

Deficiencia de vitamina D, estrés oxidante y enfermedad

Vitamin D deficiency, oxidative stress and disease

Joselyn Rojas-Guadarrama, Estefani Yaquelin Hernández-Cruz, José Pedraza-Chaverri^{1*}

Fecha de recepción: 28 de enero de 2022

Fecha de aceptación: 18 de marzo de 2022

Resumen - La forma activa de la vitamina D, la $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D_3 [$1\alpha,25(OH)_2D_3$], es una hormona esteroide cuyas acciones biológicas están mediadas a través del receptor de vitamina D (VDR). A nivel mundial, su deficiencia es un problema importante de salud pública y se debe, principalmente, a una exposición insuficiente a la luz solar. Se estima que el 50% de la población mundial tiene insuficiencia de vitamina D y un billón de personas son deficientes. La deficiencia de vitamina D induce estrés oxidante y ambos están asociados con diversas enfermedades como obesidad, diabetes, hipertensión y COVID-19. La vitamina D ejerce un papel antioxidante indirecto: 1) aumentando la transcripción del factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide 2 (Nrf2), lo que aumenta diversas enzimas antioxidantes, 2) disminuyendo la expresión de enzimas prooxidantes y 3) disminuyendo la translocación del factor nuclear kappa-B (NF- κ B) al núcleo. La importancia de esta deficiencia se hace evidente por el hecho de que la suplementación con vitamina D se ha asociado con una reducción significativa de la mortalidad. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es actualizar los conceptos básicos alrededor de la deficiencia de vitamina D y su relación con algunas enfermedades.

Palabras claves: Vitamina D, estrés oxidante, deficiencia de vitamina D.

Abstract - The active form of vitamin D, $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D_3 [$1\alpha,25(OH)_2D_3$], is a steroid hormone whose biological actions are mediated through the vitamin D receptor (VDR). Globally, its deficiency is a major public health problem and is mainly due to insufficient exposure to sunlight. It is estimated that 50% of the world's population has vitamin D insufficiency and one billion people are deficient. Vitamin D deficiency induces oxidative stress and both are associated with various diseases such as obesity, diabetes, hypertension and COVID-19. Vitamin D exerts an indirect antioxidant role: 1) increasing the transcription of erythroid nuclear factor 2-related factor 2 (Nrf2), which increases various antioxidant enzymes, 2) decreasing the expression of pro-oxidant enzymes and 3) decreasing the translocation of nuclear factor kappa-B (NF- κ B) to the nucleus. The importance of this deficiency is made evident by the fact that vitamin D supplementation has been associated with a significant reduction in mortality. Therefore, the aim of this review is to update the basics around vitamin D deficiency and its relationship to some diseases.

Keywords: Vitamin D, oxidative stress, vitamin D deficiency.

¹ Departamento de Biología, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, C.P. 04510, México.

*Autor de correspondencia. Correo electrónico: pedraza@unam.mx ORCID: ORCID: 0000-0001-6628-4411

DEFICIENCIA DE VITAMINA D, ESTRÉS OXIDANTE Y ENFERMEDAD.

La vitamina D es un micronutriente que es esencial para la salud humana. A nivel mundial, la deficiencia de esta vitamina es un problema importante de salud pública que se ha relacionado a una exposición insuficiente a la luz solar, la cual afecta a todas edades y grupos étnicos (Wimalawansa, 2019). Se estima que el 50% de la población mundial tiene insuficiencia de vitamina D y un billón de personas son deficientes (Nair y Maseeh, 2012), especialmente las personas mayores (Sahota, 2014). La alta prevalencia de la insuficiencia de la vitamina D es un problema importante ya que representa un factor de riesgo de mortalidad total en la población general (Nair y Maseeh, 2012). La importancia de esta deficiencia también se ha hecho evidente con la suplementación de vitamina D, la cual es asociada a una reducción significativa de la mortalidad (Nair y Maseeh, 2012).

Entre los factores de riesgo de la insuficiencia/deficiencia de la vitamina D se encuentran los siguientes: exposición inadecuada al sol, inflamación, baja ingesta dietética, deterioro en la síntesis o el metabolismo de la vitamina D debido a factores genéticos, factores asociados a la geografía, malabsorción, diversos medicamentos y finalmente trastornos gastrointestinales, hepáticos/renales crónicos, enfermedades endocrinas (hiperparatiroidismo, deficiencia de la hormona del crecimiento, diabetes mellitus) y factores perinatales (como deficiencia materna de vitamina D en el embarazo, prematuridad y lactancia materna exclusiva entre los 3 y 6 meses de edad). Las personas de piel oscura, los ancianos y las personas obesas tienen un mayor riesgo de deficiencia de vitamina D (Ghorbani *et al.*, 2019).

Algunos expertos han definido la deficiencia de vitamina D como un nivel sérico de la 25-hidroxivitamina D₃ [25(OH)D₃] <20 ng/mL y la insuficiencia entre 21-29 ng/mL. Los niveles sugeridos para una salud óptima son >30 ng/mL (Jean *et al.*, 2017; Trehan *et al.*, 2017). En México, la deficiencia e insuficiencia están definidas de acuerdo a los valores presentados en la Tabla 1. En niños, la prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D es del 16% y 23%, respectivamente, y del 9.8% y el 20%, respectivamente, en adultos (Álvarez-López y García-Contreras, 2020).

