B., Zhang, S.M., Shrubsole, M.J., Ness, R.M., Seidner, D.L., Dai, Q., 2013. Magnesium, vitamin D status and mortality: results from US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001 to 2006 and NHANES III. *BMC Medicine*, 11, 187.

Deramaudt, T.B., Dill, C., Bonay, M., 2013. Regulation of oxidative stress by Nrf2 in the pathophysiology of infectious diseases. *Medecine et Maladies Infectieuses*, 43(3), 100–107.

DiNicolantonio, J.J. y O' Keefe, J.H., 2021. Magnesium and Vitamin D Deficiency as a Potential Cause of Immune Dysfunction, Cytokine Storm and Disseminated Intravascular Coagulation in covid-19 patients. *Missouri Medicine*, 118(1), 68–73.

Dusso, A.S., Brown, A.J., Slatopolsky, E., 2005. Vitamin D. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, 289(1), F8–F28.

Dzik, K., Skrobot, W., Flis, D.J., Karnia, M., Libionka, W., Kloc, W., Kaczor, J.J., 2018. Vitamin D supplementation attenuates oxidative stress in paraspinal skeletal muscles in patients with low back pain. *European Journal of Applied Physiology*, 118(1), 143–151.

Dzik, K.P. y Kaczor, J.J., 2019. Mechanisms of vitamin D on skeletal muscle function: oxidative stress, energy metabolism and anabolic state. *European Journal of Applied Physiology*, 119(4), 825–839.

Ervin, R.B., Wang, C.Y., Wright, J.D., Kennedy-Stephenson, J., 2004. Dietary intake of selected minerals for the United States population: 1999-2000. *Advance Data*, (341), 1–5.

Fagundes, G.E., Macan, T.P., Rohr, P., Damiani, A.P., Da Rocha, F.R., Pereira, M., Longaretti, L.M., Vilela, T.C., Ceretta, L.B., Mendes, C., Silveira, P., Teixeira, J., de Andrade, V.M., 2019. Vitamin D₃ as adjuvant in the treatment of type 2 diabetes mellitus: modulation of genomic and biochemical instability. *Mutagenesis*, 34(2), 135–145.

Fanari, Z., Hammami, S., Hammami, M.B., Hammami, S., Abdellatif, A., 2015. Vitamin D deficiency plays an important role in cardiac disease and affects patient outcome: Still a myth or a fact that needs exploration? *Journal of the Saudi Heart Association*, 27(4), 264–271.

- Favre, G.A., Esnault, V.L., Van Obberghen, E., 2015. Modulation of glucose metabolism by the renin-angiotensin-aldosterone system. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 308(6), E435–E449.
- Ferder, M., Inserra, F., Manucha, W., Ferder, L., 2013. The world pandemic of vitamin D deficiency could possibly be explained by cellular inflammatory response activity induced by the renin-angiotensin system. *American journal of physiology. Cell Physiology*, 304(11), C1027–C1039.
- Fernández, J., Pérez, J.A., Fernández, J.A., 1997. Thiobarbituric acid test for monitoring lipid oxidation in meat. *Food Chemistry*, 59, 345-353.
- Fernández-Sánchez, A., Madrigal-Santillán, E., Bautista, M., Esquivel-Soto, J., Morales-González, A., Esquivel-Chirino, C., Durante-Montiel, I., Sánchez-Rivera, G., Valadez-Vega, C., Morales-González, J.A., 2011. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 12(5), 3117-3132.
- Foley, R.N., Parfrey, P.S., Sarnak, M.J., 1998. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 32(5 Suppl 3), S112–S119.
- Forman, J.P., Giovannucci, E., Holmes, M.D., Bischoff-Ferrari, H.A., Tworoger, S.S., Willett, W.C., Curhan, G.C., 2007. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 49(5), 1063–1069.
- Franceschi, C., Bonafè, M., Valensin, S., Olivieri, F., De Luca, M., Ottaviani, E., De Benedictis, G., 2000. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Annals of The New York Academy of Sciences*, 908, 244–254.
- Fulop, T., Larbi, A., Dupuis, G., Le Page, A., Frost, E.H., Cohen, A.A., Witkowski, J.M., Franceschi, C., 2018. Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes? *Frontiers in Immunology*, 8, 1960.
- Fuss, M., Bergmann, P., Bergans, A., Bagon, J., Cogan, E., Pepersack, T., Van Gossum, M., Corvilain, J., 1989. Correction of low circulating levels of 1,25-dihydroxyvitamin D by 25-hydroxyvitamin D during reversal of hypomagnesaemia. *Clinical Endocrinology*, 31(1), 31–38.

García, I., Kinoshita, P.F., de Oliveira Braga, I., Parreira, G.M., Mignaco, J.A., Scavone, C., Barbosa, L.A., de Lima Santos, H., 2018. Ouabain attenuates the oxidative stress induced by lipopolysaccharides in the cerebellum of rats. *Journal of Cellular Biochemistry*, 119(2), 2156–2167.

Gertner, J.M., Glassman, M.S., Coustan, D.R., Goodman, D.B., 1980. Fetomaternal vitamin D relationships at term. *The Journal of Pediatrics*, 97(4), 637–640.

Gil, Á., Plaza-Díaz, J., Mesa, M.D., 2018. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 72(2), 87–95.

Giménez, V., Sanz, R.L., Marón, F., Ferder, L., Manucha, W., 2020. Vitamin D-RAAS Connection: An Integrative Standpoint into Cardiovascular and Neuroinflammatory Disorders. *Current Protein & Peptide Science*, 21(10), 948–954.

Ginde, A.A., Sullivan, A.F., Mansbach, J.M., Camargo, C.A., Jr., 2010. Vitamin D insufficiency in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in the United States. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 202(5), 436.e1–436.e4368.

Glancy, B. y Balaban, R.S., 2012. Role of mitochondrial Ca²⁺ in the regulation of cellular energetics. *Biochemistry*, 51(14), 2959–2973.

Gordon B., J., Young, Kelly A., Wise, J.A., Johnson, E., Poe, B., Kruse, D.H., Korol, O., Johnson, J.E., Womble, M., Desaix, P., 2013. The Parathyroid Glands. *Anatomy and Physiology*. OpenStax. [En línea] (Actualizado al 11 de septiembre de 2020). Disponible en: <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/17-5-the-parathyroid-glands> [Último acceso el 3 de julio de 2021].

Grafka A., Łopucki M., Kuna J., Kuna A., Pęksa B., 2019. The role of vitamin D in the body. *Journal of Laboratory Diagnostics*, 55(1), 55–60.

Grant, W.B., 2015. Vitamin D Deficiency May Explain Comorbidity as an Independent Risk Factor for Death Associated with Cancer in Taiwan. *Asia Pacific Journal of Public Health*, 27(5), 572–573.

Grant., W.B., Lahore, H., McDonnell, S.L., Baggerly, C.A., French, C.B., Aliano, J.L., Bhattoa, H.P., 2020. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*, 12(4), 988.

