Actualizaciones en Osteología Vol 1. (Nº inaugural): 28-33, 2005.

VITAMINA D: ACCIONES NO CLÁSICAS

MARÍA JOSEFINA POZZO*

Servicio de Endocrinología y Metabolismo,
Hospital Alemán de Buenos Aires.

Resumen
La vitamina D es una hormona esteroidea fundamental para el desarrollo, crecimiento y mantenimiento del esqueleto a lo largo de toda la vida. Niveles adecuados de vitamina D se obtienen a través de la dieta y fundamentalmente de la exposición solar. Posteriormente a la absorción o a la producción en la piel, es metabolizada en el hígado a 25-hidroxivitamina D_3 [$25(OH)D_3$] y luego en riñón a 1,25-dihidroxivitamina D_3 [$1,25(OH)_2D_3$]. Esta última interactúa con su receptor nuclear (VDR) en intestino y hueso para mantener la homeostasis cálcica. El VDR se encuentra además en una variedad de células y tejidos que incluyen linfocitos, células musculares estriadas, corazón, páncreas, piel, cerebro, gonadas, etc. La interacción de $1,25(OH)_2D_3$ con estos receptores es responsable de numerosos efectos fisiológicos recientemente conocidos. Algunos tejidos como mama, próstata, colon y piel poseen la enzima 1α-hidroxilasa y por lo tanto la capacidad de producir $1,25(OH)_2D_3$ localmente. Evidencias epidemiológicas crecientes demuestran la relación entre vivir a mayores latitudes y el riesgo de sufrir varias enfermedades. Esta asociación parece estar relacionada con la síntesis de vitamina D mediada por la radiación ultravioleta B (UVB). Los mecanismos íntimos de las diferentes patologías y su asociación con la vitamina D han comenzado a dilucidarse en los últimos años. La deficiencia de vitamina D tiene una alta prevalencia en la población en general, siendo de particular riesgo los niños alimentados con leche materna, los que habitan en altas latitudes y las personas de mayor edad. La misma es subdiagnosticada o sus síntomas (muchas veces sutiles) se confunden con los de otras enfermedades. No sólo produce raquitismo en los niños, osteomalacia y osteoporosis en adultos, sino que puede tener efectos negativos sobre la salud a largo plazo. Las posibles consecuencias del déficit crónico incluyen: riesgo aumentado de sufrir enfermedades autoinmunes (diabetes, esclerosis múltiple), hipertensión arterial y algunos tipos de cáncer (próstata, mama, colon), entre otras.
Palabras clave: vitamina D; deficiencia; enfermedades autoinmunes; cáncer; hipertensión arterial; función muscular

Summary
Vitamin D es a steroidal hormone, essential for the development, growth, and maintenance of the skeleton. Adequate levels of this vitamin are obtained through the diet and especially through exposure to sunlight. After intestinal absorption of ingested vitamin, or following photoproduction in the skin, it is metabolized in the liver to 25-hydroxyvitamin D_3 [$25(OH)D_3$], and then in the kidney to 1,25-dihydroxyvitamina D_3 [$1,25(OH)_2D_3$]. The latter interacts with its nuclear receptor (VDR) in gut and bone, thus contributing to calcium homeostasis. The VDR is present also in several cells and tissues, including striated muscle, lymphocytes, heart, pancreas, skin, brain, gonads, etc. The interaction of $1,25(OH)_2D_3$ with these receptors is responsible for several recently identified physiological responses. Some tissues such as breast, prostate, colon, and skin have the enzyme 1α-hydroxilase and can produce $1,25(OH)_2D_3$ locally. Mounting epidemiological evidence demonstrates the association of living at high latitudes and an increased risk of several diseases. Such associated appears to be linked to decreased generation of vitamin D_3 in the skindue to less exposure to ultraviolet B radiation. The pathophysiological mechanisms of these entities have begun to be revealed in recent years. Deficiency of vitamin D is quite prevalent in the general population, with several high-risk subpopulations, such as lactating infants, people living at high latitudes, and the

