

Actualización en el abordaje de hipovitaminosis D en población obesa.

Update in management of hypovitaminosis D in obese population.

Adriana Araya Zúñiga¹, Michelle Mou Keng², Analaura Ramirez Camacho³.

1,2 y 3 Medicina general, Trabajador independiente, San José, Costa Rica.

Contacto: adrimeyo@gmail.com

RESUMEN

La obesidad es una preocupación de salud pública que ha aumentado en incidencia a nivel mundial. La alta tasa de deficiencia de vitamina D en pacientes obesos ha sido altamente identificada y se atribuye principalmente a un efecto dilucional por una mayor cantidad de tejido adiposo.

Aún no ha sido establecido si la deficiencia de vitamina D es una causa concreta de obesidad, si la obesidad causa deficiencia de vitamina D, o si entre ambas forman un círculo vicioso. Sin embargo, se ha documentado que dicha deficiencia podría exacerbar el proceso evolutivo natural de la obesidad, aumentando el riesgo de desarrollar comorbilidades.

La suplementación con vitamina D en esta población es un área de investigación cada vez más popular debido a sus posibles beneficios, sin embargo, también existen estudios con resultados no concluyentes sobre su utilidad.

Esta revisión tiene como objetivo examinar las causas de la deficiencia de vitamina D en pacientes obesos, las consecuencias clínicas de dicha deficiencia, y la evidencia sobre el valor de su suplementación en este grupo poblacional.

Palabras Clave: Obesidad, vitamina D, deficiencia, suplementación, cirugía bariátrica.

Cómo citar:

Araya Zúñiga, A., Mou Keng, M., & Ramirez Camacho, A. Actualización en el abordaje de hipovitaminosis D en población obesa. Revista Ciencia Y Salud, 6(3), Pág. 129-138. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i3.444>

ABSTRACT

Obesity is a growing public health concern throughout the world. The high prevalence of vitamin D deficiency in obese patients has been well documented and is mainly attributed to a dilutional effect due to greater amount of adipose tissue.

It's still unclear whether vitamin D deficiency is a direct cause of obesity, whether obesity causes vitamin D deficiency, or whether the two are linked in a vicious circle. However, such a shortage has been shown to worsen the natural process of obesity, raising the likelihood of developing various diseases and comorbidities.

Research concerning vitamin D supplementation in this population is increasing in popularity due to its apparent multiple benefits, however, there are also studies that show inconclusive results regarding its usefulness.



Recibido: 08/Feb/2022

Aceptado: 29/Abr/2022

Publicado: 17/Jun/2022

This review has as a purpose to study the causes of vitamin D deficiency in obese people, the clinical consequences of said deficiency, and the evidence for vitamin D supplementation's effectiveness in this population.

Keywords: Obesity, vitamin D, deficiency, supplementation, bariatric surgery.

INTRODUCCIÓN

La vitamina D es una vitamina liposoluble cuya síntesis se realiza en la piel a partir del colesterol al exponerse a radiación con luz ultravioleta; la ingesta vía oral es responsable únicamente de un 10% de sus valores sistémicos. Su forma activa, la 1,25-dihidroxitamina D tiene múltiples funciones, dentro de las cuales se encuentran la absorción de calcio a nivel intestinal, la disminución de niveles de hormona paratiroidea (PTH), la regulación del remodelado óseo, la disminución de niveles de colágeno tipo 1, la potenciación de funciones musculares, aumento de la sensibilidad a la insulina y funciones relacionadas con el adecuado funcionamiento del sistema inmune (1,2).

Su deficiencia es definida como un nivel sérico inferior a 20 ng/ml y su insuficiencia con valores entre 20 y 30 ng/ml. La deficiencia de vitamina D se considera un importante marcador de riesgo para el desarrollo de enfermedades como hipertensión, esclerosis múltiple, diabetes, trastornos dislipidémicos, cáncer, depresión y demencia (2,3,4).

