

Comprender y abordar la resistencia a la vitamina D: un enfoque integral que integra factores genéticos, ambientales y nutricionales

Doctor en Medicina, Ph.D.

Abstracto

La resistencia a la vitamina D, una afección en la que el cuerpo no responde adecuadamente a la vitamina D, puede manifestarse tanto en formas hereditarias como adquiridas. Este artículo examina las complejidades de la resistencia a la vitamina D, destacando la naturaleza multifactorial de la afección, que involucra predisposiciones genéticas, factores relacionados con el estilo de vida, infecciones, desequilibrios hormonales y deficiencias de micronutrientes. Las formas hereditarias, aunque raras, generalmente implican mutaciones en el receptor de vitamina D (VDR), mientras que la resistencia adquirida es cada vez más común y a menudo se asocia con enfermedades crónicas y factores ambientales.

El artículo destaca la importancia de comprender estos diversos factores contribuyentes para abordar de manera eficaz la resistencia a la vitamina D. El concepto de nutrición de células completas, que enfatiza la sinergia entre varios nutrientes, se presenta como un enfoque crucial para mitigar la resistencia a la vitamina D. Además, el artículo aboga por la medicina ortomolecular integradora, que optimiza la salud a través de un equilibrio preciso de nutrientes, modificaciones del estilo de vida, desintoxicación y tratamientos avanzados como el equilibrio hormonal bio idéntico, la terapia de fotobiomodulación y el trasplante de células madre. A través de un enfoque holístico e integrador, es posible mejorar la capacidad del cuerpo para utilizar la vitamina D de manera eficaz, lo que conduce a mejores resultados de salud en afecciones que van desde la osteoporosis hasta las enfermedades autoinmunes.

1. Introducción

La vitamina D es esencial para numerosas funciones biológicas, como la homeostasis del calcio, la salud ósea, la función inmunitaria y la regulación celular. Sin embargo, algunas personas presentan resistencia a la vitamina D, es decir, el organismo no responde adecuadamente a niveles normales o incluso elevados de vitamina D. Esta resistencia se puede clasificar en dos formas principales: hereditaria y adquirida. Comprender los mecanismos subyacentes y los factores que contribuyen a ella es crucial para un diagnóstico y un tratamiento eficaces.

2. Resistencia a la vitamina D, hereditaria y adquirida

Si bien las formas hereditarias de resistencia a la vitamina D, como las causadas por mutaciones en el receptor de vitamina D (VDR), son poco frecuentes, la resistencia adquirida a la vitamina D se reconoce cada vez más y puede ser más común. Esta forma adquirida de resistencia suele estar relacionada con enfermedades crónicas, factores relacionados con el estilo de vida y desregulación del sistema inmunitario. Las investigaciones sugieren que una parte importante de las personas podría no responder adecuadamente a las dosis estándar de suplementos de vitamina D. Los estudios han demostrado que alrededor del 25 % de las personas pueden tener una "baja respuesta" a la vitamina D y requerir dosis más altas o más individualizadas para lograr los efectos fisiológicos deseados [\(1\)](#).

2.1 Resistencia hereditaria a la vitamina D

La resistencia hereditaria a la vitamina D, también conocida como raquitismo hereditario resistente a la vitamina D (HVDRR), es un trastorno genético poco común causado por mutaciones en el gen del receptor de vitamina D (VDR). Estas mutaciones conducen a una capacidad reducida del VDR para unirse a la 1,25-dihidroxitamina D, la forma activa de la vitamina D, o deterioran la función del receptor, lo que resulta en manifestaciones clínicas como raquitismo, hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario. La HVDRR generalmente se presenta en la primera infancia, con síntomas que incluyen deformidades esqueléticas, retraso del crecimiento y, en algunos casos, alopecia. El tratamiento generalmente implica altas dosis de calcitriol (la forma activa de la vitamina D) y suplementos de calcio para superar la resistencia [\(2-7\)](#).

2.2 Resistencia adquirida a la vitamina D

La resistencia adquirida a la vitamina D se produce más adelante en la vida y no es causada por mutaciones genéticas, sino que es el resultado de una variedad de factores externos e internos que afectan la capacidad del cuerpo para utilizar la vitamina D de manera eficaz. Esta forma de resistencia suele estar asociada con enfermedades crónicas, ciertos medicamentos o afecciones que afectan el metabolismo de la vitamina D. Investigaciones recientes indican que los factores del estilo de vida, como la dieta, el sueño, el ejercicio, las toxinas, la nutrición e incluso el desequilibrio hormonal, pueden contribuir a la resistencia a la vitamina D. Algunos ejemplos de resistencia adquirida a la vitamina D incluyen la enfermedad renal crónica, que afecta la conversión de la vitamina D a su forma activa, y ciertas enfermedades autoinmunes, en las que la inflamación y la desregulación inmunitaria pueden alterar el metabolismo de la vitamina D y la función del receptor.

2.3 Diagnóstico de la resistencia a la vitamina D

La resistencia a la vitamina D es un diagnóstico de exclusión e implica una combinación de evaluación clínica, pruebas de laboratorio (incluidos los niveles séricos de 25(OH)D y PTH) y el seguimiento de la respuesta a la suplementación con vitamina D. Los niveles elevados de PTH junto con un estado suficiente de vitamina D son particularmente indicativos de resistencia [\(1\)](#).

- Síntomas clínicos: Los pacientes pueden presentar síntomas indicativos de deficiencia o resistencia a la vitamina D, como dolor óseo, debilidad muscular o signos de raquitismo u osteomalacia.
- Historial médico: Un historial médico completo debe incluir una evaluación de la ingesta de vitamina D en la dieta, la exposición al sol y cualquier enfermedad crónica, como infecciones bucales o dentales, enfermedad renal crónica o trastornos gastrointestinales. También deben tenerse en cuenta otros factores del estilo de vida que puedan afectar negativamente al metabolismo de la vitamina D.
- Niveles séricos de 25-hidroxitamina D (25(OH)D): mida los niveles séricos de 25(OH)D para determinar el estado de vitamina D. Los niveles bajos pueden indicar deficiencia, pero no necesariamente resistencia.
- Niveles de hormona paratiroidea (PTH): los niveles elevados de PTH a pesar de niveles adecuados o altos de 25(OH)D son un sello distintivo de la resistencia adquirida a la vitamina D. Esto sugiere que el cuerpo no está respondiendo adecuadamente a la vitamina D, lo que conduce a un hiperparatiroidismo secundario [\(1\)](#).
- Niveles de calcio y fósforo: Evaluar los niveles séricos de calcio y fósforo. En casos de resistencia a la vitamina D, la absorción de calcio puede verse afectada, lo que conduce a hipocalcemia y alteración del metabolismo del fósforo [\(8,9\)](#). Se ha utilizado el calcio

corregido cuando hay baja albúmina. Sin embargo, algunos autores se oponen a esta práctica [\(10\)](#).

- Funcionalidad del receptor de vitamina D (VDR): en algunos casos, pueden estar indicadas pruebas genéticas para detectar polimorfismos en el receptor de vitamina D o genes relacionados para evaluar posibles factores hereditarios que contribuyan a la resistencia.
- Ensayos sobre suplementación con vitamina D: la administración de dosis altas de vitamina D (por ejemplo, según el protocolo de Coimbra) y el control de los cambios en los niveles séricos de 25(OH)D y PTH pueden ayudar a evaluar la capacidad de respuesta del organismo. La falta de la respuesta esperada puede indicar resistencia [\(1\)](#).
- Monitoreo longitudinal: El seguimiento regular con pruebas repetidas puede ayudar a determinar si el paciente tiene una respuesta baja a la terapia con vitamina D, que puede requerir dosis más altas para obtener efectos terapéuticos.

3. Factores que contribuyen a la resistencia a la vitamina D

3.1 Factores genéticos

Además de HVDRR, varios polimorfismos genéticos influyen significativamente en el metabolismo de la vitamina D y la función del receptor, lo que contribuye a variaciones en la resistencia a la vitamina D.

- Variantes del CYP24A1: El gen CYP24A1 codifica una enzima que degrada la vitamina D activa. Los polimorfismos en este gen pueden provocar niveles circulantes más bajos de vitamina D y una menor eficacia. Las variantes como rs3886163 se han asociado con niveles reducidos de vitamina D, lo que afecta el metabolismo general de la vitamina D y los resultados de salud relacionados [\(11,12\)](#).
- Polimorfismos del CYP2R1: El gen CYP2R1 es crucial para convertir la vitamina D en su forma activa. Las variantes de este gen, incluidas rs10500804 y rs12794714, se han relacionado con niveles séricos más bajos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), lo que indica un papel importante en el metabolismo de la vitamina D [\(12,13\)](#).
- Polimorfismos del receptor de vitamina D (VDR): el gen VDR, que codifica el receptor de vitamina D, también presenta polimorfismos que pueden afectar la señalización de la vitamina D. Las variantes como Fok1 y otras en la región 3' UTR pueden alterar la expresión y la función del VDR, influyendo así en los efectos biológicos de la vitamina D [\(11,14\)](#).
- Impacto en la salud: Las variaciones genéticas en estas vías se han asociado con diversas afecciones de salud, incluidas la obesidad y la diabetes tipo 2. Los estudios destacan la importancia de estos polimorfismos para comprender la deficiencia de vitamina D y sus implicaciones más amplias para las enfermedades metabólicas [\(13,14\)](#).

3.2 Infecciones

Las infecciones, en particular las crónicas, pueden contribuir a la resistencia a la vitamina D. Las infecciones dentales, incluidas las relacionadas con los dientes tratados con conductos radiculares [\(15,16\)](#), se han implicado en la inflamación sistémica que puede alterar el metabolismo de la vitamina D. Además, infecciones como la tuberculosis y las infecciones virales crónicas pueden interferir con la función del VDR y la regulación inmunológica, lo que exacerba la resistencia a la vitamina D [\(1,17-23\)](#).

3.3 Condiciones fisiológicas

La obesidad es un factor bien conocido que contribuye a la resistencia a la vitamina D. En las personas obesas, la vitamina D se encuentra secuestrada en el tejido adiposo, lo que reduce su biodisponibilidad. Esto conduce a niveles circulantes más bajos de vitamina D y a una mayor necesidad de suplementación [\(24-26\)](#).

3.4 Medicamentos con receta

Varios medicamentos recetados pueden contribuir a la resistencia a la vitamina D, ya sea aumentando su metabolismo o interfiriendo en su absorción.

- Medicamentos antiepilépticos (FAE)
 - Fenitoína: se sabe que este medicamento induce las enzimas del citocromo P450, que aceleran la descomposición de la vitamina D, lo que conduce a niveles más bajos en el cuerpo [\(27,28\)](#).
 - Carbamazepina: similar a la fenitoína, la carbamazepina aumenta el metabolismo hepático de la vitamina D, lo que produce deficiencias con el tiempo [\(27-29\)](#).
 - Fenobarbital: Este medicamento también induce el metabolismo de la vitamina D, contribuyendo a su deficiencia [\(28,30\)](#).
- Tratamientos contra el cáncer
 - Tamoxifeno: Utilizado en el tratamiento del cáncer de mama, el tamoxifeno se ha asociado con una disminución de los niveles de vitamina D [\(29\)](#).
 - Ciclofosfamida y taxanos (p. ej., paclitaxel): estos agentes quimioterapéuticos también pueden alterar el metabolismo de la vitamina D, aunque los mecanismos exactos están menos definidos [\(27\)](#).
- Medicamentos cardiovasculares
 - Bloqueadores de los canales de calcio (p. ej., verapamilo, diltiazem): estos medicamentos pueden inhibir la conversión de los precursores de la vitamina D, lo que conduce a niveles séricos más bajos de vitamina D [\(27\)](#).
 - Inhibidores de la ECA: algunos estudios sugieren que estos medicamentos pueden estar asociados con niveles más bajos de vitamina D, aunque la relación puede estar influenciada por condiciones de salud subyacentes [\(27\)](#).
- Otros medicamentos
 - Antibióticos: Ciertos antibióticos, particularmente la rifampicina, pueden inducir enzimas hepáticas que metabolizan la vitamina D más rápidamente [\(29,30\)](#).
 - Secuestradores de ácidos biliares (p. ej., colestiramina): pueden interferir con la absorción de vitaminas liposolubles, incluida la vitamina D [\(28\)](#).
 - Orlistat: este medicamento para bajar de peso puede reducir la absorción de grasas de la dieta, lo que también puede afectar la absorción de vitamina D [\(28\)](#).
 - Esteroides: Los corticosteroides como la prednisona pueden provocar una disminución del metabolismo y la absorción de la vitamina D, lo que contribuye a las deficiencias [\(29\)](#).