* Dirección postal: Pueyrredón 164, (1118) Ciudad de Buenos Aires. Correo electrónico: mjpozzo@fibertel.com.ar

elderly. Hypovitaminosis D is frequently underdiagnosed. It can induce rickets in children, osteomalacia and osteoporosis in adults, and can have untowards effects on general health in the long run. Possible consequences are: autoimmune diseases (diabetes, multiple sclerosis), hypertension, and some types of cancer (prostate, breast, colon).
Key words: *vitamin D; deficiency; autoimmune diseases; cancer; hypertension; muscle function*

La vitamina D es fundamental para el desarrollo, crecimiento y mantenimiento de la salud del esqueleto desde el nacimiento hasta la muerte. La principal función de la vitamina D es mantener la homeostasis cálcica.
Estrictamente hablando la vitamina D no es una vitamina, ya que es producida en cantidades adecuadas en la piel dependiendo de suficiente exposición solar (rayos ultravioleta B [UVB]) y de la superficie de piel expuesta. La producción dérmica es regulada de tal manera que cuando hay exceso de exposición a UVB se producen metabolitos inactivos que evitan que se generen cantidades excesivas y por lo tanto intoxicación. La vitamina D debería ser considerada como una hormona producida en la piel y metabolizada a compuestos más activos en hígado, riñón y otros tejidos. En el hígado la vitamina D es hidroxilada a 25-hidroxivitamina D_3 [25(OH)D] y ésta posteriormente hidroxilada en el riñón a $1\alpha,25(OH)_2D_3$.
La hidroxilación renal está estrechamente regulada, siendo aumentada por la PTH, hipocalcemia e hipofosfatemia e inhibida por la misma $1,25(OH)_2D_3$.
El primer paso en el entendimiento de la acción de la forma activa de la vitamina D fue el descubrimiento de su receptor (VDR) por Brumbaugh 1974 y Kream 1975 en células de intestino, osteoblastos y células renales.
En 1979 Stumpf y col. reportaron que una gran mayoría de los tejidos de ratas deficientes en vitamina D concentraban ^3H-$1,25(OH)_2D_3$ en sus núcleos. Esta localización se producía en células hasta ese momento no consideradas *target*. A partir de estos descubrimientos se comenzó a sospechar que la vitamina D tiene funciones que van más allá del metabolismo del calcio y del fósforo.[1, 2]
La clonación de la 1α-hidroxilasa por Kitanaka y col. en 1998 permitió explorar la posibilidad de que otros tejidos, además del riñón, tuviran la capacidad de producir $1,25(OH)_2D_3$.[3] Hoy es ampliamente conocido que muchos tejidos en el organismo, incluyendo próstata, colon, piel y osteoblastos tienen la capacidad de expresar 1α-hidroxilasa y por lo tanto de sintetizar $1,25(OH)_2D_3$ localmente.[4-6] Aunque las funciones fisiológicas de esta hormona a nivel local no se conocen en profundidad, crecientes evidencias sugieren que es necesaria para el mantenimiento de la salud celular.[7]
El propósito de esta revisión es poner en perspectiva los beneficios adicionales de la vitamina D y el rol que su deficiencia juega en el aumento del riesgo de sufrir muchas enfermedades que incluyen: tipos comunes de cáncer (próstata, colon y mama), enfermedades autoinmunes (diabetes tipo 1) e hipertensión arterial, entre otras.

VITAMINA D Y SISTEMA INMUNOLÓGICO

Hasta 1980 nadie hubiese imaginado que la vitamina D podía jugar un rol en el sistema inmune. La primera evidencia de que los linfocitos activados contenían cantidades importantes de VDR fue establecida por Manolagas y su grupo. En los últimos años se han realizado muchos avances en el entendimiento del rol de la vitamina D en el sistema inmunológico y particularmente en la inmunidad mediada por células T.[8]
El rol de los compuestos derivados de la vitamina D como inmunosupresores, se ha evidenciado por su capacidad para evitar o suprimir enfermedades autoinmunes en modelos experimentales (encefalitis autoinmune, artritis reumatoidea, diabetes tipo 1, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple) cuando los animales susceptibles a estas enfermedades recibían $1,25(OH)_2D_3$ tempranamente en la vida.

