El papel de la vitamina D en la salud de la mujer menopáusica

Autores: Zhaojun Mei, Hong Hu, Yi Zou y Dandan Li

Fuente de artículo traducido:

Zhaojun Mei, H. H. (2023). The role of vitamin D in menopausal women's health. *Frontiers in Physiology*.

ABSTRACTO

La Vitamina D (VD) es esencial para el mantenimiento de la homeostasis del calcio y el metabolismo óseo. En los últimos años, el interés ha ido aumentando hacia el impacto de la Vitamina D en aspectos de salud que trascienden la función esquelética. Durante la menopausia, las mujeres enfrentan una disminución en la densidad ósea y un incremento en el riesgo de fracturas, atribuibles a la reducción de los niveles de estrógeno. De igual manera, se observa un aumento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares, diabetes e hiperlipidemia, como consecuencia de alteraciones en el metabolismo lipídico. Además, los síntomas menopáusicos y emocionales cobran mayor relevancia durante este periodo. Este artículo ofrece una revisión sobre el papel de la Vitamina D en la salud de las mujeres menopáusicas, abordando su influencia sobre el músculo esquelético, enfermedades cardiovasculares, Síndrome Genitourinario de la Menopausia (GSM), cáncer y síntomas emocionales. Se destaca el papel regulatorio de la Vitamina D en el crecimiento de las células epiteliales vaginales y su contribución en la mitigación de problemas del tracto genitourinario en mujeres menopáusicas. Además, se examina su rol en la regulación de la función inmune y en la producción de adipocinas. La Vitamina D y sus metabolitos tienen un efecto que inhibe la proliferación de células tumorales. Esta revisión, al sintetizar investigaciones recientes sobre la función de la Vitamina D en mujeres menopáusicas y en modelos animales de menopausia, busca establecer una base para futuros desarrollos en el estudio del impacto de la Vitamina D en la salud menopáusica.

1. INTRODUCCION

A medida que la población envejece, se intensifican los problemas relacionados con la menopausia en las mujeres (Mosconi et al., 2021). La insuficiencia ovárica conduce a una reducción de estrógenos en mujeres menopáusicas, provocando trastornos menstruales a corto plazo como sofocos y sudoraciones nocturnas, alteraciones en el patrón del sueño, y disminución de la libido. A largo plazo, se observa un incremento en el riesgo de osteoporosis y enfermedades cardiovasculares (Matyjaszek-Matuszek et al., 2015). La terapia de reemplazo de estrógenos representa una opción terapéutica significativa para las mujeres menopaúsicas. Sin embargo, persiste una amplia controversia respecto al uso prolongado de estrógenos en mujeres menopáusicas, especialmente en aquellas con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama, cáncer endometrial y enfermedades cardiovasculares (Sturdee et al., 2011). Por lo tanto, las alternativas a la terapia de reemplazo hormonal están generando cada vez más interés.

La vitamina D (VD) es una vitamina liposoluble que incluye la vitamina D_2 (VD_2) y vitamina D_3 (VD_3). La vitamina D_2 proviene de fuentes vegetales, mientras que la vitamina D_3 se sintetiza en la piel humana a partir del 7-dehidrocolesterol mediante exposición a la luz solar y se transforma en la forma biológicamente activa $1,25(OH)_2D_3$ a través de la acción de hidroxilasas en el hígado, riñones y mitocondrias (Vacek et al., 2012). La principal función de la vitamina D es regular el metabolismo del calcio y del fósforo, promoviendo así el crecimiento óseo. Existe un creciente interés en el papel significativo de la vitamina D más allá de sus funciones en el sistema esquelético, incluyendo la regulación de la función inmune, el control del crecimiento celular y la reducción del estrés oxidativo y el daño tisular (Matta Reddy et al., 2022). Algunos estudios han asociado la deficiencia de vitamina D con enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, cáncer y trastornos del sistema inmune (Sutton y MacDonald, 2003; Rosen, 201). El Instituto de Medicina (IOM) considera que un nivel de 25(OH)D inferior a 20 ng/mL se clasifica como deficiencia de vitamina D. Sin embargo, no existe un consenso entre las instituciones sobre el nivel óptimo de 25(OH)D. La Sociedad de Endocrinología ha definido concentraciones de 25(OH)D de 30 ng/mL como el límite inferior normal, y de 21 a 29 ng/mL como insuficiente y <20 ng/mL como deficiente. Se estima que alrededor de mil millones de personas en todo el mundo tienen deficiencia de vitamina D (Holick, 2007). Es importante mencionar que la deficiencia de vitamina D tiene mayor prevalencia en las mujeres menopáusicas, representando aproximadamente el 50%-80% del total de este grupo poblacional (Kennel et al., 2010; Samuel y Borrell, 2013). En las mujeres menopáusicas, la capacidad de la piel y los riñones para producir $1,25(OH)_2D_3$ disminuye, al igual que la absorción intestinal, contribuyendo aún más a niveles más bajos de vitamina D en el cuerpo (Holick et al., 1989). Esta revisión analiza la literatura publicada en los últimos años sobre el papel de la vitamina D en osteoporosis, enfermedades cardiovasculares y oncología en mujeres menopáusicas, incluyendo ensayos controlados aleatorios, estudios observacionales y estudios en animales, con el propósito de resumir la importancia de la vitamina D en la mejora de los síntomas menopáusicos y los resultados de salud relacionados.

2. OSTEOPOROSIS Y PÉRDIDA DE MASA MUSCULAR

La incidencia de la osteoporosis aumenta con la edad. En las mujeres menopáusicas, la disminución en la producción de estrógenos lleva a una reducción en la absorción de calcio en el intestino delgado, resultando finalmente en una disminución de la densidad ósea (de Lemos, 2004). Las funciones más importantes de la vitamina D incluyen promover la absorción de calcio y fósforo del intestino delgado, estimular la producción de nuevo tejido óseo y su calcificación, y regular la hormona paratiroidea para mantener las concentraciones sanguíneas de calcio y fósforo (Fleet, 2022). Esto es indispensable en la prevención o tratamiento de la osteoporosis. Cuando se da una disminución en los niveles de vitamina D esto conduce a hiperparatiroidismo secundario, que desencadena una serie de cambios en el metabolismo óseo, resultando en una masa ósea reducida y fracturas osteoporóticas (Mosali et al., 2014). Los receptores de vitamina D (VDR) se encuentran presentes en el tejido muscular, donde la vitamina D regula la proliferación y diferenciación de los mioblastos, mejorando significativamente la fuerza y función muscular, y favoreciendo el equilibrio (Dzik y Kaczor, 2019). La mialgia, disminución de