Esta revisión tuvo como objetivo actualizar los conceptos básicos alrededor de la deficiencia de la vitamina D y la relación de esta con enfermedades como obesidad, diabetes, hipertensión y COVID-19, por lo que se realizó una búsqueda en PubMed, Scopus, y ScienceDirect.

GENERALIDADES DE LA VITAMINA D

El término “vitamina D” se refiere a un conjunto de compuestos secoesteroides solubles en lípidos (Tabla 2). La piel participa en su síntesis, aunque también se puede adquirir de la dieta. Se deriva de fuentes vegetales (ergocalciferol) y fuentes animales (colecalciferol) como el aceite de pescado, alimentos enriquecidos y en pequeñas cantidades en la mantequilla, la crema y la yema de huevo (Bouillon, 2016, p. 1020). La forma activa de la vitamina D es la 1 α ,25-dihidroxivitamina D₃ [1 α ,25(OH)₂D₃], cuyas acciones biológicas están mediadas a través del receptor de vitamina D (VDR) (Gilaberte, 2019). Además, la 25(OH)D₃ es el metabolito de vitamina D metabólicamente más estable y abundante, y sus niveles séricos sirven como biomarcadores del estado de la vitamina D en los individuos.

El VDR pertenece a una subfamilia de receptores nucleares que actúan como factores de transcripción. De acuerdo con Gil *et al.* (2018) inicialmente, la 1 α ,25(OH)₂D₃ se une al VDR, este complejo se heterodimeriza con el receptor X retinoide (RXR), el cual se une a los elementos de respuesta a vitamina D (VDRE); el heterodímero actúa como un

coactivador transcripcional. Las múltiples acciones de la vitamina D en diferentes tejidos se pueden explicar por el hecho de que el VDR se ha encontrado en prácticamente todos los tipos de células (Gil *et al.*, 2018).

El papel central de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es regular la homeostasis del calcio y fósforo, actúa sobre su absorción intestinal y la excreción renal y movilización ósea del calcio (Pike y Christakos, 2017). Sin vitamina D, sólo se absorbe del 10 al 15% del calcio en la dieta y aproximadamente el 60% del fósforo. La interacción de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ con el VDR aumenta la eficiencia de la absorción intestinal de calcio del 30 al 40% y la absorción de fósforo a, aproximadamente, el 80% (Holick, 2017). Cuando los niveles de calcio sérico disminuyen, se estimula la secreción de la hormona paratiroidea (PTH) y se activa la síntesis de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Tanto la PTH como la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ estimulan la reabsorción renal de calcio y su resorción ósea. Por el contrario, si los niveles séricos de calcio aumentan, la secreción de PTH disminuye, lo que conduce a una disminución de la movilización de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y calcio (Gil *et al.*, 2018).

METABOLISMO

Gran parte de la vitamina D que circula en el suero se sintetiza a partir de colesterol, que se convierte en 7-dehidrocolesterol por la enzima 7-dehidrocolesterol reductasa (Teijón *et al.*, 2017, p. 171). Posteriormente, la síntesis de la vitamina D continúa en la piel, donde el 7-dehidrocolesterol se convierte en previtamina D_3 , que rápidamente se isomeriza y se transforma en vitamina D_3 (colecalciferol), en un proceso dependiente de la radiación ultravioleta B (280–320 nm). No obstante, tanto el colecalciferol como el ergocalciferol, el cual también proviene de la dieta, son formas inactivas, por lo que para la activación de la vitamina D se requieren dos pasos de hidroxilación. Para ello, el colecalciferol y el ergocalciferol se unen a la proteína de unión a vitamina D (VDBP) en circulación y son transportados al hígado donde son metabolizados por la 25-hidroxilasa (CYP2R1) para producir la $25(\text{OH})\text{D}_3$. Esta última es modificada a nivel renal por la enzima 1α -hidroxilasa (CYP27B1) a su forma activa, la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Figura 1) (Cepeda *et al.*, 2019; Fathi *et al.*, 2019).

DEFICIENCIA DE VITAMINA D Y ESTRÉS OXIDANTE.

La deficiencia de vitamina D está relacionada con una mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y, por lo tanto, de estrés oxidante. En un estudio con niños obesos se encontró que niveles bajos de $25(\text{OH})\text{D}_3$ se asocian con niveles significativamente más altos de marcadores de estrés oxidante como el malondialdehído, un marcador final de la lipoperoxidación (Codoñer-Franch *et al.*, 2012).

El estrés oxidante ocurre cuando hay desequilibrio persistente entre la producción de ERO y de especies reactivas de nitrógeno (RNS) respecto a las defensas antioxidantes. Las ERO producidas, como el anión superóxido ($\text{O}_2^{\bullet-}$), el radical hidroxilo ($\bullet\text{OH}$) y el radical peroxilo, pueden dañar muchas moléculas biológicas, incluyendo ADN, lípidos y proteínas, lo que produce daño tisular severo y muerte celular (Ambati *et al.*, 2017).

