

ARTICULO ESPECIAL

Vitamina D: ¿un nuevo factor de riesgo cardiovascular?

Vitamin D: A new cardiovascular risk factor?

Juan Pedro-Botet

Departament de Medicina, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 10 de julio de 2009; aceptado el 23 de julio de 2009

Disponible en Internet el 8 de abril de 2010

Introducción

Tradicionalmente, la vitamina D se ha vinculado con la salud mineral ósea, y es bien conocido que su deficiencia conduce al raquitismo en la infancia y a la osteomalacia en la edad adulta¹. Sin embargo, en la actualidad se ha reconocido la necesidad de una adecuada concentración de vitamina D para el óptimo funcionamiento de diferentes órganos y tejidos del organismo, como el sistema cardiovascular². Los receptores de la vitamina D están presentes en una gran variedad de estirpes celulares, de entre las que cabe citar a los miocitos, los cardiomiocitos, la célula pancreática beta, la célula endotelial, las neuronas, las células inmunitarias y los osteoblastos¹. En este contexto es obligado mencionar que la deficiencia o la insuficiencia de vitamina D es una situación altamente prevalente en la población, incluidos los niños y los adultos jóvenes¹, por lo que es fácil comprender que esta situación pase por lo general desapercibida y, en consecuencia, no sea tratada.

La presente revisión se va a centrar en la relación existente entre dos importantes problemas de salud: la deficiencia de la vitamina D y la enfermedad cardiovascular, habiéndose sugerido un nexo de unión entre estas dos prevalentes patologías³. Para esto es preciso abordar, en primer lugar, las recientes evidencias que sugieren que la deficiencia de vitamina D juega un papel importante en la génesis del riesgo coronario y de la enfermedad cardiovascular. En este sentido, la deficiencia de vitamina D parece predisponer a la aparición de hipertensión arterial (HTA),

diabetes mellitus, síndrome metabólico, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca congestiva e inflamación vascular crónica^{1,2}. A continuación se expondrán los posibles beneficios de la reposición de los depósitos de vitamina D en la salud cardiovascular y su pronóstico y, en último lugar, se efectuarán unas recomendaciones prácticas para mantener un aporte adecuado de vitamina D en los pacientes con enfermedad cardiovascular al no existir consensos específicos al respecto.

Breve recuerdo del metabolismo de la vitamina D

La vitamina D procede de dos formas, la vitamina D₂, o ergocalciferol, y la vitamina D₃, o colecalciferol (fig. 1). La vitamina D₂, que se halla en las plantas, es el producto de la radiación ultravioleta B (UVB) (290–315 nm) sobre el ergosterol, y puede consumirse como suplemento o con alimentos fortificados¹. La vitamina D₃, resultado de la irradiación UVB sobre el 7-dehidrocolesterol, es sintetizada en la epidermis humana o bien es ingerida al consumir pescado graso, alimentos reforzados o suplementos. La exposición solar mantenida no puede provocar toxicidad por vitamina D dado que la radiación UVB convierte el exceso de vitamina D₃ en un isómero biológicamente inerte¹; sin embargo, el aporte oral de vitamina D en exceso puede causar toxicidad a dosis muy elevadas⁴.

La vitamina D es transformada en el hígado a 25-hidroxivitamina D (25[OH]D), principal metabolito circulante de la vitamina D. La concentración sérica de 25(OH)D refleja tanto el aporte exógeno como la producción