La obesidad es una enfermedad crónica inflamatoria caracterizada por una excesiva acumulación de grasa corporal, que está asociada al desarrollo de múltiples comorbilidades cardiovasculares, pulmonares, cerebrales, endocrinológicas y mentales. Esta se define como un IMC superior a 30 kg/m² y es clasificada en grado I (IMC de 30-34.9 kg/m²), grado II (IMC de 35-39.9 kg/m²), y grado III o mórbida (IMC mayor a 40 kg/m²) (1,2,5).

Actualmente, el mundo se encuentra frente a una epidemia de obesidad a nivel mundial; en los Estados Unidos de América, un 33.8% de la población es obesa y otro gran porcentaje presenta sobrepeso. Se ha visto que en países latinoamericanos las cifras son similares e incluso mayores. La vitamina D es uno de los micronutrientes más deficientes en este grupo poblacional y ha sido asociada a un mayor riesgo de desarrollo de comorbilidades (1,5).

Esta revisión tiene como objetivo dilucidar la asociación entre la obesidad y el desarrollo del déficit de vitamina D, las comorbilidades asociadas a este déficit y la relevancia de la suplementación para minimizar las complicaciones relacionadas.

METODOLOGÍA

La presente investigación consiste en una revisión bibliográfica de carácter descriptivo sobre la relación entre la deficiencia de la vitamina D y la obesidad y la relevancia en la corrección de sus niveles séricos. Esta publicación ha sido elaborada tomando como referencia la información contenida en las bases de datos disponibles tales como Scienedirect, Clinical Key, Cochrane, PubMed, Wiley, Springer, entre otros. La búsqueda de referencias se limitó principalmente a artículos publicados en el período comprendido entre 2016 hasta 2022. Se incluyeron artículos que tuvieran palabras clave como "deficiencia", "vitamina D", "obesidad", "cirugía bariátrica", "suplementación" e "insuficiencia"; se contó también con todos aquellos artículos que fueran reportes de caso, meta análisis, investigaciones observacionales y revisiones bibliográficas en español, inglés y francés. Se excluyeron aquellos que no se encontraran en el período de publicación establecido y

todos aquellos que estuvieran escritos en idiomas diferentes a los mencionados. En total, se obtuvieron 50 artículos que cumplieron con los criterios y finalmente se utilizaron 29.

DISCUSIÓN

Metabolismo de la Vitamina D

La vitamina D es una molécula hidrofóbica la cual actúa principalmente en el metabolismo del calcio y el fósforo. Las tres principales fuentes para la obtención de la misma son los alimentos, los suplementos dietéticos y la exposición a radiación ultravioleta (UV), siendo esta última la responsable de proporcionar hasta el 90% de los requerimientos diarios (6).

En cuanto al metabolismo de la vitamina D, se sabe que la energía en forma de rayos UV isomerizan el 7-dehidrocolesterol que se encuentra en el tejido subcutáneo para producir colecalciferol. Luego, este se transforma en 25-hidroxivitamina D por medio de una primera hidroxilación que se lleva a cabo en el tejido hepático. Finalmente, en los riñones, la 25-hidroxivitamina D es hidroxilada por segunda vez, dando como producto final la forma activa de la vitamina D denominada 1,25-hidroxivitamina D o calcitriol (7).

Otra buena fuente de vitamina D está en los alimentos. Los precursores más relevantes son la vitamina D2 o ergocalciferol (que se encuentra en vegetales y hongos) y la vitamina D3 o colecalciferol (que se encuentra en productos animales como mantequilla, leche, huevos, y pescados) (6).

La determinación cuantitativa se realiza por medio de exámenes de laboratorio donde se miden los niveles de 25-hidroxicolecalciferol, su concentración fisiológica en suero debe de estar entre 30-50 ng/ml. (6,8).