La vitamina D también tiene propiedades antioxidantes que actúan de forma indirecta. Se informó por primera vez en un modelo *in vitro* de neurotoxicidad inducida por ERO, que la vitamina D regula las proteínas que pueden reducir el estrés oxidante (Ibi *et al.*, 2001). La $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ejerce un papel antioxidante en gran parte por el aumento en los niveles de expresión de ARNm del factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide 2 (Nrf2) mediada por el VDR (Chen *et al.*, 2019). El Nrf2 es el factor de transcripción que regula la expresión de los genes de enzimas

antioxidantes [catalasa (CAT), glutamato cisteína ligasa (IGCL), glutatión S-transferasa, hemooxigenasa 1 (HO-1), superóxido dismutasa (SOD), tiorredoxina (TRX) y peroxirredoxinas, entre otros], y se correlaciona inversamente con la acumulación de ERO mitocondriales y por consiguiente con estrés oxidante (Figura 1) (Berridge, 2015; Wimalawansa, 2019; El-Magdy y Eraky, 2020).

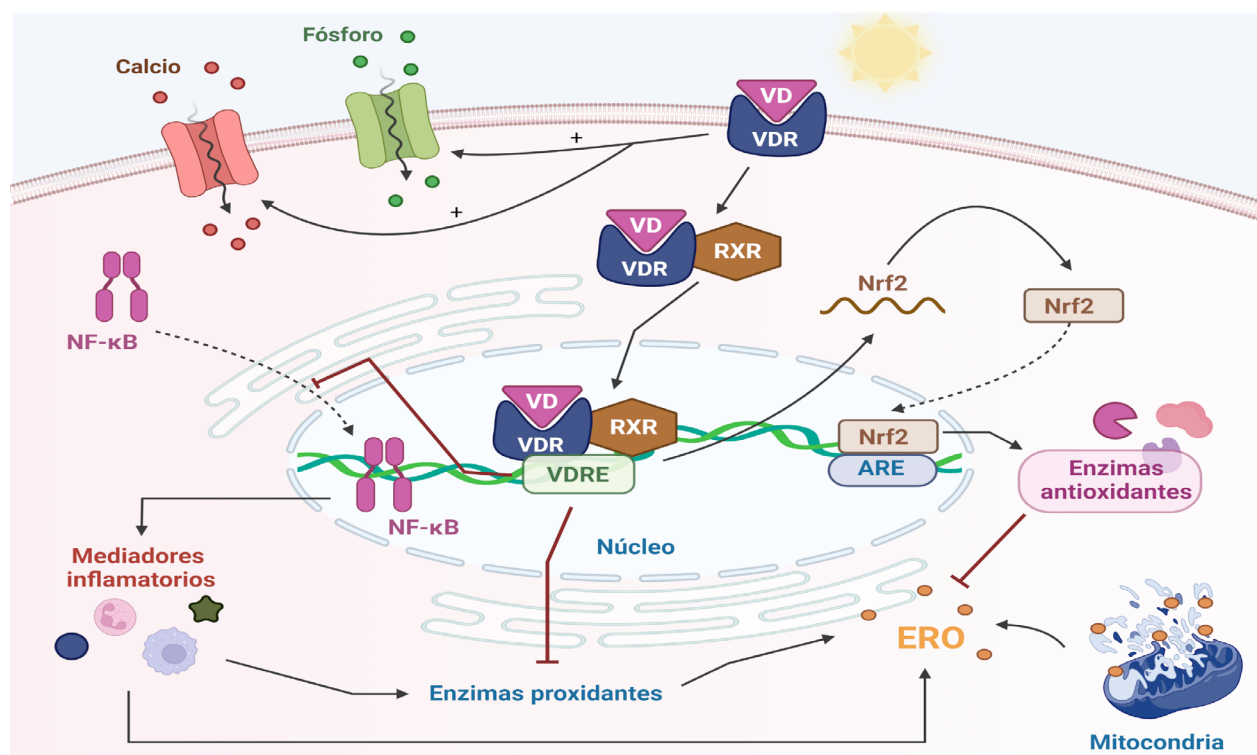


Figura 1. Efectos antioxidantes de la vitamina D. La vitamina D (VD) ejerce sus acciones biológicas uniéndose al receptor de vitamina D (VDR), este complejo se heterodimeriza con el receptor X retinoide (RXR), el cual se une a los elementos de respuesta a vitamina D (VDRE). El heterodímero que se forma actúa como un coactivador transcripcional capaz de activar la transcripción del factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide 2 (Nrf2). Nrf2 a su vez se transloca al núcleo y se une al elemento de respuesta antioxidante (ARE) para estimular la síntesis de enzimas antioxidantes, las cuales disminuyen la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO). Por otro lado, la unión de VD a su receptor disminuye la expresión de enzimas prooxidantes y la translocación del factor nuclear kappa-B (NF-κB) al núcleo. Esto último, evita la producción de mediadores inflamatorios y a la vez la producción de ERO. La disminución en la producción de ERO se traduce en menor estrés oxidante. Finalmente, la interacción de VD con VDR aumenta la eficiencia en la absorción de calcio y de fósforo. Elaboración propia.