3.5 Factores del estilo de vida

Varios factores del estilo de vida influyen en el metabolismo de la vitamina D y pueden contribuir a la deficiencia y la resistencia a la vitamina D:

- **Dieta alta en carbohidratos:** Las dietas altas en carbohidratos pueden influir negativamente en el estado de vitamina D y contribuir a la resistencia a la vitamina D, particularmente en poblaciones específicas como las mujeres embarazadas. Las investigaciones indican que una mayor ingesta de carbohidratos (≥ 300 g/día) se

correlaciona significativamente con niveles más bajos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), que es un marcador clave para el estado de vitamina D [\(31\)](#) . Un estudio que involucró a mujeres embarazadas encontró una correlación negativa significativa entre la ingesta de carbohidratos y los niveles de 25(OH)D, lo que destaca el impacto potencial del alto consumo de carbohidratos en el estado de vitamina D [\(31\)](#) . Otras investigaciones indican que las dietas bajas en carbohidratos se asocian con niveles más altos de 25(OH)D, lo que sugiere que reducir la ingesta de carbohidratos puede ser beneficioso para mejorar el estado de vitamina D [\(32,33\)](#) .

- Mecanismos de interacción

1. Composición corporal y secuestro de grasa: el aumento de la ingesta de carbohidratos puede provocar una mayor composición de grasa corporal, lo que puede diluir los niveles de vitamina D en el cuerpo. El tejido graso puede secuestrar vitamina D, lo que reduce su biodisponibilidad y potencialmente afecta su metabolismo en el hígado [\(31,32\)](#) .
2. Resistencia a la insulina: Las dietas ricas en carbohidratos pueden promover la resistencia a la insulina, que se ha asociado con diversos trastornos metabólicos. La resistencia a la insulina en sí misma puede afectar el metabolismo de la vitamina D, lo que conduce a niveles alterados de sus formas activas en el cuerpo [\(34\)](#) .
3. Composición dietética: Los estudios sugieren que las dietas bajas en carbohidratos, como las dietas cetogénicas o las dietas bajas en carbohidratos y altas en grasas (LCHF), pueden mejorar el estado de vitamina D. Estas dietas a menudo incluyen mayores cantidades de alimentos ricos en vitamina D, lo que puede contribuir a mejores niveles generales de vitamina D en comparación con las dietas altas en carbohidratos [\(32,33\)](#) .

- **Toxinas:** Las toxinas ambientales también pueden afectar la función de las enzimas involucradas en la activación de la vitamina D.

- Contaminación del aire y exposición a sustancias químicas: un artículo de revisión analiza cómo la contaminación del aire, las sustancias químicas ambientales y el tabaquismo pueden desencadenar una deficiencia de vitamina D. Los autores sugieren posibles mecanismos a través de los cuales estos factores pueden afectar el metabolismo de la vitamina D, incluida la alteración de la síntesis de vitamina D en la piel y alteraciones en el metabolismo hepático [\(35\)](#) .
- Impacto de los factores nutricionales y ambientales: Un estudio destacó la prevalencia de la deficiencia de vitamina D en una población de Arabia Saudita, relacionándola con diversos factores, incluida la ingesta alimentaria y las influencias ambientales. Los hallazgos sugieren que incluso en regiones soleadas, factores como la obesidad y la exposición limitada al sol pueden exacerbar la insuficiencia de vitamina D [\(36\)](#) .
- Sustancias químicas que alteran el sistema endocrino (EDC, por sus siglas en inglés): sustancias como el bisfenol A (BPA) y los ftalatos, que se encuentran comúnmente en los plásticos, pueden alterar las funciones endocrinas, incluidas las relacionadas con la vitamina D. Un estudio analizó la relación entre los niveles urinarios de metabolitos de ftalato y bisfenol A con los niveles de vitamina D en adultos estadounidenses. Los EDC pueden alterar la expresión de las enzimas responsables del metabolismo de la vitamina D, lo que conduce a una menor eficacia de la vitamina D en el cuerpo. Estos hallazgos sugieren que las concentraciones más altas de estas sustancias se correlacionan con niveles más bajos de vitamina D, lo que indica que las toxinas dietéticas pueden desempeñar un papel en la resistencia a la vitamina D [\(35\)](#) .

- **Alimentos ultraprocesados (UPF):** Estudios recientes han indicado una relación preocupante entre el consumo de alimentos ultraprocesados (UPF) y la deficiencia de vitamina D.
 - Impacto en los niveles de vitamina D:
 1. Asociación con la deficiencia: un estudio transversal realizado en Brasil encontró que el alto consumo de UPFs se asoció significativamente con un mayor riesgo de deficiencia de vitamina D. Las personas que consumían más UPFs tenían una probabilidad 2,05 veces mayor de tener deficiencia de vitamina D en comparación con aquellas con niveles de ingesta más bajos. Esto sugiere que los UPFs pueden afectar negativamente las concentraciones séricas de vitamina D, contribuyendo a las deficiencias en la población estudiada [\(37\)](#).
 2. Contenido de micronutrientes: Otro estudio destacó que las dietas ricas en UPFs estaban inversamente relacionadas con la ingesta de varios micronutrientes, incluida la vitamina D. Se observó que el contenido de micronutrientes en dietas ricas en UPFs era significativamente menor que en aquellas basadas en alimentos naturales o mínimamente procesados. En concreto, el estudio señaló que cuanto mayor era la proporción de UPFs en la dieta, menores eran los niveles de vitamina D y otros nutrientes esenciales [\(38\)](#).
 3. Implicaciones nutricionales más amplias: los efectos perjudiciales de los UPF se extienden más allá de la vitamina D, ya que se han vinculado a una ingesta inadecuada de varios micronutrientes críticos para la salud. Esta tendencia plantea importantes preocupaciones de salud pública, en particular en poblaciones donde el consumo de UPF está aumentando rápidamente [\(39,40\)](#).
- **Exceso de aceites de semillas (AGPI omega-6 en la dieta):** la ingesta elevada de ácidos grasos poliinsaturados omega-6 (AGPI) (que se encuentran principalmente en los aceites de semillas) en la dieta se ha relacionado con la resistencia a la vitamina D, debido principalmente al metabolismo competitivo de los ácidos grasos omega-6 y omega-3. Tanto los AGPI omega-6 como los omega-3 se metabolizan por las mismas enzimas, lo que puede provocar un desequilibrio cuando la ingesta de omega-6 es excesivamente alta en comparación con la de omega-3. Este desequilibrio puede exacerbar los procesos inflamatorios y potencialmente interferir con la capacidad del cuerpo para utilizar la vitamina D de manera eficaz. La evidencia sugiere que altas cantidades de AGPI omega-6 en la dieta pueden contribuir a la resistencia a la vitamina D a través de mecanismos que involucran inflamación y desregulación metabólica. Una ingesta equilibrada de ácidos grasos omega-3 y omega-6 es crucial para mantener una salud óptima y garantizar un metabolismo eficaz de la vitamina D.
 - Los PUFA omega-6, en particular los derivados del ácido linoleico, tienden a promover la inflamación. La inflamación crónica puede alterar las vías metabólicas, lo que puede provocar resistencia a la vitamina D al afectar la expresión de los receptores de vitamina D o las enzimas involucradas en el metabolismo de la vitamina D [\(41,42\)](#).
 - Desequilibrio nutricional: La dieta moderna típica muestra una alta proporción de omega-6 a omega-3, que suele oscilar entre 20:1 y 50:1, que es significativamente mayor que la proporción recomendada de 4:1 a 5:1. Esta ingesta excesiva de ácidos grasos omega-6 puede conducir a una sobreproducción de eicosanoides proinflamatorios, lo que puede contribuir aún más a la desregulación metabólica y la resistencia a la vitamina D [\(41,42\)](#).

- Factores genéticos: Las variantes en los genes responsables de la desaturación de los ácidos grasos (como el grupo de genes FADS) pueden influir en la forma en que los individuos metabolizan estos ácidos grasos, lo que puede dar lugar a respuestas variadas a la ingesta dietética de omega-6 y omega-3. Estas diferencias genéticas pueden afectar la síntesis de eicosanoides y, en consecuencia, la respuesta inflamatoria, que está vinculada al metabolismo de la vitamina D [\(42,43\)](#) .
- **Sol y ejercicio:** la exposición adecuada al sol es crucial para la síntesis endógena de vitamina D. Sin embargo, los estilos de vida modernos suelen limitar la exposición al sol, lo que contribuye a la deficiencia y la resistencia. Se ha demostrado que el ejercicio regular mejora el estado de la vitamina D al mejorar el metabolismo y reducir la inflamación.
 - La falta de ejercicio puede contribuir a la resistencia a la vitamina D, principalmente a través de su impacto en la masa muscular y el metabolismo de la vitamina D. Las investigaciones indican que la actividad física regular, en particular el entrenamiento de resistencia, puede mejorar el estado de la vitamina D al aumentar la expresión de los receptores de vitamina D (VDR) en el tejido muscular y promover la liberación de vitamina D de las células musculares a la circulación [\(44,45\)](#) .
 - Mecanismos de resistencia a la vitamina D
 1. Masa muscular y almacenamiento de vitamina D: el ejercicio de resistencia se asocia con un aumento de la masa muscular, que puede servir como reservorio de vitamina D. Este tejido muscular puede unir y almacenar vitamina D, lo que potencialmente conduce a niveles séricos reducidos de 25(OH)D (la principal forma circulante de vitamina D) si no se suplementa adecuadamente [\(44\)](#) .
 2. Cambios inducidos por el ejercicio: Se ha demostrado que los episodios agudos de ejercicio aumentan temporalmente los niveles séricos de 25(OH)D, lo que indica que la actividad física puede mejorar el metabolismo de la vitamina D. Por ejemplo, los estudios han demostrado que incluso una sola sesión de ejercicio puede elevar las concentraciones de vitamina D poco después de la actividad [\(45,46\)](#) .
 3. Receptores de vitamina D: el ejercicio regular puede aumentar la expresión de VDR en los músculos, mejorando así la capacidad del cuerpo para utilizar la vitamina D de manera eficaz. Esto es crucial porque la vitamina D desempeña un papel importante en la función muscular y el rendimiento físico general [\(46,47\)](#) .
 4. Factores estacionales y ambientales: Los beneficios del ejercicio sobre el estado de la vitamina D también pueden verse influenciados por las variaciones estacionales en la exposición a la luz solar, que es la principal fuente de vitamina D. Las personas que son más sedentarias pueden perderse la síntesis natural de vitamina D que ocurre con la actividad física al aire libre [\(44,46\)](#) .
- **Sueño:** La mala calidad del sueño puede alterar el ritmo circadiano, lo que a su vez afecta los niveles hormonales y el metabolismo de la vitamina D. Dormir lo suficiente es esencial para mantener niveles óptimos de vitamina D y reducir la resistencia.
 - La falta de sueño se ha relacionado con la resistencia a la vitamina D, y hay nuevas evidencias que sugieren que la deficiencia de vitamina D (VDD) puede exacerbar los trastornos del sueño y la mala calidad del sueño. La interacción entre la falta de sueño y la resistencia a la vitamina D destaca la importancia de mantener niveles adecuados de vitamina D para una salud óptima del sueño. Si

bien hay evidencia prometedora que vincula la VDD con los trastornos del sueño, se necesitan más estudios de alta calidad para establecer relaciones causales y aclarar los mecanismos involucrados.

- Relación entre la vitamina D y el sueño
 1. Evidencia epidemiológica: Los estudios indican que las personas con VDD tienen un riesgo significativamente mayor de sufrir trastornos del sueño. Un metaanálisis que involucró a 9397 participantes encontró que aquellos con niveles bajos de vitamina D en suero tenían mayores probabilidades de tener mala calidad del sueño, duración del sueño corta y somnolencia diurna excesiva. Específicamente, los participantes con niveles séricos de 25(OH)D por debajo de 20 ng/mL tenían un riesgo 1,5 veces mayor de sufrir trastornos del sueño [\(48,49\)](#) .
 2. Mecanismos biológicos: La asociación entre la vitamina D y la regulación del sueño es biológicamente plausible. Los receptores de vitamina D están presentes en el cerebro y la vitamina D puede influir en el sueño a través de su papel en la regulación del sistema serotoninérgico, que es crucial para los ciclos sueño-vigilia [\(50,51\)](#) .
 3. Estudios de intervención: Algunos estudios de intervención han sugerido que la suplementación con vitamina D puede mejorar la calidad del sueño. Por ejemplo, un ensayo controlado aleatorizado informó que la suplementación con vitamina D en veteranos aumentó la duración del sueño. Sin embargo, los resultados han sido inconsistentes en diferentes estudios, y algunos no mostraron una mejora significativa en el sueño a partir de la suplementación con vitamina D [\(49,52\)](#) .
- Implicaciones de la falta de sueño en los niveles de vitamina D
 1. La falta de sueño también puede afectar el metabolismo de la vitamina D y su eficacia en el organismo. La falta crónica de sueño puede provocar alteraciones en los procesos metabólicos, incluidos los que intervienen en la síntesis y utilización de la vitamina D, lo que podría contribuir a un ciclo de deficiencia y resistencia [\(48,51\)](#) .