El receptor de vitamina D se encuentra en gran cantidad y variedad de células y por lo tanto, está involucrado en muchos procesos fisiopatológicos y fisiológicos. Sus acciones en el metabolismo óseo incluyen el mantenimiento de calcio y fósforo, la promoción de la mineralización y el control del funcionamiento y maduración de los osteoblastos y los osteoclastos mediante la inhibición funcional de la hormona paratiroidea, promoviendo así la formación ósea (9).

Además de su papel en el metabolismo de huesos y cartílagos, se cree que tiene injerencia sobre los procesos neoplásicos, efectos sobre los sistemas inmunológico, cardiovascular y nervioso, afecta la función muscular, el metabolismo de los lípidos y los carbohidratos, e interfiere en procesos inflamatorios (10).

Consecuencias clínicas de la deficiencia de Vitamina D

El déficit de vitamina D es un desafío que ha incrementado con el tiempo, en la actualidad se entiende como una enfermedad endémica, que continúa siendo subdiagnosticada y subtratada (3,7).

Además de factores extrínsecos que influyen en la exposición solar y consumo disminuido, algunas patologías que se relacionan con el desarrollo de hipovitaminosis D son: insuficiencia renal crónica, cáncer, enfermedad inflamatoria intestinal, fibrosis quística, enfermedad celíaca, asma, trastornos de la alimentación y procedimientos quirúrgicos como por ejemplo la cirugía bariátrica (3,7).

La vitamina D mantiene una relación antagónica con la hormona paratiroidea (PTH). Niveles bajos de vitamina D estimulan la secreción de PTH cuyo fin primordial es conservar los niveles séricos de calcio por medio de la resorción ósea (11).

Referente a su componente óseo, la hipovitaminosis D contribuye al desarrollo de raquitismo y osteomalacia. Esta condición se caracteriza por deformidad de huesos largos, retardo en el cierre de fontanelas en lactantes y ensanchamiento de las articulaciones costocondrales y muñecas. Otros síndromes asociados a la hipocalcemia

son hipotonía, crisis convulsivas y falla cardíaca (R2). Similarmente, se ha visto que la deficiencia de vitamina D puede causar debilidad muscular proximal, lo cual a su vez compromete la movilidad y funcionalidad sobre todo en adultos mayores (6,12).

Se ha reconocido la existencia de receptores de vitamina D en las células beta pancreáticas, las cuales actúan en vías que finalmente activan la 1-alfalhidroxilasa, influenciando así la liberación de insulina en el páncreas. Es por esto que niveles reducidos de vitamina D han sido asociados a hiperglicemia y resistencia a la insulina (13). Se han realizado estudios que examinan el impacto de suplementar con vitamina D a pacientes conocidos portadores de diabetes mellitus tipo 2, en los cuales se documentó una mejoría en parámetros de laboratorio tales como glicemia pre-prandial, glicemia post-prandial y hemoglobina glicosilada (10,14).

En estudios recientes se ha asociado la hipovitaminosis D con riesgo cardiovascular y con diabetes mellitus tipo 2. Dicha relación se ha documentado en niños y adolescentes, independientemente del nivel de adiposidad de los pacientes. Es por esto que se ha sugerido un posible rol de la vitamina D en el metabolismo de carbohidratos y la patogénesis del síndrome metabólico. Se cree que el mecanismo que relaciona la hipovitaminosis D con aumento del riesgo cardiovascular tiene que ver con sus efectos anti-inflamatorios, protección endotelial y su efecto inhibitorio sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Lo anterior también puede verse evidenciado en diversos estudios que documentan una relación entre hipovitaminosis D y la incidencia de hipertensión arterial (3,6,15,16). También se ha documentado una mejoría en factores de riesgo cardiovasculares tales como disminución en valores de presión arterial, colesterol total y LDL en pacientes suplementados con vitamina D (3,14).