Se ha observado que la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ aumenta los niveles de ARNm y la expresión de SOD2, CAT, glutatión peroxidasa (GPx) y tiorredoxina reductasa (TrxR) I (Peehl *et al.*, 2004; Yao *et al.*, 2017). Además, el tratamiento de colecalciferol a ratas obesas por una dieta alta en grasas aumenta la actividad de SOD y GPx en el tejido adiposo, provocando

la disminución del estrés oxidante (Farhangi *et al.*, 2017). Así mismo la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ revierte la lesión cardíaca oxidante inducida por el isoproterenol en un modelo de rata. Estos efectos fueron mediados por la reducción de los niveles de H_2O_2 acumulados en el tejido cardíaco y el aumento de las actividades de SOD y CAT como mecanismos antioxidantes (Wang *et al.*, 2013). Esto sucede porque la vitamina D regula la expresión de Nrf2 que a su vez regula expresión de estas enzimas antioxidantes como ya se había mencionado antes.

La vitamina D regula a la baja enzimas prooxidantes (Figura 1). Se ha demostrado que la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ tiene el potencial de prevenir el daño oxidante al suprimir la expresión de la enzima óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) en las neuronas del hipocampo. Además, disminuye la expresión de iNOS en el cerebro, y puede ejercer un efecto antioxidante y disminuir el estrés oxidante (Garcion *et al.*, 1997; Almeida Moreira Leal *et al.*, 2020). La $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ disminuye la concentración de la proteína mieloperoxidasa, una enzima que utiliza peróxido de hidrógeno (H_2O_2) para producir ácido hipocloroso, que es un potente oxidante generado *in vivo* (Almeida Moreira Leal *et al.*, 2020). Esto sucede por los VDRE, que suprimen expresión de genes que codifican enzimas prooxidantes.

Así mismo, la vitamina D desempeña un papel importante en la modulación de la inflamación y a la vez del estrés oxidante (Kim *et al.*, 2020). La $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ regula el sistema inflamatorio, a través de las células inmunitarias, la vía de las prostaglandinas y las vías del factor nuclear kappa-B (NF- κ B) (Chen *et al.*, 2020). El NF- κ B regula la expresión de más de 300 genes; abarca desde procesos fisiológicos celulares normales, inflamación, infección y estrés oxidante (Turillazzi *et al.*, 2016; Mishra *et al.*, 2018). Se ha encontrado que la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ puede suprimir la vía NF- κ B, puede reducir el nivel de fosforilación de NF- κ B (p65) (Zhang *et al.*, 2021), y puede suprimir la translocación nuclear de NF- κ B (Huang *et al.*, 2021). Por lo tanto, la vitamina D puede disminuir la generación de citocinas inflamatorias y radicales libres al desactivar las vías dependientes de NF- κ B.

En resumen, la vitamina D ejerce un papel antioxidante de manera indirecta, en donde los VDRE por un lado regulan positivamente la transcripción de Nrf2, regula negativamente la expresión de enzimas prooxidantes y a su vez regulan negativamente la transcripción NF- κ B que está involucrado en la generación de EROs.

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON DEFICIENCIA DE VITAMINA D Y EL ESTRÉS OXIDANTE

La deficiencia de vitamina D y el estrés oxidante se han implicado en varias enfermedades (Almeida Moreira Leal *et al.*, 2020).

OBESIDAD

La aparición de la obesidad se debe principalmente al bajo gasto de energía combinado con una alta ingesta calórica. Esto conduce a una acumulación excesiva de grasa en el tejido adiposo, acompañada de inflamación de bajo grado, hipoxia y estrés oxidante (Rupérez *et al.*, 2014). Así mismo, la obesidad a menudo se asocia con una baja concentración circulante de $25(\text{OH})\text{D}_3$ (Pramono *et al.*, 2019).

Los pacientes obesos con bajos niveles de vitamina D se caracterizan por un aumento en la generación de ERO en el tejido adiposo visceral y endotelial (Ionica *et al.*, 2020). En este mismo estudio se describió que la incubación *in vitro* de las células del tejido adiposo con $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ alivió el estrés oxidante (Ionica *et al.*, 2020).

DIABETES

Los estudios epidemiológicos han revelado asociaciones entre la deficiencia de vitamina D y la disminución del control glucémico y la diabetes tipo 2 (Lips *et al.*, 2017). Se ha descrito que altas concentraciones de glucosa en sangre inducen una sobreproducción de ERO (Zhu *et al.*, 2019). También, se encontró que la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ revirtió la disminución de SOD y el un aumento de malondialdehído y apoptosis, inducidos por glucosa alta en células de epitelio tubular humano (Zhu *et al.*, 2019).