3.6 Insuficiencia/Deficiencia de otras vitaminas y micronutrientes

El metabolismo de la vitamina D está estrechamente relacionado con otros micronutrientes, y las deficiencias de estos pueden exacerbar la resistencia a la vitamina D:

- **Deficiencias nutricionales:** Un estudio examinó la correlación entre la ingesta dietética de vitamina D y calcio y la prevalencia de la deficiencia de vitamina D. Enfatizó que las fuentes dietéticas inadecuadas, agravadas por toxinas ambientales, pueden conducir a problemas de salud importantes relacionados con el metabolismo de la vitamina D [\(36\)](#) .
- **Vitamina C:** Las investigaciones indican que la deficiencia de vitamina C puede perjudicar los efectos inmunomoduladores de la vitamina D. La vitamina C puede potenciar los efectos de la vitamina D, particularmente en la mejora de la salud metabólica y la función inmunológica.
 1. Salud metabólica: un estudio descubrió que la suplementación con vitamina C y vitamina D3 mejoraba los parámetros metabólicos en ratones obesos, lo que sugiere un efecto sinérgico en la salud metabólica. La combinación de estas vitaminas alteró significativamente la microbiota intestinal, mejorando su diversidad y salud general, lo cual es crucial para la regulación metabólica [\(53\)](#) .
 2. Función inmunológica: La vitamina C es conocida por su papel en el fortalecimiento del sistema inmunológico y su suplementación se ha asociado con una mejor respuesta inmunológica. Por ejemplo, la vitamina C puede

mejorar la función de los neutrófilos y otras células inmunológicas, lo que podría ayudar a la respuesta del cuerpo a las infecciones. Esta propiedad de refuerzo inmunológico puede complementar los efectos de la vitamina D, que también desempeña un papel vital en la regulación inmunológica [\(54-56\)](#).

3. Implicancias clínicas: Se ha sugerido que la suplementación combinada de vitamina C y vitamina D mejora los resultados en personas con síndrome metabólico, lo que resalta sus posibles beneficios en el ámbito clínico. La vitamina C puede ayudar a mitigar parte de la resistencia asociada con la deficiencia de vitamina D, mejorando así los resultados generales de salud [\(53,57\)](#).

- **Vitamina B:** Las vitaminas B influyen en la actividad de la vitamina D. Las investigaciones indican que la vitamina B puede desempeñar un papel beneficioso en la mejora de la resistencia a la vitamina D, en particular en relación con la salud ósea y las funciones metabólicas. La interacción entre la vitamina B y la vitamina D parece mejorar la eficacia de la vitamina D, en particular en contextos como la salud ósea y la función cognitiva. Si bien la vitamina D es crucial para la absorción de calcio y la salud ósea, la presencia de vitaminas B puede ayudar a optimizar sus vías metabólicas y sus efectos fisiológicos.
 - Interacción entre las vitaminas B y D
 - Efectos de la suplementación: Un estudio demostró que la suplementación con vitamina D3 y vitaminas B redujo significativamente el recambio óseo en personas mayores. En concreto, la combinación de estas vitaminas mejoró los niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D y redujo los niveles de hormona paratiroidea, que son fundamentales para el metabolismo óseo [\(58\)](#).
 - Correlación positiva: Otro estudio destacó una asociación positiva entre los niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D y tanto el folato como la vitamina B12 en adolescentes. Esto sugiere que los niveles adecuados de vitaminas B pueden favorecer el metabolismo y la eficacia de la vitamina D [\(59,60\)](#).
 - Beneficios cognitivos y para la memoria: Las investigaciones también indican que la vitamina B12 y el folato pueden ayudar a revertir los deterioros cognitivos asociados con la deficiencia de vitamina D. Esto subraya el potencial de las vitaminas B para mejorar la eficacia general de la vitamina D en varios procesos fisiológicos, incluidas las funciones cognitivas [\(61\)](#).
- **La vitamina K2** trabaja sinérgicamente con la vitamina D para regular la deposición de calcio, y su deficiencia puede afectar la eficacia de la vitamina D.
 - La vitamina K2 mejora la eficacia de la vitamina D: investigaciones recientes indican que la vitamina K2 puede mejorar la eficacia de la vitamina D, en particular para mejorar la resistencia a la vitamina D y los resultados generales de salud relacionados con la salud ósea y cardiovascular. La interacción entre las vitaminas D y K2 sugiere que su suplementación combinada no solo puede mejorar la salud ósea y la sensibilidad a la insulina, sino también mejorar la salud cardiovascular y la función inmunológica. Esta relación sinérgica subraya la importancia de considerar ambas vitaminas juntas en las estrategias dietéticas y de suplementación, en particular para las personas con riesgo de deficiencias o problemas de salud relacionados.
 - Efectos sinérgicos de las vitaminas D y K2
 - Salud ósea: La vitamina D es fundamental para la absorción de calcio, mientras que la vitamina K2 dirige el calcio a los huesos y ayuda a prevenir su depósito en las arterias. Los estudios han demostrado que la

suplementación combinada de vitaminas D3 y K2 puede conducir a mejoras significativas en la densidad mineral ósea (DMO) y una disminución del riesgo de osteoporosis. Se cree que este efecto sinérgico se debe al papel de la vitamina K2 en la activación de proteínas que son esenciales para la formación y mineralización ósea, como la osteocalcina, que requiere vitamina K para su activación [\(62-64\)](#) .

- Sensibilidad a la insulina: la suplementación con vitamina K2 se ha asociado con una mejor sensibilidad a la insulina, en particular en personas con diabetes tipo 2. Las investigaciones indican que la vitamina K2 puede reducir la resistencia a la insulina, como lo demuestra la disminución de los valores de HOMA-IR en pacientes que reciben suplementación con vitamina K2. Esto sugiere que la vitamina K2 puede desempeñar un papel en la mejora de los efectos metabólicos de la vitamina D, mejorando así el metabolismo de la glucosa y potencialmente reduciendo el riesgo de complicaciones relacionadas con la diabetes [\(65\)](#) .
- Salud cardiovascular: La combinación de vitaminas D y K2 también puede beneficiar la salud cardiovascular al prevenir la calcificación arterial. La vitamina K2 activa la proteína GLA de la matriz (MGP), que inhibe la calcificación de las arterias. Este efecto protector es particularmente importante ya que la vitamina D por sí sola puede no proporcionar el mismo nivel de protección contra la calcificación arterial [\(63,64\)](#) .
- Función inmunitaria: Ambas vitaminas están implicadas en el apoyo a la función inmunitaria. La vitamina D mejora la respuesta inmunitaria, mientras que se ha demostrado que la vitamina K2 modula la inflamación. Juntas, pueden ayudar a mejorar las respuestas inmunitarias y reducir el riesgo de enfermedades inflamatorias [\(63,66\)](#) .
- **El magnesio** desempeña un papel crucial en la activación de la vitamina D. Es un cofactor de las enzimas que convierten la vitamina D en su forma activa, el calcitriol. Los niveles bajos de magnesio pueden perjudicar el metabolismo de la vitamina D, lo que reduce la eficacia de la suplementación con vitamina D y puede contribuir a la resistencia a la vitamina D [\(67,68\)](#) .
- **El zinc** es otro micronutriente esencial que refuerza el sistema inmunológico y puede influir en el metabolismo de la vitamina D. Interviene en la actividad de los receptores de vitamina D (VDR), que son necesarios para las acciones biológicas de la vitamina D. Los niveles adecuados de zinc pueden mejorar la respuesta del organismo a la vitamina D, mejorando potencialmente su eficacia para promover la salud [\(68,69\)](#) .
- **El selenio** tiene propiedades antioxidantes y puede desempeñar un papel en la mejora de la respuesta inmunitaria. Algunos estudios sugieren que el selenio puede influir en el metabolismo de la vitamina D y en la actividad de sus receptores, aunque se necesitan más investigaciones para aclarar esta relación [\(69\)](#) .
- **El calcio** está estrechamente relacionado con la vitamina D, ya que es esencial para la absorción de calcio en el intestino, que es una de las funciones principales de la vitamina D. Los niveles adecuados de calcio pueden favorecer la eficacia general de la vitamina D, en particular para mantener la salud ósea y prevenir enfermedades como la osteoporosis [\(67,69\)](#) .

4. Influencias hormonales en la resistencia a la vitamina D

4.1 Melatonina:

Se ha demostrado que la melatonina, la hormona responsable de regular los ciclos de sueño y vigilia, interactúa con el metabolismo de la vitamina D. Los niveles adecuados de melatonina pueden mejorar la expresión del receptor de vitamina D, reduciendo así la resistencia. La producción alterada de melatonina, a menudo debido a un sueño deficiente, puede afectar negativamente al metabolismo de la vitamina D.

- Insuficiencia de melatonina y resistencia a la vitamina D: cada vez hay más pruebas de que la insuficiencia de melatonina puede contribuir a la resistencia a la vitamina D. La insuficiencia de melatonina, a menudo causada por factores como la sobreexposición a la luz artificial durante la noche, puede contribuir a la resistencia a la vitamina D al alterar el funcionamiento normal del receptor de vitamina D y las vías de señalización. Asegurar una producción adecuada de melatonina manteniendo ciclos adecuados de luz/oscuridad puede ser importante para optimizar el estado y la función de la vitamina D.
- La melatonina y la vitamina D tienen muchas similitudes: ambas son hormonas que afectan a múltiples sistemas a través de funciones inmunomoduladoras y antiinflamatorias. A la melatonina se le suele denominar la "hormona de la oscuridad", ya que su producción se ve estimulada por la oscuridad y suprimida por la exposición a la luz [\(70\)](#).
- Los niveles de melatonina están inversamente relacionados con la gravedad de la esclerosis múltiple y sus recaídas. La deficiencia de vitamina D también se asocia con un mayor riesgo de EM. Tanto la melatonina como la vitamina D desempeñan un papel fundamental en la integridad de la barrera hematoencefálica [\(71\)](#).
- Un estudio concluyó que corregir la deficiencia de vitamina D puede afectar positivamente los niveles de melatonina y contribuir al tratamiento de los trastornos del sueño relacionados con la deficiencia de melatonina. Se observó una correlación positiva moderada entre los niveles de melatonina y vitamina D [\(72\)](#).
- La vitamina D actúa sobre la síntesis de melatonina a través de receptores centrales que se encuentran en áreas del cerebro que regulan el sueño. Un informe de caso encontró que el tratamiento combinado de vitamina D con melatonina ayudó a mejorar los síntomas del insomnio crónico [\(73\)](#).
- La melatonina puede unirse al receptor de vitamina D, lo que produce un aumento de los efectos de señalización de la vitamina D y de las actividades celulares posteriores [\(74-76\)](#). Esto sugiere que puede haber una interacción cruzada entre las dos hormonas.

4.2 Eje HPA

El eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA) regula la respuesta del cuerpo al estrés, y el estrés crónico puede provocar una desregulación de este eje. El cortisol, la principal hormona del estrés, puede inhibir el metabolismo de la vitamina D y reducir la expresión de los receptores de vitamina D, lo que contribuye a la resistencia.

- La insuficiencia suprarrenal contribuye a la resistencia a la vitamina D: la insuficiencia suprarrenal y la resistencia a la vitamina D parecen estar interconectadas, y hay evidencia que sugiere que la disfunción suprarrenal puede influir en el metabolismo y la acción de la vitamina D en el cuerpo. La insuficiencia suprarrenal puede contribuir a la resistencia a la vitamina D a través de interacciones complejas que involucran la regulación hormonal y la respuesta inmunitaria.
 - Relación entre la insuficiencia suprarrenal y la vitamina D
 - El papel de la vitamina D en la función suprarrenal: la vitamina D es esencial para diversas funciones corporales, incluidas la respuesta inmunitaria y la regulación hormonal. Los estudios indican que la deficiencia de vitamina D puede exacerbar la insuficiencia suprarrenal,

en particular en situaciones de enfermedad crítica, donde ambas afecciones pueden afectar negativamente a los sistemas cardiovascular e inmunológico [\(77,78\)](#) .

- Mecanismos de resistencia: Los mecanismos subyacentes a la resistencia a la vitamina D en el contexto de la insuficiencia suprarrenal no se comprenden por completo. Sin embargo, se plantea la hipótesis de que los niveles bajos de vitamina D podrían perjudicar la producción de hormonas suprarrenales, en particular el cortisol, que es crucial para la respuesta al estrés y las funciones metabólicas. Algunas investigaciones sugieren que la vitamina D puede modular la respuesta suprarrenal al estrés, lo que podría influir en la síntesis y secreción de cortisol [\(79,80\)](#) .
- Observaciones clínicas: En pacientes con enfermedades como la enfermedad de Addison, que se caracteriza por insuficiencia suprarrenal, los niveles de vitamina D tienden a ser más bajos. Esta deficiencia puede contribuir a los síntomas y complicaciones de la enfermedad, lo que sugiere un posible papel terapéutico de la suplementación con vitamina D en el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal [\(77,81\)](#) .
- Resultados de la investigación: Una revisión sistemática destacó que la deficiencia de vitamina D está asociada con varios trastornos suprarrenales, y la subexpresión de los receptores de vitamina D (VDR) en los tejidos suprarrenales puede contribuir a la resistencia observada en estos pacientes. Además, los efectos inmunomoduladores de la vitamina D podrían desempeñar un papel protector en las enfermedades suprarrenales autoinmunes, lo que complica aún más la relación entre estos dos factores [\(77,78\)](#) .