la fuerza muscular, reducción del rendimiento físico y alteraciones en la morfología muscular son comunes en pacientes con deficiencia de vitamina D. Un estudio evaluó la relación entre la función muscular y la fuerza en 54 mujeres posmenopáusicas, encontrando que niveles de 25(OH)D ≥20 ng/mL estaban asociados con una mejor función y fuerza de las extremidades inferiores (Mastaglia et al., 2011). Se ha demostrado que la combinación de calcio y vitamina D reduce la pérdida ósea en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas. En un estudio con una duración de 18 años con 72,337 mujeres posmenopáusicas (Feskanich et al., 2003) y una ingesta adecuada de vitamina D estuvo asociada con un menor riesgo de fracturas de cadera osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas. De igual manera un metaanálisis demostró que la suplementación combinada de calcio y vitamina D puede prevenir fracturas de cadera osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas (Liu et al., 2020). La vitamina D, como hormona que regula el calcio e influye el metabolismo óseo y la homeostasis del calcio, es un tratamiento común para la prevención y tratamiento de la osteoporosis. Existe una considerable controversia sobre la dosis de vitamina D para la prevención y tratamiento de la osteoporosis, y se requieren más estudios para determinar la dosis óptima de vitamina D para diferentes poblaciones. En la (**tabla 1**), se resume los efectos de la vitamina D en la osteoporosis y la pérdida muscular.

Tabla 1. Estudios de Vitamina D en osteoporosis y pérdida muscular.

Vitamina D	Métodos	Resultados	Ref.
Vit. D $_3$	36.282 mujeres posmenopáusicas recibieron 1.000 mg de carbonato con 400 UI de VD $_3$ al día o placebo durante 7 años de seguimiento	El calcio más VD mejoró la BMD de la cadera [a] en mujeres posmenopáusicas, pero no redujo significativamente las fracturas de cadera	Jackson y cols. (2006)
Vit. D $_3$	160 mujeres estuvieron en el grupo de VD (1000 UI de VD $_3$ /día, n = 80) o en el grupo de placebo (n = 80) durante 9 meses	En mujeres posmenopáusicas jóvenes con deficiencia de VD, la suplementación con 1000 UI de VD $_3$ solo puede reducir los marcadores de recambio óseo (s-CTX [b], P1NP [c])	Nahas-Neto et al. (2018)
Calcitriol	70 mujeres posmenopáusicas se dividieron en dos grupos: 40 pacientes recibieron calcitriol (0,5 microg/día) y calcio; y 30 pacientes recibieron solo calcio durante 6 meses	El tratamiento con calcitriol aumentó la BMD y redujo las concentraciones séricas de IL-1 y TNF-alfa	Inanir et al. (2004)
Colecalciferol y calcitriol	485 mujeres posmenopáusicas se dividieron en tres grupos, que fueron tratadas con calcio (600 mg/d), solo calcio y colecalciferol (800 UI/d), o calcio y calcitriol (0,25 µg/d).	La suplementación con calcitriol y calcio modifica los niveles del marcador de recambio óseo (β-CTX, P1NP), la suplementación con colecalciferol y calcio previene el deterioro de la calidad de vida mediado por el envejecimiento.	Gao et al. (2015)
Calcitriol	141 mujeres posmenopáusicas se dividieron en dos grupos: 75 participantes recibieron calcitriol 0,5 µg/día y 66 participantes recibieron un placebo durante 12 semanas.	El calcitriol reduce la PTH [d] sérica, la creatinina y el ácido úrico y mejora la fuerza de agarre de la mano izquierda.	Cheng et al. (2018)
calcifediol	113 mujeres posmenopáusicas recibieron calcifediol (20 µg, 4 gotas	El calcifediol mejora los niveles séricos de 25(OH)D y la función	Iolascón et al. (2017)

	orales/día) durante un período de 6 meses durante 6 meses.	muscular y reduce el número medio de caídas en mujeres posmenopáusicas	
1alfa hidroxiVD $_3$	92 mujeres con osteoporosis se dividieron en cuatro grupos: 1alfa hidroxiVD $_3$ (0,75 microg/día, n = 29), VK $_2$ (n = 22), VD $_3$ más vitamina VK $_2$ (n = 21) y calcio (n = 20).	La administración combinada de VD $_3$ y VK $_2$ ayuda a aumentar la BMD en la columna lumbar de mujeres posmenopáusicas	Iwamoto et al. (2000)
Vit. D $_3$	160 mujeres posmenopáusicas se dividieron en dos grupos: grupo VD (1000 UI/día, n = 80) y grupo placebo (n = 80) durante 9 meses.	La suplementación con VD por sí sola puede reducir la incidencia de caídas y mejorar el equilibrio postural en mujeres posmenopáusicas	Cangussu et al. (2016)

[a] BMD/ Densidad Mineral Ósea.
[b] s-CTX / Telopéptido C-terminal sérico de colágeno tipo I.
[c] P1NP / Propéptido N-terminal de procolágeno tipo 1.
[d] PTH/ Hormona paratiroidea.

3. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y METABOLISMO GLUCOLÍPIDO

El estrógeno ejerce una función cardioprotectora al regular el metabolismo lipídico hepático incrementando la síntesis de receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL), lo que resulta en una disminución de los niveles plasmáticos de LDL. Además, incrementa la actividad de la lipoproteína lipasa y eleva las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (Mendelsohn y Karas, 1999). Durante la menopausia se observa un incremento de peso y alteraciones en la distribución adiposa femenina, debido a la disminución estrogénica, lo que puede ocasionar dislipidemias y una distribución adiposa atípica en el cuerpo (Usategui-Martín et al., 2019). Esta disfunción metabólica lipídica favorece el desarrollo de síndromes metabólicos (MetS), que incluyen patologías cardiovasculares, diabetes mellitus tipo II e hiperlipidemia (Janssen et al., 2002). Las citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y las adipocitoquinas, desempeñan un papel importante en la esteatosis hepática y en la respuesta inflamatoria. Recientes investigaciones sugieren que la vitamina D podría modular vías no clásicas, previniendo la diabetes, la hiperlipidemia y las enfermedades cardiovasculares (Darraj et al., 2019). La vitamina D participa en la regulación de la función inmune y posee efectos biológicos diversificados, incluyendo acciones antiinflamatorias y antioxidantes (Lee et al., 2015). Cada vez existe más evidencia indicando que la deficiencia de vitamina D puede desencadenar en una alteración en el sistema inmunológico y contribuir al desarrollo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas (Martins et al., 2007; Pacini et al., 2008). Un estudio transversal encontró una asociación inversa entre los niveles de 25(OH)D y glucosa en ayunas (Alharazy et al., 2021), así como con la insulina y el péptido C en mujeres posmenopáusicas con diabetes tipo II. El receptor de vitamina D (VDR) se expresa en el sistema cardiovascular, donde la vitamina D inhibe el sistema renina-angiotensina, potencia la producción de óxido nítrico endotelial y previene la ateroesclerosis (Li et al., 2002). Además, la vitamina D regula la secreción de insulina y mejora la sensibilidad a la insulina, reduciendo la inflamación sistémica y mejorando la resistencia a la insulina (Rammos et al., 2008). Los cardiomiocitos expresan VDR y proteínas de unión al calcio