Correo electrónico: 86620@imas.imim.es

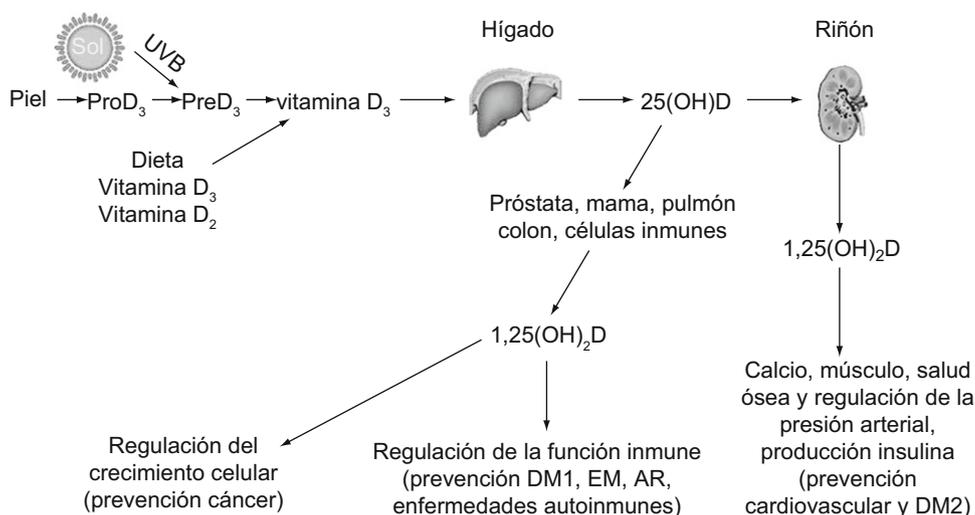


Figura 1 Metabolismo de la vitamina D. 1,25-dihidroxitamina D; AR: artritis reumatoide; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EM: esclerosis múltiple; 25(OH)D: 25-hidroxitamina D; 1,25(OH)₂D: UVB: ultravioleta B.

endógena, por lo que su cuantificación sirve para conocer la situación respecto al estado de la vitamina D¹. En el riñón, la 25(OH)D es transformada por la 1 α -hidroxilasa a su forma activa, la 1,25-dihidroxitamina D (1,25[OH]₂D), que juega un papel fundamental en el mantenimiento de la salud ósea y muscular, regulando el metabolismo cálcico. Aunque la 1,25(OH)₂D es la forma activa de la vitamina D, su concentración sérica no se correlaciona con el estatus global de la vitamina D y, por lo tanto, no es clínicamente útil su determinación¹.

La vitamina D en su forma de 1,25(OH)₂D es una hormona, ya que es producida principalmente en un órgano, el riñón, y a continuación circula por el organismo, donde ejerce una gran variedad de efectos. El receptor de la vitamina D está presente en muchos tejidos, como el endotelio, el músculo liso vascular y el miocardio². Además, tanto las células endoteliales como las células musculares lisas tienen la capacidad de convertir la 25(OH)D en 1,25(OH)₂D⁵. La 1,25(OH)₂D circulante atraviesa la membrana celular y el citoplasma, y alcanza el núcleo donde se une al receptor de la vitamina D. Este complejo, receptor-vitamina D-1,25(OH)₂D, heterodimeriza con el receptor del ácido 9-cis retinoico y actúa como factor de transcripción nuclear con la consiguiente modificación de la función del gen e inducción de la síntesis proteica. Directa o indirectamente, la 1,25(OH)₂D regula unos 200 genes, entre los que se incluyen los involucrados en la producción de renina por el riñón, insulina por el páncreas, secreción de citocinas por los linfocitos, producción de catelicidina por los macrófagos, crecimiento y proliferación de los cardiomiocitos y de las células musculares lisas⁶.

Definición y prevalencia de la deficiencia de vitamina D

Aunque ningún consenso ha establecido todavía el nivel óptimo de la 25(OH)D, la mayor parte de los expertos consideran deficiencia de vitamina D para concentraciones

de 25(OH)D por debajo de 20 ng/ml (50 nmol/l), e insuficiencia de vitamina D entre 21–29 ng/ml. En la [tabla 1](#) se presenta la asociación entre las concentraciones de 25(OH)D y diferentes estados de salud o enfermedad. En casi todos los estudios relacionados en el tema que nos ocupa, se cifra la concentración óptima de 25(OH)D en 30 ng/ml como límite inferior⁷.

Es de destacar que la deficiencia de vitamina D es mucho más prevalente de lo que *a priori* se había reconocido, estando presente en alrededor del 50% de los adultos jóvenes^{8,9} y niños aparentemente sanos¹. La prevalencia de la deficiencia de vitamina D aumenta a medida que nos distanciamos del ecuador debido a un incremento del filtro atmosférico a las radiaciones UVB como consecuencia de la incidencia en ángulos oblicuos de los rayos solares a altas latitudes. Además, los grupos étnicos con hiperpigmentación cutánea requieren proporcionalmente una mayor exposición solar para sintetizar cantidades equivalentes de vitamina D en comparación con los individuos de piel blanca¹⁰. La producción cutánea de vitamina D es menor en parte debido a la existencia de estrategias protectoras dirigidas a minimizar la exposición solar. En este sentido, un factor de protección solar de «15» bloquea aproximadamente el 99% de la producción cutánea de vitamina D¹¹. También, la obesidad se asocia a la deficiencia de vitamina D probablemente por una disminución de su biodisponibilidad¹². Así, después de una exposición equivalente de radiación UVB o la administración de un bolo de vitamina D₂, los sujetos obesos presentan menores concentraciones séricas de vitamina D₃ y D₂ comparados con sujetos no obesos por un secuestro de la 25(OH)D en la grasa de los individuos con exceso de tejido adiposo¹³. Con la edad también disminuye la capacidad de síntesis cutánea de vitamina D inducida por los rayos UVB; así, un adulto de 70 años produce un 75% menos de vitamina D que una persona de 20 años¹⁴. Determinados fármacos, como la fenitoína, el fenobarbital y los corticosteroides, pueden acelerar el metabolismo del 1,25(OH)₂D. En la [tabla 2](#) se detallan los factores de riesgo para el desarrollo de la deficiencia de vitamina D.