En un estudio anterior con ratas diabéticas, en las cuales aumentó la expresión de la enzima monoaminoxidasa (una enzima mitocondrial que genera H_2O_2 e induce un estado prooxidante) (Kaludercic *et al.*, 2014), se demostró que la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ reduce la expresión de monoaminoxidasa, atenúa el estrés oxidante y restaura considerablemente la función vascular (Sturza *et al.*, 2019). En otro estudio en pacientes con diabetes tipo 2, se demostró que la suplementación con colecalciferol disminuye significativamente la concentración de proteínas carboniladas y la actividad de mieloperoxidasa y aumenta significativamente la actividad de SOD (Nikooyeh *et al.*, 2014). La suplementación con colecalciferol durante tres meses disminuye el daño oxidante del ADN en los linfocitos de los pacientes con diabetes mellitus 2 (Wenclewska *et al.*, 2019).

HIPERTENSIÓN

La hipertensión representa una condición médica que aumenta significativamente el riesgo de enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y renales crónicas (Ahmad *et al.*, 2017). Los mecanismos que subyacen al proceso patológico de la hipertensión no están completamente explicados. Sin embargo, existe una creciente evidencia de que el aumento del estrés oxidante es secundario a la activación de NADPH-oxidasa (Nox) (Ahmad *et al.*, 2017; Cui *et al.*, 2019). Se ha observado en ratas hipertensas un aumento de la producción de $\text{O}_2^{\bullet-}$ (de Champlain *et al.*, 2004). De manera muy importante, se ha demostrado que la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ disminuye la actividad de Nox en ratas hipertensas (Cui *et al.*, 2019). Un metanálisis de los resultados de 19 estudios (90,535 sujetos) que analizaron la relación entre la concentración plasmática de $25(\text{OH})\text{D}_3$ y el riesgo de hipertensión, reveló que la hipertensión es más frecuente en sujetos con una concentración plasmática baja de $25(\text{OH})\text{D}_3$ (Ke *et al.*, 2015).

COVID-19

La infección por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y sus complicaciones están asociadas con el estrés oxidante (van den Brand *et al.*, 2014; Loffredo y Violi 2020). La infección por SARS-CoV-2 puede producir múltiples ERO como H_2O_2 , $\text{O}_2^{\bullet-}$ y $\bullet\text{OH}$, entre los más destacados (Shenoy, 2020).

Existe evidencia de que la deficiencia vitamina D aumenta el riesgo de contagiarse con SARS-CoV-2. De acuerdo con un estudio, se encontraron asociaciones inversas significativas en 20 países europeos entre la concentración sérica de $25(\text{OH})\text{D}_3$, el número de casos y la mortalidad por COVID-19 (Ilie *et al.*, 2020). Lau *et al.* (2020) encontraron insuficiencia de vitamina D en el 84,6% de los pacientes con COVID-19 grave en una unidad de cuidados intensivos. Atanasovska *et al.* (2021) encontraron que los pacientes con COVID-19 grave tienen niveles más bajos de $25(\text{OH})\text{D}_3$ en suero y estrés oxidante más alto en comparación con el grupo moderado de pacientes cuando ingresan en el hospital. Finalmente, y de manera consistente con lo anterior, se ha demostrado en varios estudios que la suplementación con colecalciferol atenúa la severidad de la enfermedad por COVID-19. La suplementación

con colecalciferol durante o justo antes de la COVID-19 se asoció en ancianos frágiles con menor gravedad de la enfermedad y mejor tasa de sobrevivencia (Annweiler *et al.*, 2021). Así mismo la suplementación con colecalciferol en personas con deficiencia de vitamina D e infección por SARS-CoV-2 condujo a la remisión de la infección (Rastogi *et al.*, 2022). Por lo tanto, la suplementación con vitamina D puede representar un tratamiento efectivo, accesible y bien tolerado para la COVID-19.

CONCLUSIÓN

La vitamina D tiene propiedades antioxidantes, los cuales se dan de manera indirecta al inducir la transcripción del Nrf2, disminuir la expresión de enzimas prooxidantes y regular negativamente la translocación nuclear NF- κ B. La deficiencia de vitamina D es un problema importante de salud pública ya que se estima que la mitad de la población mundial tiene insuficiencia de este micronutriente. Esta deficiencia se ha asociado al estrés oxidante y a diversas enfermedades y es un factor de riesgo de mortalidad en la población general. Finalmente, se ha demostrado que la suplementación con vitamina D conduce a una reducción significativa de la mortalidad

REFERENCIAS

BIBLIOGRAFÍA

1. Bouillon, R. (2016). Chapter 59 - Vitamin D: From Photosynthesis, Metabolism, and Action to Clinical Applications. En J.L. Jameson & L.J. De Groot (Ed.), *Endocrinology: Adult and Pediatric* (1018-1037), Ciudad: Chicago. Editorial: Saunders.
2. Teijón, J.M., Blanco, M.D., Olmo, R.M., Posada, P., Teijón, C. & Vullarino, A. (2017). *Fundamentos de Bioquímica Metabólica*. Ciudad: Madrid, Editorial: Tébar Flores, 170-171.