4.3 Tiroides

El estado de la hormona tiroidea influye significativamente en el metabolismo y la sensibilidad a la vitamina D, lo que contribuye a la resistencia a la vitamina D. Esta relación es compleja y multifacética, e involucra mecanismos tanto centrales como periféricos.

- **Interacción entre las hormonas tiroideas y la vitamina D:** el hipotiroidismo se ha asociado con la deficiencia de vitamina D y esta relación puede contribuir a la resistencia a la vitamina D en los individuos afectados.
 - El hipotiroidismo, que se caracteriza por una producción insuficiente de hormonas tiroideas, puede provocar diversos desequilibrios metabólicos, incluidas alteraciones en el metabolismo de la vitamina D. Los estudios han demostrado que las personas con hipotiroidismo, en particular las formas autoinmunes como la tiroiditis de Hashimoto, a menudo presentan niveles más bajos de vitamina D. Por ejemplo, se encontró que un porcentaje significativo de pacientes con hipotiroidismo manifiesto o subclínico tenían deficiencia de vitamina D, lo que destaca una fuerte correlación entre estas afecciones [\(82,83\)](#) .
 - Mecanismos de resistencia a la vitamina D: el papel de la vitamina D en la función tiroidea es complejo. Se sabe que modula la secreción de la hormona tiroidea y puede influir en la respuesta de la tiroides a las hormonas estimulantes. Los receptores de vitamina D (VDR) y los receptores de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) comparten similitudes estructurales, lo que sugiere que la vitamina D puede afectar directamente la secreción de TSH y la producción de la hormona tiroidea. Sin embargo, en pacientes hipotiroideos, la eficacia de la vitamina D puede verse comprometida, lo que lleva a un estado de resistencia

en el que se reducen las respuestas fisiológicas esperadas a la suplementación con vitamina D [\(84,85\)](#) .

- Implicaciones para el tratamiento: Las investigaciones indican que la suplementación con vitamina D puede mejorar los niveles séricos de vitamina D y puede ayudar a reducir la TSH en pacientes con hipotiroidismo. Sin embargo, el grado de su eficacia puede variar y algunas personas pueden no responder adecuadamente a la suplementación debido a mecanismos de resistencia subyacentes [\(84,86\)](#) . Esto sugiere que controlar los niveles de vitamina D y considerar la suplementación podría ser beneficioso, especialmente para aquellos con hipotiroidismo, pero la respuesta puede no ser uniforme en todos los pacientes [\(87,88\)](#) .
- **Resistencia a la hormona tiroidea:** Estudios recientes indican que la resistencia a la hormona tiroidea puede estar asociada con un metabolismo alterado de la vitamina D. Se ha demostrado que tanto los niveles altos como los bajos de vitamina D afectan la sensibilidad del mecanismo de retroalimentación de la hormona tiroidea, lo que se indica mediante cambios en el índice de cuartiles de retroalimentación tiroidea (TFQI) y otras métricas relacionadas. Estos hallazgos sugieren que los niveles de vitamina D están estrechamente asociados con la capacidad de la tiroides para responder de manera eficaz a la hormona estimulante de la tiroides (TSH) [\(89,90\)](#) .
 - Mecanismos de interacción: La vitamina D parece ejercer un efecto directo sobre la función tiroidea al unirse a los receptores de vitamina D (VDR) en las células tiroideas. Esta unión puede inhibir la actividad del receptor de TSH, reduciendo así la estimulación de la producción de la hormona tiroidea. Además, la vitamina D participa en la regulación de las enzimas desyodasas, que son cruciales para convertir la tiroxina (T4) en la triyodotironina (T3), que es más activa. Esta conversión es esencial para mantener los niveles y la función de la hormona tiroidea en condiciones normales [\(85,89,91\)](#) .
 - Deficiencia de vitamina D y disfunción tiroidea** : Existe una asociación notable entre la deficiencia de vitamina D y diversos trastornos tiroideos, en particular el hipotiroidismo. Los estudios han demostrado que las personas con hipotiroidismo suelen tener niveles séricos significativamente más bajos de 25-hidroxivitamina D en comparación con los controles sanos. Esta deficiencia puede exacerbar la disfunción tiroidea, lo que conduce a un ciclo de empeoramiento del estado de vitamina D y resistencia a la hormona tiroidea [\(85,90,92\)](#) .
 - Implicaciones clínicas: Comprender la interacción entre las hormonas tiroideas y la vitamina D es crucial para el tratamiento de afecciones como las enfermedades tiroideas autoinmunes y el hipotiroidismo. Los niveles adecuados de vitamina D pueden aumentar la sensibilidad de la hormona tiroidea y mejorar la función tiroidea general. Por el contrario, la suplementación con vitamina D en individuos con deficiencia puede conducir a una mejora de los niveles y la sensibilidad de la hormona tiroidea, aunque los mecanismos exactos requieren más investigación [\(84,90,91\)](#) .

4.4 Hormonas sexuales

- **El desequilibrio de estrógenos contribuye a la resistencia a la vitamina D:** el desequilibrio de estrógenos puede influir significativamente en la resistencia a la vitamina D, ya que ambas hormonas interactúan de formas complejas que afectan la salud general, en particular en las mujeres. El desequilibrio de estrógenos puede contribuir a la resistencia a la vitamina D a través de sus efectos reguladores sobre el

metabolismo de la vitamina D y la expresión del receptor. Abordar la deficiencia de vitamina D y mantener el equilibrio hormonal es crucial para la salud general, en particular en las mujeres que padecen trastornos hormonales. Se necesitan más investigaciones para comprender completamente estas interacciones y sus implicaciones para las estrategias de tratamiento.

- **El papel del estrógeno en el metabolismo de la vitamina D:** La vitamina D es esencial para la síntesis de estrógeno, ya que regula las enzimas implicadas en la producción de estrógeno, como la aromatasa. Esta enzima convierte los andrógenos en estrógenos, influyendo así en los niveles de estrógeno en el cuerpo. Los estudios han demostrado que la deficiencia de vitamina D puede provocar una disminución de la actividad de la aromatasa, lo que da lugar a niveles más bajos de estrógeno, lo que puede contribuir a los desequilibrios hormonales [\(93-95\)](#).
- **Vitamina D y regulación hormonal:** Por el contrario, la vitamina D también desempeña un papel crucial en el mantenimiento del equilibrio hormonal. Se ha descubierto que la deficiencia de vitamina D es común entre las mujeres con afecciones como el síndrome de ovario poliquístico (SOP), que se caracteriza por hiperandrogenismo y ciclos menstruales irregulares. En estos casos, se ha demostrado que la suplementación con vitamina D mejora la fertilidad y regula los ciclos menstruales al influir positivamente en los niveles de estrógeno [\(94,95\)](#).
- **Consecuencias del desequilibrio de estrógenos:** un desequilibrio en los niveles de estrógenos puede provocar diversos problemas de salud, como irregularidades menstruales, infertilidad y un mayor riesgo de síndrome metabólico. Las mujeres con niveles bajos de vitamina D suelen presentar niveles más elevados de andrógenos, lo que puede exacerbar los trastornos relacionados con los estrógenos [\(94,96\)](#).
- **Resistencia a la vitamina D:** La resistencia a la vitamina D puede producirse en presencia de desequilibrios hormonales, en particular cuando se alteran los niveles de estrógeno. Esta resistencia puede manifestarse como respuestas biológicas insuficientes a la vitamina D, a pesar de que existan niveles adecuados de esta vitamina en el torrente sanguíneo. Las investigaciones indican que el estrógeno influye en la expresión de los receptores de vitamina D, que son fundamentales para la acción de la hormona en el organismo. Por lo tanto, un desequilibrio de estrógeno puede perjudicar la eficacia de la vitamina D, lo que conduce a la resistencia [\(94,97\)](#).
- **Desequilibrio de progesterona que contribuye a la resistencia a la vitamina D:** el desequilibrio de progesterona y la resistencia a la vitamina D son problemas interconectados que pueden afectar significativamente la salud reproductiva de las mujeres. El desequilibrio de progesterona puede contribuir a la resistencia a la vitamina D, y abordar la deficiencia de vitamina D podría ser beneficioso para restablecer el equilibrio hormonal y mejorar los resultados de salud reproductiva. Se necesitan más investigaciones para aclarar los mecanismos involucrados y establecer protocolos de tratamiento efectivos para las mujeres que experimentan estos problemas. Las investigaciones indican que la vitamina D desempeña un papel crucial en la síntesis y regulación de las hormonas reproductivas, incluida la progesterona.
 - **Interacción entre progesterona y vitamina D:** los estudios han demostrado que la deficiencia de vitamina D puede provocar desequilibrios hormonales que pueden exacerbar afecciones como el síndrome de ovario poliquístico (SOP). Las mujeres con SOP suelen presentar niveles bajos de vitamina D, lo que se asocia

- con una mayor resistencia a la insulina y una desregulación hormonal, incluidos niveles elevados de andrógenos y una síntesis alterada de progesterona [\(94,98\)](#) .
- **Se ha descubierto que la vitamina D mejora la síntesis de progesterona** en las células ováricas. Sin embargo, la correlación directa entre los niveles séricos de vitamina D y la producción de progesterona sigue sin estar clara, ya que los niveles de progesterona dependen principalmente de la función del cuerpo lúteo durante el ciclo menstrual [\(97,98\)](#) .
 - **Implicaciones para la salud reproductiva:** Los niveles bajos de vitamina D se han relacionado con diversos problemas reproductivos, como la infertilidad y los ciclos menstruales irregulares. Los niveles adecuados de vitamina D se asocian con mejores resultados de fertilidad, como embriones de mayor calidad en pacientes de fertilización in vitro (FIV) y mayores probabilidades de implantación y embarazo [\(98\)](#) .
 - **Relación desequilibrada progesterona/estrógeno y resistencia a la vitamina D:** una relación desequilibrada progesterona/estrógeno, caracterizada por la resistencia a la progesterona y el predominio del estrógeno, puede contribuir a la resistencia a la vitamina D a través de alteraciones epigenéticas, mutaciones genéticas y la interrupción de los complejos mecanismos reguladores entre la vitamina D y el estrógeno.
 - **Resistencia a la progesterona en el endometrio:** la resistencia a la progesterona, que se caracteriza por la falta de respuesta del endometrio a la progesterona, conduce a una desregulación de las redes de genes epiteliales y estromales en el endometrio. Este desequilibrio entre las acciones de la progesterona y el estrógeno de un ciclo menstrual a otro induce cambios anormales en el endometrio, lo que puede contribuir al desarrollo de trastornos endometriales como la endometriosis, la adenomiosis, el síndrome de ovario poliquístico y la hiperplasia endometrial [\(99\)](#) .
 - **Alteraciones epigenéticas:** Los cambios epigenéticos, como la hipermetilación, pueden reducir la expresión del receptor de progesterona (PGR) en el endometrio [\(99\)](#) . Esto provoca una falta de respuesta a la progesterona y altera las funciones normales del endometrio.
 - **Mutaciones genéticas:** Se observan mutaciones somáticas en las células epiteliales del endometrio, en particular en el gen KRAS, en la adenomiosis que se presenta simultáneamente con la endometriosis [\(99\)](#) . Estas mutaciones están asociadas con una expresión disminuida de PGR, lo que podría contribuir a la resistencia a la progesterona.
 - **Interacciones entre la vitamina D y el estrógeno:**
 - La vitamina D regula la actividad de las enzimas implicadas en la síntesis de estrógenos, como la aromatasa [\(95\)](#) . Al modular estas enzimas, la vitamina D influye indirectamente en los niveles de estrógenos en el cuerpo. Los receptores de vitamina D están presentes en varios tejidos reproductivos y, cuando son activados por la vitamina D, pueden afectar la transcripción de genes que regulan la producción de hormonas, incluido el estrógeno [\(95\)](#) .
 - El estrógeno desempeña un papel crucial en la regulación del ciclo menstrual, la salud reproductiva, la salud ósea y la salud cardiovascular. Un desequilibrio en los niveles de estrógeno puede afectar estos procesos. La vitamina D, en combinación con el estrógeno, ayuda a mantener la salud ósea [\(95\)](#) .
 - **La insuficiencia de testosterona contribuye a la resistencia a la vitamina D:** la insuficiencia de testosterona y la resistencia a la vitamina D son problemas interconectados que han ganado mucha atención en investigaciones recientes.