Tabla 1 Clasificación de las concentraciones séricas de la vitamina D

25-hidroxivitamina D sérica		Situación
ng/ml ^a	nmol/l ^a	
≤ 10	≤ 25	Asociada con deficiencia de vitamina D y raquitismo en la infancia
< 10–15	< 25–37,5	Considerada inadecuada para la salud ósea y global en individuos sanos
≥ 30	≥ 75	Propuesta por algunos expertos como óptima para la salud global y la prevención
> 200	> 500	Considerada como tóxica, comporta hipercalcemia e hiperfosfatemia, aunque los datos son limitados. En modelos animales, concentraciones ≤ 400 ng/ml (≤ 1.000 nmol/l), no son tóxicas

^a1 ng/ml=2,5 nmol/l.

Tabla 2 Factores de riesgo para la deficiencia de la vitamina D

- Edad
- Hiperpigmentación cutánea
- Internamiento en instituciones
- Latitud elevada
- Temporada invernal
- Estrategias de protección solar
- Polución atmosférica
- Tabaquismo
- Obesidad
- Malabsorción
- Nefropatía
- Hepatopatía
- Fármacos: antiepilépticos, glucocorticoides, antirrechazo y antirretrovirales

Deficiencia de vitamina D y enfermedad cardiovascular

Diferentes estudios epidemiológicos han detallado que las tasas de enfermedad cardíaca coronaria, diabetes e HTA, al igual que las de la deficiencia de vitamina D, aumentan de forma proporcional a medida que nos alejamos del ecuador¹⁵. Se han hallado concentraciones bajas de 25(OH)D en pacientes con infarto de miocardio¹⁶, ictus¹⁷, insuficiencia cardíaca², diabetes con enfermedad cardiovascular¹⁸ y enfermedad vascular periférica¹⁹. Recientemente, se ha analizado la relación entre los factores de riesgo cardiovascular y la concentración sérica de 25(OH)D en los 15.088 sujetos de la cohorte americana del Third National Health and Nutrition Examination Survey. En este estudio transversal, los niveles de 25(OH)D mostraron una relación inversa con la hipertensión, la diabetes, la hipertrigliceridemia y la obesidad²⁰. Otros estudios observacionales han corroborado la relación existente entre la hipertensión y la diabetes con la deficiencia de vitamina D^{21,22}. Además, la deficiencia de vitamina D predispone a la resistencia a la insulina, a la disfunción de la célula pancreática beta²³ y al síndrome metabólico^{23,24}. Pittas et al²⁵ describieron que el aporte diario de 800 UI de vitamina D comporta una reducción del

riesgo de diabetes tipo 2 del 33% comparado con un aporte inferior a las 400 UI de vitamina D. Asimismo, un estudio realizado con 10.366 niños finlandeses que habían recibido 2.000 UI de vitamina D al día durante el primer año de vida mostraron una reducción del 78% del riesgo de diabetes tipo 1 durante los 31 años de seguimiento²⁶. Estos hallazgos han sido confirmados por un reciente metaanálisis de 5 estudios observacionales²⁷.