ARTÍCULOS

1. Ahmad, K.A., Yuan, D.Y., Nawaz, W., Ze, H., Zhuo, C.X., Talal, B., Taleb, A., Mais, E. & Qilong, D. (2017). Antioxidant therapy for management of oxidative stress induced hypertension. *Free radical research*, 51(4):428-438. **DOI:** 10.1080/10715762.2017.1322205.
2. Almeida Moreira Leal, L.K., Lima, L.A., Alexandre de Aquino P.E., Costa de Sousa, J.A., Jataí Gadelha, C.V., Felício Calou, I.B., Pereira Lopes, M.J., Viana Lima, F.A., Tavares Neves, K.R., de Andrade G.M. & de Barros Viana, G.S. (2020). Vitamin D (VD3) antioxidative and anti-inflammatory activities: Peripheral and central effects. *European journal of pharmacology*, 879:173099. **DOI:** 10.1016/j.ejphar.2020.173099.
3. Álvarez-López, J.A. y García-Contreras, A.I. (2020). Vitamina D y la pandemia por COVID-19. *Revista Mexicana de Endocrinología, Metabolismo & Nutrición*, 7:95-101. **DOI:** 10.24875/RME.20000036
4. Ambati, M., Rani, K.R., Reddy, P.V., Suryaprasanna, J., Dasari, R & Gireddy H. (2017). Evaluation of oxidative stress in chronic periodontitis patients following systemic antioxidant supplementation: A clinical and biochemical study. *Journal of Natural Science, Biology, and Medicine*, 8(1):99-103. **DOI:** 10.4103/0976-9668.198366
5. Annweiler, C., Beaudenon, M., Simon, R., Guenet, M., Oteko, M., Célarier, T. & Gautier, J. (2021). GERIA-

- COVID study group. Vitamin D supplementation prior to or during COVID-19 associated with better 3-month survival in geriatric patients: Extension phase of the GERIA-COVID study. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 213:105958. **DOI:** 10.1016/j.jsbmb.2021.105958.
6. Atanasovska, E., Petrushevska, M., Zendelovska, D., Spasovska, K., Stevanovikj, M., Kasapinova, K., Gjorgjievska, K. & Labachevski, N. (2021). Vitamin D levels and oxidative stress markers in patients hospitalized with COVID-19. *Redox report*, 26(1):184-189. **DOI:** 10.1080/13510002.2021.1999126.
 7. Berridge, M.J. (2015). Vitamin D cell signalling in health and disease. *Biochemical and biophysical research communications*, 460(1):53-71. **DOI:** 10.1016/j.bbrc.2015.01.008.
 8. Cepeda, J.S., Zenteno, D.A., Fuentes, C.S. & Bustos, R. 2019. Vitamin D and Pediatrics Respiratory Diseases. *Revista Chilena de Pediatría*, 90(1):94-101. **DOI:** 10.32641/rchped.v90i1.747.
 9. Chen, J., Tang, Z., Slominski, A.T., Li, W., Żmijewski, M.A., Liu, Y. & Chen, J. (2020). Vitamin D and its analogs as anticancer and anti-inflammatory agents. *European journal of medicinal chemistry*, 207:112738. **DOI:** 10.1016/j.ejmech.2020.112738.
 10. Chen, L., Yang, R., Qiao, W., Zhang, W., Chen, J., Mao, L., Goltzman, D. & Miao, D. (2019). 1,25-Dihydroxyvitamin D exerts an antiaging role by activation of Nrf2-antioxidant signaling and inactivation of p16/p53-senescence signaling. *Aging cell*, 18(3):e12951. **DOI:** 10.1111/acer.12951.
 11. Codoñer-Franch, P., Tavárez-Alonso, S., Simó-Jordá, R., Laporta-Martín, P., Carratalá-Calvo, A. & Alonso-Iglesias, E. (2012). Vitamin D status is linked to biomarkers of oxidative stress, inflammation, and endothelial activation in obese children. *The Journal of pediatrics*, 161(5):848-54. **DOI:** 10.1016/j.jpeds.2012.04.046.
 12. Cui, C., Xu, P., Li, G., Qiao, Y., Han, W., Geng, C., Liao, D., Yang, M., Chen, D. & Jiang, P. (2019). Vitamin D receptor activation regulates microglia polarization and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats and angiotensin II-exposed microglial cells: Role of renin-angiotensin system. *Redox biology*, 26:101295. **DOI:** 10.1016/j.redox.2019.101295
 13. de Champlain, J., Wu, R., Girouard, H., Karas, M., Midaoui, A.E., Laplante, M.A., & Wu, L. (2004). Oxidative stress in hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, 26(7-8):593-601. **DOI:** 10.1081/ceh-200031904.
 14. El-Magd N.F.A. & Eraky, S.M. (2020). The molecular mechanism underlining the preventive effect of vitamin D against hepatic and renal acute toxicity through the Nrf2/ BACH1/ HO-1 pathway. *Life sciences*, 244:117331. **DOI:** 10.1016/j.lfs.2020.117331.
 15. Farhangi, M.A., Mesgari-Abbasi, M., Hajiluian, G., Nameni, G. & Shahabi, P. (2017). Adipose Tissue Inflammation and Oxidative Stress: the Ameliorative Effects of Vitamin D. *Inflammation*, 40(5):1688-1697. **DOI:** 10.1007/s10753-017-0610-9.
 16. Fathi, N., Ahmadian, E., Shahi, S., Roshangar, L., Khan, H., Kouhsoltani, M., Dizaj, S.M. & Sharifi, S. (2019). Role of Vitamin D and Vitamin D Receptor (VDR) in Oral Cancer. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 109:391-401. **DOI:** 10.1016/j.biopha.2018.10.102.
 17. Garcion, E., Nataf, S., Berod, A., Darcy, F. & Brache, P. (1997). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits the expression of inducible nitric oxide synthase in rat central nervous system during experimental allergic encephalomyelitis. *Brain research. Molecular brain research*, 45(2):255-67. **DOI:** 10.1016/s0169-

328x(96)00260-4.

