

Un Comentario sobre Pros y Contras de la Terapia con Vitamina D como Suplemento Cardiovascular

Thomas F. Whayne Jr

Catedrático de Medicina (Cardiología), Instituto Gill del Corazón Universidad de Kentucky. 326 Wethington Building, 900 South Limestone Street, Lexington, KY 40536-0200, EE.UU. Tel +(859) 323-3705. Fax: +(859) 257-4845. twhayn0@uky.edu

RESUMEN

La deficiencia de la vitamina D está estimada hasta en 50%. Se ha encontrado relación entre niveles bajos de vitamina D y los componentes del síndrome metabólico: hipertensión, triglicéridos plasmáticos altos y defectos del metabolismo de la insulina, aunque causa solamente cambios mínimos en los niveles de las lipoproteínas de baja y alta densidad. Existe evidencia que la administración de vitamina D induce estabilización del endotelio y disminución de la inflamación arterial. Parece apropiado considerar un nivel bajo de vitamina D como un posible factor de riesgo cardiovascular pero es imprescindible sopesar el beneficio potencial de la terapia con suplemento de vitamina D, ya que no existen estudios aleatorizados con resultados definitivos.

Palabras clave: Riesgo cardiovascular; Enfermedad coronaria; Lipoproteínas de baja densidad; Enfermedad vascular periférica; Vitamina D.

ABSTRACT

A Comment on the Pros and Cons of Therapy with Vitamin D as a Cardiovascular Supplement

The deficiency of vitamin D is estimated to be as much as 50%. A relationship has been noted between low levels of vitamin D and some components of the metabolic syndrome: hypertension, hypertriglyceridemia and defects in insulin metabolism. On the other hand, decreased vitamin D only causes minimal changes in high density lipoprotein levels. There is evidence that the administration of vitamin D can induce stabilization of the endothelium and a decrease in arterial inflammation. It appears appropriate to consider a low level of vitamin D as a possible cardiovascular risk factor. Nevertheless, it is essential to assess the pros and cons of vitamin D supplementation since randomized placebo-controlled trials with vitamin D remain to be carried out.

Key words: Cardiovascular risk; Coronary heart disease; Low density lipoproteins; Peripheral vascular disease; Vitamin D.

INTRODUCCIÓN

Existe deficiencia significativa de la vitamina D en los estadounidenses. Información cada vez mayor sugiere que un nivel bajo de esta vitamina puede tener relación importante con un alto riesgo de padecer enfermedad cardiovascular (CV). Algunos de los efectos observados en niveles bajos proveen posibles explicaciones para un alto riesgo CV y otros efectos aclaran algunos mecanismos beneficiosos. Parece que un suplemento de vitamina D es, en general, seguro en las dosis utilizadas en estudios clínicos; pero no hay estudios que sean determinantes de su utilidad.

PRINCIPIOS BÁSICOS DEL METABOLISMO Y DEFICIENCIA DE LA VITAMINA D

Hay dos formas básicas de la vitamina D. La vitamina D₂ (ergocalciferol) se halla en plantas como producto de la radiación ultravioleta B sobre el ergosterol. La vitamina D₃ tiene su origen en el

deshidrocolesterol, producido por radiación ultravioleta B, después de pasar transitoriamente por la previtamina D₃¹. La vitamina D₃ puede sintetizarse en la epidermis humana o ingerirse con pescado aceitoso, los alimentos fortificados o los suplementos. El término vitamina D se refiere a ambas, D₂ y D₃ y son los ingredientes de suplementos de la vitamina D vendidos sin prescripción médica; la forma disponible como receta médica de suplemento, contiene una dosis alta (50,000 UI), generalmente vitamina D₂.