dependientes de $1,25(OH)_2D_3$. La vitamina D influye en la remodelación de la matriz extracelular, hipertrofia y proliferación de los cardiomiocitos (Zittermann et al., 2003). De igual manera la vitamina D también regula la producción de adipocinas (Rodrigues et al., 2014). Ma et al., determinaron que existe una correlación negativa e independiente entre los niveles séricos de 25(OH) D y la presencia de aterosclerosis carotídea en mujeres posmenopáusicas con valores normales de presión arterial y tolerancia glucémica (Ma et al., 2014). Estudios adicionales demostraron que concentraciones séricas elevadas de 25(OH) D se correlacionan inversamente con la obesidad, niveles de triglicéridos, la relación colesterol HDL y la presencia de síndrome metabólico (Chacko et al., 2011). Un estudio de cohorte identificó una asociación entre deficiencia de vitamina D en mujeres posmenopáusicas y una mayor prevalencia de MetS (Schmitt et al., 2018). Las mujeres con deficiencia de vitamina D presentaron un riesgo elevado de MetS y LDL comparado con aquellas con niveles adecuados. Aunque existe controversia sobre si la vitamina D disminuye el riesgo de enfermedades cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas, y algunos estudios no han encontrado asociación entre los niveles séricos de vitamina D y MetS (de Boer et al., 2008; Guasch et al., 2012), la deficiencia de vitamina D tiene una alta prevalencia en mujeres posmenopáusicas, lo que incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares y dislipidemia asociadas a la menopausia. Por lo tanto, la suplementación con vitamina D podría representar una estrategia terapéutica prometedora. Como se evidencia en la (**Tabla 2**), donde se resume los estudios relacionados con la vitamina D en enfermedades cardiovasculares y el metabolismo glucolipídico anormal.

Tabla 2. Estudios sobre el papel de la Vitamina D en el síndrome metabólico.

Vitamina D	Métodos	Resultados	Ref.
Vit. D_3	600 mujeres posmenopáusicas recibieron 1.000 mg de calcio +400 UI VD_3 y placebo respectivamente	El suplemento de CaD aumenta significativamente las concentraciones de 25 (OH) D y disminuye el LDL-C	Schnatz et al. (2014)
Colecalciferol	160 mujeres fueron asignadas aleatoriamente a 2 grupos: 1.000 UI de colecalciferol/día por vía oral (n = 80) o placebo (n = 80) durante 9 meses.	La suplementación con 1000 UI de VD se asoció con un aumento de la adiponectina y una disminución de la resistina.	Schmitt y cols. (2023)
Vit. D	104 mujeres posmenopáusicas con diabetes tipo 2 fueron asignadas a 2 grupos: un grupo que consumía 4000 UI de VD (n = 52) y un grupo que consumía placebo (n = 52).	La suplementación con VD (4000 UI/d) puede tener un efecto beneficioso sobre los niveles de triglicéridos séricos	Muñoz-Aguirre et al. (2015)
Vit. D_3	Las mujeres que recibieron suplementos VD tuvieron un menor riesgo de MetS, hipertrigliceridemia e hiperglucemia durante 9 meses.	Las mujeres que recibieron suplementos de VD tuvieron un menor riesgo de MetS,	Ferreira et al. (2020)

		hipertrigliceridemia e hiperglucemia.	
Vit. D $_2$	80 mujeres posmenopáusicas fueron asignadas al tratamiento (N = 40, que recibieron VD $_2$ 40 000 UI/semana) o al control (N = 40, que recibieron placebo) durante 10 semanas	La suplementación con VD $_2$ con ergocalciferol 40.000 UI/semana puede reducir el nivel de hsCRP	Indhavivadhana et al. (2022)
Vit. D	59 mujeres posmenopáusicas con diabetes tipo 2 recibieron yogur fortificado (2000 UI VD en 100 g/día) o yogur natural (PY) durante 12 semanas.	El consumo diario de 2000 UI de yogur fortificado con VD mejoró los marcadores glucémicos, los índices antropométricos, la inflamación y los marcadores de renovación óseo en mujeres posmenopáusicas con diabetes tipo 2	Jafari et al. (2016)

4. SÍNDROME GENITOURINARIO DE LA MENOPAUSIA

El síndrome genitourinario de la menopausia (GSM) se define como un conjunto de síntomas y signos asociados con una disminución en los niveles de estrógeno y de la función ovárica. Esta condición se caracteriza por síntomas como sequedad vaginal, dispareunia (dolor durante el coito), prurito, irritación, disuria (dolor al orinar) y síntomas urinarios como urgencia y frecuencia aumentadas. La patogénesis del GSM se relaciona con la disminución de estrógenos (Mei y Li, 2022), lo que lleva a cambios morfológicos en el tracto genitourinario, incluyendo atrofia de la pared vaginal, adelgazamiento de los epitelios vaginal y uretral, pérdida de elasticidad y lubricación, cambios en la flora vaginal y aumento del pH. Estos cambios predisponen a infecciones, inflamación y síntomas urinarios (Navaneethan et al., 2015). La terapia de reemplazo hormonal con estrógenos ha sido una estrategia terapéutica para aliviar los síntomas del GSM, mejorando la calidad de vida de muchas mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, su uso en pacientes con antecedentes de cáncer de mama o endometrio es preocupante dado que la atrofia vaginal figura entre las complicaciones más frecuentes del tratamiento con tamoxifeno en pacientes oncológicas. La administración de hormonas para esta condición está contraindicada en dichas pacientes. Por lo tanto, surge el interés por identificar alternativas terapéuticas seguras y eficaces. La vitamina D desempeña un papel beneficioso en la regulación del crecimiento y la diferenciación celular (Costantino y Guaraldi, 2008), particularmente en los tejidos epiteliales, incluido el epitelio vaginal. La suplementación con vitamina D podría promover la maduración escamosa del epitelio vaginal y la proliferación y diferenciación de las células de la mucosa vaginal, restableciendo así la barrera física de la vagina. Rad et al., en su estudio han demostrado mejorías en la sequedad vaginal y una reducción del pH con el uso de óvulos vaginales de vitamina D en mujeres con atrofia vaginal (Rad et al., 2015). Un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo evidenció que la administración semanal de 40,000 UI de vitamina D a 80 mujeres posmenopáusicas mejoraba significativamente el índice de maduración vaginal (VMI), el pH vaginal y los síntomas de sequedad vaginal ofreciendo una opción de tratamiento efectiva y segura para mujeres posmenopáusicas con GSM (Kamronrithisorn et al., 2020). Además, el GSM también se asocia con un aumento en el