Halliwel, B., 2000. Why and how should we measure oxidative DNA damage in nutritional studies? How far have we come? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72(5), 1082–1087.

Hao, M. y Lin, L., 2017. Fasting plasma glucose and body mass index during the first trimester of pregnancy as predictors of gestational diabetes mellitus in a Chinese population. *Endocrine Journal*, 64(5), 561–569.

Hassen, S., Getachew, M., Eneyew, B., Keleb, A., Ademas, A., Berihun, G., Berhanu, L., Yenuss, M., Natnael, T., Kebede, A.B., Sisay, T., 2020. Determinants of acute respiratory infection (ARI) among under-five children in rural areas of Legambo District, South Wollo Zone, Ethiopia: A matched case-control study. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 96, 688–695.

Haussler, M.R., Haussler, C.A., Bartik, L., Whitfield, G.K., Hsieh, J.C., Slater, S., Jurutka, P.W., 2008. Vitamin D receptor: molecular signaling and actions of nutritional ligands in disease prevention. *Nutrition Reviews*, 66(10 Suppl 2), S98–S112.

He, L., Liu, T., Shi, Y., Tian, F., Hu, H., Deb, D.K., Chen, Y., Bissonnette, M., Li, Y.C., 2018. Gut Epithelial Vitamin D Receptor Regulates Microbiota-Dependent Mucosal Inflammation by Suppressing Intestinal Epithelial Cell Apoptosis. *Endocrinology*, 159(2), 967–979.

He, L., Zhou, M., Li, Y.C., 2019. Vitamin D/Vitamin D Receptor Signaling Is Required for Normal Development and Function of Group 3 Innate Lymphoid Cells in the Gut. *iScience*, 17, 119–131.

Heaney, R.P., 2014. Toward a physiological referent for the vitamin D requirement. *Journal of Endocrinological Investigation*, 37(11), 1127-1130.

Heaney, R.P., Davies, K.M., Chen, T.C., Holick, M.F., Barger-Lux, M.J., 2003. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 77(1), 204–210.

- Heidari, H., Amani, R., Feizi, A., Askari, G., Kohan, S., Tavasoli, P., 2019. Vitamin D Supplementation for Premenstrual Syndrome-Related inflammation and antioxidant markers in students with vitamin D deficient: a randomized clinical trial. *Scientific Reports*, 9(1), 14939.
- Hensley, K., Robinson, K.A., Gabbita, S.P., Salsman, S., Floyd, R.A., 2000. Reactive oxygen species, cell signaling, and cell injury. *Free Radical Biology & Medicine*, 28(10), 1456–1462.
- Hewison M. y Adams J.S., 2011. Extrarenal 1 α -hydroxylase. In: Feldman D., Pike J.W., Adams J.S., editors. *Vitamin D*. Academic Press, 777–806.
- Holick M.F., 2008. Deficiency of sunlight and vitamin D. *BMJ (Clinical research ed.)*, 336(7657), 1318–1319.
- Holick, M.F., 2007. Vitamin D deficiency. *The New England Journal of Medicine*, 357(3), 266–281.
- Holick, M.F., Binkley, N.C., Bischoff-Ferrari, H.A., Gordon, C.M., Hanley, D.A., Heaney, R.P., Murad, M.H., Weaver, C.M., Endocrine Society, 2011. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(7), 1911–1930.
- Ighodaro, O.M. y Akinloye, O.A., 2018. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine*, 54(4), 287-293.
- Indo, H. P., Yen, H. C., Nakanishi, I., Matsumoto, K., Tamura, M., Nagano, Y., Matsui, H., Gusev, O., Cornette, R., Okuda, T., Minamiyama, Y., Ichikawa, H., Suenaga, S., Oki, M., Sato, T., Ozawa, T., Clair, D. K., Majima, H. J., 2015. A mitochondrial superoxide theory for oxidative stress diseases and aging. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 56(1), 1–7.
- Insani, E.M., Eyherabide, A., Grigioni, G., Sancho, A.M., Pensel, N.A., Descalzo, A.M., 2008. Oxidative stability and its relationship with natural antioxidants during refrigerated display of beef produced in Argentina. *Meat Science*, 79, 444-452.
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.

IOM, Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. [En línea] (Actualizado al 14 de octubre de 2018). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/> [Último acceso el 16 de enero de 2021].

Jacob, A.I., Sallman, A., Santiz, Z., Hollis, B.W., 1984. Defective photoproduction of cholecalciferol in normal and uremic humans. *The Journal of Nutrition*, 114(7), 1313–1319.

Jallali, N., Ridha, H., Thrasivoulou, C., Underwood, C., Butler, P.E., Cowen, T., 2005. Vulnerability to ROS-induced cell death in ageing articular cartilage: the role of antioxidant enzyme activity. *Osteoarthritis and Cartilage*, 13(7), 614–622.

Janero, D.R., 1990. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radical Biology and Medicine*, 9(6), 515-540.

Jarvis, L.M. (30 de enero de 2020). Drug firms mobilize to combat novel coronavirus outbreak: Development of diagnostics, vaccines, and treatments is underway. *Chemical & Engineering News*. Recuperado de: <https://cen.acs.org/biological-chemistry/infectious-disease/Drug-firms-mobilize-combat-coronavirus/98/i5>

Jeeva, J.S., Sunitha, J., Ananthalakshmi, R., Rajkumari, S., Ramesh, M., Krishnan, R., 2015. Enzymatic antioxidants and its role in oral diseases. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 7(Suppl 2), S331–S333.

Jolliffe, D.A., 2016. Genetic determinants of vitamin D status and susceptibility to acute respiratory infection. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 6, 17-286.

Karihtala, P., Soini, Y., Vaskivuo, L., Bloigu, R., Puistola, U., 2009. DNA adduct 8-hydroxydeoxyguanosine, a novel putative marker of prognostic significance in ovarian carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of The International Gynecological Cancer Society*, 19(6), 1047–1051.

Katalinic, V., Modun, D., Music, I., Boban, M., 2005. Gender differences in antioxidant capacity of rat tissues determined by 2,2'-azinobis (3-ethylbenzothiazoline 6-sulfonate; ABTS) and ferric reducing antioxidant power (FRAP) assays. *Comparative Biochemistry and Physiology. Toxicology & Pharmacology: CBP*, 140(1), 47–52.

Ke, C.Y., Yang, F.L., Wu, W.T., Chung, C.H., Lee, R.P., Yang, W.T., Subeq, Y.M., Liao, K.W., 2016. Vitamin D3 Reduces Tissue Damage and Oxidative Stress Caused by Exhaustive Exercise. *International Journal of Medical Sciences*, 13(2), 147–153.

Keeney, J., Förster, S., Sultana, R., Brewer, L.D., Latimer, C.S., Cai, J., Klein, J.B., Porter, N.M., Butterfield, D.A., 2013. Dietary vitamin D deficiency in rats from middle to old age leads to elevated tyrosine nitration and proteomics changes in levels of key proteins in brain: implications for low vitamin D-dependent age-related cognitive decline. *Free Radical Biology & Medicine*, 65, 324–334.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group, 2009. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplement*, (113), S1–S130.