El VDR se encuentra en cantidades significativas en las poblaciones de macrófagos y linfocitos T, observándose las mayores concentraciones en las células inmaduras del timo y en los linfocitos maduros CD8.[9] Existen numerosos estudios *in vitro* con células T y macrófagos que sugieren que el probable mecanismo inmunosupresor de $1,25(OH)_2D_3$ es a través de la estimulación del factor de crecimiento TGF-β1 e interleukina 4 (IL-4), lo que a su vez suprimiría la actividad inflamatoria de las células T. La acción inmunosupresora parece ser específica y no interferir con la capacidad del animal de defenderse de infecciones oportunísticas. La vitamina D no actuaría sobre el linfocito B, ya que éste no tiene cantidades significativas de VDR.

La hipercalcemia que producen estos compuestos sigue siendo un factor limitante en su utilización terapéutica. Se está en la búsqueda de verdaderos análogos sin efecto hipercalcemiante que mantengan su capacidad inmunosupresora *in vivo.*[10]

La observación experimental de que ratas diabéticas no obesas (que típicamente desarrollan diabetes tipo 1) reducen en 80% el riesgo de desarrollar la enfermedad si reciben $1,25(OH)_2D_3$ a lo largo de la vida, concuerda con algunos hallazgos en humanos. Hypponen y col. observaron que niños que en el primer año de vida recibieron 2.000 UI o más de vitamina D disminuyeron en un 80% el riesgo de desarrollar diabetes. El estudio fue realizado en Finlandia, que tiene la mayor incidencia de diabetes tipo 1 reportada en el mundo.[11] Otro estudio encontró una relación inversa entre el uso materno de aceite de hígado de bacalao y la frecuencia de diabetes 1 en los niños.[12]

Los niveles subóptimos de vitamina D en la infancia pueden modificar el riesgo de desarrollar diabetes más tarde en la vida, y esto podría además extrapolarse a otras enfermedades autoinmunes.[13]

VITAMINA D Y CÁNCER

Desde hace muchos años se ha reconocido que las personas que viven a mayores latitudes tienen mayor riesgo de sufrir tipos comunes de cáncer. Las primeras observaciones al respecto fueron hechas por Apperly en EUA en 1941. A fines de los 80 y comienzos de los 90 varios investigadores reportaron que los individuos que vivían en mayores latitudes de EUA y Europa tenían mayor riesgo de sufrir cáncer de colon, próstata y mama.

Como el déficit de vitamina D es una de las consecuencias conocidas de vivir en mayores latitudes, era razonable sugerir que ambos (vivir en mayores latitudes y cáncer) estaban asociados a disminución de síntesis de vitamina D en la piel.

En 2001 Grant reportó que más del 25% de los casos de cáncer de mama podría atribuirse a déficit de rayos ultravioleta.[14] Ahonen reportó que los hombres que están más expuestos al sol durante sus vidas desarrollan cáncer de próstata más tardíamente.

Por otro lado se le ha reconocido a la vitamina D un rol en la regulación de la diferenciación celular. Tanaka y col. reportaron que células preleucémicas de rata mostraban marcada inhibición del crecimiento y aumento en la maduración en presencia de $1,25(OH)_2D_3$. Este mismo efecto fue observado por Smith y col. en queratinocitos humanos en cultivo. Esto condujo al tratamiento de la psoriasis (que es un estado hiperproliferativo de la piel) con $1,25(OH)_2D_3$ y análogos derivados de la misma. Posteriormente varias observaciones mostraron el efecto antiproliferativo en células de cáncer de mama, melanoma y osteosarcoma.[7]

Se consideró por largo tiempo que el riñón era la única fuente de producción de $1,25(OH)_2D_3$. Schwartz y col. observaron que cultivos de células de cáncer de próstata expresaban la maquinaria enzimática para convertir $25(OH)D_3$ en $1,25(OH)_2D_3$. A partir de esa observación, se ha visto que en un número importante de tejidos normales y neoplásicos (incluyendo colon, próstata, mama y pulmón) poseen la misma capacidad.[4-6] La $1,25(OH)_2D_3$ actuaría localmente en forma paracrina regulando el crecimiento celular y disminuyendo la actividad proliferativa.