Asimismo, diversas investigaciones epidemiológicas han revelado una asociación importante entre los niveles de vitamina D y la ocurrencia de diversas enfermedades infecciosas, tales como la infección de vías respiratorias superiores (IVRS), influenza y actualmente COVID-19. Esto puede ser explicado debido a que la vitamina D tiene un efecto modulador de las respuestas inmunes innatas y adaptativas por medio de diversas vías fisiológicas. Concretamente, la vitamina D es necesaria para la síntesis de proteínas de la membrana celular, para la disminución de la tormenta de citoquinas que produce daño endotelial y regula la inmunidad adaptativa por medio de una inhibición de la respuesta de las células T helper tipo 1 (Th1) y la estimulación de las tipo 2 (Th2) (17).

Finalmente, se ha documentado una relación entre la hipovitaminosis D y ciertas patologías psiquiátricas tales como depresión, ansiedad y esquizofrenia. Se cree que esta relación está mediada por efectos neurotróficos, neuro-inmunomoduladores y glutamatérgicos en el área hipocámpal (18).

Deficiencia de vitamina D y obesidad

Diversos estudios han comprobado que la obesidad se asocia a bajos niveles séricos de 25-hidroxivitamina D. Este hallazgo ha sido documentado tanto en adultos y niños independientemente de la etnia, la ubicación geográfica y la edad (4,6).

Inicialmente, se ha observado una disminución en el aporte y la biodisponibilidad de la vitamina D en los pacientes obesos, la cual se atribuye a una baja ingesta dietética, una exposición a la luz solar insuficiente y una disminución de la biosíntesis de vitamina D a nivel cutáneo (4,10). En un metaanálisis sobre obesidad y deficiencia de vitamina D en niños obesos, se confirmó la prevalencia de hipovitaminosis D en el grupo de niños obesos en comparación al grupo de niños eutróficos (19). La teoría fisiopatológica más aceptada hace referencia a una absorción excesiva de vitamina D por parte del tejido adiposo. Asimismo, el tiempo pantalla (tabletas, televisión, computadoras) se correlacionó con niveles bajos de vitamina D en estos niños, lo cual apunta a una causa multifactorial de hipovitaminosis D asociada al sedentarismo y una escasa exposición a la luz solar (2,6,19).

Son múltiples los estudios que coinciden en que la explicación más probable de la hipovitaminosis D en pacientes obesos se fundamenta en un efecto de dilución, como consecuencia del amplio volumen corporal total de estos pacientes, asociado también a un fenómeno de secuestro a nivel tisular, principalmente en el tejido adiposo, hígado y músculo (2). En un estudio con participantes obesos y no obesos, se observó que al suplementarlos con 50000 UI de vitamina D oral y al exponerlos a la luz solar, el grupo de pacientes obesos logró incrementar los niveles de vitamina D en sangre no más del 50% al compararse con el grupo de pacientes no obesos. El estudio atribuyó esta diferencia al secuestro de vitamina D, la cual es liposoluble en el tejido adiposo (2,20). Aunado a esto, en las personas obesas existe también una alteración en la unión a proteínas y un aclaramiento metabólico acelerado de la vitamina D. Además, se ha documentado un aumento del catabolismo del calcidiol en el tejido adiposo hacia su forma inactiva, el 24,25-dihidroxitamina D₃ (4). Otro aspecto a considerar es que la obesidad frecuentemente se asocia a la degeneración lipídica del hígado, lo que resulta en una disminución de la función hepática de síntesis de calcidiol (2,21).

Otro mecanismo causal de la deficiencia de vitamina D en pacientes obesos se encuentra en relación con la PTH. La deficiencia de vitamina D induce un hiperparatiroidismo secundario, el cual causa un exceso de captación del calcio hacia los adipocitos, estimulando la lipogénesis y así una mayor captación de vitamina D en el tejido adiposo. Este aumento de calcio intracelular en los adipocitos conlleva a la sobreexpresión del ácido graso sintasa; una enzima reguladora de los depósitos lipídicos, lo cual provoca una disminución de la lipólisis. En este contexto, la normalización de los niveles de la 25-hidroxitamina D₃ en los pacientes con hipovitaminosis D podría prevenir el aumento de peso, al reducir la producción de 1 α ,25-dihidroxitamina D₃ a través de la disminución de la PTH (22).

