



## VITAMINA D Y EL ATLETA – UN PROBLEMA BIOLÓGICO COMPLEJO Y SOBRESIMPLIFICADO

**Graeme L. Close** | Instituto de Investigación de Ciencias del Deporte y el Ejercicio | Liverpool John Moores University | Liverpool | Reino Unido

**Richard Allison** | Club de Fútbol Arsenal | Bell Lane | London Colney | Shenley | St Albans | Reino Unido

**Daniel Owens** | Instituto de Investigación de Ciencias del Deporte y el Ejercicio | Liverpool John Moores University | Liverpool | Reino Unido

### PUNTOS CLAVE

- El sistema endócrino de la vitamina D es una vía biológica cada vez más compleja de lo originalmente descrito en las publicaciones de ciencia deportiva.
- Muchos atletas tienen concentraciones bajas de vitamina D (25[OH]D) total.
- La suplementación con mega dosis de vitamina D puede ser perjudicial para el metabolismo de la vitamina D.
- La medición de 25[OH]D total puede ya no ser el mejor marcador del nivel de vitamina D.
- Las concentraciones muy bajas de vitamina D pueden afectar negativamente el rendimiento deportivo tanto directa como indirectamente.

### INTRODUCCIÓN

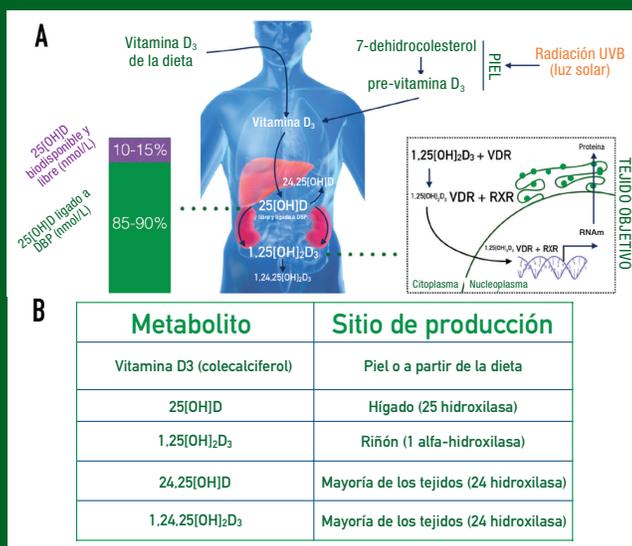
La vitamina D se reconoce como “la vitamina del sol”, debido a que la producción de la mayoría de la vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol) se da en la piel por medio de la luz solar (o más específicamente, por la exposición a la radiación ultravioleta B). Al absorberse esta radiación ocasiona que el precursor del colesterol, 7-dehidrocolesterol, forme la pre vitamina D<sub>3</sub> (Figura 1). Después, la isomerización espontánea altera los enlaces dobles de la termodinámicamente inestable pre vitamina D<sub>3</sub> para producir a la vitamina D<sub>3</sub>, también conocida como colecalfiferol (Holick 2004). La importancia de la producción de vitamina D solar es clara cuando consideramos que aquellos países con exposición baja a la luz solar por muchos meses del año tienen poblaciones con las concentraciones más bajas de vitamina D (Chen et al., 2007).

La vitamina D<sub>3</sub> está unida principalmente a la proteína transportadora de la vitamina D (DBP por sus siglas en inglés) en la circulación y se convierte en el hígado a 25-hidroxitamina D (25[OH]D, también conocida como calcifediol), bajo el control de la enzima citocromo P450 2R1 (CYP2R1) (Cheng et al., 2004; Shinkyo et al., 2004; Hamilton et al., 2010). La hidroxilación posterior de 25[OH]D a la forma activa de la vitamina D, expresada como 1,25 dihidroxivitamina D (1,25[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, también conocida como calcitriol) se produce en el riñón (Figura 1). Este metabolito bioactivo se transporta en la sangre a los tejidos objetivo expresando al receptor de la vitamina D (VDR por sus siglas en inglés). Es este metabolito el que ejerce los efectos de la vitamina D en varios tejidos del cuerpo, al unirse al VDR y posteriormente regulando la transcripción de genes.

El nivel de la vitamina D generalmente se categoriza utilizando las concentraciones en suero de 25[OH]D, siendo severamente deficientes (< 12.5 nmol/L), deficientes (12.5- < 30 nmol/L), insuficientes (30-50 nmol/L) o suficientes (> 50 nmol/L) (The National Academies, 2011). Sin embargo, la categorización de qué constituye la deficiencia de 25[OH]D está en amplio debate (Owens et al., 2018). Por ahora, se recomienda que siempre se presente la concentración absoluta de vitamina D, así como estas definiciones arbitrarias.