- **Deficiencia de vitamina D y niveles de testosterona:** varios estudios indican que los niveles bajos de vitamina D (específicamente 25-hidroxivitamina D) se correlacionan con niveles más bajos de testosterona en los hombres. Por ejemplo, un estudio que involucró a hombres con lesiones crónicas de la médula espinal descubrió que la deficiencia de vitamina D estaba asociada con niveles significativamente más bajos de testosterona total y libre, lo que sugiere un posible vínculo independiente entre las dos hormonas [\(100\)](#) .
- **Impacto de la suplementación con vitamina D:** Los efectos de la suplementación con vitamina D sobre los niveles de testosterona no son concluyentes. Algunos ensayos controlados aleatorizados no han demostrado un aumento significativo de los niveles de testosterona después de la suplementación con vitamina D en hombres con testosterona basal normal [\(101\)](#) . Por el contrario, otros estudios sugieren que la suplementación con vitamina D puede ayudar a mejorar los niveles de testosterona en hombres con deficiencia, particularmente en casos de obesidad donde prevalecen tanto las deficiencias de vitamina D como de testosterona [\(102,103\)](#) .
- **Mecanismos comunes:** La relación entre la vitamina D y la testosterona puede verse influida por factores de riesgo compartidos, como la obesidad y el estilo de vida. Por ejemplo, se ha demostrado que el índice de masa corporal (IMC) media la asociación entre la vitamina D y la testosterona, lo que indica que la obesidad puede ocultar los efectos directos de la vitamina D en la producción de testosterona [\(102\)](#) . Además, los receptores de vitamina D están presentes en las células de Leydig, que son responsables de la producción de testosterona, lo que sugiere un papel potencial de la vitamina D en la regulación de la síntesis de testosterona [\(101\)](#) .

5. Otros factores que mejoran la resistencia a la vitamina D

5.1 La dieta cetogénica baja en carbohidratos mejora la resistencia a la vitamina D

Investigaciones recientes indican que las dietas bajas en carbohidratos, particularmente las dietas cetogénicas, pueden mejorar el metabolismo y la resistencia a la vitamina D.

- **Efectos de las dietas bajas en carbohidratos sobre la vitamina D**

- Aumento de los niveles de vitamina D: los estudios han demostrado que las dietas cetogénicas, que son bajas en carbohidratos y altas en grasas, a menudo conducen a un aumento de los niveles circulantes de vitamina D. Este efecto se atribuye a varios mecanismos, incluidos los cambios en el metabolismo de las grasas, la pérdida de peso y las alteraciones en el entorno hormonal que acompaña a dichas dietas [\(32,33\)](#) .
- Comparación con otras dietas: Un estudio que comparó las dietas bajas en carbohidratos y altas en grasas (LCHF) con las dietas tradicionales encontró que los participantes en la dieta LCHF tenían concentraciones plasmáticas significativamente más altas de 25-hidroxicolecalciferol (25(OH)D), un marcador clave para el estado de la vitamina D. Específicamente, el grupo LCHF tuvo una concentración promedio de 34,9 ng/mL en comparación con 22,6 ng/mL en aquellos que siguieron una dieta tradicional de Europa del Este [\(33\)](#) .
- En un estudio de 56 adultos obesos, aquellos a quienes se les prescribió una dieta cetogénica muy baja en calorías (VLCKD) tuvieron un aumento significativo en las concentraciones séricas de 25(OH)D de $18,4 \pm 5,9$ a $29,3 \pm 6,8$ ng/mL después de 12 meses, mientras que el grupo de dieta mediterránea hipocalórica estándar no mostró cambios significativos [\(104\)](#) .

- Por cada kilogramo de peso perdido con la dieta VLCKD, los niveles de vitamina D aumentaron 0,39 ng/mL, en comparación con solo 0,13 ng/mL por kg perdido con la dieta estándar [\(104\)](#) .
- La KD parece alterar el metabolismo de la vitamina D a través de varios mecanismos, incluidos cambios en la ingesta de macronutrientes, el estado de otras vitaminas liposolubles, pérdida de peso, cambios hormonales y efectos sobre la microbiota intestinal [\(32\)](#) .
- Mecanismos de acción: Los mecanismos potenciales a través de los cuales las dietas bajas en carbohidratos mejoran el estado de la vitamina D incluyen la producción de cuerpos cetónicos, que pueden influir en el metabolismo de las vitaminas liposolubles, incluida la vitamina D. Además, la pérdida de peso asociada con estas dietas podría reducir la masa grasa, que está inversamente relacionada con los niveles de vitamina D [\(32,33\)](#) .
 - Sensibilidad a la insulina: también se ha demostrado que las dietas bajas en carbohidratos mejoran la sensibilidad a la insulina, lo que resulta beneficioso para las personas con resistencia a la insulina. Una mejor sensibilidad a la insulina puede mejorar aún más el metabolismo y la utilización de la vitamina D en el organismo [\(34,105\)](#) .
- Sin embargo, algunos estudios han sugerido que la dieta cetogénica puede afectar negativamente la salud ósea al aumentar la excreción urinaria de calcio y reducir potencialmente el contenido mineral óseo, especialmente en niños [\(106\)](#) . Se necesita más investigación sobre los efectos a largo plazo.

5.2 El ayuno intermitente mejora la resistencia a la vitamina D

Estudios recientes indican que el ayuno intermitente y el ayuno prolongado pueden mejorar los niveles de vitamina D y su metabolismo, particularmente en individuos con diversas condiciones de salud.

- **Efectos del ayuno prolongado sobre la vitamina D:** Tanto el ayuno intermitente como el prolongado han demostrado ser prometedores para mejorar los niveles de vitamina D y pueden servir como estrategias beneficiosas para controlar la resistencia a la vitamina D y los problemas de salud relacionados.
 - Resultados del estudio: Un ensayo controlado aleatorio en el que participaron 52 participantes demostró que un régimen de ayuno de 10 días bajo supervisión médica aumentó significativamente los niveles de vitamina D en comparación con una dieta normal. El grupo de ayuno (GD) mostró un aumento notable en los niveles de vitamina D ($p = 0,003$) junto con mejoras en los parámetros de vitalidad y calidad de vida [\(107\)](#) .
 - Mecanismos de acción: El ayuno parece estimular el metabolismo de la vitamina D. En un estudio independiente, los participantes que se sometieron a 8 días de ayuno mostraron aumentos significativos en metabolitos específicos de la vitamina D, lo que sugiere que el ayuno puede mejorar la capacidad del cuerpo para utilizar la vitamina D de manera eficaz [\(108\)](#) .
 - Correlación con los resultados de salud: los efectos positivos del ayuno sobre los niveles de vitamina D son particularmente relevantes en el contexto de la salud metabólica. Un mejor estado de vitamina D se asocia con mejores resultados en afecciones como la diabetes tipo 2, en las que el ayuno también puede mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir la inflamación [\(109\)](#) .
 - Implicaciones para la resistencia a la vitamina D: Los hallazgos sugieren que el ayuno podría ser un posible enfoque terapéutico para abordar la resistencia a la vitamina D, que a menudo está vinculada a la obesidad y los trastornos

metabólicos. Al mejorar los niveles de vitamina D, el ayuno puede ayudar a mitigar algunos de los problemas de salud asociados con la deficiencia de vitamina D, como la disfunción inmunológica y los trastornos metabólicos [\(107,109\)](#).

5.3 Terapia de infrarrojo cercano (NIR) y fotobiomodulación (PBMT)

Investigaciones recientes indican que la terapia de infrarrojo cercano (NIR) y la terapia de fotobiomodulación (PBMT) pueden desempeñar un papel importante en la mejora de la resistencia a la vitamina D y los beneficios generales para la salud, a través de mecanismos que mejoran la síntesis de vitamina D y mitigan los factores de enfermedades crónicas.

- Síntesis de vitamina D: la exposición a la luz infrarroja cercana se ha relacionado con una mejor síntesis de vitamina D en la piel. Los estudios sugieren que la luz roja y la luz infrarroja cercana pueden mejorar la capacidad de la piel para producir vitamina D cuando se expone a la luz ultravioleta, lo que podría conducir a un mejor estado de vitamina D en personas que de otro modo podrían ser resistentes a sus efectos [\(110,111\)](#).
- Resultados de salud: El PBMT ha demostrado ser prometedor en la mejora de diversas condiciones de salud. Se cree que los beneficios asociados con la exposición a la luz solar pueden extenderse más allá de la producción de vitamina D para incluir otros efectos fisiológicos mediados por la luz roja y la luz infrarroja cercana. Por ejemplo, el PBMT se ha asociado con una reducción del estrés oxidativo y la inflamación, que son factores críticos en las enfermedades crónicas [\(112,113\)](#).
- Evidencia clínica: Si bien la visión tradicional se ha centrado en la suplementación con vitamina D, la evidencia emergente sugiere que los efectos de la NIR y la PBMT podrían explicar los beneficios para la salud atribuidos a la exposición a la luz solar. En la actualidad, se están realizando ensayos controlados aleatorizados para explorar la eficacia de la PBMT en el tratamiento de enfermedades crónicas, lo que indica un cambio de enfoque desde la suplementación exclusiva con vitamina D hacia las implicaciones más amplias de la fototerapia [\(113,114\)](#).
- Salud de la piel: El PBMT también puede contribuir a la salud de la piel al aumentar el grosor de la epidermis, lo que podría mejorar la capacidad de la piel para sintetizar vitamina D. Este proceso sugiere que las personas que usan PBMT podrían experimentar una mejor absorción de vitamina D durante la exposición posterior a los rayos UV, lo que respalda aún más la idea de su papel en la resistencia a la vitamina D [\(111\)](#).

5.4 Resistencia al azul de metileno y a la vitamina D

Las investigaciones indican que el azul de metileno puede desempeñar un papel en la mejora de la resistencia a la vitamina D, particularmente en el contexto de infecciones virales como las causadas por el citomegalovirus humano (HCMV).

- Mecanismo de acción: El azul de metileno se ha estudiado por sus efectos en varias vías celulares. En el contexto del HCMV, se ha demostrado que influye en la regulación transcripcional del receptor de vitamina D (VDR), que es crucial para mediar los efectos de la vitamina D en el cuerpo. Específicamente, la infección por HCMV puede conducir a la desregulación del represor transcripcional Snail, que a su vez afecta la función del VDR y contribuye a la resistencia a la vitamina D. Esto sugiere que el azul de metileno puede ayudar a contrarrestar algunos de los mecanismos que conducen a la resistencia a la vitamina D durante las infecciones virales [\(115,116\)](#).
- Estrés oxidativo e inflamación: Se sabe que la vitamina D protege contra el estrés oxidativo y la inflamación, que suelen exacerbarse durante las infecciones virales. Las

propiedades antioxidantes del azul de metileno podrían complementar los efectos de la vitamina D, mejorando así las respuestas celulares al estrés oxidativo y la inflamación [\(116,117\)](#).

- Implicancias clínicas: La combinación de azul de metileno con vitamina D podría explorarse más en entornos clínicos, en particular para pacientes que sufren infecciones que inducen resistencia a la vitamina D. Esta combinación puede mejorar los resultados terapéuticos al restaurar la funcionalidad de la vía VDR, que es esencial para los efectos protectores de la vitamina D contra diversas enfermedades, incluidas las infecciones virales [\(115,116\)](#).

5.5 Células madre

La administración de células madre junto con vitamina D ha mostrado resultados prometedores en la mejora de la resistencia a la vitamina D, particularmente en el contexto de condiciones metabólicas e inflamatorias, al abordar el estrés oxidativo, mejorar la diferenciación y regular las respuestas inmunes.