Por otro lado, cada vez hay más estudios que ponen en evidencia la asociación bidireccional entre la hipovitaminosis D y la obesidad. Por ejemplo, se sabe que la hipovitaminosis D por sí sola contribuye al desarrollo de obesidad e interfiere con el proceso de pérdida de peso (6,10,23). Como consecuencia, la deficiencia de vitamina D podría contribuir a la acumulación de tejido adiposo, e impactar de forma negativa en la homeostasis metabólica, promoviendo comorbilidades como la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2 (6,10,23,24). En un estudio de personas adultas mayores se demostró que los parámetros de adiposidad pueden ser considerados como predictores de una incidencia alta de deficiencia de vitamina D y una baja probabilidad de recuperación de la misma (23,25). Además, en este estudio se estableció una asociación importante entre los marcadores de obesidad, un estado pro-inflamatorio (con interleucina-6 y leptina) y la deficiencia de vitamina D (23).

Suplementación de vitamina D en pacientes obesos

Múltiples estudios han tratado de documentar la necesidad de iniciar la suplementación de Vitamina D en pacientes obesos. En un metaanálisis reciente, se estableció que la suplementación de vitamina D en pacientes obesos obtuvo efectos positivos sobre la grasa corporal, triglicéridos, colesterol de lipoproteínas de alta densidad y la tolerancia oral a la glucosa. Sin embargo, se observaron efectos negativos en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad y en los valores de tensión arterial. La metodología heterogénea y los pocos estudios que se utilizaron en este metaanálisis hacen que la evidencia sea insuficiente y por tanto, no se comprobó el beneficio de la suplementación de vitamina D (3,6,4).

Otro estudio indica que los marcadores inflamatorios no se encuentran más elevados en pacientes obesos con deficiencia de vitamina D al compararlos con los pacientes obesos sin esta deficiencia. La suplementación de vitamina D en estos casos tiene un efecto mínimo sobre los niveles de marcadores inflamatorios en pacientes con sobrepeso y obesos (2,4).

Por otro lado, en un ensayo clínico de 77 mujeres sanas con sobrepeso u obesidad, la suplementación con vitamina D por 12 semanas resultó en una reducción importante de la grasa corporal en el grupo con sobrepeso y obesidad, al ser comparado contra el grupo placebo (-2.7 kg vs. -0.47 kg respectivamente). Además, se comprobó que el aumento en el valor sérico de la vitamina D₃ fue menor en las pacientes con sobrepeso

y obesidad que en las que contaban con IMC dentro del rango normal, a causa del efecto de dilución en el volumen corporal, lo que señala que la respuesta a la suplementación de vitamina D es dependiente del peso corporal y el grado de obesidad (2, 22,23).

Sobre esta base se concluye que en pacientes obesos es necesaria la suplementación de cantidades elevadas de vitamina D, con dosis de 3000-6000 UI/día, casi el doble o el triple de la dosis normal en personas no obesas con deficiencia (entre 800- 2200 UI/día), para tratar la deficiencia y mantener los niveles de vitamina D en sangre por encima de 30 ng/mL (6,22,26). La dosis recomendada es dependiente del peso corporal, por lo que es necesario emplear al menos 2.5 UI/kg para aumentar las concentraciones séricas en 1 ng/ml. Dicha suplementación debe aplicarse bajo cautela y debe ser monitorizada con el fin de evitar la sobredosis e intoxicación con vitamina D y sus efectos adversos y una vez alcanzados los niveles deseados (2,21).