### ¿CÓMO FUNCIONA LA VITAMINA D?

La investigación durante las dos décadas anteriores ha establecido que las acciones biológicas diversas de 1,25[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub> se impulsan a través del control de la expresión genética, mediada por el VDR (McDonnell et al., 1987; Haussler et al., 1998) (Figura 1). La interacción directa entre 1,25[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub> y el VDR lleva a la interacción del complejo 1,25[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-VDR con el receptor de retinoide X (RXR por sus siglas en inglés). Este nuevo complejo formado puede unirse entonces a los elementos de respuesta de la vitamina D localizados antes de los genes objetivo de la vitamina D, y por medio del reclutamiento de los co-activadores y co-represores, lleva a la activación o represión de genes, respectivamente (Sutton & MacDonald, 2003). Históricamente, se asumió que la expresión de genes objetivo de VDR estuvo limitada a la mucosa intestinal y al hueso. Sin embargo, análisis recientes indican que la vitamina D afecta la expresión tanto como un 3% del genoma transcrito en células objetivo incluyendo aquellas del sistema inmunológico, piel, páncreas y músculo esquelético (Holick, 2007).



**Figura 1. A)** Vitamina D<sub>3</sub> de la dieta o exposición de la piel a radiación ultravioleta B (UVB) resulta en vitamina D<sub>3</sub> circulante. Este metabolito se hidroxila en el hígado para formar el metabolito 25[OH]D, un compuesto biológicamente inactivo con la vida media más prolongada de los metabolitos de la vitamina D. La 25[OH]D circula ligada a la proteína transportadora de vitamina D (DBP) (85-90%) mientras que una fracción menor circula ligada débilmente a la albúmina y libremente en suero (10-15%). La 25[OH]D se transporta al riñón o a los tejidos objetivo expresando 1 alfa-hidroxilasa, donde se hidroxila más adelante a la forma 1,25[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, el metabolito biológicamente activo de la vitamina D. En el tejido objetivo, 1,25[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub> se une al receptor de vitamina D (VDR) y posteriormente forma un heterodímero con el receptor de retinoide X (RXR), formando un complejo transcripcional que recluta co-activadores y represores para los elementos de respuesta de la vitamina D (VDRE) para activar y reprimir genes. **B)** Los metabolitos más comunes de la vitamina D y sus sitios de producción. Vitamina D<sub>3</sub>, colecalfiferol; 25[OH]D, calcifediol; 1,25[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, calcitriol; RNA<sub>m</sub>, ácido ribonucleico mensajero.

## ¿CUÁLES SON LAS AFIRMACIONES DE LOS ROLES BIOLÓGICOS DE LA VITAMINA D RELEVANTES PARA EL RENDIMIENTO DEPORTIVO?

El rendimiento deportivo está determinado por muchos factores genéticos y ambientales (MacArthur & North, 2005) y la vitamina D ha sido propuesta tanto para limitar como para aumentar el rendimiento cuando se está en deficiencia y abundancia, respectivamente (Dueck et al., 1996; Cannell et al., 2009).

### Salud Ósea

Estudios recientes han examinado la asociación entre vitamina D y el hueso o la función del músculo esquelético en atletas, dos áreas que pueden impactar la salud y el rendimiento deportivo. El nivel de vitamina D es indicativo de la absorción de calcio y la mineralización del hueso (Berry et al., 2002) y hay un conocimiento considerable que describe la relación entre la deficiencia de 25[OH]D y la salud ósea (Collins et al., 1998; Holick, 2006; Cashman et al., 2008; Breen et al., 2011; Gutierrez et al., 2011; Sadat- Ali et al., 2011; Wö et al., 2013). Sin embargo, observaciones de la deficiencia de vitamina D fallan en afirmar universalmente una susceptibilidad proporcional de la pérdida de hueso, fracturas por osteoporosis o raquitismo (Hamson et al., 2003; Lowe et al., 2010), particularmente en atletas, una población donde se observan frecuentemente las fracturas por estrés (Johnson et al., 1994). De manera interesante, la investigación actual no muestra asociación entre la concentración de 25[OH]D y las mediciones de salud ósea en una población deportiva diversa étnicamente, sin importar el tipo de ejercicio (que soporta o no soporta peso) (Allison et al., 2016) aunque otros han demostrado diferencias raciales en manifestaciones para la vitamina D y marcadores de salud ósea (Cauley et al., 2005; Hannan et al., 2008). Lo que es claro es que las células óseas son capaces de producir 1,25[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub> a partir del precursor 25[OH]D y que es probable que esta actividad cuente para los efectos esqueléticos del 25[OH]D circulante (Anderson & Atkins, 2008). Para entender mejor la relación entre vitamina D y salud ósea en atletas, nuestro grupo ha recurrido a la examinación de metabolitos alternativos de la vitamina D que pueden reflejar mejor la actividad biológica de esta vitamina (ver la sección de "Medición de la vitamina D").