- **Efectos de las células madre y la vitamina D**
 - Terapia combinada de células madre y vitamina D para la diabetes: las células madre mesenquimales (MSC) y la vitamina D han demostrado tener efectos prometedores en la mejora de la diabetes cuando se utilizan en combinación. La combinación de células madre y vitamina D muestra efectos sinérgicos en la mejora de varios aspectos de la diabetes, incluida la diferenciación osteogénica, la inmunomodulación, la anti inflamación y la osteointegración. Los estudios realizados en animales demuestran la eficacia de esta terapia combinada en el tratamiento de la diabetes.
 - Efecto sinérgico sobre la diferenciación osteogénica
 - Un estudio descubrió que la combinación de metformina y vitamina D3 aceleró la diferenciación osteogénica de las MSC derivadas del tejido adiposo humano de manera más efectiva que cualquier agente solo en condiciones de alta glucosa [\(118\)](#).
 - La vitamina D3 estimuló la proliferación, la expresión de marcadores de pluripotencial y la osteogénesis de las MSC de la médula ósea humana, en parte a través de la señalización SIRT1 [\(118\)](#).
 - Efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios
 - La infusión de células madre mesenquimales y la suplementación con vitamina D pueden tener acciones inmunomoduladoras que podrían prolongar la preservación de las células β residuales en la diabetes tipo 1 [\(119\)](#).
 - Niveles suficientes de vitamina D podrían preservar las células β residuales y tener efectos inmunomoduladores [\(120\)](#).
 - La activación del receptor de vitamina D puede desencadenar la función antiinflamatoria de los genes para ayudar a las células a sobrevivir en condiciones de estrés [\(121\)](#).
 - Mejora la osteointegración de los implantes
 - El tratamiento combinado de vitamina D3 e insulina promovió la osteointegración del implante de titanio en ratas diabéticas [\(122\)](#).
 - Diferenciación osteogénica: Se sabe que la vitamina D mejora la diferenciación osteogénica de las células madre mesenquimales. Los estudios han demostrado que la vitamina D promueve la expresión de integrinas clave involucradas en la

adhesión y diferenciación celular, que son cruciales para el compromiso de las células madre mesenquimales con el linaje osteoblástico. Este efecto es vital para la regeneración ósea y podría desempeñar un papel en las condiciones en las que existe resistencia a la vitamina D [\(123,124\)](#) .

- Regulación inmunitaria: la vitamina D también influye en la función de las células inmunitarias, lo que es relevante en contextos como la enfermedad de injerto contra huésped (EICH). Se ha observado que la suplementación con vitamina D puede ayudar a superar la resistencia a los esteroides en la EICH al potenciar los efectos inmunosupresores del tratamiento, posiblemente a través de la modulación de las citocinas inflamatorias [\(125\)](#) .

6. Conclusión

La resistencia a la vitamina D es una afección compleja que puede surgir de una combinación de factores genéticos, fisiológicos y de estilo de vida. Estos factores incluyen malos hábitos alimentarios (como dietas ricas en carbohidratos, aceites de semillas ricos en grasas omega-6 y alimentos ultraprocesados), falta de sueño, falta de ejercicio y exposición al sol, ciertos medicamentos recetados, exposición a metales pesados y toxinas químicas, deficiencias de vitaminas y micronutrientes, desequilibrios hormonales e infecciones crónicas. Comprender y abordar estos factores interconectados es esencial para superar la resistencia a la vitamina D y garantizar un estado óptimo de vitamina D para la salud.

La resistencia a la vitamina D, ya sea hereditaria o adquirida, está influida por una gran cantidad de factores. Este artículo destaca la importancia de un enfoque holístico que tenga en cuenta las complejas interacciones entre la vitamina D y otros nutrientes esenciales. El concepto de nutrición de células completas, que destaca la sinergia entre diversas vitaminas, minerales y nutrientes, es fundamental para abordar y potencialmente mitigar la resistencia a la vitamina D. La medicina ortomolecular integrativa, que se centra en optimizar la salud mediante un equilibrio preciso de nutrientes, así como en incorporar dietas saludables, otros factores de estilo de vida y el equilibrio hormonal, presenta una estrategia prometedora para controlar la resistencia a la vitamina D. Al adoptar un enfoque integral e integrador, podemos mejorar la capacidad del cuerpo para utilizar la vitamina D de manera eficaz, lo que conduce a mejores resultados de salud.

Las causas de la resistencia a la vitamina D que se analizan en este artículo también contribuyen de manera clave a muchas otras enfermedades crónicas. La resistencia a la vitamina D es solo uno de los mecanismos a través de los cuales estos problemas subyacentes pueden perjudicar la salud. Para lograr una salud óptima se requiere un enfoque integral que incluya el reconocimiento, la identificación y el manejo de estas causas fundamentales, además de los mecanismos intermediarios y sus manifestaciones clínicas.

La medicina ortomolecular integrativa debe incluir no sólo una nutrición óptima sino también intervenciones esenciales como modificaciones del estilo de vida, desintoxicación, equilibrio hormonal y tratamientos avanzados como el trasplante de células madre y otras terapias biológicas.

Con este enfoque holístico, hemos desarrollado un Protocolo de Medicina Ortomolecular Integrativa [\(126\)](#) y hemos manejado con éxito una amplia gama de enfermedades. Nuestro protocolo incluye pruebas periódicas y suplementos de vitamina D, junto con un estilo de vida saludable que enfatiza una dieta equilibrada baja en carbohidratos, aceites de semillas omega-6 y alimentos ultraprocesados, así como ayuno intermitente, ejercicio, exposición al sol y sueño de calidad. También priorizamos la nutrición óptima, el equilibrio hormonal, la desintoxicación, la corrección de otras causas fundamentales y la aplicación de terapias avanzadas como la terapia de fotobiomodulación de infrarrojo cercano (PBMT), azul de metileno y trasplante de células madre.

A través de este enfoque, hemos observado mejoras significativas y, en muchos casos, la reversión completa de enfermedades crónicas, incluidas la osteoporosis, la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), la diabetes mellitus tipo 2 (T2DM), el cáncer, las enfermedades autoinmunes, los trastornos del estado de ánimo y las afecciones psiquiátricas.

Referencias:

1. Lemke D, Klement RJ, Schweiger F, Schweiger B, Spitz J. Resistencia a la vitamina D como posible causa de enfermedades autoinmunes: una hipótesis confirmada por un protocolo terapéutico de vitamina D en dosis altas. *Front Immunol*. 2021;12:655739.
2. Rebelos E, Tentolouris N, Jude E. El papel de la vitamina D en la salud y la enfermedad: una revisión narrativa sobre los mecanismos que vinculan la vitamina D con la enfermedad y los efectos de la suplementación. *Drugs*. 2023 Jun;83(8):665-85.
3. Ghazi AA, Zadeh-Vakili A, Zarif Yeganeh M, Alamdari S, Amouzegar A, Khorsandi AA, et al. Raquitismo hereditario resistente a la vitamina D: características clínicas, de laboratorio y genéticas de dos hermanos iraníes. *Int J Endocrinol Metab*. 31 de julio de 2017;15(3):e12384.
4. Nicolescu RC, Lombet J, Cavalier E. Raquitismo resistente a la vitamina D y cinacalcet: una experiencia más favorable. *Front Pediatr [Internet]*. 28 de noviembre de 2018 [citado el 23 de agosto de 2024];6. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2018.00376/full>
5. Ahmad N, Ansari SA, Aleysae NA, Heaphy ELG, Sobaihi MM, Alghamdi BA, et al. Serie de casos de raquitismo resistente a la vitamina D hereditario (HVDRR): fenotipo, genotipo, tratamiento convencional y terapia complementaria con cinacalcet. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2024;30(2):74-83.
6. Malloy PJ, Pike JW, Feldman D. El receptor de vitamina D y el síndrome de raquitismo hereditario resistente a la 1,25-dihidroxivitamina D. *Endocr Rev*. 1999 Abr;20(2):156-88.
7. Ma NS, Malloy PJ, Pitukcheewanont P, Dreimane D, Geffner ME, Feldman D. Raquitismo resistente a la vitamina D hereditario: identificación de una nueva mutación en el sitio de empalme del gen del receptor de vitamina D y tratamiento exitoso con terapia oral con calcio. *Bone*. 2009 Oct;45(4):743-6.
8. Avioli LV, Birge SJ, Slatopolsky E. La naturaleza de la resistencia a la vitamina D en pacientes con enfermedad renal crónica. *Arch Intern Med*. 1969 Oct;124(4):451-4.
9. Johnson LE. Manual MSD Edición para profesionales. [citado el 30 de agosto de 2024]. Deficiencia y dependencia de vitamina D: trastornos nutricionales. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/professional/nutritional-disorders/vitamin-deficiency-dependency-and-toxicity/vitamin-d-deficiency-and-dependency>
10. Kenny CM, Murphy CE, Boyce DS, Ashley DM, Jahanmir J. Things We Do for No Reason™: Calcular un nivel de "calcio corregido". *J Hosp Med*. Agosto de 2021;16(8):499-501.
11. Krasniqi E, Boshnjaku A, Wagner KH, Wessner B. Asociación entre polimorfismos en genes relacionados con la vía de la vitamina D, estado de la vitamina D, masa muscular y función: una revisión sistemática. *Nutrients*. 4 de septiembre de 2021;13(9):3109.
12. Galvão AA, de Araújo Sena F, Andrade Belitardo EMM de, de Santana MBR, Costa GN de O, Cruz AA, et al. Los polimorfismos genéticos en la vía de la vitamina D influyen en los niveles de 25(OH)D y están asociados con la atopía y el asma. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol*. 2020;16:62.
13. Alathari BE, Sabta AA, Kalpana CA, Vimaleswaran KS. Polimorfismos genéticos relacionados con la vía de la vitamina D y su asociación con enfermedades metabólicas: una revisión de la literatura. *J Diabetes Metab Disord*. Diciembre de 2020;19(2):1701-29.
14. Pineda-Lancheros LE, Gálvez-Navas JM, Rojo-Tolosa S, Membrive-Jiménez C, Valverde-Merino MI, Martínez-Martínez F, et al. Polimorfismos en los genes VDR, CYP27B1, CYP2R1, GC

- y CYP24A1 como biomarcadores de supervivencia en el cáncer de pulmón de células no pequeñas: una revisión sistemática. *Nutrientes*. 21 de marzo de 2023; 15 (6): 1525.
15. Kulacz R, Levy T. El diente tóxico. Cómo una endodoncia podría enfermarlo. MedFox Publishing; 2014.
16. Levy TE. Epidemia oculta: las infecciones bucales silenciosas causan la mayoría de los ataques cardíacos y cánceres de mama: Levy, JD: 9780983772873: Amazon.com: Books [Internet]. [citado el 14 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.amazon.com/Hidden-Epidemic-Infections-Attacks-Cancers/dp/0983772873/>
17. Álvarez-Mercado AI, Mesa MD, Gil Á. Vitamina D: Papel en enfermedades crónicas y agudas. *Encicl Hum Nutr*. 2023;535-44.
18. Taha R, Abureesh S, Alghamdi S, Hassan RY, Cheikh MM, Bagabir RA, et al. La relación entre la vitamina D y las infecciones, incluida la COVID-19: ¿hay alguna esperanza? *Int J Gen Med*. 24 de julio de 2021;14:3849-70.
19. Cutuli SL, Ferrando ES, Cammarota F, Franchini E, Caroli A, Lombardi G, et al. Actualización sobre el papel de la vitamina D en infecciones graves y sepsis. *J Anesth Analg Crit Care*. 23 de enero de 2024;4(1):4.
20. Yin K, Agrawal DK. Vitamina D y enfermedades inflamatorias. *J Inflamm Res*. 29 de mayo de 2014;7:69-87.
21. Mousa A, Misso M, Teede H, Scragg R, de Courten B. Efecto de la suplementación con vitamina D sobre la inflamación: protocolo para una revisión sistemática. *BMJ Open*. 5 de abril de 2016;6(4):e010804.
22. Krajewska M, Witkowska-Sędek E, Rumińska M, Stelmaszczyk-Emmel A, Sobol M, Majcher A, et al. Efectos de la vitamina D sobre marcadores antiinflamatorios y proinflamatorios seleccionados de la inflamación crónica relacionada con la obesidad. *Endocrinol frontal*. 2022;13:920340.
23. Soares MJ, Pannu PK, Calton EK, Reid CM, Hills AP. Estado de vitamina D e ingesta de calcio en la inflamación sistémica, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico: una actualización de la evidencia actual. *Trends Food Sci Technol*. 1 de abril de 2017;62:79-90.
24. Williams SE. Suplementación con vitamina D: Perlas para los médicos en ejercicio. *Cleve Clin J Med*. 1 de marzo de 2022;89(3):154-60.
25. Moukayed M, Grant WB. Vinculación del síndrome metabólico y la obesidad con el estado de vitamina D: riesgos y oportunidades para mejorar la salud cardiometabólica y el bienestar. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 16 de agosto de 2019;12:1437-47.
26. Paschou SA, Marina LV, Spartalis E, Anagnostis P, Alexandrou A, Goulis DG, et al. Estrategias terapéuticas para la diabetes mellitus tipo 2 en mujeres después de la menopausia. *Maturitas*. Agosto de 2019; 126: 69-72.
27. Wakeman M. Una revisión de la literatura sobre el impacto potencial de la medicación en el estado de la vitamina D. *Risk Manag Healthc Policy*. 2021;14:3357-81.
28. Jung JW, Park SY, Kim H. Deficiencia de vitaminas inducida por fármacos. *Ann Clin Nutr Metab*. 1 de junio de 2022;14(1):20-31.
29. Liao S. ¿Sus medicamentos le están provocando deficiencia de vitamina D? [Internet]. Disponible en: <https://www.healthcentral.com/article/getting-the-most-from-your-vitamin-d-drugs-that-interfere-with-its-absorption>
30. Tangpricha V. Deficiencia de vitamina D y trastornos relacionados [Internet]. 2024. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/128762-overview?form=fpf>
31. Lin CH, Lin PS, Lee MS, Lin CY, Sung YH, Li ST, et al. Asociaciones entre la deficiencia de vitamina D y la ingesta de carbohidratos y factores dietéticos en mujeres embarazadas taiwanesas. *Med Kaunas Lith*. 3 de enero de 2023;59(1):107.
32. Detopoulou P, Papadopoulou SK, Voulgaridou G, Dedes V, Tsoumana D, Gioxari A, et al. Dieta cetogénica y metabolismo de la vitamina D: una revisión de la evidencia. *Metabolitos*. 19 de diciembre de 2022;12(12):1288.