La exposición excesiva a la luz del sol no causa toxicidad por vitamina D ya que la radiación ultravioleta B induce la formación de isómeros inertes de vitamina D₃; a la inversa, la ingestión excesiva de la vitamina D por vía oral puede resultar en toxicidad². La vitamina D se convierte en 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], en el hígado, la cual es el metabolito principal de la vitamina D en la circulación¹; esta es la que se mide en el laboratorio clínico y refleja el consumo y la producción endógena de vitamina D. No obstante, la forma activa de la vitamina D es 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)₂D] o

dihidroxicolecalciferol. Es de interés destacar que el nivel plasmático de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ no tiene buena correlación con los niveles totales de la vitamina D y parece que no tiene utilidad clínica¹. Esta forma activa de la vitamina D en realidad es una hormona, porque se produce principalmente en un solo órgano –el riñón– y se regula por los niveles de la hormona paratiroidea así como por los niveles plasmáticos de calcio y fósforo^{1,3}. Los receptores de la vitamina D están presentes en la mayoría de tejidos incluyendo el endotelio, el músculo liso de los vasos y el miocardio^{4,5}; es de importancia notable la posibilidad de que las células del endotelio y del músculo liso de los vasos pueden convertir $25(\text{OH})\text{D}$ en $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ⁶. Directa o indirectamente, el $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ tiene un papel en la regulación de múltiples genes, tales como los involucrados en la producción de la insulina y en el desarrollo de las células del músculo liso de los vasos¹; de ahí que se postule una mayor importancia de la deficiencia de la vitamina D como un factor contribuyente de la enfermedad CV. Existe una prevalencia sorprendentemente alta de deficiencia de vitamina D, la cual depende del lugar del mundo con relación a sus estaciones climáticas. La mayoría de investigadores definen concentraciones insuficientes de vitamina D en menos de 30.0 ng/ml (75.0 nmol/l) y una deficiencia significativa en niveles menores de 20.0 ng/ml (49.9 nmol/l)¹ en donde, ng/ml multiplicado por 2.496 = nmol/L⁷.

Sintetizando los datos de muchos artículos, M.F. Holick concluyó que, probablemente, mil millones de personas en el mundo tienen deficiencia de vitamina D o por lo menos insuficiencia¹; y que un 40-100% de personas de la tercera edad (hombres y mujeres) en los Estados Unidos y en Europa que no están bajo el cuidado de una institución, tienen deficiencia de vitamina D. En un estudio multinacional de 18 países situados en latitudes diferentes, Lips *et al* evaluaron a un total de 2,606 mujeres después de la menopausia, las cuales tenían osteoporosis⁸. En promedio, el nivel de $25(\text{OH})\text{D}$ plasmático fue 26.8 ng/ml; el mayor nivel se halló en América Latina (29.6 ng/ml) y el menor en Oriente Medio (20.4 ng/ml). El 64% de las mujeres tuvieron niveles <30 ng/ml y las incluidas en el estudio durante el invierno en países alejados del ecuador, tuvieron niveles algo menores. Por lo tanto, es evidente que los niveles bajos del $25(\text{OH})\text{D}$ plasmático son comunes en mujeres después de la menopausia, un grupo que tiene mayor riesgo CV. Se ha sugerido que todos los países adopten una política de fortificación; como, por ejemplo, un suplemento diario de 400 UI (10 µg) de vitamina D⁹. Existe consenso que el nivel mínimo de $25(\text{OH})\text{D}$ plasmático, al menos para tener huesos sanos, es 20.0-32.1 ng/ml (50.0-80.0 nmol/l). Es necesaria una ingestión diaria de vitamina D de al menos 800-1,000 UI para alcanzar un nivel plasmático promedio de 30.0 ng/ml (75.0 nmol/l)¹⁰. Los resultados de la Iniciativa de Salud Femenina (*Women's Health Initiative*) mostraron que la ingestión diaria de calcio y vitamina D en la dieta (carbonato de calcio 1.0 g con 400 UI de vitamina D₃) durante 5 años no se asoció con cambios significativos en el colesterol total, las lipoproteínas de baja densidad (LDL), las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y las no-HDL¹¹. Cualquier beneficio CV de la vitamina D no involucra una alteración de estas lipoproteínas.