riesgo de infecciones del tracto urinario recurrentes en mujeres posmenopáusicas, debido a la disminución de los niveles de estrógeno junto con una reducción en péptidos antimicrobianos y proteínas de barrera, ya que incrementa la permeabilidad del epitelio urinario, adelgazando el epitelio y elevando el riesgo de infecciones urinarias y ocasionando cambios en la integridad del epitelio de la vejiga (Mohanty et al., 2020). La vitamina D, al inducir la expresión de proteínas específicas como la ocludina y la claudina-14 en células epiteliales de la vejiga, puede fortalecer la adhesión intercelular y promover la integridad epitelial. Un posible mecanismo para los efectos vaginales de la vitamina D se atribuye a la presencia del receptor de la vitamina D (VDR) en la capa de células basales del tejido vaginal (Keshavarzi et al., 2019). Lee et al., descubrieron que la vitamina D mejora las uniones intercelulares a través de la activación de la vía VDR/p-RhoA/p-Ezrin (Lee et al., 2017). La vitamina D ofrece un efecto protector contra la atrofia vaginal en mujeres posmenopáusicas, representando una alternativa terapéutica económica y carente de efectos adversos significativos. Por lo tanto, el uso complementario de vitamina D, ya sea por vía oral o vaginal, junto con la terapia estrogénica tópica, se presenta como una estrategia efectiva para mitigar los síntomas asociados al GSM en mujeres posmenopáusicas.

5. CANCER

El microambiente inmunológico desempeña un papel importante en el estado inflamatorio de las mujeres posmenopáusicas. El estrógeno, al actuar como un potenciador de la inmunidad humoral, y su ausencia en mujeres posmenopáusicas conlleva a un incremento en los niveles de citoquinas proinflamatorias como TNF-α, IL-1 e IL-6, elevando la respuesta inflamatoria frente a patógenos (Gameiro y Romao, 2010). La infección por el virus del papiloma humano (VPH) muestra un incremento notable en su incidencia durante la posmenopausia (Smith et al., 2008), siendo responsable de la gran mayoría (más del 95%) de los casos de cáncer cervical. Por otro lado, la vitamina D y sus metabolitos tiene efectos antiproliferativos sobre células tumorales. Estos efectos se manifiestan en la inhibición de la expansión e invasión tumoral, así como en la supresión de la angiogénesis tumoral y el crecimiento celular. Tales acciones contribuyen a la reducción de la incidencia de varios tipos de cáncer (Vanoirbeek et al., 2011). Además, la vitamina D puede aumentar la sensibilidad a la radioterapia y la quimioterapia (Pilz et al., 2013). Se tiene el conocimiento que las células inmunitarias expresan el receptor de la vitamina D (VDR). La vitamina D activa e induce la expresión de VDR en los linfocitos, mientras que las células dendríticas y los macrófagos expresan de manera constante el receptor (Martens et al., 2020). Un mayor consumo de vitamina D se asocia con un riesgo reducido de cáncer de pulmón, mama y ovario (Cheng et al., 2013). El $1,25(OH)_2D_3$ se une al VDR para promover efectos inmunomoduladores y anticancerígenos. Se encontró que los niveles séricos de 25(OH)D son significativamente más bajos en pacientes con cáncer de mama que en controles sanos (Karthikayan et al., 2018). Un metaanálisis de 14 estudios mostró una asociación negativa significativa entre los niveles séricos de 25(OH)D y el riesgo de cáncer de mama (RR = 0.845, IC del 95% = 0.750–0.951) (Wang et al., 2013). Un análisis de dosis-respuesta indicó una disminución significativa del 3,2% en el riesgo de cáncer de mama por cada incremento de 10 ng/mL en las concentraciones séricas de 25(OH)D (Abbas et al., 2008). En un estudio de casos y controles a nivel poblacional se encontró una asociación negativa significativa entre las concentraciones séricas de 25(OH)D y el riesgo de cáncer de mama en mujeres

posmenopáusicas. En el ensayo de la Iniciativa de Salud de la Mujer con suplementación de calcio y vitamina D (CaD), se observó que la suplementación con CaD en mujeres posmenopáusicas estaba asociada con un riesgo reducido de carcinoma ductal de mama in situ (Peila et al., 2021). Igualmente, se encontró que el consumo de vitamina D en mujeres posmenopáusicas no fumadoras se relacionó con un menor riesgo de cáncer de pulmón. Cadeau et al., evaluaron la interacción entre la suplementación con vitamina D y el uso de terapia hormonal en la menopausia (Cadeau et al., 2016). Un estudio prospectivo sobre la suplementación con vitamina D en 57,403 mujeres posmenopáusicas encontró que dicha suplementación podría reducir el riesgo de cáncer de mama en usuarias de terapia hormonal en la menopausia. Los niveles séricos de vitamina D también se relacionan con la presencia y el grado histológico de adenomas colorrectales en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas. La mayoría de los estudios actuales sugieren que una adecuada suplementación de vitamina D en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas puede ser beneficiosa para reducir el riesgo de cáncer.