Los mecanismos no han sido completamente dilucidados pero incluyen: regulación del ciclo celular, estimulación de la diferenciación, disminución de los estímulos que actúan sobre el crecimiento, inhibición de la angiogénesis y aumento de la apoptosis de células malignas. La exposición solar o el aumento de la ingesta de vitamina D aumenta los niveles circulantes de 25(OH)D, que actuaría como sustrato para la 1α-hidroxilasa en los tejidos citados previamente, aumentando la producción local de $1,25(OH)_2D_3$. El uso de $1,25(OH)_2D_3$ como adjuvante en las enfermedades neoplásicas está limitado por el efecto hipercalcemiante cuando se indican las dosis suprafisiológicas requeridas. De todos modos, probablemente el rol de la vitamina D y sus metabolitos en lo referente a enfermedades malignas esté relacionado con la prevención del desarrollo de las mismas.[20]

VITAMINA D Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

- HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Estudios epidemiológicos y clínicos de las últimas dos décadas sugieren una relación inversa entre la vitamina D y la tensión arterial y/o la actividad de renina plasmática. Datos del estudio INTERSALT revelaron una correlación linear entre el aumento de la tensión arterial y/o prevalencia de la hipertensión y las latitudes al norte o al sur del ecuador.[15]

Krause y col. reportaron que pacientes con hipertensión arterial leve expuestos a radiación UVB por tres meses tuvieron un aumento de 180% en los niveles de 25(OH)D y una reducción de la presión sistólica y diastólica similar a los que recibieron medicación antihipertensiva. En grupos similares que fueron expuestos a radiación UVA y que no aumentaron los niveles de 25(OH)D, no modificaron sus valores de tensión arterial.[16]

Numerosos estudios han mostrado la relación inversa entre niveles de $1,25(OH)_2D_3$ y la tensión arterial o la actividad de renina plasmática en individuos normales e hipertensos. En estudios clínicos, el tratamiento con vitamina D redujo la tensión arterial en individuos añosos e hipertensos.[17]

Todas las anteriores fueron importantes observaciones, pero el mecanismo subyacente permanecía sin aclarar. Basados en las observaciones anteriormente descriptas Li y col. plantearon la hipótesis que el receptor de vitamina D podía ser un regulador negativo de la expresión de la renina. Encontraron que la expresión de la renina y la producción de angiotensina II estaban aumentados varias veces en ratas que carecen de receptor de vitamina D *(VDR-null mice)*. En ratas normales la inhibición de la síntesis de $1,25(OH)_2D_3$ por estroncio dietario llevó a aumento en la expresión de la renina, mientras que la inyección de $1,25(OH)_2D_3$ tuvo el efecto opuesto. Encontraron que la regulación de la expresión de la renina es independiente del metabolismo del calcio y de la PTH y que el $1,25(OH)_2D_3$ en cultivos celulares suprime en forma marcada la transcripción de la renina por un mecanismo mediado por VDR. Por lo tanto concluyen que $1,25(OH)_2D_3$ es un novedoso regulador endocrino negativo del sistema renina-angiotensina.[17-19]

- ARTERIOSCLEROSIS

La arteriosclerosis está siendo considerada cada vez más como una enfermedad inflamatoria crónica que involucra al factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) e interleukina 6. La $1,25(OH)_2D_3$ puede suprimir estas citoquinas *in vitro* y TNF-α se correlaciona en forma inversa con los niveles plasmáticos de 25(OH)D *in vivo*.[20]

VITAMINA D Y MÚSCULO

Numerosos estudios en los últimos años avalan la hipótesis de que el déficit de vitamina D altera la función muscular y por lo tanto aumenta el riesgo de caídas. Esto adquiere particular

importancia en la población añosa. El efecto de la vitamina D sobre el músculo estriado parece estar más relacionado a la 25(OH)D que a la $1,25(OH)_2D_3$, pero aún se requieren más estudios experimentales sobre los efectos celulares de la 25(OH)D.