DEFICIENCIA DE LA VITAMINA D EN COSTA RICA

Es muy difícil hallar un estudio costarricense actualizado, que haya sido publicado en una revista de alcance internacional. Solamente se encontró un estudio que involucraba marcadores de severidad del asma bronquial en la niñez, que confirmó un problema nacional como parte del problema mundial de insuficiencia de la

vitamina. En 2009 Brehm *et al* publicaron sus hallazgos en 616 niños costarricenses con edades entre 6 y 14 años¹². Se incluyeron marcadores de severidad del asma tales como el uso de fármacos antiinflamatorios (esteroides inhalados o inhibidores de leukotrieno), cualquier hospitalización relacionada con el asma, cualquier visita a un servicio médico durante el año anterior sin tener una cita establecida en los últimos 12 meses y una mayor tendencia al broncoespasmo (determinado por una respuesta excesiva a una dosis baja de la metacolina). Los autores encontraron que 175 (28%) de los 616 niños asmáticos tuvieron niveles bajos de vitamina D, definido como <30ng/ml de $25(\text{OH})\text{D}$. Aunque este estudio ofrece datos en una muestra pequeña, parece confirmar el problema mundial de deficiencia de vitamina D, incluso en un país semitropical como Costa Rica.

SOBREDOSIS Y TOXICIDAD DE LA VITAMINA D

Se considera intoxicación por vitamina D cuando los niveles plasmáticos del $25(\text{OH})\text{D}$ son >149.8 ng/ml (374.0 nmol/l)¹. El límite superior para el uso de suplementos de vitamina D es 2,000 UI/día, establecido en 1997 por el Directorio de Alimentos y Nutrición del Instituto de Medicina de los Estados Unidos¹³. Sin embargo, este no parece tener una base actualizada y probada, por lo que parece que este límite es demasiado restringido¹⁴. Múltiples estudios clínicos sugieren que 10,000 UI (250 µg) diarias debe ser el límite superior, utilizada como suplemento continuo¹⁴ y es segura, lo que aporta confianza cuando se usan dosis menores como 2,000 UI ante una indicación apropiada. Todos los casos publicados de toxicidad por vitamina D confirmados con la concentración del $25(\text{OH})\text{D}$, están asociados con hipercalcemia e involucran un consumo diario de $\geq 40,000$ UI¹⁵ a la luz ultravioleta del sol por períodos extendidos no resulta en toxicidad por vitamina D, porque en individuos de piel blanca, la concentración de los precursores de la vitamina alcanza su equilibrio en unos 20 minutos; en individuos de piel oscura requiere 3-6 veces más tiempo¹⁵ y posteriormente, la vitamina D producida se degrada¹⁶.

RIESGO CARDIOVASCULAR RELACIONADO A LA VITAMINA D

La deficiencia de la vitamina D se ha asociado con hipertensión, triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad elevados, deterioro del metabolismo de la insulina¹⁷ y mayor riesgo CV⁵. También se ha documentado niveles plasmáticos bajos de $25(\text{OH})\text{D}$ en pacientes con infarto miocárdico¹⁸, accidente cerebrovascular¹⁹, insuficiencia cardíaca²⁰, enfermedad vascular periférica (EVP)²¹, diabetes mellitus, obesidad,²² resistencia a la insulina, disfunción de las células beta del páncreas y síndrome metabólico²³. Desafortunadamente, la asociación entre deficiencia de vitamina D y riesgo CV todavía espera confirmación. En una "revisión sistemática de la vitamina D y resultados cardiometabólicos"²⁴ publicada en 2010, se analizaron 13 estudios observacionales, incluyendo 14 cohortes y 18 ensayos clínicos. Los autores encontraron evidencia que sugiere que la vitamina D modifica favorablemente el riesgo de aparición de desórdenes cardiometabólicos como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y enfermedad CV. La mayoría de estudios demostró asociación entre un mayor riesgo cardiometabólico y concentraciones disminuidas de $25(\text{OH})\text{D}$ o disminución del consumo de vitamina D. Sin embargo, son estudios de corte transversal; es decir, descriptivos, en los cuales la enfermedad y el estado de exposición son medidos simultáneamente en una