Kim, H.A., Perrelli, A., Ragni, A., Retta, F., De Silva, T.M., Sobey, C.G., Retta, S.F., 2020. Vitamin D Deficiency and the Risk of Cerebrovascular Disease. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 9(4), 327.

Koenig, K.G., Lindberg, J.S., Zerwekh, J.E., Padalino, P.K., Cushner, H.M., Copley, J.B., 1992. Free and total 1,25-dihydroxyvitamin D levels in subjects with renal disease. *Kidney International*, 41(1), 161–165.

Kong, J., Zhu, X., Shi, Y., Liu, T., Chen, Y., Bhan, I., Zhao, Q., Thadhani, R., Li, Y. C., 2013. VDR attenuates acute lung injury by blocking Ang-2-Tie-2 pathway and renin-angiotensin system. *Molecular Endocrinology*, 27(12), 2116–2125.

Kuba, K., Imai, Y., Rao, S., Gao, H., Guo, F., Guan, B., Huan, Y., Yang, P., Zhang, Y., Deng, W., Bao, L., Zhang, B., Liu, G., Wang, Z., Chappell, M., Liu, Y., Zheng, D., Leibbrandt, A., Wada, T., Slutsky, A.S., ... Penninger, J.M., 2005. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature Medicine*, 11(8), 875–879.

Kumar, B.P. y Shivakumar, K., 1997. Depressed antioxidant defense in rat heart in experimental magnesium deficiency. Implications for the pathogenesis of myocardial lesions. *Biological Trace Element Research*, 60(1-2), 139–144.

- Kumar, R., Rathi, H., Haq, A., Wimalawansa, S.J., Sharma, A., 2021. Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19. *Virus Research*, 292, 198235.
- Kunieda, T., Minamino, T., Nishi, J., Tateno, K., Oyama, T., Katsuno, T., Miyauchi, H., Orimo, M., Okada, S., Takamura, M., Nagai, T., Kaneko, S., Komuro, I., 2006. Angiotensin II induces premature senescence of vascular smooth muscle cells and accelerates the development of atherosclerosis via a p21-dependent pathway. *Circulation*, 114(9), 953–960.
- Laaksi I., 2012. Vitamin D and respiratory infection in adults. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 71(1), 90–97.
- Lee, Y.I., Hwang, J.M., Im, J.H., Lee, Y.I., Kim, N.S., Kim, D.G., Yu, D.Y., Moon, H.B., Park, S.K., 2004. Human hepatitis B virus-X protein alters mitochondrial function and physiology in human liver cells. *The Journal of Biological Chemistry*, 279(15), 15460–15471.
- Leung P.S., 2019. The Modulatory Action of Vitamin D on the Renin-Angiotensin System and the Determination of Hepatic Insulin Resistance. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(13), 2479.
- Levin, A. y Li, Y.C., 2005. Vitamin D and its analogues: do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease? *Kidney International*, 68(5), 1973–1981.
- Leyssens, C., Verlinden, L., De Hertogh, G., Kato, S., Gysemans, C., Mathieu, C., Carmeliet, G., Verstuyf, A., 2017. Impact on Experimental Colitis of Vitamin D Receptor Deletion in Intestinal Epithelial or Myeloid Cells. *Endocrinology*, 158(7), 2354–2366.
- Li, J., Mihalciou, M., Li, L., Zakikhani, M., Camirand, A., Kremer, R., 2018. Vitamin D prevents lipid accumulation in murine muscle through regulation of PPAR γ and perilipin-2 expression. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 177, 116–124.
- Li, Y.C., Kong, J., Wei, M., Chen, Z.F., Liu, S.Q., Cao, L.P., 2002. 1,25-Dihydroxyvitamin D (3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *The Journal of Clinical Investigation*, 110(2), 229–238.
- Li, Y.C., Qiao, G., Uskokovic, M., Xiang, W., Zheng, W., Kong, J., 2004. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 89-90(1-5), 387–392.

- Lin, C.W., Lin, K.H., Hsieh, T.H., Shiu, S.Y., Li, J.Y., 2006. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 3C-like protease-induced apoptosis. *FEMS immunology and medical microbiology*, 46(3), 375–380.
- Lin, M.T. y Beal, M.F., 2006. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*, 443, 787–795.
- Liu, F., Wu, S., Ren, H., Gu, J., 2011. Klotho suppresses RIG-I-mediated senescence-associated inflammation. *Nature Cell Biology*, 13(3), 254–262.
- Liu, Y., Hyde, A.S., Simpson, M.A., Barycki, J.J., 2014. Emerging regulatory paradigms in glutathione metabolism. *Advances in Cancer Research*, 122, 69–101.
- Livingston, S., Mallick, S., Lucas, D.A., Sabir, M.S., Sabir, Z.L., Purdin, H., Nidamanuri, S., Haussler, C.A., Haussler, M.R., Jurutka, P.W., 2020. Pomegranate derivative urolithin A enhances vitamin D receptor signaling to amplify serotonin-related gene induction by 1,25-dihydroxyvitamin D. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 24, 100825.
- Lopes, R.A., Neves, K.B., Tostes, R.C., Montezano, A.C., Touyz, R.M., 2015. Downregulation of Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor and Associated Antioxidant Genes Contributes to Redox-Sensitive Vascular Dysfunction in Hypertension. *Hypertension*, 66(6), 1240–1250.
- Luque, J.S., 2006. Breathing easier: ethnographic study of acute respiratory infection in children in rural Ecuador. *Graduate Theses and Dissertations*. [En línea] (Sin fecha de actualización). Disponible en: <https://scholarcommons.usf.edu/etd/2610/> [Último acceso el 12 de mayo de 2021].
- Macedo, J.C., Vaz, S., Logarinho, E., 2017. Mitotic Dysfunction Associated with Aging Hallmarks. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1002, 153–188.
- Maltese, G., Psefteli, P.M., Rizzo, B., Srivastava, S., Gnudi, L., Mann, G.E., Siow, R.C., 2017. The anti-ageing hormone klotho induces Nrf2-mediated antioxidant defences in human aortic smooth muscle cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 21(3), 621–627.
- Mansur, J.L., Tajer, C., Mariani, J., Inserra, F., Ferder, L., Manucha, W., 2020. El suplemento con altas dosis de vitamina podría representar una alternativa promisorio para prevenir o tratar la infección por COVID-19. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 32(6), 267-277.