Suplementación en pacientes candidatos a cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica representa una terapia exitosa para lograr una pérdida significativa de peso y para reducir la morbimortalidad cardiovascular y metabólica en pacientes obesos, por lo que ha ido ganando popularidad como terapéutica. En los pacientes candidatos a cirugía bariátrica, el déficit de vitamina D suele ser prominente ya que generalmente se trata de pacientes con obesidad severa (5,27,29).

Pre-operatoriamente, un 50-96% de los pacientes bariátricos presenta hipovitaminosis D, sin embargo, esta situación es evidentemente empeorada en el post-operatorio debido a la restricción gástrica y la malabsorción secundaria a la cirugía (28). Esta situación predomina en el procedimiento de Roux-en-Y, en la cual se reseca la porción proximal del intestino delgado, en donde se da la mayor absorción de vitamina D (1,29). Para explicar esta deficiencia de vitamina D en las personas sometidas a cirugía bariátrica, se han propuesto los siguientes cinco mecanismos casuales: (1) deficiencia pre-operatoria de vitamina D causada por la obesidad, (2) suplementación inadecuada en el post-operatorio, (3) malabsorción de vitamina D debido a la deficiencia de sales biliares producto de la cirugía bariátrica, (4) malabsorción de vitamina D debido al sobrecrecimiento bacteriano, (5) restauración tardía de la función absorptiva intestinal de nutrientes (integración de nutrientes ingeridos, enzimas pancreáticas y ácidos biliares) (23). Por esta razón, es importante brindar un tratamiento pre-quirúrgico precoz y temprano de la hipovitaminosis D en estos pacientes, puesto que las complicaciones nutricionales pueden afectar negativamente su evolución (5, 23, 29).

Se recomienda iniciar la suplementación de vitamina D posterior a la cirugía bariátrica a dosis ≥ 2000 UI/día para alcanzar niveles >30 ng/mL en sangre (26). Específicamente, según las guías de práctica clínica del Endocrine Society, en este grupo de pacientes, la hipovitaminosis D debe ser tratada con 50000 UI de vitamina D por semana por 8 semanas o 6000 UI/día para alcanzar una concentración sérica de 25-hidroxivitamina D₃ >30 ng/mL, seguida de una terapia de mantenimiento de 1500-2000 UI/día. Se deben hacer controles de niveles séricos de vitamina D cada 6 meses para detectar la deficiencia tempranamente y evitar también la intoxicación por sobredosificación. La pre-vitamina D (colecalciferol) se almacena principalmente en los depósitos grasos, por lo que su suplementación vía oral es menos efectiva en pacientes obesos, es por esto que se recomienda suplementar con calcifediol, el cual es menos liposoluble y permite prevenir la acumulación masiva en los adipocitos (5,23).

CONCLUSIONES

La obesidad es una enfermedad que ha cobrado importancia a nivel mundial debido a su tasa de crecimiento exponencial a lo largo de los años. El déficit de vitamina D es frecuente en esta población y es un componente exacerbante de la obesidad, lo cual paralelamente conduce a un agravamiento del déficit de dicha vitamina.

Una de las primordiales razones del déficit de vitamina D es un mayor porcentaje de tejido adiposo, que actúa como reservorio de vitaminas liposolubles. Este efecto de dilución y reservorio debe ser considerado

a la hora de suplementar a estos pacientes, ya que para alcanzar las metas terapéuticas se requieren dosis más altas. Lo anterior es especialmente cierto para los pacientes obesos que se someten a cirugía bariátrica, quienes pueden tener mayor deficiencia si no se suplementan antes y después de la cirugía.

Aunque existen resultados prometedores que parecen sugerir un impacto positivo con la suplementación con vitamina D, son necesarias más investigaciones para obtener conclusiones definitivas sobre su uso como tratamiento para la obesidad y sus comorbilidades asociadas.

Sin embargo, debido al bajo riesgo y costo asociados a dicha suplementación y tomando en cuenta que existe adecuada literatura que la respalda, se recomienda suplementar a aquellos pacientes en los que se documente deficiencia de vitamina D, siempre individualizando las necesidades de cada uno, promoviendo estilos de vida saludables y brindando una monitorización cercana para evitar la sobredosis e intoxicación por hipervitaminosis D.