población fija, lo cual limita la firmeza de las conclusiones. Los autores solo pudieron concluir que una concentración baja de 25(OH)D posiblemente esté asociada con un aumento de la hipertensión y riesgo de enfermedad CV y que su asociación con la diabetes mellitus no es definitiva. El beneficio del uso de vitamina D para disminuir el riesgo cardiometabólico parece ser prometedor, pero no hay pruebas irrefutables y es imprescindible realizar pruebas aleatorias. Datos experimentales sugieren que el 1,25(OH)₂D puede afectar el miocardio directamente, controlar la secreción de la hormona paratiroidea, regular el sistema renina-angiotensina y modular el sistema inmunológico²⁵. Un estudio experimental sugiere que el 1,25(OH)₂D funciona como un potente regulador endocrinológico negativo para la segregación del gen de renina²⁶. Otros estudios sugieren que la deficiencia de vitamina D predispone a la hipertrofia del ventrículo izquierdo y de las células del músculo liso de los vasos²⁰. Estos efectos biológicos ofrecen una explicación de la asociación entre vitamina D con la hipertensión y la enfermedad CV.

En una evaluación de 1,739 participantes del Estudio de Descendencia de Framingham (edad media 59 años, un 55% mujeres, todos caucásicos) sin historial de enfermedad CV previa, Wang *et al*²⁷ hallaron un aumento de enfermedad CV en los participantes con concentraciones bajas del 25(OH)D, definidos en 2 niveles: <15 ng/ml y <10 ng/ml. Un 28% de los individuos tuvieron niveles <15 ng/ml y un 9% tuvo niveles <10 ng/ml. Durante un seguimiento medio de 5.4 años, 120 de los 1,739 participantes desarrollaron un suceso CV inicial. Los individuos con 25(OH)D <15 ng/ml, tuvieron una proporción de riesgo con ajuste multivariable de 1.62 (95%, intervalo de confianza de 1.11-2.36, p=0.01) para un evento CV, en comparación al grupo con más de 15 ng/ml. En un estudio de 155 pacientes con EVP, cuya asociación con la enfermedad coronaria (EC) y síndrome metabólico es bien conocida y alta, e índice tobillo-braquial (ITB) bajo, Sukhija *et al* hallaron que un 84% de los pacientes tuvieron EC de 3 o 4 arterias²⁷. Y Maksimovic *et al* hallaron que, en un estudio de 388 pacientes con EVP, 59.8% sufrieron síndrome metabólico²⁸. Estas interrelaciones sugieren que los niveles bajos de vitamina D también tienen relación con el aumento del riesgo de EVP. Melamed *et al* notaron la relación entre 25(OH)D y EVP (definido como ITB <0.9)²¹ en un estudio de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición [National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)], el cual involucró 4,839 participantes. Utilizando cuartiles del nivel de 25(OH)D, desde el más bajo hasta el más alto, se halló que la prevalencia de EVP fue 8.1%, 5.4%, 4.9% y 3.7% respectivamente (p tendencia <0.001). Después de un ajuste multivariado para demografía, comorbilidades, nivel de actividad física y mediciones de laboratorio, la prevalencia de EVP para el cuartil más bajo de 25(OH)D (<17.8 ng/ml) comparado con el más alto (≥29.2 ng/ml) fue 1.80 (95%, intervalo de confianza 1.19-2.74). Todos estos datos sustentan la relación entre niveles bajos de 25(OH)D y mayor prevalencia de la EVP, la EC, la diabetes mellitus²⁹ y el síndrome metabólico. Por lo tanto, cualquier efecto CV de una deficiencia de la vitamina D parece tener relevancia en el continuo CV.