La vitamina D ejerce una acción directa sobre el músculo esquelético a través de tres mecanismos:

1) Acción genómica: es la clásica, a través de unión de $1,25(OH)_2D_3$ a su receptor nuclear, y compartida con las células blanco típicas
2) No genómicas: son rápidas y mediadas por un receptor de vitamina D unido a la membrana
3) A través de las variantes alélicas del receptor de vitamina D. Los polimorfismos de vitamina D pueden afectar la función muscular con una diferencia de 23% entre genotipos bb y BB de VDR en mujeres no obesas mayores de 70 años.[21]

La debilidad muscular y la hipotonía son signos característicos del raquitismo en los niños. En los niños mayores la debilidad puede presentarse como miopatía proximal. En los adultos la miopatía osteomalácica incluye los siguientes signos y síntomas: dolor muscular difuso (predominio en los músculos de la cintura pelviana), debilidad fundamentalmente proximal (predominio de flexo-extensión y abeducción de la cadera y flexo-extensión de la rodilla). Todo lo anterior condiciona una marcha insegura y tambaleante, dificultad para levantarse de la silla e incapacidad para subir escaleras. El cuadro es de instalación muy lenta, con pérdida significativa de fuerza antes de que aparezca la debilidad y con fatiga muscular como única manifestación. Muchas veces la sintomatología es malinterpretada y adjudicada a enfermedades reumáticas inespecíficas, como polimialgia, fibromialgia o trastornos psíquicos.[22-24]

Biopsias musculares de pacientes con osteomalacia revelan atrofia de fibras musculares tipo II, con aumento de espacios interfibrilares, infiltración de grasa y fibrosis. Las fibras II, que son más fuertes y de respuesta rápida, son las primeras en reclutarse en movimientos rápidos. Esto podría explicar la tendencia a las caídas de los individuos añosos con déficit de vitamina D. Un estudio realizado en el Reino Unido sobre 400 pacientes mayores de 65 años que sufrieron al menos una caída en las ocho semanas previas al estudio,evidenció que 72% de la población tenía niveles de $25(OH)D_3$ <20 ng/ml y que 31,8% tenía déficit severo (<12 ng/ml).[23]

En un grupo de mujeres árabes habitantes de Dinamarca que usaban velo, Glerup y col. observaron que la fuerza muscular determinada por la contracción voluntaria máxima (CVM) correlacionaba significativamente con los niveles de 25(OH)D pero no con $1,25(OH)_2D_3$. Comparada con las controles la CVM estaba reducida en 34% en las mujeres árabes deficientes de vitamina D y mejoraba con la suplementación a los seis meses. Estos autores concluyen que la miopatía es un signo prominente de la hipovitaminosis D y que puede existir compromiso muscular importante antes que aparezcan signos bioquímicos de compromiso óseo.[24]

Un reciente metanálisis sobre el efecto de la vitamina D sobre las caídas concluye que la suplementación reduce el riesgo de caídas en individuos mayores, tanto ambulatorios como institucionalizados, en más del 20% (OR 0,78; IC 0,64-0,92).[25]

El déficit de vitamina D se acompaña de hiperparatiroidismo secundario, el cual ejerce también influencia negativa sobre el músculo. Es muy probable que ambos factores contribuyan a la patogenia de la miopatía. En un estudio sobre 1.008 mujeres y hombres mayores de 65 años participantes en el *Longitudinal Aging Study Amsterdam*, Visser y col. demostraron que los niveles bajos de vitamina D y elevados de PTH aumentaban el riesgo de

sarcopenia. Se define a la sarcopenia como la pérdida de la fuerza y masa muscular que acompaña al envejecimiento.[26]

VITAMINA D Y DIABETES TIPO 2

Algunos estudios han encontrado asociación entre deficiencia de vitamina D y diabetes tipo 2. La célula pancreática expresa VDR. El mecanismo patogénico podría ser un efecto sobre la sensibilidad a la insulina, la función de la célula β o ambas. Un estudio reciente en sujetos sin intolerancia a la glucosa realizado con la técnica del *clamp* hiperglucémico, reveló una correlación positiva entre los niveles de 25(OH)D y la sensibilidad a la insulina y un efecto negativo de la hipovitaminosis D sobre la función pancreática.[27]

CONCLUSIONES

La deficiencia de vitamina D tiene una alta prevalencia en la población en general, siendo de particular riesgo los niños alimentados con leche materna, los que habitan en altas latitudes y las personas de mayor edad. La misma es subdiagnosticada, o sus síntomas, muchas veces sutiles y de insidiosa instalación, son atribuidos a otras enfermedades.