6. SÍNDROME CLIMATÉRICO Y SÍNTOMAS EMOCIONALES

La mayoría de las mujeres que forman parte de la población en envejecimiento pasan aproximadamente un tercio de sus vidas en un estado posmenopáusico, y es significativamente más probable que las mujeres menopáusicas padezcan de depresión y trastornos de ansiedad debido a la pérdida de la función ovárica y al bajo nivel de estrógeno (Arevalo et al., 2015). Sin embargo, las mujeres en proceso de menopausia pueden experimentar diversos síntomas vasodilatadores a corto y medio plazo, incluyendo: sofocos, palpitaciones, sudores nocturnos, y frío en manos y pies (Castanho et al., 2014). Estudios han demostrado que los niveles de citoquinas proinflamatorias pueden ser más elevados tanto en la periferia como en el hipocampo de los pacientes con depresión, y que estas citoquinas proinflamatorias pueden inducir comportamientos similares a los observados en la depresión (Jeon y Kim, 2017). Existe un interés creciente en el potencial de los nutrientes para mejorar la salud mental y el estado anímico en las mujeres. Las personas con depresión suelen ser menos activas físicamente y tienden a pasar más tiempo en interiores. El receptor de la vitamina D (VDR) se localiza en regiones cerebrales implicadas en el procesamiento emocional (Lerchbaum, 2014). Se ha observado que los niveles de vitamina D son bajos en pacientes con depresión, y se ha demostrado que la suplementación con vitamina D ayuda a mejorar el estado de ánimo. La vitamina D influye en la producción de citoquinas proinflamatorias, que a su vez afectan el estado de ánimo al activar la respuesta al estrés (Kerr et al., 2015). Si el sistema nervioso central está involucrado, puede comprometer la función cognitiva. Investigaciones realizadas por Annweiler et al (Annweiler et al., 2010) han evidenciado que existe una correlación entre la deficiencia de vitamina D y el deterioro cognitivo. La vitamina D ejerce un efecto protector y regulador sobre el sistema de dopamina cerebral, lo que sugiere una acción similar a la de los antidepresivos. Zhang y colaboradores (2020) evaluaron los efectos de la vitamina D y el 17β-estradiol sobre los síntomas depresivos en ratas ovariectomizadas (OVX) (Zhang et al., 2020). Los hallazgos indicaron que tanto la vitamina D como el 17β-estradiol presentan actividades similares a las de los antidepresivos en ratas OVX, promoviendo efectos neuroprotectores mediante la reducción de la apoptosis y del daño neuronal inducidos por OVX, así como disminuyendo la expresión de citoquinas proinflamatorias en el hipocampo de estas

ratas. Un estudio con 81,189 participantes de la Iniciativa de Salud de la Mujer reveló que el consumo de 400 UI de vitamina D provenientes de alimentos disminuyó en un 20% el riesgo de manifestar síntomas depresivos en el tercer año en comparación con el consumo de 100 UI de fuentes alimenticias (OR: 0.80; IC 95%: 0.67, 0.95; p = 0.001) (Bertone-Johnson et al., 2011). Adicionalmente, se ha establecido una asociación entre la deficiencia de vitamina D y la presencia de prolapsos de órganos pélvicos (POP) así como incontinencia urinaria de esfuerzo en mujeres posmenopáusicas. Un estudio prospectivo de casos y controles evidenció que los niveles de vitamina D eran considerablemente inferiores en mujeres diagnosticadas con POP en comparación con aquellas sin esta condición (Navaneethan et al., 2015).

7. CONCLUSION

En resumen, la deficiencia de vitamina D representa un problema de salud prevalente pero frecuentemente ignorado en mujeres menopáusicas saludables. Se ha establecido una relación entre el estado de vitamina D y varios aspectos de la salud en esta población, incluyendo la funcionalidad del músculo esquelético, enfermedad cardiovascular, diabetes, el síndrome genitourinario de la menopausia (GSM) y los síntomas menopáusicos. La suplementación con vitamina D se presenta como un tratamiento seguro y de bajo costo, jugando un papel crucial en la mejora del bienestar general de las mujeres menopáusicas. Por lo tanto, resulta imperativo investigar más a fondo los efectos de la suplementación con vitamina D tanto en mujeres perimenopáusicas como posmenopáusicas. En el futuro, es necesario realizar más ensayos controlados aleatorios de alta calidad para determinar los niveles óptimos de 25(OH)D y esclarecer los posibles efectos adversos de la suplementación con vitamina D y calcio.

Referencias

- Abbas, S., Linseisen, J., Slanger, T., Kropp, S., Mutschelknauss, E. J., Flesch-Janys, D., et al. (2008). Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of post-menopausal breast cancerresults of a large case-control study. Carcinogenesis 29 (1), 93–99. doi:10.1093/carcin/bgm240
- Alharazy, S., Alissa, E., Lanham-New, S., Naseer, M. I., Chaudhary, A. G., and Robertson, M. D. (2021). Association between vitamin D and glycaemic parameters in a multi-ethnic cohort of postmenopausal women with type 2 diabetes in Saudi Arabia. BMC Endocr. Disord. 21 (1), 162. doi:10.1186/s12902-021-00825-3
- Annweiler, C., Schott, A. M., Allali, G., Bridenbaugh, S. A., Kressig, R. W., Allain, P., et al. (2010). Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women: Cross-sectional study. Neurology 74(1), 17–29. doi:10.1212/WNL.0b013e3181beecd3
- Arevalo, M. A., Azcoitia, I., and Garcia-Segura, L. M. (2015). The neuroprotective actions of oestradiol and oestrogen receptors. Nat. Rev. Neurosci. 16(1), 17–29. doi: 10. 1038/nrn3856
- Bertone-Johnson, E. R., Powers, S. I., Spangler, L., Brunner, R. L., Michael, Y. L., Larson, J. C., et al. (2011). Vitamin D intake from foods and supplements and depressive symptoms in a diverse population of older women. Am. J. Clin. Nutr. 94 (4), 1104–1112. doi:10.3945/ajcn.111.017384
- Cadeau, C., Fournier, A., Mesrine, S., Clavel-Chapelon, F., Fagherazzi, G., and Boutron-Ruault, M. C. (2016). Postmenopausal breast cancer risk and interactions between body mass index, menopausal hormone therapy use, and vitamin D supplementation: Evidence from the E3N cohort. Int. J. Cancer 139 (10), 2193–2200. doi:10.1002/ijc.30282