CONFLICTOS DE INTERÉS

No existen conflictos de interés que declarar.

FINANCIAMIENTO

Financiamiento propio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Borges JL, Miranda IS, Sarquis MMS, Borba V, Maeda SS, Lazaretti-Castro M, et al. Obesity, bariatric surgery, and Vitamin D. *J Clin Densitom.* 2018 Mar;21(2):157–62. Consultado: el 1 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2017.03.001>
2. Vranić L, Mikolašević I, Milić S. Vitamin D deficiency: Consequence or cause of obesity?. *Medicina.* 2019 Ago 28;55(9):1–10. Consultado: el 3 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/medicina55090541>
3. Amirkhizi F, Pishdadian A, Asghari S, Hamedi-Shahraki S. Vitamin D status is favorably associated with the cardiovascular risk factors in adults with obesity. *Clin Nutr ESPEN.* 2021 Dic;46:232–9. Consultado: el 1 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.10.003>
4. Walsh JS, Bowles S, Evans AL. Vitamin D in Obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017 Dic;24(6):389–94. Consultado: el 1 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000371>
5. Lespessailles E, Toumi H. Vitamin D alteration associated with obesity and bariatric surgery. *EBM.* 2017 Ene;242(10):1086–94. Consultado: el 5 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1535370216688567>
6. Aguilar Shea AL, Muñoz Moreno-Arrones O, Palacios Martínez D, Vaño-Galván S. Vitamina D para la Práctica Diaria. *Semergen.* 2020 Set;46(6):406–10. Consultado: el 3 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.02.008>
7. López-González D, Méndez-Sánchez L, Guagnelli MÁ, Clark P. Deficiencia de Vitamina D en la edad pediátrica. Una Oportunidad de Prevención. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2015 Ago;72(4):225–34. Consultado: el 3 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2015.01.011>

8. Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, Ávila Rubio V, et al. Recomendaciones de Vitamina D para la población general. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2017 Mar;64:7-14. Consultado: el 1 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.endien.2016.11.003>
9. López-Gómez JJ, Pérez Castrillón JL, de Luis Román DA. Influencia de la obesidad sobre el metabolismo óseo. *Endocrinol Nutr*. 2016 Dic;63(10):551-9. Consultado: el 3 de febrero del 2022. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2016.08.005>
10. Alloubani A, Akhu-Zaheya L, Samara R, Abdulhafiz I, Saleh A, Altowijri A. Relationship between vitamin D deficiency, diabetes, and obesity. *Diabetes Metab Syndr* 2019 Abr;13(2):1457-61. Consultado: el 6 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.02.021>
11. Patricio Trincado M. Hipovitaminosis D. *Rev Med Clin Las Condes*. 2013 Sep;24(5):813-7. Consultado: el 3 de febrero del 2022. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70228-1](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70228-1)
12. Lakkireddy M, Mudavath Svardhan, Karra ML, Arora AJ. Hypovitaminosis D in patients with osteoporotic hip fractures. *J Clin Orthop Trauma*. 2019 Jun;10(4):768-73. Consultado: el 1 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2018.06.007>
13. Juliaty A, Mutmainnah, Daud D, Lisal JS. Correlation between vitamin D deficiency and fasting blood glucose levels in obese children. *Clin Nutr ESPEN*. 2021 Jul;44:200-3. Consultado: el 1 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.06.022>
14. Upreti V, Maitri V, Dhull P, Handa A, Prakash MS, Behl A. Effect of oral vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus with coexisting hypovitaminosis D: A parallel group Placebo controlled randomized controlled pilot study. *Diabetes Metab Syndr*. 2018 Jul;12(4):509-12. Consultado: el 3 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.03.008>
15. Colak R, Anil M, Yasar F, Rahmi Bakiler A, Pirgon O, Helvacı M, et al. Metabolic disturbances and cardiovascular risk factors in obese children with vitamin D deficiency. *Arch Pediatr*. 2020 Abr;27(3):140-5. Consultado: el 1 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2019.12.005>
16. Santos BR, Casanova G, Silva TR, Marchesan LB, Oppermann K, Spritzer PM. Are vitamin D deficiency and VDR gene polymorphisms associated with high blood pressure as defined by the ACC/AHA 2017 Criteria in postmenopausal women? *Maturitas*. 2021 May;149:26-33. Consultado: el 2 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.05.004>
17. Sooriyaarachchi P, Jeyakumar DT, King N, Jayawardena R. Impact of vitamin D deficiency on COVID-19. *Clin Nutr ESPEN*. 2021 May;44:372-8. Consultado: el 6 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.05.011>
18. Fond G, Godin O, Schürhoff F, Berna F, Bulzacka E, Andrianarisoa M, et al. Hypovitaminosis D is associated with depression and anxiety in schizophrenia: Results from the National Face-SZ cohort. *Psychiatry Research*. 2018 Dic;270:104-10. Consultado: el 3 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.09.024>
19. Fiamenghi V, Mello E. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)*. 2021 May;97(3):273-279. Consultado: el 3 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.08.006>