- Manucha, W., Ritchie, B., Ferder, L., 2015. Hypertension and insulin resistance: implications of mitochondrial dysfunction. *Current Hypertension Reports*, 17(1), 504.
- Maritim, A.C., Sanders, R.A., Watkins, J.B., 3rd, 2003. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 17(1), 24–38.
- Marseglia, L., Manti, S., D'Angelo, G., Nicotera, A., Parisi, E., Di Rosa, G., Gitto, E., Arrigo, T., 2014. Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(1), 378–400.
- Martens, P.J., Gysemans, C., Verstuyf, A., Mathieu, A.C., 2020. Vitamin D's Effect on Immune Function. *Nutrients*, 12(5), 1248.
- Martineau, A.R., Jolliffe, D.A., Hooper, R.L., Greenberg, L., Aloia, J.F., Bergman, P., Dubnov-Raz, G., Esposito, S., Ganmaa, D., Ginde, A.A., Goodall, E.C., Grant, C.C., Griffiths, C.J., Janssens, W., Laaksi, I., Manaseki-Holland, S., Mauger, D., Murdoch, D.R., Neale, R., Rees, J.R., Camargo, C.A., Jr., 2017. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ (Clinical research ed.)*, 356, i6583.
- Matsumura, Y., Aizawa, H., Shiraki-Iida, T., Nagai, R., Kuro-o, M., Nabeshima, Y., 1998. Identification of the human klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted klotho protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 242(3), 626–630.
- McGuire S., 2016. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. Washington, DC: US Departments of Agriculture and Health and Human Services, 2015. *Advances in Nutrition*, 7(1), 202–204.
- Medalle, R., Waterhouse, C., Hahn, T.J., 1976. Vitamin D resistance in magnesium deficiency. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 29(8), 854–858.
- Mehrotra, R., Kermah, D., Budoff, M., Salusky, I.B., Mao, S.S., Gao, Y.L., Takasu, J., Adler, S., Norris, K., 2008. Hypovitaminosis D in chronic kidney disease. *Clinical Journal of The American Society of Nephrology: CJASN*, 3(4), 1144–1151.

Melamed, M.L. y Thadhani, R.I., 2012. Vitamin D therapy in chronic kidney disease and end stage renal disease. *Clinical Journal of The American Society of Nephrology: CJASN*, 7(2), 358–365.

Mitani, H., Ishizaka, N., Aizawa, T., Ohno, M., Usui, S., Suzuki, T., Amaki, T., Mori, I., Nakamura, Y., Sato, M., Nangaku, M., Hirata, Y., Nagai, R., 2002. In vivo klotho gene transfer ameliorates angiotensin II-induced renal damage. *Hypertension*, 39(4), 838–843.

Mocayar Marón, F.J., Ferder, L., Reiter, R.J., Manucha, W., 2020. Daily and seasonal mitochondrial protection: Unraveling common possible mechanisms involving vitamin D and melatonin. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 199, 105595.

Moore-Schiltz, L., Albert, J.M., Singer, M.E., Swain, J., Nock, N.L., 2015. Dietary intake of calcium and magnesium and the metabolic syndrome in the National Health and Nutrition Examination (NHANES) 2001-2010 data. *The British Journal of Nutrition*, 114(6), 924–935.

Morris, G. y Maes, M., 2014. Mitochondrial dysfunctions in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome explained by activated inmuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress pathways. *Metabolic Brain Disease*, 29, 19–36.

Morrissey, P.A., Sheehy, P.J.A., Galvin, K., Kerry, J.P., Buckley, D.J., 1998. Lipid stability in meat and meat products. *Meat Science*, 49, 73-86.

Moyer, V.A. y U.S. Preventive Services Task Force, 2014. Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*, 160(6), 414–420.

Munns, C.F., Shaw, N., Kiely, M., Specker, B.L., Thacher, T.D., Ozono, K., Michigami, T., Tiosano, D., Mughal, M.Z., Mäkitie, O., Ramos-Abad, L., Ward, L., DiMeglio, L.A., Atapattu, N., Cassinelli, H., Braegger, C., Pettifor, J.M., Seth, A., Idris, H.W., Bhatia, V., Högl, W., 2016. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(2), 394–415.

Nair, R. y Maseeh, A., 2012. Vitamin D: The “sunshine” vitamin. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*, 3(2), 118–126.

Nakae, D., Kobayashi, Y., Akai, H., Andoh, N., Satoh, H., Ohashi, K., Tsutsumi, M., Konishi, Y., 1997. Involvement of 8-hydroxyguanine formation in the initiation of rat liver carcinogenesis by low dose levels of N-nitrosodiethylamine. *Cancer Research*, 57(7), 1281–1287.

National Center for Biotechnology Information, 2020. PubChem Compound Summary for CID 5280795, *Cholecalciferol*. [En línea]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cholecalciferol> [Último acceso el 4 de noviembre de 2020].

National Center for Biotechnology Information, 2020. PubChem Compound Summary for CID 5280793, *Ergocalciferol*. [En línea]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ergocalciferol> [Último acceso el 4 de noviembre de 2020].

National Center for Biotechnology Information, 2021. PubChem Compound Summary for CID 5283731, *Calcifediol*. [En línea]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Calcifediol> [Último acceso el 25 de enero de 2021].

National Center for Biotechnology Information, 2021. PubChem Compound Summary for CID 5371993, *1,25-Dihydroxyvitamin D3*. [En línea]. Disponible en: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1_25-Dihydroxyvitamin-D3 [Último acceso el 25 de enero de 2021].

National Institutes of Health. Office of Dietary Supplements, 2020. *Vitamina D*. [En línea] (Actualizado el 24 de marzo de 2020). Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-DatosEnEspañol/> [Último acceso el 1 de noviembre de 2020].

National Institutes of Health. Office of Dietary Supplements, 2021. *Vitamin D*. [En línea] (Actualizado el 26 de marzo de 2021). Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/> [Último acceso el 14 de junio de 2021].

Navarro, J., Zavala, L., Anandhan, A., Wang, F., Skotak, M., Chandra, N., Li, M., Pappa, A., Martinez, D., Del Razo, L.M., Quintanilla, B., Franco, R., 2014. Antioxidant gene therapy against neuronal cell death. *Pharmacology & Therapeutics*, 142(2), 206–230.

- Nile, S.H., Nile, A., Qiu, J., Li, L., Jia, X., Kai, G., 2020. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 53, 66–70.
- Nolfi-Donagan, D., Braganza, A., Shiva, S., 2020. Mitochondrial electron transport chain: Oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement. *Redox Biology*, 37, 101674.
- Noonan, F.P., Zaidi, M.R., Wolnicka-Glubisz, A., Anver, M.R., Bahn, J., Wielgus, A., Cadet, J., Douki, T., Mouret, S., Tucker, M.A., Popratiloff, A., Merlino, G., De Fabo, E.C., 2012. Melanoma induction by ultraviolet A but not ultraviolet B radiation requires melanin pigment. *Nature Communications*, 3, 884.
- Noronha, J.L. y Matuschak, G.M., 2002. Magnesium in critical illness: metabolism, assessment, and treatment. *Intensive Care Medicine*, 28(6), 667–679.
- Organización Mundial de la Salud, 2021. *Infecciones del tracto respiratorio: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)*. [En línea] (Actualizado el 16 de junio de 2021). Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) [Último acceso el 21 de junio de 2021].
- Osanai, M. y Lee, G.H., 2016. CYP24A1-induced vitamin D insufficiency promotes breast cancer growth. *Oncology Reports*, 36(5), 2755–2762.
- Ozsoylu, S. y Hanioglu, N., 1977. Serum magnesium levels in children with vitamin D deficiency rickets. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 19(3-4), 89–96.
- Palacios, C. y González, L., 2014. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 144 Pt A, 138–145.
- Palmer, S.C., McGregor, D.O., Craig, J.C., Elder, G., Macaskill, P., Strippoli, G.F., 2009. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), CD005633.
- Pedraza-Chaverri, J., Sánchez-Lozada, L. G., Osorio-Alonso, H., Tapia, E., Scholze, A., 2016. New Pathogenic Concepts and Therapeutic Approaches to Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 6043601.