Uno de los mecanismos postulados por los cuales la vitamina D puede ser importante en la disminución del riesgo CV es la reducción de la inflamación. Durante un período de nueve meses, Schleithoff *et al* estudiaron 123 pacientes con insuficiencia cardíaca, los cuales recibieron, de manera aleatoria, 2,000 UI (50 µg) de vitamina D₃

más 500 mg de calcio o, placebo más 500 mg de calcio diariamente³⁰. En los 93 pacientes que terminaron el estudio, se observaron efectos significativos en las concentraciones plasmáticas del 25(OH)D (p=0.001), de hormona paratiroidea (p=0.007), de factor de necrosis tumoral alfa (p=0.006) y de interleukina 10 (p=0.042). El nivel del 25(OH)D aumentó en 26.8 ng/ml en el grupo tratado con vitamina D más calcio y solo aumentó en 3.6 ng/ml en el grupo tratado con placebo más calcio. La interleukina 10, una citokina antiinflamatoria, tuvo un nivel significativamente mayor en el grupo de vitamina D más calcio después de 9 meses. El factor de necrosis tumoral alfa, una citokina proinflamatoria, aumentó en el grupo placebo más calcio y se mantuvo constante en el grupo vitamina D más calcio.

Se ha asociado niveles bajos de 25(OH)D (<32 ng/ml) con el desarrollo de la miopatía relacionada con las estatinas. Ahmed *et al* estudiaron a 621 pacientes que tomaban una estatina³¹ de los cuales 128 tenían una **mialgia al principio del estudio y 493 no tenía síntomas**. En 82 (64%) de los 128 pacientes sintomáticos, el nivel del 25(OH)D fue bajo, comparado con 214 de 493 (43%) de los pacientes sin síntomas (chi²=17.4, p <0.0001). De los 82 pacientes con deficiencia de vitamina D y mialgias, 38 recibieron vitamina D en una dosis de 50,000 UI por semana durante 12 semanas, mientras continuaban su estatina. Hubo un aumento subsiguiente de la vitamina D desde 20.4 ± 7.3 hasta 48.2 ± 17.9 ng/ml (P < 0.0001) y resolución de las mialgias en 35 (92%); los ± **números son las desviaciones estándar. De manera indirecta, una deficiencia de la vitamina D puede significar mayor riesgo CV si supone la suspensión de la estatina.**

Oh *et al* en 2009 estudiaron la formación de células espumosas y la captación de colesterol por macrófagos en 76 pacientes diabéticos, los cuales se consideraba que tenían una deficiencia de la vitamina D por sus niveles de 25(OH)D menores de 80 nmol/l (32.1 ng/ml)³³. Estos pacientes también eran hipertensos y obesos. Se evaluaron pacientes de 4 grupos control: 1. Pacientes con un nivel normal de vitamina D y con diabetes mellitus, obesidad e hipertensión; 2. Pacientes con deficiencia de vitamina D sin diabetes mellitus pero con obesidad e hipertensión; 3. Pacientes con deficiencia de vitamina D pero sin diabetes mellitus, obesidad o hipertensión; 4. Pacientes con un nivel normal de vitamina D sin diabetes mellitus, obesidad o hipertensión. Prepararon un cultivo de macrófagos de todos los grupos de pacientes en una mezcla deficiente en vitamina D y otra mixta con un suplemento del 1,25(OH)₂D y expusieron las dos mezclas a partículas de LDL modificadas (oxidada o acetilada). El 1,25(OH)₂D suprimió la formación de células espumosas, disminuyendo la captación de LDL oxidada o acetilada, en pacientes diabéticos, lo cual puede indicar un beneficio CV. Por otra parte, la ausencia del receptor para la vitamina D en macrófagos de pacientes diabéticos resultó en formación acelerada de células espumosas inducida por las LDL modificadas³³. Por lo tanto, un aumento en la formación de células espumosas puede ocurrir en los pacientes diabéticos, los cuales pueden tener deficiencia del receptor para la vitamina D; sin embargo, la identificación de tal receptor a la fecha, no tiene aplicación práctica.