- Cangussu, L. M., Nahas-Neto, J., Orsatti, C. L., Poloni, P. F., Schmitt, E. B., Almeida-Filho, B., et al. (2016). Effect of isolated vitamin D supplementation on the rate of falls and postural balance in postmenopausal women fallers: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Menopause 23 (3), 267–274. doi:10.1097/gme.0000000000000525
- Castanho, T. C., Moreira, P. S., Portugal-Nunes, C., Novais, A., Costa, P. S., Palha, J. A., et al. (2014). The role of sex and sex-related hormones in cognition, mood and well-being in older men and women. Biol. Psychol. 103, 158–166. doi:10.1016/j.biopsycho.2014.08.015
- Chacko, S. A., Song, Y., Manson, J. E., Van Horn, L., Eaton, C., Martin, L. W., et al. (2011). Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in postmenopausal women. Am. J. Clin. Nutr. 94 (1), 209–217. doi:10.3945/ajcn.110.010272
- Cheng, Q., Wu, X., Du, Y., Hong, W., Tang, W., Li, H., et al. (2018). Levels of serum sclerostin, FGF-23, and intact parathyroid hormone in postmenopausal women treated with calcitriol. Clin. Interv. Aging 13, 2367–2374. doi:10.2147/cia.S186199
- Cheng, T. Y., Lacroix, A. Z., Beresford, S. A., Goodman, G. E., Thornquist, M. D., Zheng, Y., et al. (2013). Vitamin D intake and lung cancer risk in the Women's Health Initiative. Am. J. Clin. Nutr. 98 (4), 1002–1011. doi:10.3945/ajcn.112.055905
- Costantino, D., and Guaraldi, C. (2008). Effectiveness and safety of vaginal suppositories for the treatment of the vaginal atrophy in postmenopausal women: An open, non-controlled clinical trial. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 12 (6), 411–416.
- Darraj, H., Badedi, M., Poore, K. R., Hummadi, A., Khawaji, A., Solan, Y., et al. (2019). Vitamin D deficiency and glycemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in Jazan City, Saudi Arabia. Diabetes Metab. Syndr. Obes. 12, 853–862. doi:10.2147/dmso.S203700
- de Boer, I. H., Tinker, L. F., Connelly, S., Curb, J. D., Howard, B. V., Kestenbaum, B., et al. (2008). Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. Diabetes Care 31 (4), 701–707. doi:10.2337/dc07-1829
- de Lemos, M. L. (2004). Seeking clarification of osteoporosis guidelines. Cmaj 171 (9), 1022–1023. doi:10.1503/cmaj.1040953 Frontiers in Physiology 05 frontiersin.org Mei et al. 10.3389/fphys.2023.1211896
- Dzik, K. P., and Kaczor, J. J. (2019). Mechanisms of vitamin D on skeletal muscle function: Oxidative stress, energy metabolism and anabolic state. Eur. J. Appl. Physiol. 119 (4), 825–839. doi:10.1007/s00421-019-04104-x
- Ferreira, P. P., Cangussu, L., Bueloni-Dias, F. N., Orsatti, C. L., Schmitt, E. B., NahasNeto, J., et al. (2020). Vitamin D supplementation improves the metabolic syndrome risk profile in postmenopausal women. Climacteric 23 (1), 24–31. doi:10.1080/13697137.2019.1611761
- Feskanich, D., Willett, W. C., and Colditz, G. A. (2003). Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: A prospective study among postmenopausal women. Am. J. Clin. Nutr. 77 (2), 504–511. doi:10.1093/ajcn/77.2.504
- Fleet, J. C. (2022). Vitamin D-mediated regulation of intestinal calcium absorption. Nutrients 14 (16), 3351. doi:10.3390/nu14163351
- Gameiro, C., and Romao, F. (2010). Changes in the immune system during menopause and aging. Front. Biosci. (Elite Ed. 2 (4), 1299–1303. doi:10.2741/e190
- Gao, L. H., Zhu, W. J., Liu, Y. J., Gu, J. M., Zhang, Z. L., Wang, O., et al. (2015). Physical performance and life quality in postmenopausal women supplemented with vitamin D: A two-year prospective study. Acta Pharmacol. Sin. 36 (9), 1065–1073. doi:10.1038/aps.2015.55
- Guasch, A., Bulló, M., Rabassa, A., Bonada, A., Del Castillo, D., Sabench, F., et al. (2012). Plasma vitamin D and parathormone are associated with obesity and atherogenic

dyslipidemia: A cross-sectional study. Cardiovasc Diabetol. 11, 149. doi:10.1186/1475-2840-11-149

- Holick, M. F., Matsuoka, L. Y., and Wortsman, J. (1989). Age, vitamin D, and solar ultraviolet. Lancet 2 (8671), 1104–1105. doi:10.1016/s0140-6736(89)91124-0
- Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. N. Engl. J. Med. 357 (3), 266–281. doi: 10. 1056/NEJMra070553
- Inanir, A., Ozoran, K., Tutkak, H., and Mermerci, B. (2004). The effects of calcitriol therapy on serum interleukin-1, interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha concentrations in post-menopausal patients with osteoporosis. J. Int. Med. Res. 32 (6), 570–582. doi:10.1177/147323000403200602
- Indhavivadhana, S., Boonyachan, W., Rattanachaiyanont, M., Wongwananuruk, T., Techatraisak, K., and Sa-Nga-Areekul, N. (2022). Effectiveness of vitamin D2 supplementation on high-sensitivity C-reactive protein and other metabolic indices in menopausal Thai women: A randomized-controlled trial. Gynecol. Endocrinol. 38 (1), 83–89. doi:10.1080/09513590.2021.1988560
- Iolascon, G., Moretti, A., de Sire, A., Calafiore, D., and Gimigliano, F. (2017). Effectiveness of calcifediol in improving muscle function in post-menopausal women: A prospective cohort study. Adv. Ther. 34 (3), 744–752. doi:10.1007/ s12325-017-0492-0
- Iwamoto, J., Takeda, T., and Ichimura, S. (2000). Effect of combined administration of vitamin D3 and vitamin K2 on bone mineral density of the lumbar spine in postmenopausal women with osteoporosis. J. Orthop. Sci. 5 (6), 546–551. doi: 10. 1007/s007760070003
- Jackson, R. D., LaCroix, A. Z., Gass, M., Wallace, R. B., Robbins, J., Lewis, C. E., et al. (2006). Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. N. Engl. J. Med. 354 (7), 669–683. doi:10.1056/NEJMoa055218
- Jafari, T., Faghihimani, E., Feizi, A., Iraj, B., Javanmard, S. H., Esmaillzadeh, A., et al. (2016). Effects of vitamin D-fortified low fat yogurt on glycemic status, anthropometric indexes, inflammation, and bone turnover in diabetic postmenopausal women: A randomised controlled clinical trial. Clin. Nutr. 35 (1), 67–76. doi:10.1016/j.clnu. 2015.02.014
- Janssen, I., Katzmarzyk, P. T., and Ross, R. (2002). Body mass index, waist circumference, and health risk: Evidence in support of current national institutes of health guidelines. Arch. Intern Med. 162 (18), 2074–2079. doi:10.1001/archinte.162.18. 2074
- Jeon, S. W., and Kim, Y. K. (2017). Inflammation-induced depression: Its pathophysiology and therapeutic implications. J. Neuroimmunol. 313, 92–98. doi: 10. 1016/j.jneuroim.2017.10.016
- Kamronrithisorn, T., Manonai, J., Vallibhakara, S. A., Sophonsritsuk, A., and Vallibhakara, O. (2020). Effect of vitamin D supplement on vulvovaginal atrophy of the menopause. Nutrients 12 (9), 2876. doi:10.3390/nu12092876
- Karthikayan, A., Sureshkumar, S., Kadambari, D., and Vijayakumar, C. (2018). Low serum 25-hydroxy vitamin D levels are associated with aggressive breast cancer variants and poor prognostic factors in patients with breast carcinoma. Arch. Endocrinol. Metab. 62 (4), 452–459. doi:10.20945/2359-3997000000062
- Kennel, K. A., Drake, M. T., and Hurley, D. L. (2010). Vitamin D deficiency in adults: When to test and how to treat. Mayo Clin. Proc. 85 (8), 752–757. doi:10.4065/mcp.2010.0138
- Kerr, D. C., Zava, D. T., Piper, W. T., Saturn, S. R., Frei, B., and Gombart, A. F. (2015). Associations between vitamin D levels and depressive symptoms in healthy young adult women. Psychiatry Res. 227 (1), 46–51. doi:10.1016/j.psychres.2015.02.016
- Keshavarzi, Z., Janghorban, R., Alipour, S., Tahmasebi, S., and Jokar, A. (2019). The effect of vitamin D and E vaginal suppositories on tamoxifen-induced vaginal atrophy in