Pérez-Aranda, G.I., Peralta-López, V., Estrada-Carmona, S., García Reyes, L., Tuz-Sierra, M.A., 2019. Attachment and Adulthood in a Sample of Southeastern Mexico. *Behavioral Sciences (Basel, Switzerland)*, 9(12), 134.

Petersen, K.S. y Smith, C., 2016. Ageing-Associated Oxidative Stress and Inflammation Are Alleviated by Products from Grapes. *Oxidative Medicine Cellular Longevity*, 2016, 6236309.

Petrosillo, G., Matera, M., Casanova, G., Ruggiero, F.M., Paradies, G., 2008. Mitochondrial dysfunction in rat brain with aging Involvement of complex I, reactive oxygen species and cardiolipin. *Neurochemistry International*, 53(5), 126–131.

Pfeffer, P.E., Lu, H., Mann, E.H., Chen, Y.H., Ho, T.R., Cousins, D.J., Corrigan, C., Kelly, F.J., Mudway, I.S., Hawrylowicz, C.M., 2018. Effects of vitamin D on inflammatory and oxidative stress responses of human bronchial epithelial cells exposed to particulate matter. *PloS one*, 13(8), e0200040.

Picciano M.F., 2001. Nutrient composition of human milk. *Pediatric Clinics of North America*, 48(1), 53–67.

Pilz, S., März, W., Wellnitz, B., Seelhorst, U., Fahrleitner-Pammer, A., Dimai, H.P., Boehm, B.O., Dobnig, H., 2008. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93(10), 3927–3935.

Pinato, L., da Silveira Cruz-Machado, S., Franco, D.G., Campos, L.M., Cecon, E., Fernandes, P.A., Bittencourt, J.C., Markus, R.P., 2015. Selective protection of the cerebellum against intracerebroventricular LPS is mediated by local melatonin synthesis. *Brain Structure & Function*, 220(2), 827–840.

Pittas, A.G., Dawson-Hughes, B., Li, T., Van Dam, R.M., Willett, W.C., Manson, J.E., Hu, F.B., 2006. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*, 29(3), 650–656.

- Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., Bitto, A., 2017. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 8416763.
- Prior, S., Kim, A., Yoshihara, T., Tobita, S., Takeuchi, T., Higuchi, M., 2014. Mitochondrial respiratory function induces endogenous hypoxia. *PLoS ONE*, 9, e88911.
- Provvedini, D.M., Tsoukas, C.D., Deftos, L.J., Manolagas, S.C., 1983. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in human leukocytes. *Science*, 221(4616), 1181–1183.
- Pusceddu, I., Farrell, C.J., Di Pierro, A.M., Jani, E., Herrmann, W., Herrmann, M., 2015. The role of telomeres and vitamin D in cellular aging and age-related diseases. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 53(11), 1661–1678.
- Qin, L., Wu, X., Block, M.L., Liu, Y., Breese, G.R., Hong, J.S., Knapp, D.J., Crews, F.T., 2007. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia*, 55(5), 453–462.
- Qing, X., Shi, D., Lv, X., Wang, B., Chen, S., Shao, Z., 2019. Prognostic significance of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in solid tumors: a meta-analysis. *BMC Cancer*, 19(1), 997.
- Quarles, L.D., 2008. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *The Journal of Clinical Investigation*, 118(12), 3820–3828.
- Quraishi, S.A., Bittner, E.A., Blum, L., Hutter, M.M., Camargo, C.A., Jr., 2014. Association between preoperative 25-hydroxyvitamin D level and hospital-acquired infections following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *JAMA Surgery*, 149(2), 112–118.
- Rajendran, P., Nandakumar, N., Rengarajan, T., Palaniswami, R., Gnanadhas, E.N., Lakshminarasiah, U., Gopas, J., Nishigaki, I., 2014. Antioxidants and human diseases. *Clinica Chimica Acta*, 436, 332–347.
- Ramasarma, T., 2007. Many faces of superoxide dismutase, originally known as erythrocuprein. *Current Science*, 92(2), 184–91.

- Ravikumar, P., Li, L., Ye, J., Shi, M., Taniguchi, M., Zhang, J., Kuro-o, M., Hu, M.C., Moe, O.W., Hsia, C.C., 2016. α Klotho deficiency in acute kidney injury contributes to lung damage. *Journal of Applied Physiology*, 120(7), 723–732.
- Ravikumar, P., Ye, J., Zhang, J., Pinch, S.N., Hu, M.C., Kuro-o, M., Hsia, C.C., Moe, O.W., 2014. A-Klotho protects against oxidative damage in pulmonary epithelia. *American Journal of Physiology. Lung cellular and molecular physiology*, 307(7), L566–L575.
- Razdan, K., Singh, K., Singh, D., 2020. Vitamin D Levels and COVID-19 Susceptibility: Is there any Correlation? *Medicine in Drug Discovery*, 7, 100051.
- Razzaque M.S., 2011. The dualistic role of vitamin D in vascular calcifications. *Kidney International*, 79(7), 708–714.
- Razzaque M.S., 2018a. Can adverse effects of excessive vitamin D supplementation occur without developing hypervitaminosis D? *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 180, 81–86.
- Razzaque M.S., 2018b. Sunlight exposure: Do health benefits outweigh harm? *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 175, 44–48.
- Reddy, V. y Sivakumar, B., 1974. Magnesium-dependent vitamin-D-resistant rickets. *Lancet*, 1(7864), 963–965.
- Redman, C.W. y Sargent, I.L., 2003. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response a review. *Placenta*, 24 Suppl A, S21–S27.
- Ren, Y., Shu, T., Wu, D., Mu, J., Wang, C., Huang, M., Han, Y., Zhang, X.Y., Zhou, W., Qiu, Y., Zhou, X., 2020. The ORF3a protein of SARS-CoV-2 induces apoptosis in cells. *Cellular & Molecular Immunology*, 17(8), 881–883.
- Reshi, M.L., Su, Y.C., Hong, J.R., 2014. RNA Viruses: ROS-Mediated Cell Death. *International Journal of Cell Biology*, 2014, 467452.
- Ricca, C., Aillon, A., Bergandi, L., Alotto, D., Castagnoli, C., Silvagno, F., 2018. Vitamin D Receptor Is Necessary for Mitochondrial Function and Cell Health. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(6), 1672.