Se ha señalado una correlación entre la deficiencia de vitamina D y la aparición de episodios cardiovasculares graves en los 1.739 participantes del Framingham Offspring Study en prevención primaria²⁸. En este estudio prospectivo se determinaron las concentraciones de 25(OH)D en el momento de su inclusión con un seguimiento medio de 5,4 años. La tasa del objetivo cardiovascular, compuesto por infarto de miocardio mortal y no mortal, isquemia, ictus o insuficiencia cardíaca, fue un 53–80% mayor en los sujetos con hipoavitaminosis D. Además, el incremento del riesgo cardiovascular estuvo magnificado en los hipertensos de dicha cohorte. De forma coetánea, un estudio con varones profesionales de la salud demostró un riesgo doble de infarto de miocardio en los sujetos con deficiencia de vitamina D comparado con aquéllos en el rango deseable²⁹. De forma similar, en un reciente estudio prospectivo se determinaron los niveles de vitamina D en 3.258 adultos alemanes sometidos a un cateterismo cardíaco electivo. Durante un seguimiento medio de 7,7 años, los individuos situados en el cuartil inferior para la concentración sérica basal de 25(OH)D tenían un riesgo ajustado de muerte dos veces superior, principalmente muerte coronaria, con respecto a aquellos situados en el cuartil superior³⁰.

La deficiencia de vitamina D predispone a la regulación al alza del sistema renina-angiotensina-aldosterona, así como a la hipertrofia del ventrículo izquierdo y de las células vasculares musculares lisas³¹. En el animal de experimentación deficiente en vitamina D se ha documentado un aumento de la incidencia de hipertensión, hipertrofia ventricular izquierda y aterosclerosis³². Los estudios realizados en humanos indican que la 1,25(OH)₂D inhibe la síntesis de renina, resultando en una disminución de la presión arterial³³. Krause et al³⁴ mostraron que el aumento a la exposición de la radiación UVB en un solárium tres veces por semana durante tres meses se acompaña de un incremento del 180% en los niveles de 25(OH)D con un descenso de 6 mmHg de la presión arterial sistólica y diastólica. En un reducido estudio randomizado, controlado

con placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y niveles basales bajos de 25(OH)D, se constató que la administración de una dosis única de 100.000 UI de vitamina D₂ redujo la presión arterial unos 14 mmHg de promedio y mejoró de forma significativa la función endotelial³⁵. En el registro del Third National Health and Nutrition Examination Survey, la presión sistólica media fue unos 3 mmHg más baja en los individuos del quintil superior de 25(OH)D comparado con los del quintil inferior²¹.

La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema inmune junto con la deficiencia de vitamina D puede provocar efectos deletéreos en pacientes con insuficiencia cardíaca. La relación entre la deficiencia de vitamina D y la frecuencia y la severidad de la insuficiencia cardíaca ha sido analizada en varios estudios³⁶⁻⁴², demostrando que los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen bajas concentraciones de vitamina D. En el único estudio clínico randomizado que evalúa el efecto de la suplementación con vitamina D (colecalfiferol [2.000 UI/día]) comparado con placebo en 123 pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca de grado II o superior y creatinina inferior a 2 mg/dl, se demostró que los suplementos de vitamina D pueden modificar positivamente el perfil de citocinas de los pacientes con insuficiencia cardíaca⁴³. Sin embargo, después de 15 meses de seguimiento no hubo cambios en las curvas de supervivencia, en los marcadores de gravedad de la insuficiencia cardíaca, como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, o en las concentraciones de proteína C reactiva o pro-NT-BNP comparados con el grupo placebo. El tamaño muestral de la población estudiada, el tiempo de seguimiento clínico o la dosis utilizada de vitamina D podrían estar en parte relacionados con la falta de beneficios clínicos obtenidos en este estudio, por lo que deberían tenerse en cuenta en futuras aproximaciones.

Hiperparatiroidismo y riesgo cardiovascular

La deficiencia crónica de vitamina D causa hiperparatiroidismo secundario y éste puede mediar muchos de los efectos deletéreos cardiovasculares de los niveles inadecuados de vitamina D. El valor umbral para el aumento de la hormona paratiroidea (PTH) es una concentración de 25(OH)D inferior a 30 ng/ml. Mayores descensos en la concentración de 25(OH)D comportarán de forma proporcional mayores niveles de PTH con el objeto de mantener la calcemia del organismo. La deficiencia de vitamina D reduce la absorción intestinal de calcio en más del 50%¹. El descenso en la concentración de calcio sérico comporta la secreción de la PTH para corregir rápidamente la calcemia a partir de la movilización del calcio del hueso, incrementando la reabsorción tubular renal de calcio y aumentando la producción renal de 1,25(OH)₂D.