No sólo produce raquitismo en los niños, y osteomalacia y osteoporosis en adultos, sino que puede tener efectos negativos sobre la salud a largo plazo. Las posibles consecuencias del déficit crónico incluyen: riesgo aumentado de sufrir enfermedades autoinmunes (diabetes, esclerosis múltiple), hipertensión arterial y algunos tipos de cáncer (próstata, mama, colon), entre otras.

Debe alertarse a la comunidad médica sobre la importancia de tratar y especialmente prevenir el déficit de vitamina D. La suplementación es simple y segura.

Las potenciales funciones fisiológicas de la vitamina D, según los conceptos actuales, se esquematizan en la Figura 1.

(Recibido: septiembre de 2005. Aceptado: octubre de 2005)

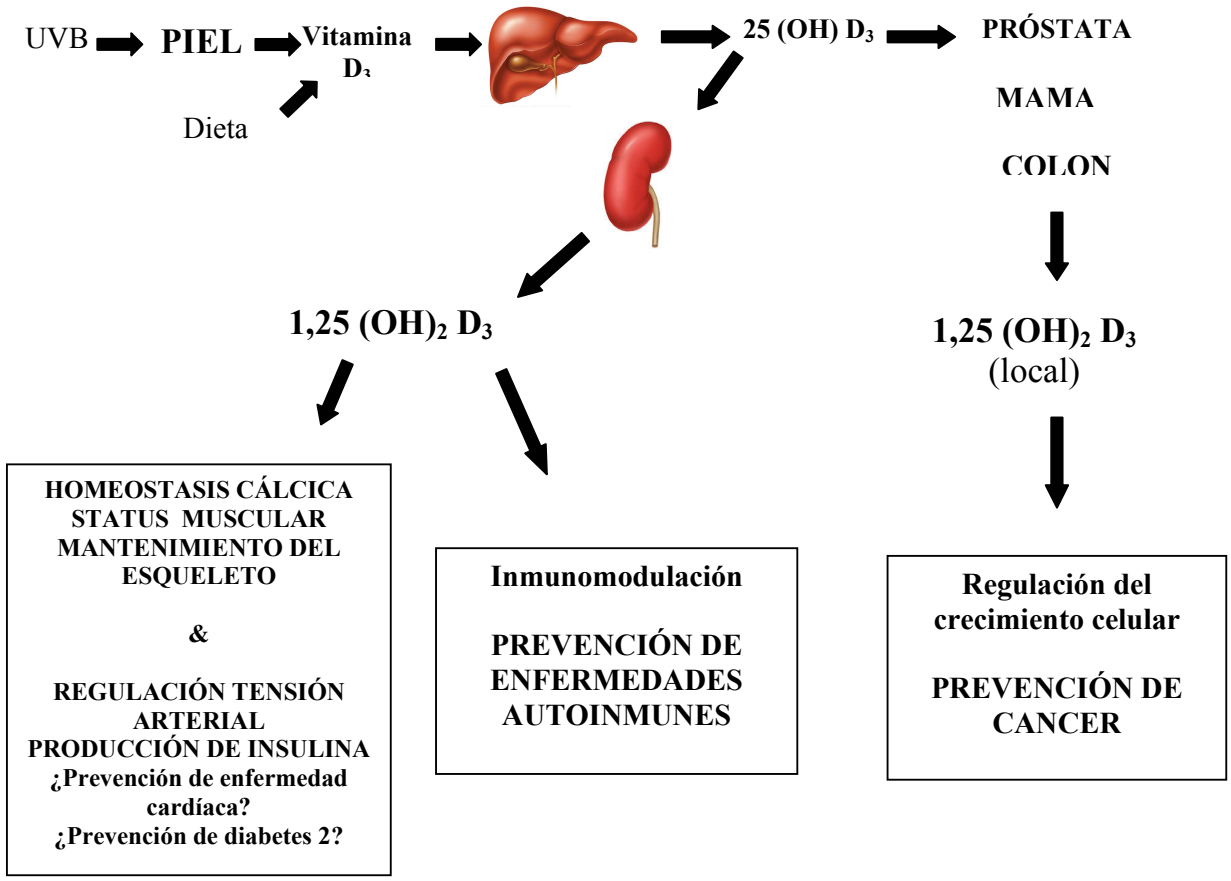

FIGURA 1. Esquema de las múltiples funciones fisiológicas potenciales de la vitamina D.
(Adaptado de Holick MF, *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 362-71)

Referencias

1- Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003; 88: 296-307.
2- Stumpf WE, Sar M, Reid F, et al. Target cells for $1,25(OH)_2D_3$ in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary and parathyroid. *Science* 1979; 206:1188-90.
3- Kitanaka S, Takeyama KI, Murayama A, et al. Inactivating mutations in the human 25-hidroxivitamin D_3 1α-hydroxylase gene in patients with pseudovitamin D-deficient rickets. *N Engl J Med* 1988; 338: 653-61.
4- Schwartz GG, Whitlatch LW, Chen TC, Lokeshwar BL, Holick MF. Human prostate cells synthesize 1,25 dihydroxyvitamin D_3 from 25 hydroxyvitamin D_3. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1988; 7: 391-5.
5- CrossHS, Bareis P, Hofer H, et al. 25-hydroxyvitamin D_3 1α-hydroxylase and vitamin D receptor gene expression in human colonic mucosa is elevated during early carcinogenesis. *Steroids* 2001; 66: 287-92.
6- Tangpricha V, Flanagan JN, Whitlatch LW,et al. 25-hydroxyvitamin D_3-1α-hydroxylase in normal and malignant colon tissue. *Lancet* 2001; 357: 1673-4.
7- Holick MF. Vitamin D: The underappreciated D-light hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002; 9: 87-98.
8- Manolagas SC, Prowedini DM, Tsoukas CD. Interactions of $1,25(OH)_2D_3$ and the immune system. *Mol Cell Endocrinol* 1985; 43: 113-22.