33. Bolestawska I, Kowalówka M, Dobrzyńska M, Karaźniewicz-Łada M, Przysławski J. Diferencias en la concentración de metabolitos de vitamina D en plasma debido a la dieta baja en carbohidratos y alta en grasas y la dieta de Europa del Este: un estudio piloto. *Nutrients*. 13 de agosto de 2021;13(8):2774.
34. Volek JS, Yancy WS, Gower BA, Phinney SD, Slavin J, Koutnik AP, et al. Consenso de expertos sobre nutrición y dietas bajas en carbohidratos: un enfoque basado en la evidencia y la equidad para la orientación dietética. *Front Nutr*. 2024;11:1376098.
35. Mousavi SE, Amini H, Heydarpour P, Amini Chermahini F, Godderis L. La contaminación del aire, los productos químicos ambientales y el tabaquismo pueden desencadenar una deficiencia de vitamina D: evidencia y mecanismos potenciales. *Environ Int*. 2019 enero;122:67-90.
36. Altowijri A, Alloubani A, Abdulhafiz I, Saleh A. Impacto de los factores nutricionales y ambientales en la deficiencia de vitamina D. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 26 de septiembre de 2018;19(9):2569-74.
37. Nascimento LM, Lavôr LC de C, Sousa PV de L, Luzia LA, Viola PC de AF, Paiva A de A, et al. El consumo de productos ultraprocesados se asocia con deficiencia de vitamina D en adultos y ancianos brasileños. *Br J Nutr*. 28 de diciembre de 2023;130(12):2198-205.
38. Louzada ML da C, Martins APB, Canella DS, Baraldi LG, Levy RB, Claro RM, et al. Impacto de los alimentos ultraprocesados en el contenido de micronutrientes en la dieta brasileña. *Rev Saude Publica*. 2015;49:45.
39. García-Blanco L, de la OV, Santiago S, Pouso A, Martínez-González MÁ, Martín-Calvo N. El consumo elevado de alimentos ultraprocesados se asocia a un mayor riesgo de insuficiencia de micronutrientes en niños: el proyecto SENDO. *Eur J Pediatr*. 2023 agosto;182(8):3537-47.
40. Menezes CA, Magalhães LB, da Silva JT, da Silva Lago RMR, Gomes AN, Ladeia AMT, et al. El consumo de alimentos ultraprocesados está relacionado con un mayor nivel de ácidos grasos trans, consumo de azúcar y deterioro del estado de micronutrientes en escolares de Bahía, Brasil. *Nutrients*. 12 de enero de 2023;15(2):381.
41. Mariamenatu AH, Abdu EM. Consumo excesivo de ácidos grasos poliinsaturados omega-6 (PUFA) frente a deficiencia de PUFA omega-3 en las dietas modernas: el factor perturbador de sus "funciones metabólicas antagónicas equilibradas" en el cuerpo humano. *J Lipids*. 2021;2021:8848161.
42. Cadario F. Vitamina D y ácidos grasos poliinsaturados ω -3 hacia una nutrición personalizada de la diabetes juvenil: una conferencia narrativa. *Nutrients*. 18 de noviembre de 2022;14(22):4887.
43. Schulze MB, Minihane AM, Saleh RNM, Risérus U. Ingesta y metabolismo de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6: implicaciones nutricionales para enfermedades cardiometabólicas. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Nov;8(11):915-30.
44. Zhang J, Cao ZB. Ejercicio: una forma posiblemente eficaz de mejorar el estado nutricional de la vitamina D. *Nutrients*. 27 de junio de 2022;14(13):2652.
45. Dzik KP, Grzywacz T, Łuszczuk M, Kujach S, Flis DJ, Kaczor JJ. Una única sesión de ejercicio desencadena el aumento de la concentración sanguínea de vitamina D en adolescentes varones entrenados: un estudio piloto. *Sci Rep*. 2022 3 de febrero;12(1):1825.
46. Universidad de Colorado. Ejercicio y vitamina D [Internet]. Disponible en: <https://chhs.source.colostate.edu/exercise-and-vitamin-d/>
47. Wiciński M, Adamkiewicz D, Adamkiewicz M, Śniegocki M, Podhorecka M, Szychta P, et al. Impacto de la vitamina D en la eficiencia física y el rendimiento deportivo: una revisión. *Nutrients*. 19 de noviembre de 2019;11(11):2826.
48. Abboud M. Suplementación con vitamina D y sueño: una revisión sistemática y un metaanálisis de estudios de intervención. *Nutrients*. 3 de marzo de 2022;14(5):1076.

49. Gao Q, Kou T, Zhuang B, Ren Y, Dong X, Wang Q. La asociación entre la deficiencia de vitamina D y los trastornos del sueño: una revisión sistemática y un metanálisis. *Nutrients*. 1 de octubre de 2018;10(10):1395.
50. Zhou R, Chen Z, Yang T, Gu H, Yang X, Cheng S. La deficiencia de vitamina D agrava los malos resultados del sueño con la exposición a sustancias químicas que alteran el sistema endocrino: un gran estudio de población estadounidense. *Nutrients*. 26 de abril de 2024;16(9):1291.
51. Radlberger RF, Kunz AB. Trastorno del sueño-vigilia que no afecta a las 24 horas del día por deficiencia de vitamina D: informe de un caso. *Front Neurol*. 2023;14:1141835.
52. Larsen AU, Hopstock LA, Jorde R, Grimnes G. La suplementación con vitamina D no mejora el sueño: conclusiones de un ensayo controlado aleatorizado. *Sleep Med X*. Diciembre de 2021;3:100040.
53. Chen Q, Zhao L. La vitamina C y la vitamina D3 alivian la enfermedad del hígado graso asociada al metabolismo regulando la microbiota intestinal y el metabolismo de los ácidos biliares a través del eje intestino-hígado - PubMed [Internet]. [citado el 23 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37089915/>
54. Carr AC, Maggini S. Vitamina C y función inmunitaria. *Nutrients*. 3 de noviembre de 2017;9(11):1211.
55. Cheng RZ, Passwater M, Yang T. Consideración del estado nutricional del huésped como factor mitigante frente a pandemias actuales y futuras: una revisión de estudios sobre nutrientes y experiencias con enfermedades infecciosas, incluida la COVID-19. *Med Res Arch* [Internet]. 28 de septiembre de 2023 [citado el 23 de agosto de 2024];11(9). Disponible en: <https://esmed.org/MRA/mra/article/view/4419>
56. Bae M, Kim H. Mini-revisión sobre las funciones de la vitamina C, la vitamina D y el selenio en el sistema inmunológico contra la COVID-19. *Mol Basel Switz*. 16 de noviembre de 2020;25(22):5346.
57. Farag HAM, Hosseinzadeh-Attar MJ, Muhammad BA, Esmailzadeh A, Bilbeisi AHE. Efectos comparativos de la suplementación con vitamina D y vitamina C con y sin actividad física de resistencia en pacientes con síndrome metabólico: un ensayo controlado aleatorizado. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:80.
58. Herrmann W, Kirsch SH, Kruse V, Eckert R, Gräber S, Geisel J, et al. La suplementación con vitaminas B y D durante un año mejora los marcadores óseos metabólicos. *Clin Chem Lab Med*. 1 de marzo de 2013;51(3):639-47.
59. Rahman A, Al-Taiar A, Shaban L, Al-Sabah R, Mojiminiyi O. La 25-hidroxivitamina D plasmática se asocia positivamente con los niveles de folato y vitamina B12 en adolescentes. *Nutr Res NY N*. 2020 Jul;79:87-99.
60. Konuksever D, Yücel Karakaya SP. Evaluación de la correlación entre la vitamina D, la vitamina B12 y el folato en niños. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2022;99-100:111683.
61. Wang L, Zhou C, Yu H, Hao L, Ju M, Feng W, et al. La vitamina D, el ácido fólico y la vitamina B12 pueden revertir el deterioro del aprendizaje y la memoria inducidos por la deficiencia de vitamina D al alterar el 27-hidroxicolesterol y la S-adenosilmetionina. *Nutrients*. 27 de diciembre de 2022;15(1):132.
62. van Ballegooijen AJ, Pilz S, Tomaschitz A, Grubler MR, Verheyen N. La interacción sinérgica entre las vitaminas D y K para la salud ósea y cardiovascular: una revisión narrativa. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:7454376.
63. Rupa Health. La ciencia detrás de tomar vitamina D y K juntas [Internet]. Disponible en: <https://www.rupahealth.com/post/the-science-behind-taking-vitamin-d-and-k-together-for-enhanced-health-outcomes>
64. Nutriadvanced. ¿Está pensando en tomar suplementos de vitamina D? ¡Piense también en vitamina K2! [Internet]. Disponible en: <https://www.nutriadvanced.co.uk/news/thinking-of-supplementing-with-vitamin-d-think-vitamin-k2-too/>

65. Aguayo-Ruiz JI, García-Cobián TA, Pascoe-González S, Sánchez-Enríquez S, Llamas-Covarrubias IM, García-Iglesias T, et al. Efecto de la suplementación con vitaminas D3 y K2 sobre los niveles séricos de osteocalcina subcarboxilada e insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:73.
66. Healthline. ¿Es perjudicial la vitamina D sin vitamina K? [Internet]. Disponible en: <https://www.healthline.com/nutrition/vitamin-d-and-vitamin-k>
67. Sizar O, Khare S, Goyal A, Givler A. Deficiencia de vitamina D. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado el 24 de agosto de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532266/>
68. Wimalawansa SJ. Base fisiológica del uso de vitamina D para mejorar la salud. *Biomedicinas*. 26 de mayo de 2023;11(6):1542.
69. Narayanam H, Chinni SV, Samuggam S. El impacto de los micronutrientes (calcio, vitamina D, selenio y zinc) en la salud cardiovascular: una mini revisión. *Front Physiol*. 2021;12:742425.
70. Minich DM, Henning M, Darley C, Fahoum M, Schuler CB, Frame J. ¿Es la melatonina la "próxima vitamina D"? Una revisión de la ciencia emergente, los usos clínicos, la seguridad y los suplementos dietéticos. *Nutrients*. 22 de septiembre de 2022;14(19):3934.
71. Ghareghani M, Reiter RJ, Zibara K, Farhadi N. Latitud, vitamina D, melatonina y microbiota intestinal actúan en conjunto para iniciar la esclerosis múltiple: una nueva vía mecanicista. *Front Immunol*. 2018;9:2484.
72. İncedal Sonkaya Z, Yazgan B, Kurtgöz A, Demir AD, İncedal Irgat S. Análisis de las correlaciones entre los niveles de vitamina D y melatonina y el sueño en mujeres de entre 18 y 49 años. *Cent Eur J Public Health*. 2023 Mar;31(1):19-24.
73. Sahakyan G. El papel de la vitamina D en el tratamiento del insomnio crónico con melatonina (P5.320). *Neurología*. 10 de abril de 2018;90(15_supplement):P5.320.
74. Fang N, Hu C, Sun W, Xu Y, Gu Y, Wu L, et al. Identificación de un nuevo receptor nuclear de unión a melatonina: receptor de vitamina D. *J Pineal Res*. 2020 enero;68(1):e12618.
75. Liu L, Labani N, Cecon E, Jockers R. Proteínas diana de la melatonina: ¿demasiadas o no suficientes? *Front Endocrinol*. 2019;10:791.
76. Menezes-Júnior LAA de, Sabião T da S, Moura SS de, Batista AP, Menezes MC de, Carraro JCC, et al. El papel de la interacción entre la vitamina D y el polimorfismo del gen VDR FokI (rs2228570) en la calidad del sueño de los adultos. *Sci Rep*. 2024 7 de abril;14(1):8141.
77. Al Refaie A, Baldassini L, De Vita M, Gonnelli S, Cappellolli C. Vitamina D y glándula suprarrenal: ¿mito o realidad? Una revisión sistemática. *Endocrinol frontal*. 2022;13:1001065.
78. McNally JD, Doherty DR, Lawson ML, Al-Dirbashi OY, Chakraborty P, Ramsay T, et al. Relación entre el estado de vitamina D y la insuficiencia suprarrenal en niños con enfermedades graves. *J Clin Endocrinol Metab*. Mayo de 2013;98(5):E877-881.
79. Holtorf Medical Group. Disfunción suprarrenal [Internet]. Disponible en: <https://holtorfmed.com/articles/nutrient-deficiencies-associated-with-adrenal-dysfunction/>
80. Muscogiuri G, Altieri B, Penna-Martinez M, Badenhoop K. Enfoque en la vitamina D y la glándula suprarrenal. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab*. 2015 Abr;47(4):239-46.
81. Maidana P, Fritzler A, Mocarbel Y, Perez Lana MB, González D, Rosales M, et al. Asociación entre la vitamina D y los parámetros suprarrenales con marcadores metabólicos e inflamatorios en el síndrome de ovario poliquístico. *Sci Rep*. 2019 Mar 8;9(1):3968.
82. Appunni S, Rubens M, Ramamoorthy V, Saxena A, Tonse R, Veledar E, et al. Asociación entre la deficiencia de vitamina D y el hipotiroidismo: resultados de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) 2007-2012. *BMC Endocr Disord*. 12 de noviembre de 2021;21(1):224.
83. Ashok T, Palyam V, Azam AT, Odeyinka O, Alhashimi R, Thoota S, et al. Relación entre la vitamina D y la tiroides: un enigma. *Cureus*. 14(1):e21069.