POSIBLES PROBLEMAS CON EL SUPLEMENTO DE VITAMINA D

El uso extensivo y a largo plazo de suplementos de la vitamina D todavía no está establecido, a pesar de la asociación entre sus bajos niveles con la diabetes mellitus, enfermedad CV y cáncer³². Como ocurre con cualquier otra intervención en la enfermedad CV, es necesario determinar sus aspectos negativos. Parece que la cantidad correcta de vitamina D es imprescindible para la prevención de la EC, pero un exceso de la vitamina puede ser perjudicial, especialmente debido a los posibles efectos dañinos en la elastogénesis y la inflamación de la pared arterial³⁴. Hay información que sugiere que si los niveles de 25(OH)D aumentan por encima del rango normal, se puede desarrollar calcificación vascular, aun con niveles normales del 1,25(OH)₂D. Dosis altas de vitamina D pueden provocar calcificación vascular en animales experimentales; estas dosis aumentan el nivel de 25(OH)D pero no siempre el de 1,25(OH)₂D, ya que sus niveles se regulan estrictamente en un rango estrecho por la hormona paratiroidea, independientemente del aporte nutricional de vitamina D³⁵. Todavía se necesita clarificar cómo la 25(OH)D aumentada puede provocar calcificación vascular; sin embargo, es recomendable monitorizar sus niveles en el paciente que toma un suplemento de vitamina D para detectar daños por exceso del suplemento.

EL USO CLÍNICO DE SUPLEMENTOS DE LA VITAMINA D

El tratamiento para la deficiencia de vitamina D puede iniciarse con vitamina D₂ o D₃ en una dosis de 50,000 UI por semana durante 8-12 semanas²⁰. Después, se puede repetir el mismo régimen si persiste la deficiencia. La terapia de manutención puede incluir 50,000 UI de vitamina D₂ o D₃ cada 2 semanas o 1,000-2,000 UI cada semana de D₃²⁰. Los endocrinólogos en especial, han tenido interés en dosis altas a plazo limitado. Una meta recomendada para el 25(OH)D es, por lo menos, 32.1 ng/ml (80.0 nmol/l). Se ha reportado menor riesgo de fracturas óseas, de diabetes mellitus tipo 1 y disminución de muchos cánceres si se alcanza valores por encima de ese nivel. Aloia *et al* analizaron en un estudio pequeño con 138 sujetos de la población del tercer estudio NHANES, la variabilidad en las curvas dosis-respuesta y las concentraciones basales del 25(OH)D³⁶. Para alcanzar un nivel deseable de 25(OH)D, el cual es 30.0 ng/ml (75.0 nmol/l),

sugirieron una dosis diaria de vitamina D de 3,800 UI (95 mcg) para individuos con un nivel del 25(OH)D mayor de 22.0 ng/ml (55.0 nmol/l) y una dosis de 5,000 IU (125 mcg) para individuos con un nivel menor de 22.0 ng/ml. Pietras *et al*, reportaron su experiencia de 6 años en un centro especializado en enfermedades metabólicas y óseas⁷. Encontraron que 50,000 UI semanales de vitamina D₂ durante 8 semanas trataba efectivamente la insuficiencia de vitamina D y que una dosis continua de 50,000 UI cada 2 semanas hasta por 6 años previno la deficiencia recurrente de vitamina D en la mayoría de los pacientes. También describieron su seguridad relativa y costos relativamente bajos: 66 dólares estadounidenses por año para la manutención.

Estos datos indican alguna promesa de beneficio CV de los suplementos de la vitamina D. Sin embargo, es necesario emprender pruebas aleatorias con placebo pero no hay mucha probabilidad de que estas pruebas ocurran sin apoyo de un gobierno o agencias sin ánimo de lucro, puesto que no hay aliciente económico para las compañías farmacéuticas. Mientras no tengamos esa información, parece razonable determinar los niveles de la vitamina D plasmática y si hay deficiencia, debemos discutir los pros y los contras con el paciente de una terapia con, por ejemplo, 2,000 UI/día. Como en la mayoría de las deficiencias, también parece apropiado considerar un suplemento a corto plazo de una dosis más alta para corregir una deficiencia mayor con más rapidez. No obstante, es necesario solucionar las incertidumbres mediante pruebas aleatorias con placebo. El estudio *Vitamin D and Omega-3 Trial* (VITAL), que se inició en 2010, evaluará si la vitamina D (aproximadamente 2,000 UI por día) o suplementos de aceite de pescado (aproximadamente 1 g de ácidos grasos omega-3 por día) tienen un papel en la prevención primaria del cáncer, enfermedades del corazón y accidentes cerebro-vasculares³⁷. Se espera que los datos obtenidos en este y otros estudios faciliten decisiones acerca del valor CV de un suplemento de vitamina D cuando se presente una deficiencia.