18. Ghorbani, Z., Togha, M., Rafiee, P., Ahmadi, Z.S., Magham, R.R., Haghighi, S., Jahromi, S.R. & Mahmoudi, M. (2019). Vitamin D in migraine headache: a comprehensive review on literature. *Neurological sciences*, 40(12):2459-2477. DOI: 10.1007/s10072-019-04021-z.
19. Gil, A., Plaza-Diaz, J. & Mesa, D.M. (2018). Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Annals of nutrition & metabolism* 72(2):87-95. DOI: 10.1159/000486536.
20. Gilaberte, Y. (2019). The Importance of Vitamin D. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 110(4):257-258. DOI: 10.1016/j.ad.2019.04.001.
21. Holick, M.F. (2017). The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 18(2):153-165. DOI: 10.1007/s11154-017-9424-1.
22. Huang, J., An, Q., Ju, B.M., Zhang, J., Fan, P., He, L. & Wang, L. (2021). Role of vitamin D/VDR nuclear translocation in down-regulation of NF- κ B/NLRP3/caspase-1 axis in lupus nephritis. *International immunopharmacology*, 100:108131. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.108131.
23. Ibi, M., Sawada, H., Kume, T., Katsuki, H., Kaneko, S., Shimohama, S. & Akaike, A. (2001). Protective effects of 1 α ,25-(OH) $_2$ D $_3$ against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic culture. *Neuropharmacology*, 40(6):61-771 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(01\)00009-0](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(01)00009-0).
24. Ilie, P.C., Stefanescu, S. & Smith, L. (2020) The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality, *Aging clinical and experimental research*, 32(7):1195-1198. DOI: 10.1007/s40520-020-01570-8.
25. Ionica, M., Aburel, O.M., Vaduva, A., Petrus, A., Rațiu, S., Olariu, S., Sturza, A. & Muntean, D.M. (2020). Vitamin D alleviates oxidative stress in adipose tissue and mesenteric vessels from obese patients with subclinical inflammation. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 98(2):85-92. DOI: 10.1139/cjpp-2019-0340.
26. Jean, G., Souberbielle, J.C. & Chazot C. (2017). Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients. *Nutrients*, 9(4):328. DOI: 10.3390/nu9040328.
27. Kaludercic, N., Carpi, A., Nagayama, T., Sivakumaran, V., Zhu, G., Lai, E.W. & Bedja, D. (2014) Monoamine oxidase B prompts mitochondrial and cardiac dysfunction in pressure overloaded hearts. *Antioxidants & redox signaling* 20(2):267-80. DOI: 10.1089/ars.2012.4616
28. Ke, L, Mason RS, Kariuki, M., Mpofu, E. & Brock, K.E. (2015). Vitamin D status and hypertension: a review. *Integrated blood pressure control*, 8:13-35. DOI: 10.2147/IBPC.S49958.
29. Kim, D.H., Meza, C.A., Clarke, H., Kim, J.S. & Hickner, R.C. (2020). Vitamin D and Endothelial Function. *Nutrients*, 12(2):575. DOI: 10.3390/nu12020575.
30. Lau, F.H., Majumder, R., Radbeh, T., Saeg, F., Hoffman, R., Cirillo, J.D. & Greiffenstein, P. (2020). Vitamin D insufficiency is prevalent in severe COVID-19. *MedRxiv* DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.24.20075838> [En prensa].
31. Lips, P., Eekhoff, M., van Schoor, N., Oosterwerff, M., de Jongh, R., Krul-Poel, Y. & Simsek, S. (2017). Vitamin