### Función y remodelación muscular

Los atletas elite son conocidos por ser deficientes en vitamina D (Morton et al., 2012), y hay acumulación de evidencia que exhibe el papel de la vitamina D en el músculo esquelético. Los estudios muestran resultados contradictorios entre el nivel de vitamina D y la fuerza muscular y el rendimiento, y algunos no demuestran relaciones entre el nivel de 25[OH]D y la fuerza muscular (Dhesi, 2004; El-Hajj Fuleihan, 2005; Annweiler et al., 2009; Ceglia et al., 2011). Sin embargo, Close y colaboradores (2013) encontraron una mejoría en los tiempos de sprint de 10 m y la altura del salto vertical después de la suplementación con 5,000 UI de D<sub>3</sub>/día. Sinha y colaboradores (2013) también demostraron que suplementando a atletas severamente deficientes (< 15 nmol/día) con 20,000 UI D<sub>3</sub> en días alternados, elevaron significativamente la vida media de la recuperación de fosfocreatina del músculo sóleo después de la actividad, indicativo de la mejoría de la función oxidativa mitocondrial. Sin embargo, otros

estudios no han demostrado mejorías en las propiedades contráctiles del músculo en hombres jóvenes activos con niveles inadecuados de vitamina D después de la suplementación con 10,000 UI D<sub>3</sub>/día o placebo durante tres meses (Owens et al., 2014). Pareciera que, en términos de función muscular, los problemas solo se observan cuando los atletas presentan concentraciones clínicamente bajas de vitamina D (< 25 nmol/L) (Stockton et al., 2011). Por lo tanto, podría ser sensato enfocarse en corregir las deficiencias en lugar de tratar de alcanzar concentraciones supra-fisiológicas.

La evidencia emergente de los estudios integrativos de biología sugiere que mantener las concentraciones de 25[OH]D > 50 nmol/L puede ser beneficioso para los procesos reparativos del músculo esquelético y potencialmente para facilitar la remodelación posterior (Owens et al., 2015; 2017). Se ha demostrado que la suplementación en hombres con niveles inadecuados de vitamina D con 4,000 UI/día, mejora la recuperación de la fuerza muscular posterior a una sesión de alto volumen de contracciones excéntricas de los miembros inferiores (Owens et al., 2015). Además, los mioblastos esqueléticos obtenidos de estos individuos y "dañados" *in vitro* mostraron mejoría en las dinámicas de migración las células musculares y mejoría en la fusión/diferenciación del miotubo junto con aumento en la hipertrofia del miotubo. Estos datos son los primeros en caracterizar un papel para la vitamina D en la regeneración del músculo esquelético humano y sugieren que el mantenimiento de 25[OH]D en suero puede ser beneficioso para aumentar los procesos reparativos y potencialmente para facilitar la hipertrofia subsecuente (Owens et al., 2015).

### Salud Inmune

Un factor importante que puede limitar el rendimiento deportivo es una salud inmune deficiente. Las infecciones reducen el tiempo de juego, la disponibilidad de selección e interrumpen los programas de entrenamiento. Por mucho tiempo se ha sabido que la vitamina D modula la salud inmune en una variedad de poblaciones. Un estudio crucial demostró que después de ajustar por adiposidad, estilo de vida y factores socioeconómicos, cada incremento de 10 nmol/L en 25[OH]D estuvo asociado con una reducción del 7% en el riesgo de infección (Berry et al., 2011). Esto podría tener implicaciones importantes para atletas que, cuando se extralimitan o restringen en nutrientes como carbohidratos, pueden comprometer la función inmune (Gleeson & Walsh, 2012). De hecho, en una cohorte deportiva, la suplementación con vitamina D para aumentar la 25[OH]D en suero fue suficiente para reducir el riesgo de infección durante un periodo de 16 semanas de entrenamiento de invierno (He et al., 2013). También se ha determinado una relación causa-efecto para la vitamina D y la función inmune, ya que tanto las células inmunes innatas como las adquiridas expresan el receptor de la vitamina D y las enzimas metabolizadoras de la vitamina D y, de manera importante, son sensibles al tratamiento con vitamina D (Hewison, 2012).

### MEDICIÓN DE LA VITAMINA D

Clínicamente, la medición de la concentración de 25[OH]D en suero proporciona la mejor estimación de la concentración de vitamina D (Holick, 1990; Iqbal, 1994) ya que tanto la vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol) como 1,25[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub> tienen una vida media corta (24 horas y 4-6

horas, respectivamente) y las concentraciones circulantes aportan información limitada acerca del nivel de vitamina D. En contraste, 25[OH]D tiene un tiempo de vida media en suero largo (3 semanas) y el paso de la hidroxilación de la posición 25 no está regulado, reflejando así la disponibilidad de sustrato. Durante la deficiencia de vitamina D, la hormona paratiroidea aumenta y hace subir la enzima renal 1-alfa-hidroxilasa, y así aumentan los niveles de  $1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$ . Solo en deficiencia severa, cuando se agota el sustrato, la  $1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$  llega a estar baja. La deficiencia de vitamina D parcialmente tratada también resulta en elevaciones marcadas de las concentraciones de  $1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$ .