CONCLUSIONES

La deficiencia de la vitamina D es común en sociedades desarrolladas, especialmente en climas más norteños. La terapia con un

Cuadro 1
Formas, significado, asociaciones y beneficio de la vitamina D

Formas de la vitamina D:	Significado clínico y científico:
25-hidroxivitamina D [25(OH)D]. ³⁻⁵	Metabolito principal de la vitamina D en la circulación y lo que se mide en la clínica.
1,25-dihidroxivitamina D. ³⁻⁶	La forma activa de la vitamina D, la cual se deriva del 25(OH)D.
Asociaciones a un nivel disminuido del 25(OH)D:	Beneficio posible de suplementos de la vitamina D usando niveles del 25(OH)D:
Infarto de miocardio ¹⁸	Efecto directo sobre el músculo cardíaco ²⁵
Accidente cerebrovascular ¹⁹	Regulación favorable del sistema renina-angiotensina ²⁵
Insuficiencia cardíaca ²⁰	Equilibrio del sistema inmunológico ²⁵
Enfermedad vascular periférica ²¹	Menor Hipertensión ^{5,38}
Diabetes mellitus ²²	Disminución de la mortalidad total ³⁹
Obesidad ²²	Mejora de la función del endotelio ³⁸
Resistencia a la insulina ²³	Inflamación disminuida ³⁰
Síndrome metabólico ²³	Disminución de la miopatía relacionada con las estatinas ³¹

suplemento de vitamina D se recomienda cuando el propósito principal es mantener la mineralización apropiada de los huesos. A falta de evidencia suficiente, no se utiliza por una indicación cardiovascular. Sin embargo, la revisión de la información disponible plantea preocupación acerca de la enfermedad CV asociada con la deficiencia de la vitamina D y el posible beneficio de un suplemento de la vitamina (Cuadro 1); es decir, parece que es apropiado medir la vitamina D como factor de riesgo CV potencial. Hasta que no haya estudios con resultados definitivos, el uso de un suplemento de vitamina D, debe ser prescrito a discreción del médico y del paciente individual, con costo bajo y riesgo bajo. Un suplemento excesivo puede contribuir a la arterosclerosis, pero la dosis tóxica está asociada a 10,000 UI diarias por largo plazo. Al respecto, hacen falta estudios aleatorios con placebo.