El impacto del hiperparatiroidismo en la enfermedad cardiovascular quedó patente en el estudio de Vestergaard et al⁴⁴, que reportaron un descenso próximo al 40% del riesgo relativo de infarto de miocardio, ictus y muerte en los pacientes con hiperparatiroidismo primario a los que se había realizado una paratiroidectomía quirúrgica comparados con los que habían seguido una estrategia conservadora. Estos resultados fueron confirmados en un estudio en pacientes con insuficiencia renal e hiperparatiroidismo

secundario (causado por una menor conversión de 25[OH]D a 1,25[OH]₂D). En este estudio, los pacientes con PTH mayor o igual a 250 pg/ml mostraron un riesgo coronario dos veces superior al de los pacientes con PTH menor de 250 pg/ml⁴⁵. En un reciente estudio observacional se ha demostrado que los individuos ancianos con niveles elevados de PTH presentan una mortalidad dos veces mayor que aquéllos con niveles normales de PTH⁴⁶.

El aumento de la PTH se asocia a un incremento de la presión arterial⁴⁷ y de la contractilidad miocárdica, lo que puede conducir a la hipertrofia, la apoptosis y la fibrosis del ventrículo izquierdo y de la célula vascular muscular lisa⁶. La deficiencia de vitamina D y/o la PTH elevada también predispone a la calcificación de las válvulas cardíacas, el anillo mitral y el miocardio, sobre todo en los pacientes con insuficiencia renal crónica moderada a severa⁴⁸.

La enfermedad renal crónica se asocia a un marcado incremento del riesgo cardiovascular⁴⁹, mediado al menos en parte por los inadecuados niveles de vitamina D. La deficiencia de vitamina D se asocia a un aumento de la tasa de mortalidad en la enfermedad renal crónica⁵⁰ y la reposición de la vitamina D en estos pacientes mejora los objetivos clínicos (fig. 2). Los estudios observacionales en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperparatiroidismo han constatado que la administración oral de 1,25(OH)₂D₃ o calcitriol se asocia a un significativo incremento de la supervivencia⁵¹. En un estudio controlado con placebo en 30 pacientes con insuficiencia renal en prediálisis, el tratamiento con 1,25(OH)₂D₃ mejoró la función diastólica del ventrículo izquierdo⁵². Los análogos de la vitamina D utilizados en los pacientes que reciben diálisis han mostrado un claro incremento de la supervivencia⁵³.

Los niveles disminuidos de 25(OH)D y aumentados de PTH conllevan un aumento de la inflamación y del riesgo de episodios cardiovasculares⁴⁷. En este sentido, la deficiencia de vitamina D se acompaña de una mayor inflamación sistémica, documentada por un incremento de la proteína C reactiva y de la interleucina 10². Además, la administración de 1,25(OH)₂D a sujetos con deficiencia de vitamina D se acompaña de una regulación a la baja de los marcadores de inflamación y confiere un efecto antiproliferativo⁴³. La síntesis extrarrenal de 1,25(OH)₂D se produce por la estimulación de citocinas y es localmente importante en la regulación paracrina del crecimiento, diferenciación y función celular⁵⁴. Este hecho se puede explicar porque la deficiencia de vitamina D se ha asociado a la diabetes tipo 1, al cáncer y a la esclerosis múltiple⁵⁵.

Un reciente metaanálisis que incluía a 57.000 individuos de 18 ensayos clínicos randomizados concluyó que un aporte mayor de 500 UI de vitamina D al día mejoraba la mortalidad global, en parte debido a la disminución de la mortalidad cardiovascular⁵⁶. Por otro lado, los datos de eficacia y seguridad cardiovascular para la vitamina D son superiores con respecto a los suplementos de calcio. De hecho, los suplementos de calcio han sido implicados en un incremento del riesgo de episodios cardiovasculares, especialmente en los pacientes con enfermedad renal crónica^{57,58}. Los suplementos de calcio aumentan de forma rápida los niveles séricos de calcio, hecho que puede acelerar la calcificación arterial⁵⁹. Por el contrario, las concentraciones de vitamina D muestran una relación inversa con el calcio coronario⁶⁰.