### **Una importancia emergente de la Proteína Transportadora de la Vitamina D (DBP) y la biodisponibilidad de la vitamina D**

En la mayoría de las pruebas clínicas y deportivas, la concentración de 25[OH]D se mide como un marcador del nivel de vitamina D. Sin embargo, parece haber una “relación paradójica” entre la etnicidad y la concentración de vitamina D que en gran medida se ha ignorado, ya que los atletas de raza negra generalmente tienen las concentraciones más bajas de vitamina D, pero la mayor densidad mineral ósea (DMO) y riesgo reducido de fractura (Cauley et al., 2005; Hannan et al., 2008). La proteína transportadora de la vitamina D (DBP) nos ayuda a entender por qué ciertos grupos étnicos pueden tener relaciones distintas de 25[OH]D y DMO (Powe et al., 2013). La DBP es el principal transportador de la vitamina D, uniendo 85-90% de la 25[OH]D circulante con  $1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$ , la forma biológicamente activa de la vitamina D, y la 25[OH]D restante sin unir se considera que está biodisponible. La biodisponibilidad de la vitamina D se define como la 25[OH]D que está libre o ligada a la albúmina. Alrededor del 10-15% de la 25[OH]D está ligada a la albúmina, en contraste con la 25[OH]D libre, la cual corresponde a menos del 1% de la vitamina D total circulante (Bikle et al., 1986). Ya que la afinidad de la albúmina a 25[OH]D o  $1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$  es más débil que la de DBP, la fracción de baja afinidad y la fracción libre forman la 25[OH]D biodisponible (Brown & Coyne, 2012).

La DBP tiene muchas funciones fisiológicamente importantes que incluyen el transporte de los metabolitos de la vitamina  $\text{D}_3$ , unión/secuestro de la actina globular, y unión a los ácidos grasos. En el análisis genotípico se han identificado dos polimorfismos comunes de un solo nucleótido (SNP por sus siglas en inglés) en la región codificadora del gen DBP (rs4588 y rs7041) (Girgis et al., 2013). Combinaciones de estos dos SNP producen 3 formas polimórficas principales de DBP (Gc1F, Gc1S, y Gc2), las cuáles difieren sustancialmente en su afinidad vinculante a 25[OH]D, concentración circulante, y variación entre grupos étnicos, y están a su vez ligados a la función de la proteína transportadora de vitamina D. Por lo tanto, la DBP puede justificar las diferencias raciales observadas en las manifestaciones de la deficiencia de vitamina D determinadas por 25[OH]D (Powe et al., 2013).

Estudios han demostrado la asociación entre las concentraciones en suero de 25[OH]D y numerosos estados de enfermedad y marcadores del rendimiento deportivo (Cannell et al., 2009; Holick, 2004). Sin embargo, en una población deportiva étnicamente diversa, no

hubo relación entre la concentración de 25[OH]D y marcadores de salud ósea, sin importar el tipo de deporte (Allison et al., 2016). Recientemente, nosotros también demostramos que la vitamina D biodisponible es un mejor predictor de la densidad mineral ósea (Allison et al., 2018). El control sistemático para determinar concentraciones de 25[OH]D es costoso, y ya que demuestra una relación pobre con la salud ósea en una población deportiva étnicamente diversa, se puede argumentar que, en las comunidades deportivas, la evaluación de la vitamina D debe reservarse para el atleta sintomático (es decir, lesión músculo esquelética). Esto nos lleva a replantear la validez de la prueba de laboratorio comúnmente utilizada de las concentraciones de 25[OH]D para la evaluación de la deficiencia de vitamina D y puede ayudar a entender por qué actualmente no hay un consenso universalmente aceptado de las concentraciones de vitamina D. Para los investigadores, la inclusión de la evaluación genotípica de DBP y la medición de 25[OH]D libre sería benéfico para pruebas futuras esperando analizar la relación de 25[OH]D con parámetros de rendimiento deportivo y salud del atleta. Desde una perspectiva aplicada, tal vez también sea el momento de desarrollar pruebas para medir la vitamina D biodisponible y, hasta que estén disponibles, la evaluación general de los atletas debe cuestionarse. En términos de una concentración objetivo de vitamina D biodisponible, dado que aproximadamente el 10% del total de la vitamina D es biodisponible, podría argumentarse que 5 nmol/L sería una recomendación adecuada (basado en una concentración objetivo de 50 nmol/L de vitamina D total) aunque los datos para soportar esta sugerencia son limitados debido a que es un tema de investigación nuevo.