20. Gacem SA, Shahwan MJ. Vitamin D and Obesity. In: Fedotova J, editor. Vitamin D Deficiency. London: IntechOpen; 2019 Nov. Consultado: el 3 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.5772/intechopen.90181>
21. Lapik I, Galchenko A, Gapparova K. Micronutrient status in obese patients: A narrative review. *Obes Med.* 2020 Mar;18:100224. Consultado: el 1 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2020.100224>
22. Savastano S, Barrea L, Savanelli M, Nappi F, Di Somma C, Orio F et al. Low vitamin D status and obesity: Role of nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017 Ene;18(2):215-225. Consultado: el 1 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9410-7>
23. Migliaccio S, Di Nisio A, Mele C, Scappaticcio L, Savastano S, Colao A. Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty?. *Int J Obes Suppl.* 2019 Abr;9(1):20-31. Consultado: el 3 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41367-019-0010-8>
24. Wimalawansa S. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018 Ene;175:177-189. Consultado: el 3 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.09.017>
25. Ding C, Parameswaran V, Blizzard L, Burgess J, Jones G. Not a simple fat-soluble vitamin: changes in serum 25-(OH)D levels are predicted by adiposity and adipocytokines in older adults. *J Intern Med.* 2010 Jul;268(5):501-510. Consultado: el 2 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02267.x>
26. Bassatne A, Chakhtoura M, Saad R, Fuleihan G. Vitamin D supplementation in obesity and during weight loss: A review of randomized controlled trials. *Metab Clin Exp.* 2019 Ene;92:193-205. Consultado: el 3 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.12.010>
27. Pereira-Cunill JL, Piñar-Gutiérrez A, Martínez-Ortega AJ, Serrano-Aguayo P, García-Luna PP. Complicaciones a medio plazo en pacientes sometidos a bypass gastroileal. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2021 Ago;69(2):1-7. Consultado: el 6 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.endien.2022.02.019>
28. Kruschitz R, Wakolbinger M, Schindler K, Prager G, Hoppichler F, Marculescu R, et al. Effect of one-anastomosis gastric bypass on cardiovascular risk factors in patients with vitamin D deficiency and MORBID OBESITY: A secondary analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020 Ago;30(12):2379-88. Consultado: el 6 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.08.011>
29. Sayadi Shahraki M, Khalili N, Yousefvand S, Sheikhabaei E, Shahabi Shahmiri S. Severe obesity and vitamin D deficiency treatment options before bariatric surgery: A randomized clinical trial. *Surg Obes Relat Dis.* 2019 Jun;15(9):1604-11. Consultado: el 6 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2019.05.033>