9- Yu XP, Mocharla H, Hutsmyer GF, Manolagas SC. Vitamin D receptor expression in human lymphocytes. Signal requirements and characterization by Western blots and DNA sequencing. *J Biol Chem* 1991; 266: 7588-95.
10- DeLuca HF, Cantorna MT. Vitamin D: Its role and uses in immunology. FASEB J 2001; 15: 2579-85.
11- Hypponen E, Laara E, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-3.
12- Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, Joner G. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of type 1 diabetes in the offpring. *Diabetologia* 2000; 43: 1093-8.
13- Holick MF. Vitamin D: Importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 362-71.
14- Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the US due to inadequate dose of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 2002; 94: 1867-75.
15- Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1979; 30: 150-6.
16- Krause R, Buhring M, Hopfenmühler W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998; 352: 709-10.
17- Li Y. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003; 88: 327-31.
18- Li Y, Kong J, Wei M, et al. $1,25(OH)_2D_3$ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229-38.
19- Sigmund CD. Regulation of renin expression and blood pressure by vitamin D_3 (Commentary). *J Clin Invest* 2002; 110: 155-6.
20- Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol* 2005; 62: 265-81.
21- Geusens P, Vandevyver C, Vanhoof J, Cassiman JJ, Boonen S, Raus J. Quadriceps and grip strength are related to vitamin D receptor genotype in elderly non-obese women. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 2082-88.
22- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int* 2002; 13: 187-94.
23- Dhesi JK, MonizC, Close JC, et al. *Age Ageing* 2002; 31: 267-71.

24- Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000; 66: 419-24.
25- Bischoff-Ferrari HA, Dawson Hughes B, Willet WC, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta- analysis. *JAMA* 2004; 291: 1999-2006.
26- Visser M, Deeg DJ, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab 2*003; 88: 5766-72.
27- Chiu KC, Chu A, Go VI, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 820-5.