### **SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D: SE PUEDE TENER DEMASIADO DE ALGO BUENO**

Entre más evidencia produce la investigación, más compleja es la tarea de corregir las concentraciones bajas de vitamina D. Frecuentemente se ha sugerido que las concentraciones de 25[OH]D por encima de las guías del Instituto de Medicina de E.U.A. son necesarias para la “salud óptima” (Zittermann, 2003; Heaney, 2013), pero con poca evidencia sólida para sustentarlo. Como tal, esta idea se ha seguido en pruebas donde se utilizan grandes dosis de vitamina D para alcanzar altas concentraciones de 25[OH]D (> 100 nmol/L). Los profesionales médicos con frecuencia traducen esta información en su práctica, empleando la suplementación de mega dosis, antes de que tales protocolos hayan sido totalmente examinados. Evidencia reciente contradice la sugerencia de que son necesarias altas concentraciones de 25[OH]D y que son efectivos los suplementos de mega dosis. El trabajo de nuestro laboratorio, en conjunto con un escuadrón profesional de atletas de deportes de equipo, examinó las respuestas metabólicas del sistema endócrino de la vitamina D después de grandes dosis de vitamina D, generalmente administradas en los entornos de deportes de equipo elite (Owens et al., 2017). Nuestros resultados demostraron que la administración de un bolo que contenía una dosis de 70,000 UI de vitamina  $\text{D}_3$  por semana, resultó en aumentos significativos en el catabolismo de la vitamina D. Además, este incremento en el metabolito inactivo de la vitamina D sobrevive a la disminución en los metabolitos activos después del retiro de la suplementación, el cual podría ser potencialmente dañino y puede

explicar los hallazgos negativos asociados con la suplementación de mega dosis de vitamina D (Sanders et al., 2010). Un bolo más pequeño de 35,000 UI/semana no alcanzó tales cambios drásticos en el catabolismo en la misma prueba. Por lo tanto, pensamos que una dosis diaria moderada de vitamina D<sub>3</sub> puede ser más apropiada, si hay una necesidad de suplementar con vitamina D.

Además, como hemos discutido en el presente artículo, la 25[OH]D puede incluso no ser el mejor marcador para estudiar la respuesta a la suplementación, ya que puede ser la fracción no vinculada de 25[OH]D la que mejor se correlaciona con la actividad biológica. De importancia, esta fracción difiere entre razas, por lo que puede ser vital para nuevos estudios incluir mediciones de vitamina D libre/biodisponible para diseñar la estrategia de suplementación más efectiva de vitamina D. La preocupación por ahora es que podríamos estar haciendo un diagnóstico incorrecto de deficiencia con base en una prueba inadecuada, prescribiendo entonces una dosis de vitamina D no probada pero potencialmente nociva.

## APLICACIONES PRÁCTICAS

- Los pasos recomendados para evaluar e identificar dónde puede requerirse suplementación con vitamina D pueden verse en el diagrama de flujo observado en la Figura 2.
- Con base en la evidencia actual, la suplementación diaria en lugar de semanalmente, con vitamina D<sub>3</sub> en el rango de 2,000-4,000 UI/día parece no representar efectos dañinos y está dentro de límites superiores de seguridad para el consumo diario tanto de Europa como de E.U.A. (The National Academies, 2011; European Food Safety Authority, 2012).
- La vitamina D<sub>3</sub> debe utilizarse por encima de la forma D<sub>2</sub>, ya que esta última tiene menor potencia y se discute su importancia biológica en humanos (Heaney et al., 2011). Esta estrategia de suplementación de D<sub>3</sub> podría emplearse en climas donde hay poca exposición al sol durante los meses de invierno (Octubre-Marzo) o donde el clima, estilo de vida y diferencias socioeconómicas impidan la exposición al sol, tales como en el Medio Oriente, donde la deficiencia de vitamina D es prevalente (Hamilton et al., 2010).
- Donde sea posible, buscar exposición razonable al sol (10 a.m.-3 p.m., 15 min, 6 días/semana, 30-60°N, ~30% del cuerpo expuesto, es decir, camiseta y pantalón corto) durante los meses de verano, puede mantener concentraciones adecuadas de vitamina D sin la necesidad de suplementar, aun en climas tales como en el norte de Inglaterra (Rhodes, 2012).

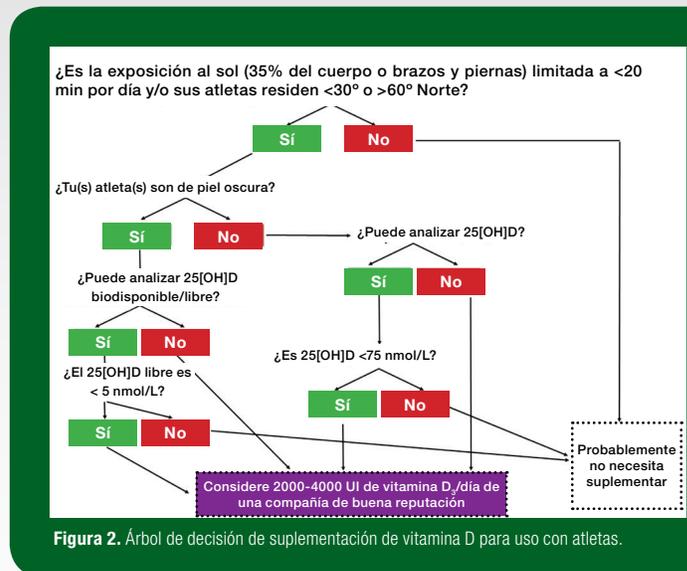


Figura 2. Árbol de decisión de suplementación de vitamina D para uso con atletas.