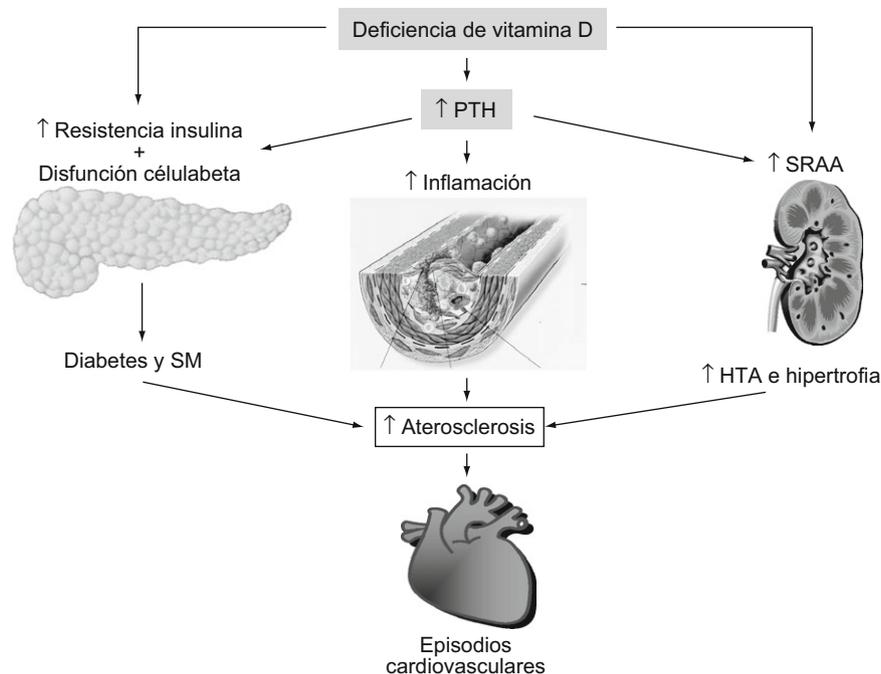


Figura 2 Deficiencia de vitamina D: posibles mecanismos del aumento del riesgo cardiovascular.

HTA: hipertensión arterial; PTH: hormona paratiroidea; SM: síndrome metabólico; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Suplemento de vitamina D

Habitualmente, el 95% de los requerimientos de vitamina D proceden de la síntesis en la epidermis mediante la exposición solar y el resto procede de la dieta⁶¹. La recomendación americana de aporte diario oral de vitamina D es de 200 UI para los individuos menores de 50 años, de 400 UI para los comprendidos entre 50–70 años y de 600 UI para los mayores de 70 años. Se ha cifrado que un adulto ingiere por término medio unas 230 UI de vitamina D al día⁶². Sin embargo, se ha estimado que son necesarias 1.000–2.000 UI para satisfacer las necesidades del organismo para muchos individuos⁷. Numerosos expertos sugieren incrementar las recomendaciones de vitamina D por lo menos a 800–2.000 UI al día, dosis difíciles de alcanzar sin suplementos, especialmente en altas latitudes y áreas de extremo clima invernal. En una revisión reciente se concluye que el límite superior de seguridad para el consumo de vitamina D es de 10.000 UI al día⁶³, ya que dosis superiores incrementan el riesgo de formación de litiasis renal, principalmente en pacientes con hipercalciuria absorbiva y pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis⁶⁴.

Las fuentes más potentes de vitamina D son la luz solar o la prescripción de suplementos orales de 50.000 UI de vitamina D₂ o D₃ cada dos semanas¹. De entre los alimentos, el pescado graso es el que tiene un mayor contenido de vitamina D₃^{1,65}, mientras que la leche o el zumo de naranja suplementado contienen alrededor de 100 UI de vitamina D. Como norma general, por cada 100 UI de vitamina D ingeridas diariamente aumenta la concentración de 25(OH)D en 1 ng/ml^{66,67}.

Ante la ausencia de evidencias clínicas basadas en estudios prospectivos, controlados y randomizados que

analicen la efectividad de los suplementos de vitamina D en la prevención y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular, el papel de la vitamina D y sus metabolitos en el manejo de la enfermedad cardíaca coronaria permanece incierto. El cribado y la suplementación no deben llevarse a cabo de forma generalizada, pero pueden ser de utilidad en determinadas poblaciones. Así, por ejemplo, en los pacientes con varios factores de riesgo para la deficiencia de vitamina D (tabla 2) y que presentan HTA de difícil control, o insuficiencia cardíaca o que permanecen sintomáticos a pesar de recibir la estrategia terapéutica más adecuada deberá evaluarse de forma razonable su situación con respecto a la vitamina D, y aquéllos con una concentración sérica de 25(OH)D inferior a 20 ng/ml deberán ser considerados para suplementación.

Los beneficios sobre la salud mineral ósea, junto con un aceptable perfil de seguridad, fácil accesibilidad y bajos costes, hacen que los suplementos de vitamina D sean una opción razonable para pacientes seleccionados, especialmente en aquéllos en los que el tratamiento farmacológico tradicional es insuficiente. En los pacientes en situación de riesgo para la osteoporosis, la elección de iniciar el tratamiento con vitamina D (y calcio) para la prevención de la enfermedad cardiovascular es mucho más fácil.