- D and type 2 diabetes. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 173:280-285. **DOI:** 10.1016/j.jsbmb.2016.11.021.
32. Loffredo, L. & Violi, F. (2020). COVID-19 and cardiovascular injury: A role for oxidative stress and antioxidant treatment? *International journal of cardiology*, 312:136. **DOI:** 10.1016/j.ijcard.2020.04.066.
 33. Mishra, V., Banga, J. & Silveyra, P. (2018). Oxidative stress and cellular pathways of asthma and inflammation: Therapeutic strategies and pharmacological targets. *Pharmacology & therapeutics*, 181:169-182. **DOI:** 10.1016/j.pharmthera.2017.08.011.
 34. Nair, R. & Maseeh, A. (2012). Vitamin D: The “sunshine” vitamin. *J Pharmacol Pharmacother*, 3(2):118-26. **DOI:** 10.4103/0976-500X.95506.
 35. Nikooyeh, B., Neyestani, T.R., Tayebinejad, N., Alavi-Majd, H., Shariatzadeh, N., Kalayi, A., Zahedirad, M., Heravifard, S. & Salekzaman, S. (2014). Daily intake of vitamin D- or calcium-vitamin D-fortified Persian yogurt drink (doogh) attenuates diabetes-induced oxidative stress: evidence for antioxidative properties of vitamin D. *Journal of human nutrition and dietetics*, 27 Suppl 2:276-83. **DOI:** 10.1111/jhn.12142.
 36. Peehl, D.M., Shinghal, R., Nonn, L., Seto, E., Krishnan, A.V., Brooks, J.D. & Feldman, D. (2004). Molecular activity of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in primary cultures of human prostatic epithelial cells revealed by cDNA microarray analysis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 92(3):131-41. **DOI:** 10.1016/j.jsbmb.2004.07.003.
 37. Pike, J.W. & Christakos, S. (2017). Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 46(4):815-843. **DOI:** 10.1016/j.ecl.2017.07.001.
 38. Pramono, A., Jocken, J.W.E & Blaak, E.E. (2019). Vitamin D deficiency in the aetiology of obesity-related insulin resistance. *Diabetes metabolism research and reviews*, 35(5):e3146. **DOI:** 10.1002/dmrr.3146.
 39. Rastogi, A., Bhansali, A., Khare, N., Suri, V., Yaddanapudi, N., Sachdeva, N., Puri, G.D. & Malhotra, P. (2022). Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgraduate medical journal*, 98(1156):87-90. **DOI:** 10.1136/postgradmedj-2020-139065.
 40. Rupérez, A.I., Gil, A. & Aguilera C.M. (2014). Genetics of oxidative stress in obesity. *International journal of molecular sciences*, 15(2):3118-44. **DOI:** 10.3390/ijms15023118.
 41. Sahota, O. (2014). Understanding vitamin D deficiency. *Age and ageing*, 43(5):589-91. **DOI:** 10.1093/ageing/afu104.
 42. Shenoy, S. (2020). Coronavirus (Covid-19) sepsis: revisiting mitochondrial dysfunction in pathogenesis, aging, inflammation, and mortality. *Inflammation research*, 69(11):1077-1085. **DOI:** 10.1007/s00011-020-01389-z.
 43. 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. **DOI:** 10.1007/s11010-018-3429-2.

44. Trehan, N., Afonso, L., Levine, D.L. & Levy, P.D. (2017). Vitamin D Deficiency, Supplementation, and Cardiovascular Health. *Critical Pathways in Cardiology*, 16(3):109-118. **DOI:** 10.1097/HPC.000000000000122.
45. Turillazzi, E., Neri, M., Cerretani, D., Cantatore, S., Frati, P., Moltoni, L., Busardò, F.P., Pomara, C., Riezzo, I. & Fineschi, V. (2016). Lipid peroxidation and apoptotic response in rat brain areas induced by long-term administration of nandrolone: the mutual crosstalk between ROS and NF-κB. *Journal of cellular and molecular medicine*, 20(4):601-12. **DOI:** 10.1111/jcmm.12748.
46. van den Brand, J.M.A, Haagmans, B.L., van Riel, D., Osterhaus, A.D.M.E. & 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. **DOI:** 10.1016/j.jcpa.2014.01.004.
47. Wang, X., Zhu, Y., Wang, X., Yang, Y. & Cheng, S. (2013). Cardioprotective effect of calcitriol on myocardial injury induced by isoproterenol in rats. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, 18(4):386-91. **DOI:** 10.1177/1074248413482754.
48. Wenclewska, S., Szymczak-Pajor, I., Drzewoski, J., Bunk, M. & Śliwińska, A. (2019). Vitamin D Supplementation Reduces Both Oxidative DNA Damage and Insulin Resistance in the Elderly with Metabolic Disorders. *International journal of molecular sciences*, 20(12):2891. **DOI:** 10.3390/ijms20122891.
49. Wimalawansa, S.J. (2019). Vitamin D Deficiency: Effects on Oxidative Stress, Epigenetics, Gene Regulation, and Aging. *Biology*, 8(2):30. **DOI:** 10.3390/biology8020030.
50. Yao, X., Zhang, G., Guo, Y., Ei-Samahy, M., Wang, S., Wan, Y., Han, L., Liu, Z., Wang, F. & Zhang, Y. (2017). Vitamin D receptor expression and potential role of vitamin D on cell proliferation and steroidogenesis in goat ovarian granulosa cells. *Theriogenology*, 102:162-173. **DOI:** 10.1016/j.theriogenology.2017.08.002.
51. Zhang, H., Liu, Y., Fang, X., Gu, L., Luo, C., Chen, L. & Wang, Q. (2021). Vitamin D3 Protects Mice from Diquat-Induced Oxidative Stress through the NF-κB/Nrf2/HO-1 Signaling Pathway. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021:6776956. **DOI:** 10.1155/2021/6776956.
52. Zhu, X.J., Wu, S.H. & Guo, H.C. (2019). Active Vitamin D and Vitamin D Receptor Help Prevent High Glucose Induced Oxidative Stress of Renal Tubular Cells via AKT/UCP2 Signaling Pathway. *BioMed research international*, 2019:9013904. **DOI:** 10.1155/2019/9013904.