## RESUMEN

La década anterior ha atestiguado el considerable interés sobre la vitamina D en poblaciones deportivas llegando a ser rutinaria la suplementación de vitamina D en muchos equipos deportivos y atletas individuales. Este interés se ha derivado de numerosos estudios que han identificado “deficiencias” en atletas. Sin embargo, dada la investigación reciente que sugiere que nuestro método de evaluación elegido puede no ser el apropiado para identificar verdaderas deficiencias, combinado con evidencia que demuestra efectos nocivos potenciales de la suplementación de mega dosis, puede ser el momento para un periodo de reflexión y re-evaluación de las estrategias actuales. El metabolismo de la vitamina D es un ámbito que evoluciona rápidamente. Inevitablemente nos estamos moviendo más cerca de un panorama más completo de este sistema endócrino complejo, pero aún falta mucho por aprender. Es claro que las concentraciones clínicamente bajas de vitamina D son nocivas para aspectos de salud que influyen en el rendimiento deportivo, por lo que puede ser prudente intentar evitar estas deficiencias con suplementación de bajas dosis (~2,000 UI/día en el invierno) y enfocarse menos en las estrategias de suplementación para alcanzar las concentraciones “óptimas”. La investigación debe alejarse de simplemente reportar que todavía otro grupo de atletas presenta concentraciones “bajas” de 25[OH]D y más bien enfocarse en la vitamina D libre y una mejor comprensión de la verdadera asociación entre la vitamina D y las funciones fisiológicas. Se necesita desarrollar una prueba simple comercialmente disponible para vitamina D libre, pero, hasta que esto esté disponible, la examinación rutinaria de 25[OH]D en atletas puede ser una costosa pérdida de tiempo.

## REFERENCIAS

- Allison, R.J., A. Farooq, B. Hamilton, G.L. Close, and M.G. Wilson (2016). No association between vitamin D deficiency and markers of bone health in athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 47:782- 788.
- Allison, R. J., Farooq, A., Cherif, A., Hamilton, B., Close, G. L. and Wilson, M. G. (2018). Why don't serum vitamin D concentrations associate with BMD by DXA? A case of being 'bound' to the wrong assay? Implications for vitamin D screening. *Br J Sports Med* 52: 522-526.
- Anderson, P.H., and G.J. Atkins (2008). The skeleton as an intracrine organ for vitamin D metabolism. *Mol. Aspects Med.* 29:397-406.