women with breast cancer. Support Care Cancer 27 (4), 1325–1334. doi:10.1007/s00520-019-04684-6

- Lee, A., Lee, M. R., Lee, H. H., Kim, Y. S., Kim, J. M., Enkhbold, T., et al. (2017). Vitamin D proliferates vaginal epithelium through RhoA expression in postmenopausal atrophic vagina tissue. Mol. Cells 40 (9), 677–684. doi:10.14348/molcells.2017.0026
- Lee, T. W., Lee, T. I., Chang, C. J., Lien, G. S., Kao, Y. H., Chao, T. F., et al. (2015). Potential of vitamin D in treating diabetic cardiomyopathy. Nutr. Res. 35 (4), 269–279. doi:10.1016/j.nutres.2015.02.005
- Lerchbaum, E. (2014). Vitamin D and menopause-a narrative review. Maturitas 79 (1), 3–7. doi:10.1016/j.maturitas.2014.06.003
- Li, Y. C., Kong, J., Wei, M., Chen, Z. F., Liu, S. Q., and Cao, L. P. (2002). 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensinsystem. J. Clin. Invest. 110 (2), 229–238. doi:10.1172/jci15219
- Liu, C., Kuang, X., Li, K., Guo, X., Deng, Q., and Li, D. (2020). Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on osteoporosis in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Food Funct. 11 (12), 10817–10827. doi:10.1039/d0fo00787k
- Ma, H., Lin, H., Hu, Y., Li, X., He, W., Jin, X., et al. (2014). Serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with carotid atherosclerosis in normotensive and euglycemic Chinese postmenopausal women: The shanghai changfeng study. BMC Cardiovasc Disord. 14, 197. doi:10.1186/1471-2261-14-197
- Martens, P. J., Gysemans, C., Verstuyf, A., and Mathieu, A. C. (2020). Vitamin D's effect on immune function. Nutrients 12 (5), 1248. doi:10.3390/nu12051248
- Martins, D., Wolf, M., Pan, D., Zadshir, A., Tareen, N., Thadhani, R., et al. (2007). Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: Data from the third national health and nutrition examination survey. Arch. Intern Med. 167 (11), 1159–1165. doi:10.1001/archinte.167.11.1159
- Mastaglia, S. R., Seijo, M., Muzio, D., Somoza, J., Nuñez, M., and Oliveri, B. (2011). Effect of vitamin D nutritional status on muscle function and strength in healthy women aged over sixty-five years. J. Nutr. Health Aging 15 (5), 349–354. doi:10.1007/s12603-010-0287-3
- Matta Reddy, A., Iqbal, M., Chopra, H., Urmi, S., Junapudi, S., Bibi, S., et al. (2022). Pivotal role of vitamin D in mitochondrial health, cardiac function, and human reproduction. Excli J. 21, 967–990. doi:10.17179/excli2022-4935
- Matyjaszek-Matuszek, B., Lenart-Lipińska, M., and Woźniakowska, E. (2015). Clinical implications of vitamin D deficiency. Prz. Menopauzalny 14 (2), 75–81. doi:10.5114/pm.2015.52149
- Mei, Z., and Li, D. (2022). The role of probiotics in vaginal health. Front. Cell Infect. Microbiol. 12, 963868. doi:10.3389/fcimb.2022.963868
- Mendelsohn, M. E., and Karas, R. H. (1999). The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. N. Engl. J. Med. 340 (23), 1801–1811. doi:10.1056/nejm199906103402306
- Mohanty, S., Kamolvit, W., Hertting, O., and Brauner, A. (2020). Vitamin D strengthens the bladder epithelial barrier by inducing tight junction proteins during E. coli urinary tract infection. Cell Tissue Res. 380 (3), 669–673. doi:10.1007/s00441-019-03162-z
- Mosali, P., Bernard, L., Wajed, J., Mohamed, Z., Ewang, M., Moore, A., et al. (2014). Vitamin D status and parathyroid hormone concentrations influence the skeletal response to zoledronate and denosumab. Calcif. Tissue Int. 94 (5), 553–559. doi: 10. 1007/s00223-014-9840-0