Cando esté indicado, el tratamiento debería iniciarse con 50.000 UI de vitamina D₂ o D₃ semanales durante un período de 8–12 semanas. Una vez completada la fase de reposición inicial, la terapia de mantenimiento debe proseguir con una de las 3 pautas siguientes: 50.000 UI de vitamina D₂ o D₃ cada dos semanas; 1.000–2.000 UI de vitamina D₃ diaria, y exposición a la luz solar de 5–10 min entre las 10–15 h para la población de raza blanca.

Conclusiones

La deficiencia de vitamina D es muy prevalente y está presente en el 50% de los adultos jóvenes y los niños. Las evidencias experimentales sugieren que su deficiencia ejerce efectos adversos en el sistema cardiovascular, y los estudios observacionales y epidemiológicos demuestran la existencia de una clara relación entre la deficiencia de la vitamina D y la enfermedad cardiovascular. No sería justo dejar de mencionar aquí que, dada la naturaleza de la mayor parte de los estudios realizados, los hallazgos descritos representan sólo asociaciones y no implican causalidad. Además, existe la posibilidad de que los pacientes con enfermedad cardiovascular estén más debilitados, presenten una menor exposición a la luz solar y, en consecuencia, tengan concentraciones inferiores de vitamina D. Un limitado número de estudios sugiere que el incremento de los niveles de 25(OH)D puede acompañarse de beneficios clínicos en los pacientes con insuficiencia cardíaca e HTA. La suplementación con vitamina D a las dosis utilizadas es segura y bien tolerada. En la actualidad, la determinación de la vitamina D y su suplementación no deben efectuarse de forma generalizada en la práctica clínica, pero pueden ser de utilidad en los pacientes en los que la intervención terapéutica es insuficiente. Por todo ello, futuros estudios prospectivos deberán determinar si la corrección de esta situación puede contribuir a prevenir la enfermedad cardiovascular.

Bibliografía

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266–81.
- Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92:39–48.
- Shaffer JR, Kammerer CM, Rainwater DL, O'Leary DH, Bruder JM, Bauer RL, et al. Decreased bone mineral density is correlated with increased subclinical atherosclerosis in older, but not younger, Mexican American women and men: The San Antonio Family Osteoporosis Study. *Calcif Tissue Int*. 2007;81:430–41.
- Koutkia P, Chen TC, Holick MF. Vitamin D intoxication associated with an over-the-counter supplement. *N Engl J Med*. 2001;345:66–7.
- Zehnder D, Bland R, Chana RS, Wheeler DC, Howie AJ, Williams MC, et al. 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;13:621–9.
- 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;52:1949–56.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:18–28.
- Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone*. 2002;30:771–7.
- Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med*. 2002;112:659–62.
- Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet*. 1982;1:74–6.
- Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64:1165–8.
- Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:690–3.
- Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Harris SS, Booth SL, Peterson J, et al. Vitamin D(3) in fat tissue. *Endocrine*. 2008;33:90–4.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1678S–88S.
- Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension*. 1997;30:150–6.
- 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;19:559–63.
- Poole KE, Loveridge N, Barker PJ, Halsall DJ, Rose C, Reeve J, et al. Reduced vitamin D in acute stroke. *Stroke*. 2006;37:243–5.
- Cigolini M, Iagulli MP, Miconi V, Galiotto M, Lombardi S, Targher G. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2006;29:722–4.
- Melamed ML, Muntner P, Michos ED, Uribarri J, Weber C, Sharma J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: Results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:1179–85.
- Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, et al. 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;167:1159–65.
- Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens*. 2007;20:713–9.
- Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2004;27:2813–8.
- Riachy R, Vandewalle B, Moerman E, Belaich S, Lukowiak B, Gmyr V, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 protects human pancreatic islets against cytokine-induced apoptosis via down-regulation of the Fas receptor. *Apoptosis*. 2006;11:151–9.
- Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:820–5.
- Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2006;29:650–6.
- Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358:1500–3.
- Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2008;93:512–7.
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117:503–11.
- Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: A prospective study. *Arch Intern Med*. 2008;168:1174–80.
- Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin

- d and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med.* 2008;168:1340–9.
31. Nemerovski CW, Dorsch MP, Simpson RU, Bone HG, Aaronson KD, Bleske BE. Vitamin D and cardiovascular disease. *Pharmacotherapy.* 2009;29:691–708.
 32. Simpson RU, Hershey SH, Nibelink KA. Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103:521–4.
 33. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem.* 2003;88:327–31.
 34. Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet.* 1998;352:709–10.
 35. 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. *Diabetes Med.* 2008;25:320–5.
 36. Boxer RS, Dauser DA, Walsh SJ, Hager WD, Kenny AM. The association between vitamin D and inflammation with the 6-minute walk and frailty in patients with heart failure. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:454–61.
 37. Arroyo M, Laguardia SP, Bhattacharya SK, Nelson MD, Johnson PL, Carbone LD, et al. Micronutrients in African-Americans with decompensated and compensated heart failure. *Transl Res.* 2006;148:301–8.
 38. Laguardia SP, Dockery BK, Bhattacharya SK, Nelson MD, Carbone LD, Weber KT. Secondary hyperparathyroidism and hypovitaminosis D in African-Americans with decompensated heart failure. *Am J Med Sci.* 2006;332:112–8.
 39. Shane E, Mancini D, Aaronson K, Silverberg SJ, Seibel MJ, Adesso V, et al. Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure. *Am J Med.* 1997;103:197–207.
 40. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Körfer R, Stehle P. Low vitamin D status: A contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:105–12.
 41. Zittermann A, Schleithoff SS, Götting C, Dronow O, Fuchs U, Kuhn J, et al. Poor outcome in end-stage heart failure patients with low circulating calcitriol levels. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:321–7.
 42. Pilz S, März W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP, et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3927–35.
 43. 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;83:754–9.
 44. Vestergaard P, Mosekilde L. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ.* 2003;327:530–4.
 45. Soubassi LP, Chiras TC, Papadakis ED, Poulos GD, Chaniotis DI, Tsapakidis IP, et al. Incidence and risk factors of coronary heart disease in elderly patients on chronic hemodialysis. *Int Urol Nephrol.* 2006;38:795–800.
 46. Bjorkman MP, Sorva AJ, Tilvis RS. Elevated serum parathyroid hormone predicts impaired survival prognosis in a general aged population. *Eur J Endocrinol.* 2008;158:749–53.
 47. Ogard CG, Engelmann MD, Kistorp C, Nielsen SL, Vestergaard H. Increased plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and markers of inflammation related to atherosclerosis in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63:493–8.
 48. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease—a review. *Eur Heart J.* 2004;25:1776–87.
 49. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2003;108:2154–69.
 50. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007;72:1004–13.
 51. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med.* 2008;168:397–403.
 52. Singh NP, Sahni V, Garg D, Nair M. Effect of pharmacological suppression of secondary hyperparathyroidism on cardiovascular hemodynamics in predialysis CKD patients: A preliminary observation. *Hemodial Int.* 2007;11:417–23.
 53. Lee GH, Benner D, Regidor DL, Kalantar-Zadeh K. Impact of kidney bone disease and its management on survival of patients on dialysis. *J Ren Nutr.* 2007;17:38–44.
 54. Mitsuhashi T, Morris Jr RC, Ives HE. 1,25-dihydroxyvitamin D3 modulates growth of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest.* 1991;87:1889–95.
 55. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92:4–8.
 56. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007;167:1730–7.
 57. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: Randomised controlled trial. *BMJ.* 2008;336:262–6.
 58. Jones G, Winzenberg T. Cardiovascular risks of calcium supplements in women. *BMJ.* 2008;336:226–7.
 59. Asmus HG, Braun J, Krause R, Brunkhorst R, Holzer H, Schulz W, et al. Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:161–5.
 60. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, Hoeg JM, Doherty T, Detrano R, et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation.* 1997;96:1755–60.
 61. Dietary supplement fact sheet: Vitamin D. Office of Dietary Supplements, NIH Clinical Center, National Institutes of Health (2008)[consultado 30/6/2009]. Disponible en: <http://dietary-supplements.info.nih.gov/factsheets/vitaminD.asp>.
 62. Moore C, Murphy MM, Keast DR, Holick MF. Vitamin D intake in the United States. *J Am Diet Assoc.* 2004;104:980–3.
 63. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:6–18.
 64. Daudon M, Jungers P. Drug-induced renal calculi: Epidemiology, prevention and management. *Drugs.* 2004;64:245–75.
 65. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys.* 2007;460:213–7.
 66. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:842–56.
 67. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:204–10.