- Anweiler, C., O. Beauchet, B. Fantino, G. Berrut, M. Bonnefoy, F.R. Herrmann, and A.M. Schott (2009). Is there an association between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and muscle strength among older women? Results from baseline assessment of the EPIDOS study. *J. Nutr. Health Aging* 13:90-95.
- Berry, J.L., M. Davies, and A.P. Mee (2002). Vitamin D metabolism, rickets, and osteomalacia. *Semin. Musculoskelet. Radiol.* 6:173-182.
- Berry, D.J., K. Hesketh, C. Power, and E. Hypponen (2011). Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br. J. Nutr.* 106:1433-40. Bikle, D.D., E. Gee, B. Halloran, M.A. Kowalski, E. Ryzen, and J.G. Haddad (1986). Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 63:954-959. Breen, M.E., E.M. Laing, D.B. Hall, D.B. Hausman, R.G. Taylor, C.M. Isaacs, K.H. Ding, N.K. Pollock, M.W. Hamrick, C.A. Baile, and R.D. Lewis (2011). 25-hydroxyvitamin D, insulin-like growth factor-I, and bone mineral accrual during growth. *Am. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96:E89-E98.
- Brown, A.J., and D.W. Coyne (2012). Bioavailable vitamin D in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 82:5-7.
- Cannell, J.J., B.W. Hollis, M.B. Sorenson, T.N. Taft, and J.J. Anderson (2009). Athletic performance and vitamin D. *Med. Sci. Sports Exerc.* 41:1102-1110.
- Cashman, K.D., T.R. Hill, A.A. Cotter, C.A. Boreham, W. Dubitzky, L. Murray, J. Strain, A. Flynn, P.J. Robson, J.M. Wallace, and M. Kiely (2008). Low vitamin D status adversely affects bone health parameters in adolescents. *Am. J. Clin. Nutr.* 87:1039-1044.
- Caulley, J.A., L.Y. Lui, K.E. Ensrud, J.M. Zmuda, K.L. Stone, M.C. Hochberg, and S.R. Cummings (2005). Bone mineral density and the risk of incident nonspinal fractures in black and white women. *J. Am. Med. Assoc.* 293:2102-2108.
- Ceglia, L., G.R. Chiu, S.S. Harris, and A.B. Araujo (2011). Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and physical function in adult men. *Clin. Endocrinol.* 74: 370-376.
- Chen, T., F. Chimeh, Z. Lu, J. Mathieu, K.S. Person, A. Zhang, N. Kohn, S. Martinello, R. Berkowitz, and M.F. Holick (2007). Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch. Biochem. Biophys.* 460:213-217.
- Cheng, J.B., M.A. Levine, N.H. Bell, D.J. Mangelsdorf, and D.W. Russell (2004) Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101: 7711-7715.
- Collins, D., C. Jasani, I. Fogelman, and R. Swaminathan (1998). Vitamin D and bone mineral density. *Osteoporos. Int.* 8:110-114.
- Close, G.L., J. Leckey, M. Patterson, W. Bradley, D.J. Owens, W.D. Fraser, and J.P. Morton (2013). The effects of vitamin D(3) supplementation on serum total 25[OH]D concentration and physical performance: a randomised dose-response study. *Br. J. Sports Med.* 47:692-696.
- Dhesi, J.K. (2004). Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age Ageing* 33:589-595.
- Dueck, C.A., K.S. Matt, M.M. Manore, and J.S. Skinner (1996). Treatment of athletic amenorrhoea with a diet and training intervention program. *Int. J. Sports Nutr.* 6:24-40.
- El-Hajj Fuleihan, G. (2005). Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: a randomized controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91:405-412.
- European Food Safety Authority (2012). Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. *EFSA J.* 10:2813.
- Girgis, C.M., R.J. Clifton-Bligh, M.W. Hamrick, M.F. Holick, and J.E. Gunton (2013). The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocrine Rev.* 34:33-83.
- Gleeson, M., and N.P. Walsh (2012). The BASES expert statement on exercise, immunity, and infection. *J. Sports Sci.* 30:321-324.
- Gutierrez, O.M., W.R. Farwell, D. Kermah, and E.N. Taylor (2011). Racial differences in the relationship between vitamin D, bone mineral density, and parathyroid hormone in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporos. Int.* 22:1745-1753.
- Hamilton, B., J. Grantham, S. Racinais, and H. Chalabi (2010). Vitamin D deficiency is endemic in Middle Eastern sportsmen. *Public Health Nutr.* 13:1528-1534.
- Hamson, C., L. Goh, P. Sheldon, and A. Samanta (2003). Comparative study of bone mineral density, calcium, and vitamin D status in the Gujarati and white populations of Leicester. *Postgrad. Med. J.* 79: 279-283.
- Hannan, M.T., H.J. Litman, A.B. Araujo, C.E. McLennan, R.R. McLean, J.B. McKinlay, T.C. Chen, and M.F. Holick (2008). Serum 25-hydroxyvitamin D and bone mineral density in a racially and ethnically diverse group of men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93:40-46.
- Hausler, M.R., G.K. Whitfield, C.A. Hausler, J.C. Hsieh, P.D. Thompson, S.H. Selznick, C.E. Dominguez, and P.W. Jurutka (1998). The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J. Bone Miner. Res.* 13:325-349.
- He, C.S., M. Handzlik, W.D. Fraser, A. Muhamad, H. Preston, A. Richardson, and M. Gleeson (2013). Influence of vitamin D status on respiratory infection incidence and immune function during 4 months of winter training in endurance sport athletes. *Exerc. Immunol. Rev.* 19:86- 101.
- Heaney, R.P., R.R. Recker, J. Grote, R.L. Horst, and L.A. Armas (2011). Vitamin D(3) is more potent than vitamin D(2) in humans. *Am. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96:E447-E452.
- Heaney, R.P. (2013). Health is better at serum 25(OH)D above 30 ng/mL. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 136:224-228.
- Hewison, M. (2012). Vitamin D and immune function: an overview. *Proc. Nutr. Soc.* 71:50-61.
- Holick, M.F. (1990). The use and interpretation of assays for Vitamin D and its metabolites. *J. Nutr.* 120 (Suppl. 11):1464-1469.
- Holick, M.F. (2004). Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am. J. Clin. Nutr.* 79:362-371.
- Holick, M.F. (2006). Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J. Clin. Invest.* 116:2062-2072.
- Holick, M.F. (2007). Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 357:266-281. Iqbal, S.J. (1994). Vitamin D metabolism and the clinical aspects of measuring metabolites. *Ann. Clin. Biochem.* 31:109-124.
- Johnson, A.W., C.B. Weiss Jr., and D.L. Wheeler (1994). Stress fractures of the femoral shaft in athletes--more common than expected. A new clinical test. *Am. J. Sports Med.* 22:248-256.
- Lowe, N.M., S.R. Mitra, P.C. Foster, I. Bhojani, and J.F. McCann (2010). Vitamin D status and markers of bone turnover in Caucasian and South Asian postmenopausal women living in the UK. *Br. J. Nutr.* 103:1706-1710.
- MacArthur, D.G., and K.N. North (2005). Genes and human elite athletic performance. *Human Gen.* 116:331-339.
- McDonnell, D.P., D.J. Mangelsdorf, J.W. Pike, M.R. Haussler, and B.W. O'Malley (1987). Molecular cloning of complementary DNA encoding the avian receptor for vitamin D. *Science* 235:1214-1217.
- Morton, J.P., Z. Iqbal, B. Drust, D. Burgess, G.L. Close, and P.D. Brukner (2012). Seasonal variation in vitamin D status in professional soccer players of the English Premier League. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 37:798-802.
- Owens, D.J., D. Webber, S.G. Impey, J. Tang, T.F. Donovan, W.D. Fraser, J.P. Morton, and G.L. Close. (2014). Vitamin D supplementation does not improve human skeletal muscle contractile properties in insufficient young males. *Eur. J. Appl. Physiol.* 114:1309-1320.
- Owens, D.J., A.P. Sharples, I. Polydorou, N. Alwan, T. Donovan, J. Tang, W.D. Fraser, R.G. Cooper, J.P. Morton, C. Stewart, and G.L. Close (2015). A systems-based investigation into vitamin D and skeletal muscle repair, regeneration, and hypertrophy. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 309:E1019-E1031.
- Owens, D.J., J.C. Tang, W.J. Bradley, A.S. Sparks, W.D. Fraser, J.P. Morton, and G.L. Close (2017). Efficacy of high-dose vitamin D supplements for elite athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 49:349-356.
- Owens, D.J., R. Allison, and G.L. Close (2018). Vitamin D and the athlete: Current perspectives and new challenges. *Sports Med.* 48(Suppl 1):S3-S16.
- Powe, C.E., M.K. Evans, J. Wenger, A.B. Zonderman, A.H. Berg, M. Nalls, H. Tamez, D. Zhang, I. Bhan, S.A. Karumanchi, N.R. Powe, and R. Thadhani (2013). Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. *N. Engl. J. Med.* 369:1991-2000.
- Rhodes, L.E. (2012) Maintaining vitamin D status in winter with ultraviolet B. *Br. J. Dermatol.* 166:238-239.
- Sadat-Ali, M., A.H. Al Elq, H.A. Al-Turki, F.A. Al-Mulhim, and A.K. Al-Ali (2011). Influence of vitamin D levels on bone mineral density and osteoporosis. *Br. J. Dermatol.* 166:238-239.
- Sanders, K.M., A.L. Stuart, E.J. Williamson, J.A. Simpson, M.A. Kotowicz, D. Young, and G.C. Nicholson (2010). Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *J. Am. Med. Assoc.* 303:1815-1822.