- Mosconi, L., Berti, V., Dyke, J., Schelbaum, E., Jett, S., Loughlin, L., et al. (2021). Menopause impacts human brain structure, connectivity, energy metabolism, and amyloid-beta deposition. Sci. Rep. 11(1), 799. doi:10.1038/s41598-021-90084-y
- Muñoz-Aguirre, P., Flores, M., Macias, N., Quezada, A. D., Denova-Gutiérrez, E., and Salmerón, J. (2015). The effect of vitamin D supplementation on serum lipids in postmenopausal women with diabetes: A randomized controlled trial. Clin. Nutr. 34(5), 799–804. doi:10.1016/j.clnu.2014.10.002
- Nahas-Neto, J., Cangussu, L. M., Orsatti, C. L., Bueloni-Dias, F. N., Poloni, P. F., Schmitt, E. B., et al. (2018). Effect of isolated vitamin D supplementation on bone turnover markers in younger postmenopausal women: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Osteoporos. Int. 29 (5), 1125–1133. doi:10.1007/s00198-018-4395-y
- Navaneethan, P. R., Kekre, A., Jacob, K. S., and Varghese, L. (2015). Vitamin D deficiency in postmenopausal women with pelvic floor disorders. J. Midlife Health 6 (2), 66–69. doi:10.4103/0976-7800.158948
- Pacini, S., Punzi, T., Gulisano, M., Boddi, V., Aterini, S., Amato, M., et al. (2008). Vitamin D receptor alleles and C-reactive protein in hemodialysis patients. Ital. J. Anat. Embryol. 113 (1), 55–62.
- Peila, R., Xue, X., Cauley, J. A., Chlebowski, R., Manson, J. E., Nassir, R., et al. (2021). A randomized trial of calcium plus vitamin D supplementation and risk of ductal carcinoma in situ of the breast. JNCI Cancer Spectr. 5 (4), pkab072. doi:10.1093/jncics/pkab072
- Pilz, S., Kienreich, K., Tomaschitz, A., Ritz, E., Lerchbaum, E., Obermayer-Pietsch, B., et al. (2013). Vitamin D and cancer mortality: Systematic review of prospective epidemiological studies. Anticancer Agents Med. Chem. 13 (1), 107–117. doi: 10. 2174/187152013804487407 Frontiers in Physiology 06 frontiersin.org Mei et al. 10.3389/fphys.2023.1211896
- Rad, P., Tadayon, M., Abbaspour, M., Latifi, S. M., Rashidi, I., and Delaviz, H. (2015). The effect of vitamin D on vaginal atrophy in postmenopausal women. Iran. J. Nurs. Midwifery Res. 20 (2), 211–215.
- Rammos, G., Tseke, P., and Ziakka, S. (2008). Vitamin D, the renin-angiotensin system, and insulin resistance. Int. Urol. Nephrol. 40 (2), 419–426. doi:10.1007/s11255-007-9244-4
- Rodrigues, M. H., Bruno, A. S., Nahas-Neto, J., Sandrim, V. C., Muniz, L. G., and Nahas, E. A. (2014). Evaluation of clinical and inflammatory markers of nonalcoholic fatty liver disease in postmenopausal women with metabolic syndrome. Metab. Syndr. Relat. Disord. 12 (6), 330–338. doi:10.1089/met.2013.0140
- Rosen, C. J. (2011). Clinical practice. Vitamin D insufficiency. N. Engl. J. Med. 364 (3), 248–254. doi:10.1056/NEJMcp1009570
- Samuel, L., and Borrell, L. N. (2013). The effect of body mass index on optimal vitamin D status in U.S. Adults: The national health and nutrition examination survey 2001-2006. Ann. Epidemiol. 23 (7), 409–414. doi:10.1016/j.annepidem.2013.05.011
- Schmitt, E. B., Nahas-Neto, J., Bueloni-Dias, F., Poloni, P. F., Orsatti, C. L., and Petri Nahas, E. A. (2018). Vitamin D deficiency is associated with metabolic syndrome in postmenopausal women. Maturitas 107, 97–102. doi:10.1016/j.maturitas.2017.10.011
- Schmitt, E. B., Orsatti, C. L., Cangussu, L., Bueloni-Dias, F. N., Poloni, P. F., SpadotoDias, D., et al. (2023). Isolated vitamin D supplementation improves the adipokine profile of postmenopausal women: A randomized clinical trial. Menopause 30 (1), 56–62. doi:10.1097/gme.0000000000002084
- Schnatz, P. F., Jiang, X., Vila-Wright, S., Aragaki, A. K., Nudy, M., O'Sullivan, D. M., et al. (2014). Calcium/vitamin D supplementation, serum 25-hydroxyvitamin D concentrations, and cholesterol profiles in the Women's Health Initiative

calcium/vitamin D randomized trial. Menopause 21 (8), 823–833. doi:10.1097/gme.0000000000000188

- Smith, J. S., Melendy, A., Rana, R. K., and Pimenta, J. M. (2008). Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: A global review. J. Adolesc. Health 43 (4), S5–S25. doi:10.1016/j.jadohealth.2008.07.009
- Sturdee, D. W., Pines, A., Archer, D. F., Baber, R. J., Barlow, D., Birkhäuser, M. H., et al. (2011). Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Climacteric 14 (3), 302–320. doi:10.3109/13697137.2011.570590
- Sutton, A. L., and MacDonald, P. N. (2003). Vitamin D: More than a "bone-a-fide" hormone. Mol. Endocrinol. 17 (5), 777–791. doi:10.1210/me.2002-0363
- Usategui-Martín, R., Pérez-Alonso, M., Socorro-Briongos, L., Ruiz-Mambrilla, M., De Luis, D., Linares, L., et al. (2019). Estrogen receptor genes polymorphisms determine serum lipid profile in healthy postmenopausal women treated with calcium, vitamin D, and genistein. J. Cell Biochem. 120 (8), 13115–13120. doi: 10. 1002/jcb.28584
- Vacek, J. L., Vanga, S. R., Good, M., Lai, S. M., Lakkireddy, D., and Howard, P. A. (2012). Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. Am. J. Cardiol. 109 (3), 359–363. doi:10.1016/j.amjcard.2011.09.020
- Vanoirbeek, E., Krishnan, A., Eelen, G., Verlinden, L., Bouillon, R., Feldman, D., et al. (2011). The anti-cancer and anti-inflammatory actions of 1,25$(OH)_2D_3$. Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 25 (4), 593–604. doi:10.1016/j.beem.2011.05.001
- Wang, D., Vélez de-la-Paz, O. I., Zhai, J. X., and Liu, D. W. (2013). Serum 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. Tumour Biol. 34 (6), 3509–3517. doi:10.1007/s13277-013-0929-2
- Zhang, W. Y., Guo, Y. J., Wang, K. Y., Chen, L. M., and Jiang, P. (2020). Neuroprotective effects of vitamin D and 17ß-estradiol against ovariectomyinduced neuroinflammation and depressive-like state: Role of the AMPK/NFκB pathway. Int. Immunopharmacol. 86, 106734. doi:10.1016/j.intimp.2020.106734
- Zittermann, A., Schleithoff, S. S., Tenderich, G., Berthold, H. K., Körfer, R., and Stehle, P. (2003). Low vitamin D status: A contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? J. Am. Coll. Cardiol. 41 (1), 105–112. doi:10.1016/s0735-1097(02)02624-4