Rincon-Choles, H., Kasinath, B.S., Gorin, Y., Abboud, H.E., 2002. Angiotensin II and growth factors in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Kidney International. Supplement*, (82), S8–S11.

Risco, F. y Traba, M.L., 1992. Influence of magnesium on the in vitro synthesis of 24,25-dihydroxyvitamin D3 and 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3. *Magnesium Research*, 5(1), 5–14.

Risco, F. y Traba, M.L., 1994. Possible involvement of a magnesium dependent mitochondrial alkaline phosphatase in the regulation of the 25-hydroxyvitamin D3-1 alpha-and 25-hydroxyvitamin D3-24R-hydroxylases in LLC-PK1 cells. *Magnesium Research*, 7(3-4), 169–178.

Rizzo, G., Garzon, S., Fichera, M., Panella, M.M., Catena, U., Schiattarella, A., de Franciscis P., Vilos, G., Tesarik, J., Török, P., Grosso, G., 2019. Vitamin D and Gestational Diabetes Mellitus: Is There a Link? *Antioxidants (Basel)*, 8(11), 511.

Robbins, D. y Zhao, Y., 2011. The role of manganese superoxide dismutase in skin cancer. *Enzyme Research*, 2011, 409295.

Rodman, J.S. y Baker, T., 1978. Changes in the kinetics of muscle contraction in vitamin D-depleted rats. *Kidney International*, 13(3), 189–193.

Rodríguez-Ortiz, M.E., Canalejo, A., Herencia, C., Martínez-Moreno, J.M., Peralta-Ramírez, A., Perez-Martinez, P., Navarro-González, J.F., Rodríguez, M., Peter, M., Gundlach, K., Stepan, S., Passlick-Deetjen, J., Muñoz-Castañeda, J.R., Almaden, Y., 2014. Magnesium modulates parathyroid hormone secretion and upregulates parathyroid receptor expression at moderately low calcium concentration. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association — European Renal Association*, 29(2), 282–289.

Ross, A.C., Manson, J.E., Abrams, S.A., Aloia, J.F., Brannon, P.M., Clinton, S.K., Durazo-Arvizu, R.A., Gallagher, J.C., Gallo, R.L., Jones, G., Kovacs, C.S., Mayne, S.T., Rosen, C.J., Shapses, S.A., 2011. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(1), 53–58.

Rude R.K., 1985. Skeletal adenylate cyclase: effect of Mg²⁺, Ca²⁺, and PTH. *Calcified Tissue International*, 37(3), 318–323.

Rude, R.K., Adams, J.S., Ryzen, E., Endres, D.B., Niimi, H., Horst, R.L., Haddad, J.G., Jr, Singer, F.R., 1985. Low serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D in human magnesium deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 61(5), 933–940.

Rudolf, R., Mongillo, M., Magalhães, P.J., Pozzan, T., 2004. In vivo monitoring of Ca (2+) uptake into mitochondria of mouse skeletal muscle during contraction. *The Journal of Cell Biology*, 166(4), 527–536.

Sabetta, J.R., DePetrillo, P., Cipriani, R.J., Smardin, J., Burns, L.A., Landry, M.L., 2010. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PloS one*, 5(6), e11088.

Sahota, O., Munday, M.K., San, P., Godber, I.M., Hosking, D.J., 2006. Vitamin D insufficiency and the blunted PTH response in established osteoporosis: the role of magnesium deficiency. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 17(7), 1013–1021.

Sailaja, R., Sireesha, K., Aparna, Y., Sadanandam, M., 2011. Free Radicals and Tissue Damage: Role of Antioxidant. *Free Radicals and Antioxidants*, 1(4), 56-69.

Salle, B.L., Delvin, E.E., Lapillonne, A., Bishop, N.J., Glorieux, F.H., 2000. Perinatal metabolism of vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71(5 Suppl), 1317S–24S.

Santoro, D., Caccamo, D., Lucisano, S., Buemi, M., Sebekova, K., Teta, D., De Nicola, L., 2015. Interplay of vitamin D, erythropoiesis, and the renin-angiotensin system. *BioMed Research International*, 2015, 145828.

Sanz, R., Mazzei, L., Santino, N., Ingrasia, M., Manucha, W., 2020. Vitamin D-mitochondria cross-talk could modulate the signaling pathway involved in hypertension development: a translational integrative overview. La interacción vitamina D-mitocondria podría modular el camino de señalización involucrado en el desarrollo de la hipertensión: una visión integrativa translacional. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis: Publicación Oficial de la Sociedad Española de Arteriosclerosis*, 32(4), 144–155.

Saraff, V. y Shaw, N., 2016. Sunshine and vitamin D. *Archives of Disease in Childhood*, 101(2), 190–192.

Sato, H., Shibata, M., Shimizu, T., Shibata, S., Toriumi, H., Ebine, T., Kuroi, T., Iwashita, T., Funakubo, M., Kayama, Y., Akazawa, C., Wajima, K., Nakagawa, T., Okano, H., Suzuki, N., 2013. Differential cellular localization of antioxidant enzymes in the trigeminal ganglion. *Neuroscience*, 248, 345–358.

Scaini, G., Rezin, G.T., Carvalho, A.F., Streck, E.L., Berk, M., Quevedo, J., 2016. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: Evidence, pathophysiology and translational implications. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 68, 694–713.

Schachtele, S.J., Hu, S., Lokensgard, J.R., 2012. Modulation of experimental herpes encephalitis-associated neurotoxicity through sulforaphane treatment. *PloS one*, 7(4), e36216.

Schröder-Heurich, B., Springer, C., von Versen-Höynck, F., 2020. Vitamin D Effects on the Immune System from Periconception through Pregnancy. *Nutrients*, 12(5), 1432.

Scorza, F.A., Albuquerque, M., Arida, R.M., Terra, V.C., Machado, H.R., Cavalheiro, E.A., 2010. Benefits of sunlight: Vitamin D deficiency might increase the risk of sudden unexpected death in epilepsy. *Medical Hypotheses*, 74(1), 158–161.

Secretaria de Salud del Gobierno de México. 2015. (17 de septiembre de 2015). *Infecciones Respiratorias Agudas (IRAS)*. [En línea] (Actualizado al 17 de septiembre de 2015). Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/articulos/infecciones-respiratorias-agudas-iras> [Último acceso el 12 de mayo de 2021].

Shelton, R.C., Claiborne, J., Sidoryk-Wegrzynowicz, M., Reddy, R., Aschner, M., Lewis, D.A., Mirnics, K., 2011. Altered expression of genes involved in inflammation and apoptosis in frontal cortex in major depression. *Molecular Psychiatry*, 16(7), 751–762.

Shi, Y., Liu, T., Yao, L., Xing, Y., Zhao, X., Fu, J., Xue, X., 2017. Chronic vitamin D deficiency induces lung fibrosis through activation of the renin-angiotensin system. *Scientific Reports*, 7(1), 3312.