- Shinkyō, R., T. Sakaki, M. Kamakura, M. Ohta, and K. Inouye (2004). Metabolism of vitamin D by human microsomal CYP2R1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 324:451-457.
- Sinha, A., K.G. Hollingsworth, S. Ball, and T. Cheetham (2013). Improving the vitamin D status of vitamin D deficient adults is associated with improved mitochondrial oxidative function in skeletal muscle. *Am. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98:E509-E513.
- Stockton, K.A., K. Mengersen, J.D. Paratz, D. Kandiah, and K.L. Bennell (2011). Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos. Int.* 23:859-871.
- Sutton, A.L., and P.N. MacDonald (2003). Vitamin D: more than a "bone-a-fide" hormone. *Mol. Endocrinol.* 17: 777-791.
- The National Academies, Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D (2011). Institute of Medicine. Vol. 1. 2011, Washington, DC: National Academic Press.
- Wölfel, C., S. Englert, A.A. Moghaddam, G. Zimmermann, H. Schmidt-Gayk, B. Höner, A. Hogan, M. Lehnhardt, P.A. Grützner, and L. Kolios (2013). Time course of 25(OH)D3 vitamin D3 as well as PTH (parathyroid hormone) during fracture healing of patients with normal and low bone mineral density (BMD). *BMC Musculoskel. Dis.* 14:6.
- Zittermann, A. (2003). Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br. J. Nutr.* 89: 552-572.

## TRADUCCIÓN

Este artículo ha sido traducido y adaptado de: Close, G.L., Allison, R. y Owens D. (2019). Vitamin D and the athlete – An oversimplified, complex biological problema. *Sports Science Exchange* Vol. 29, No. 191, 1-5, por M.Sc. Lourdes Mayol Soto.