84. Safari S, Rafrat M, Malekian M, Molani-Gol R, Asghari-Jafarabadi M, Mobasser M. Efectos de la suplementación con vitamina D sobre los parámetros metabólicos, la irisina sérica y los valores de obesidad en mujeres con hipotiroidismo subclínico: un ensayo controlado aleatorizado doble ciego. *Front Endocrinol.* 2023;14:1306470.
85. Babić Leko M, Jureško I, Rozić I, Pleić N, Gunjača I, Zemunik T. La vitamina D y la tiroides: una revisión crítica de la evidencia actual. *Int J Mol Ciencia.* 10 de febrero de 2023; 24 (4): 3586.
86. ThyroidUK. Deficiencia de vitamina D [Internet]. Disponible en: <https://thyroiduk.org/if-you-are-hypothyroid/the-importance-of-vitamins-and-minerals-hypo/vitamin-d/>
87. British Thyroid Foundation. Vitamina D y enfermedad tiroidea [Internet]. Disponible en: <https://www.btf-thyroid.org/vitamin-d-and-thyroid-disease>
88. Paloma Health. Relación entre niveles bajos de vitamina D e hipotiroidismo [Internet]. Disponible en: <https://www.palomahealth.com/learn/vitamin-d-hypothyroidism>
89. Chen S, Yang W, Guo Z, Lv X, Zou Y. Asociación entre los niveles séricos de vitamina D y la sensibilidad a los índices de la hormona tiroidea: un estudio observacional transversal en NHANES 2007-2012. *Front Endocrinol.* 2023;14:1243999.
90. Zhou L, Wang Y, Su J, An Y, Liu J, Wang G. La deficiencia de vitamina D está asociada con una sensibilidad reducida a las hormonas tiroideas en adultos eutiroideos. *Nutrients.* 24 de agosto de 2023;15(17):3697.
91. Vassalle C, Parlanti A, Pingitore A, Berti S, Iervasi G, Sabatino L. Vitamina D, hormonas tiroideas y riesgo cardiovascular: exploración de los componentes de este nuevo triángulo de enfermedades. *Front Physiol.* 2021;12:722912.
92. Mackawy AMH, Al-Ayed BM, Al-Rashidi BM. Deficiencia de vitamina D y su asociación con la enfermedad tiroidea. *Int J Health Sci.* 2013 Nov;7(3):267-75. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed]
93. Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, Aya K, Kato S, Seino Y. La vitamina D es un factor importante en la biosíntesis de estrógenos de las gónadas femeninas y masculinas. *Endocrinología.* 2000 abril;141(4):1317-24.
94. News Medical Life Sciences. El papel de la vitamina D en el equilibrio hormonal [Internet]. Disponible en: <https://www.news-medical.net/health/The-Role-of-Vitamin-D-in-Hormonal-Balance.aspx>
95. Elara Care. Importancia de la vitamina D para las hormonas femeninas [Internet]. Disponible en: <https://elara.care/hormones/importance-of-vitamin-d-for-female-hormones/>
96. Mei Z, Hu H, Zou Y, Li D. El papel de la vitamina D en la salud de las mujeres menopáusicas. *Front Physiol.* 2023;14:1211896.
97. Chu C, Tsuprykov O, Chen X, Elitok S, Krämer BK, Hoche B. Relación entre la vitamina D y las hormonas importantes para la fertilidad humana en mujeres en edad reproductiva. *Front Endocrinol.* 2021;12:666687.
98. Kolcsár M, Berecki B, Gáll Z. Relación entre los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D y el estado hormonal en mujeres infértiles: un estudio retrospectivo. *Diagn Basel Switz.* 22 de septiembre de 2023;13(19):3024.
99. MacLean JA, Hayashi K. Acciones y resistencia de la progesterona en trastornos ginecológicos. *Cells.* 13 de febrero de 2022;11(4):647.
100. Barbonetti A, Vassallo MRC, Felzani G, Francavilla S, Francavilla F. Asociación entre la 25(OH)-vitamina D y los niveles de testosterona: evidencia de hombres con lesión medular crónica. *J Spinal Cord Med.* Mayo de 2016;39(3):246-52.
102. Damas-Fuentes M, Boughanem H, Molina-Vega M, Tinahones FJ, Fernández-García JC, Macías-González M. Asociación entre los niveles de 25-hidroxivitamina D y testosterona a través del índice de masa corporal: un estudio transversal en hombres jóvenes con obesidad. *Front Endocrinol.* 2022;13:960222.

103. Testosterone Centers of Texas. Vitamina D y niveles bajos de testosterona: ¿Existe una relación entre la investigación y la vitamina D? [Internet]. Disponible en: <https://tctmed.com/vitamin-d-low-testosterone/>
101. Lerchbaum E, Pilz S, Trummer C, Schwetz V, Pachernegg O, Heijboer AC, et al. Vitamina D y testosterona en hombres sanos: un ensayo controlado aleatorio. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de noviembre de 2017; 102 (11): 4292-302.
104. Perticone M, Maio R, Sciacqua A, Suraci E, Pinto A, Pujia R, et al. La pérdida de peso inducida por la dieta cetogénica se asocia con un aumento de los niveles de vitamina D en adultos obesos. *Mol Basel Switz.* 9 de julio de 2019;24(13):2499.
105. Barber TM, Hanson P, Kabisch S, Pfeiffer AFH, Weickert MO. La dieta baja en carbohidratos: eficacia metabólica a corto plazo frente a limitaciones a largo plazo. *Nutrients.* 3 de abril de 2021;13(4):1187.
106. Garofalo V, Barbagallo F, Cannarella R, Calogero AE, La Vignera S, Condorelli RA. Efectos de la dieta cetogénica en la salud ósea: una revisión sistemática. *Front Endocrinol.* 2023;14:1042744.
107. Tewani GR, Silwal K, Sharma G, Yadav D, Siddiqui A, Kriplani S, et al. Efecto de la terapia de ayuno prolongado bajo supervisión médica sobre la vitamina D, B12, el peso corporal, el índice de masa corporal, la vitalidad y la calidad de vida: un ensayo controlado aleatorizado. *Nutr Metab Insights.* 2022;15:11786388221130560.
108. Żychowska M, Rola R, Borkowska A, Tomczyk M, Kortas J, Anczykowska K, et al. El ayuno y el ejercicio inducen cambios en los metabolitos séricos de la vitamina D en hombres sanos. *Nutrientes.* 8 de junio de 2021; 13 (6): 1963.
109. Nair PM, Silwal K, Kodali P, Tewani GR. Ayuno terapéutico y niveles de vitamina D: una nueva dimensión en la prevención y el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Un breve informe [Internet]. 2024. Disponible en: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0044-1778717.pdf>
110. Giménez MC, Luxwolda M, Van Stipriaan EG, Bollen PP, Hoekman RL, Koopmans MA, et al. Efectos de la luz infrarroja cercana en el bienestar y la salud en sujetos humanos con molestias leves relacionadas con el sueño: un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. *Biología.* 29 de diciembre de 2022;12(1):60.
111. Ioannou C. Cómo aumentar los niveles de vitamina D con terapia de luz roja [Internet]. Disponible en: <https://www.exercisinghealth.net/blog/how-to-increase-vitamin-d-levels-with-red-light-therapy>
112. De Marchi T, Ferlito JV, Ferlito MV, Salvador M, Leal-Junior ECP. ¿Puede la terapia de fotobiomodulación (PBMT) minimizar el estrés oxidativo inducido por el ejercicio? Una revisión sistemática y un metanálisis. *Antioxid Basel Switz.* 27 de agosto de 2022;11(9):1671.
113. Heiskanen V, Pfiffner M, Partonen T. Luz solar y salud: desplazando el foco de atención de la vitamina D3 a la fotobiomodulación mediante luz roja y cercana al infrarrojo. *Ageing Res Rev.* 2020 agosto;61:101089.
114. Hamblin MR. Fotobiomodulación para trastornos de la pigmentación de la piel: un tratamiento de doble función. *Photobiomodulation Photomed Laser Surg.* Mayo de 2023;41(5):199-200.
115. Zhu W, Zhang H, Wang S. La vitamina D3 suprime la apoptosis endotelial vascular inducida por citomegalovirus humano a través de la rectificación de la modificación paradójica m6A del ARNm del uniportador de calcio mitocondrial, que está regulada por METTL3 e YTHDF3. *Front Microbiol.* 2022;13:861734.
116. Stecher C, Maurer KP, Kastner MT, Steininger C. El citomegalovirus humano induce resistencia a la vitamina D in vitro al desregular el represor transcripcional Snail. *Viruses.* 10 de septiembre de 2022;14(9):2004.

117. Fernández-Robredo P, González-Zamora J, Recalde S, Bilbao-Malavé V, Bezunartea J, Hernández M, et al. La vitamina D protege contra el estrés oxidativo y la inflamación en las células de la retina humana. *Antióxido Basilea Suiza*. 8 de septiembre de 2020; 9 (9): 838.
118. Ha NNY, Huynh TKT, Phan NUP, Nguyen TH, Vong LB, Trinh NT. Efecto sinérgico de la metformina y la vitamina D3 en la diferenciación osteogénica de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo humano en condiciones de alto contenido de D-glucosa. *Regen Ther*. 2024 Mar;25:147-56.
119. Leão IS, Dantas JR, Araújo DB, Ramos MEN, Silva KR, Batista LS, et al. Evaluación de la remisión clínica parcial de la diabetes tipo 1 después de tres años de trasplante de células madre/estromales derivadas de tejido adiposo heterólogo asociado con suplementación con vitamina D. *Diabetol Metab Syndr*. 24 de mayo de 2024;16(1):114.
120. Araujo DB, Dantas JR, Silva KR, Souto DL, Pereira M de FC, Moreira JP, et al. Células madre/estromales derivadas de tejido adiposo alogénico y suplementación con vitamina D en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 de aparición reciente: un estudio piloto de seguimiento de 3 meses. *Front Immunol*. 2020;11:993.
121. Stem Cells Portal. Potenciar los efectos de la vitamina D para combatir la diabetes [Internet]. 2018. Disponible en: <https://stemcellportal.com/news/boosting-effects-vitamin-d-tackle-diabetes>
122. Wu Y ying, Yu T, Yang X yong, Li F, Ma L, Yang Y, et al. El tratamiento combinado con vitamina D3 e insulina promueve la osteointegración de implantes de titanio en ratas con diabetes mellitus. *Huesos*. Enero de 2013; 52(1):1-8.
123. Posa F, Di Benedetto A, Cavalcanti-Adam EA, Colaianni G, Porro C, Trotta T, et al. La vitamina D promueve la diferenciación osteogénica de las células madre mesenquimales estimulando la adhesión celular y la expresión de $\alpha V\beta 3$. *Stem Cells Int*. 2018;2018:6958713.
124. Lee HJ, Song YM, Baek S, Park YH, Park JB. La vitamina D mejoró la diferenciación osteogénica de los esferoides celulares compuestos por células madre de la médula ósea. *Med Kaunas Lith*. 19 de noviembre de 2021;57(11):1271.
125. Soto JR, Anthias C, Madrigal A, Snowden JA. Perspectivas sobre el papel de la vitamina D como biomarcador en el trasplante de células madre. *Front Immunol*. 2020;11:966.
126. Cheng RZ. Protocolo de medicina ortomolecular integradora para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica [Internet]. Disponible en: <https://www.drwlc.com/blog/2024/08/01/integrative-orthomolecular-medicine-protocol-for-ascvd/>

La Medicina Nutricional es Medicina Ortomolecular

La medicina ortomolecular utiliza una terapia nutricional segura y eficaz para combatir las enfermedades. Para más información: <http://www.orthomolecular.org>