Silvagno, F., De Vivo, E., Attanasio, A., Gallo, V., Mazzucco, G., Pescarmona, G., 2010. Mitochondrial localization of vitamin D receptor in human platelets and differentiated megakaryocytes. *PloS one*, 5(1), e8670.

Simon, A.E. y Ahrens, K.A., 2020. Adherence to Vitamin D Intake Guidelines in the United States. *Pediatrics*, 145(6), e20193574.

Soheilykhah, S., Mojibian, M., Moghadam, M.J., Shojaoddiny-Ardekani, A., 2013. The effect of different doses of vitamin D supplementation on insulin resistance during pregnancy. *Gynecological Endocrinology*, 29(4), 396–399.

Somanna, N.K., Yariswamy, M., Garagliano, J.M., Siebenlist, U., Mummidi, S., Valente, A.J., Chandrasekar, B., 2015. Aldosterone-induced cardiomyocyte growth, and fibroblast migration and proliferation are mediated by TRAF3IP2. *Cellular Signalling*, 27(10), 1928–1938.

Song, Z., Xu, Y., Bao, L., Zhang, L., Yu, P., Qu, Y., Zhu, H., Zhao, W., Han, Y., Qin, C., 2019. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses*, 11(1), 59.

Sova, H., Jukkola-Vuorinen, A., Puistola, U., Kauppila, S., Karihtala, P., 2010. 8-Hydroxydeoxyguanosine: a new potential independent prognostic factor in breast cancer. *British Journal of Cancer*, 102(6), 1018–1023.

Spasov, A.A., Zheltova, A.A., Kharitonov, M.V., 2012. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova*, 98(7), 915–923.

Sprague, S.M., 2007. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney International*, 72(7), 895–896.

Stocker, R. y Keaney, J.F., Jr., 2004. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiological Reviews*, 84(4), 1381–1478.

Sturza, A., Văduva, A., Uțu, D., Rațiu, C., Pop, N., Duicu, O., Popoiu, C., Boia, E., Matusz, P., Muntean, D.M., Olariu, S., 2019. Vitamin D improves vascular function and decreases monoamine oxidase A expression in experimental diabetes. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 453(1-2), 33–40.

- Swaminathan R., 2003. Magnesium metabolism and its disorders. *The Clinical Biochemist. Reviews*, 24(2), 47–66.
- Takenaka, T., Inoue, T., Miyazaki, T., Kobori, H., Nishiyama, A., Ishii, N., Hayashi, M., Suzuki, H., 2017. Klotho suppresses the renin-angiotensin system in adriamycin nephropathy. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association European Renal Association*, 32(5), 791–800.
- Takeuti, F., Guimaraes, F., Guimaraes, P., 2018. Applications of vitamin D in sepsis prevention. *Discovery Medicine*, 25(140), 291–297.
- Talmor, Y., Bernheim, J., Klein, O., Green, J., Rashid, G., 2008. Calcitriol blunts pro-atherosclerotic parameters through NfkappaB and p38 in vitro. *European Journal of Clinical Investigation*, 38(8), 548–554.
- Tam, M., Gómez, S., González-Gross, M., Marcos, A., 2003. Possible roles of magnesium on the immune system. *European Journal of Clinical Nutrition*, 57(10), 1193–1197.
- Taniyama, Y. y Griendling, K.K., 2003. Reactive oxygen species in the vasculature. *Hypertension*, 42, 1075–1081.
- Thadhani, R., Appelbaum, E., Pritchett, Y., Chang, Y., Wenger, J., Tamez, H., Bhan, I., Agarwal, R., Zoccali, C., Wanner, C., Lloyd-Jones, D., Cannata, J., Thompson, B.T., Andress, D., Zhang, W., Packham, D., Singh, B., Zehnder, D., Shah, A., Pachika, A., Warren, J.M., Solomon, S.D., 2012. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 307(7), 674–684.
- Thompson, M.M., Oyama, T.T., Kelly, F.J., Kennefick, T.M., Anderson, S., 2000. Activity and responsiveness of the renin-angiotensin system in the aging rat. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 279(5), R1787–R1794.
- Tobore T.O., 2019. On the Etiopathogenesis and Pathophysiology of Alzheimer's Disease: A Comprehensive Theoretical Review. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 68(2), 417–437.

Toussaint, N.D. y Damasiewicz, M.J., 2017. Do the benefits of using calcitriol and other vitamin D receptor activators in patients with chronic kidney disease outweigh the harms? *Nephrology*, 22 Suppl 2, 51–56.

Touyz R. M., 2004. Magnesium in clinical medicine. *Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library*, 9, 1278–1293.

Touyz R.M., 2000. Oxidative stress and vascular damage in hypertension. *Current Hypertension Reports*, 2(1), 98–105.

Townsend, D.M., Tew, K.D., Tapiero, H., 2003. The importance of glutathione in human disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 57(3-4), 145–155.

Tullet, J., Green, J.W., Au, C., Benedetto, A., Thompson, M.A., Clark, E., Gilliat, A.F., Young, A., Schmeisser, K., Gems, D., 2017. The SKN-1/Nrf2 transcription factor can protect against oxidative stress and increase lifespan in *C. elegans* by distinct mechanisms. *Aging Cell*, 16(5), 1191–1194.

Uday, S. y Högler, W., 2017. Nutritional Rickets and Osteomalacia in the Twenty-first Century: Revised Concepts, Public Health, and Prevention Strategies. *Current Osteoporosis Reports*, 15(4), 293–302.

Uwitonze, A.M. y Razzaque, M.S., 2018. Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 118(3), 181–189.

Uwitonze, A.M., Murererehe, J., Ineza, M.C., Harelimana, E.I., Nsabimana, U., Uwambaye, P., Gatarayiha, A., Haq, A., Razzaque, M.S., 2018b. Effects of vitamin D status on oral health. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 175, 190–194.

Uwitonze, A.M., Uwambaye, P., Isyagi, M., Mumena, C.H., Hudder, A., Haq, A., Nessa, K., Razzaque, M.S., 2018a. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes: Is there a role for vitamin D? *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 180, 65–72.

Van den Brand, J.M., Haagmans, B.L., van Riel, D., Osterhaus, A.D., Kuiken, T., 2014. The pathology and pathogenesis of experimental severe acute respiratory syndrome and influenza in animal models. *Journal of Comparative Pathology*, 151(1), 83–112.