REFERENCIAS

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357: 266-281.
- Koutkia P, Chen TC, Holick MF. Vitamin D intoxication associated with an over-the-counter supplement. *N Engl J Med.* 2001; 345: 66-67.
- DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 1689S-1696S.
- Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006; 92: 39-48.
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008; 117: 503-511.
- Zehnder D, Bland R, Chana RS, Wheeler DC, Howie AJ, Williams MC, Stewart PM, Hewison M. Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) by human endothelial cells is regulated by inflammatory cytokines: a novel autocrine determinant of vascular cell adhesion. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 621-629.
- Pietras SM, Obayan BK, Cai MH, Holick MF. Vitamin D2 treatment for vitamin D deficiency and insufficiency for up to 6 years. *Arch Intern Med.* 2009; 169: 1806-1808.
- Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, Ragi-Eis S, Chandler J. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med.* 2006; 260: 245-254.
- McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med.* 1992; 93: 69-77.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2005; 16: 713-716.
- Rajpathak SN, Xue X, Wassertheil-Smoller S, VanHorn L, Robinson JG, Liu S, Allison M, Martin LW, Ho GYF, Rohan TE. Effect of 5 y of calcium plus vitamin D supplementation on change in circulating lipids: results from the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91: 894-899.
- Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, Laskey D, Sylvia JS, Hollis BW, Weiss ST, Litonjua AA. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179: 765-771.
- Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, DC: National Academy Press; 1997.
- Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 6-18.
- Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69: 842-856.
- Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 1995; 61: 638S-645S.
- Lind L, Hanni A, Lithell H, Hvarfner A, Sorensen OH, Ljunghall S. Vitamin D is related to blood pressure and other cardiovascular risk factors in middle-aged men. *Am J Hypertens.* 1995; 8: 894-901.
- Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, Lim T, Beaglehole R. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study. *Int J Epidemiol.* 1990; 19: 559-563.
- Poole KE, Loveridge N, Barker PJ, Halsall DJ, Rose C, Reeve J, Warburton EA. Reduced vitamin D in acute stroke. *Stroke.* 2006; 37: 243-245.
- Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 1949-1956.
- Melamed ML, Muntner P, Michos ED, Uribarri J, Weber C, Sharma J, Raggi P. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28: 1179-1185.
- Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, Felsenfeld A, Levine B, Mehrotra R, Norris K. 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.* 2007; 167: 1159-1165.
- Riachy R, Vandewalle B, Moerman E, Belaich S, Lukowiak B, Gmyr V, Muharram G, Kerr Conte J, Pattou F. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 protects human pancreatic islets against cytokine-induced apoptosis via down-regulation of the Fas receptor. *Apoptosis.* 2006; 11: 151-159.
- Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, Lichtenstein AH, Lau J, Balk EM. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med.* 2010; 152: 307-314.
- Nemerovski CW, Dorsch MP, Simpson RU, Bone HG, Aaronson KD, Bleske BE. Vitamin D and cardiovascular disease. *Pharmacotherapy.* 2009; 29: 691-708.
- Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cellular Biochem.* 2003; 88: 327-331.
- Sukhija R, Aronow WS, Yalamanchili K, Peterson SJ, Frishman WH, Babu S. Association of ankle-brachial index with severity of angiographic coronary artery disease in patients with peripheral arterial disease and coronary artery disease. *Cardiology.* 2005; 103: 158-160.
- Maksimovic M, Vlainjac H, Radak D, Marinkovic J, Jorga J. Relationship Between Peripheral Arterial Disease and Metabolic Syndrome. *Angiology [Epub ahead of print].* 2009.
- Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes.* 2003; 52: 1210-1214.
- Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83: 754-759.
- Ahmed W, Khan N, Glueck CJ, Pandey S, Wang P, Goldenberg N, Uppal M, Khanal S. Low serum 25 (OH) vitamin D levels (<32 ng/mL) are associated

with reversible myositis-myalgia in statin-treated patients. *Transl Res.* 2009; 153: 11-16.

32. Witham MD. Vitamin D deficiency: More evidence is needed before general supplementation. *BMJ.* 2008; 336: 1451.
33. Oh J, Weng S, Felton SK, Bhandare S, Riek A, Butler B, Proctor BM, Petty M, Chen Z, Schechtman KB, Bernal-Mizrachi L, Bernal-Mizrachi C. 1,25(OH)₂ vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2009; 120: 687-698.
34. Norman PE, Powell JT. Vitamin D, shedding light on the development of disease in peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 39-46.
35. Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, Morii H. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide. *Circulation.* 1998; 98: 1302-1306.
36. Aloia JF, Patel M, Dimaano R, Li-Ng M, Talwar SA, Mikhail M, Pollack S, Yeh JK. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87: 1952-1958.
37. The vitamin D and omega-3 trial (VITAL). <http://www.vitalstudy.org/>. Accessed March 22, 2010.
38. Sugden JA, Davies JI, Witham MD, Morris AD, Struthers AD. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med.* 2008; 25: 320-325.
39. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 1730-1737.