- Veldman, C.M., Cantorna, M.T., DeLuca, H.F., 2000. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D (3) receptor in the immune system. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 374(2), 334–338.
- Wagner, C.L., Greer, F.R., American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition, 2008. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*, 122(5), 1142–1152.
- Wang, C., Horby, P.W., Hayden, F.G., Gao, G.F., 2020a. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*, 395(10223), 470–473.
- Wang, P., Xu, J., You, W., Hou, Y., Wang, S., Ma, Y., Tan, J., Zhang, Z., Hu, W., Li, B., 2020b. Knockdown of CYP24A1 Aggravates $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Inhibited Migration and Invasion of Mouse Ovarian Epithelial Cells by Suppressing EMT. *Frontiers in Oncology*, 10, 1258.
- Wang, Y. y Sun, Z., 2009. Current understanding of klotho. *Ageing Research Reviews*, 8(1), 43–51.
- Wei, R. y Christakos, S., 2015. Mechanisms Underlying the Regulation of Innate and Adaptive Immunity by Vitamin D. *Nutrients*, 7(10), 8251–8260.
- Weipoltshammer, K., Schöfer, C., Almeder, M., Philimonenko, V.V., Frei, K., Wachtler, F., Hozák, P., 1999. Intranuclear anchoring of repetitive DNA sequences: centromeres, telomeres, and ribosomal DNA. *The Journal of Cell Biology*, 147(7), 1409–1418.
- Weisberg, P., Scanlon, K.S., Li, R., Cogswell, M.E., 2004. Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80(6 Suppl), 1697S–705S.
- Welsh J., 2017. Function of the vitamin D endocrine system in mammary gland and breast cancer. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 453, 88–95.
- Wiles, M.E., Wagner, T.L., Weglicki, W.B., 1997. Effect of acute magnesium deficiency (MgD) on aortic endothelial cell (EC) oxidant production. *Life Sciences*, 60(3), 221–236.
- Wimalawansa, S.J., 2019. Vitamin D Deficiency: Effects on Oxidative Stress, Epigenetics, Gene Regulation, and Aging. *Biology*, 8(2), 30.

Wöbke, T.K., Sorg, B.L., Steinhilber, D., 2014. Vitamin D in inflammatory diseases. *Frontiers in Physiology*, 5, 244.

Wolf, F.I., Trapani, V., Simonacci, M., Ferré, S., Maier, J.A., 2008. Magnesium deficiency and endothelial dysfunction: is oxidative stress involved? *Magnesium Research*, 21(1), 58–64.

Wolf, M., Shah, A., Gutierrez, O., Ankers, E., Monroy, M., Tamez, H., Steele, D., Chang, Y., Camargo, C.A., Jr, Tonelli, M., Thadhani, R., 2007. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney International*, 72(8), 1004–1013.

World Health Report. 2009. *Childhood respiratory diseases linked to the environment; children's health and the environment WHO training package for the health sector*. [En línea] (Actualizado al 24 de noviembre de 2020). Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336956> [Último acceso el 12 de mayo de 2021].

Wu, J.Q., Kosten, T.R., Zhang, X.Y., 2013. Free radicals, antioxidant defense systems, and schizophrenia. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 46, 200–206.

Wyckelsma, V.L., Levinger, I., McKenna, M.J., Formosa, L.E., Ryan, M.T., Petersen, A.C., Anderson, M.J., Murphy, R.M., 2017. Preservation of skeletal muscle mitochondrial content in older adults: relationship between mitochondria, fibre type and high-intensity exercise training. *The Journal of Physiology*, 595(11), 3345–3359.

Xu, J., Yang, J., Chen, J., Luo, Q., Zhang, Q., Zhang, H., 2017. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Molecular Medicine Reports*, 16(5), 7432–7438.

Yamamoto, M., Clark, J.D., Pastor, J.V., Gurnani, P., Nandi, A., Kurosu, H., Miyoshi, M., Ogawa, Y., Castrillon, D.H., Rosenblatt, K.P., Kuro-o, M., 2005. Regulation of oxidative stress by the anti-aging hormone klotho. *The Journal of Biological Chemistry*, 280(45), 38029–38034.

Yao, T., Ying, X., Zhao, Y., Yuan, A., He, Q., Tong, H., Ding, S., Liu, J., Peng, X., Gao, E., Pu, J., He, B., 2015. Vitamin D receptor activation protects against myocardial reperfusion injury through inhibition of apoptosis and modulation of autophagy. *Antioxidants & Redox Signaling*, 22(8), 633–650.

Yap, C., Cheung, N.W., Gunton, J.E., Athayde, N., Munns, C.F., Duke, A., McLean, M., 2014. Vitamin D supplementation and the effects on glucose metabolism during pregnancy: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 37(7), 1837–1844.

Yin, F., Sancheti, H., Patil, I., Cadenas, E., 2016. Energy metabolism and inflammation in brain aging and Alzheimer's disease. *Free Radical Biology & Medicine*, 100, 108–122.

Yin, Y. y Wunderink, R.G., 2018. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*, 23(2), 130-137.

Young, I.S. y Woodside, J.V., 2001. Antioxidants in health and disease. *Journal of Clinical Pathology*, 54(3), 176–186.

Yuan, W., Pan, W., Kong, J., Zheng, W., Szeto, F.L., Wong, K. E., Cohen, R., Klopot, A., Zhang, Z., Li, Y.C., 2007. 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *The Journal of Biological Chemistry*, 282(41), 29821–29830.

Zeldich, E., Chen, C.D., Colvin, T.A., Bove-Fenderson, E.A., Liang, J., Tucker Zhou, T.B., Harris, D.A., Abraham, C.R., 2014. The neuroprotective effect of Klotho is mediated via regulation of members of the redox system. *The Journal of Biological Chemistry*, 289(35), 24700–24715.

Zhang, Y., Leung, D.Y., Richers, B.N., Liu, Y., Remigio, L.K., Riches, D.W., Goleva, E., 2012. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *Journal of Immunology*, 188(5), 2127–2135.

Zheng, Z., Shi, H., Jia, J., Li, D., Lin, S., 2013. Vitamin D supplementation and mortality risk in chronic kidney disease: a meta-analysis of 20 observational studies. *BMC Nephrology*, 14, 199.

Zhong, N.S., Zheng, B.J., Li, Y.M., Poon, Xie, Z.H., Chan, K.H., Li, P.H., Tan, S.Y., Chang, Q., Xie, J.P., Liu, X.Q., Xu, J., Li, D.X., Yuen, K.Y., Peiris, Guan, Y., 2003. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet*, 362(9393), 1353–1358.

Zhou, C., Lu, F., Cao, K., Xu, D., Goltzman, D., Miao, D., 2008. Calcium-independent and 1,25(OH)₂D₃-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1 α -hydroxylase knockout mice. *Kidney International*, 74(2), 170–179.

Zhou, L., Mo, H., Miao, J., Zhou, D., Tan, R.J., Hou, F.F., Liu, Y., 2015. Klotho Ameliorates Kidney Injury and Fibrosis and Normalizes Blood Pressure by Targeting the Renin-Angiotensin System. *The American Journal of Pathology*, 185(12), 3211–3223.

Ziad, M., Zaher, M.A., Saleh A.A., 2019. *Antioxidantes no enzimáticos exógenos y endógenos*. [En línea] (Actualizado al 16 de julio de 2019). Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/free-radical-medicine-and-biology/nonenzymatic-exogenous-and-endogenous-antioxidants> [Último acceso el 7 de enero de 2021].

Zittermann A., 2003. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *The British Journal of Nutrition*, 89(5), 552–572.