



TESIS DOCTORAL

**EFECTO DEL TRATAMIENTO CON VITAMINA D SOBRE
EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES
REVASCULARIZADOS TRAS SÍNDROME
CORONARIO AGUDO**

Cristina Navarro Valverde

2015

Directores de Tesis

Dr. Ramón Pérez Cano

Dr. Luis Francisco Pastor Torres

Tutor de Tesis

Dr. Francisco Murillo Cabezas

AGRADECIMIENTOS

A mis directores y tutor de Tesis. A Francisco por su ofrecimiento, a Luis por su impulso ya desde R1, y a Ramón por su disponibilidad, paciencia y confianza.

A todo el personal de la UGC de Cardiología del Hospital de Valme, por su colaboración de forma directa o indirecta en este proyecto.

Gracias de forma especial a los pacientes, no solo por estar tan abiertos a contribuir con la investigación, sino por tener siempre un gesto de agradecimiento.

A mi familia, mis padres y mi hermana, por confiar siempre plenamente en mí, por enseñarme desde pequeña que hay que luchar, que el esfuerzo acaba teniendo su recompensa.

A mi segunda familia, especialmente a Manolo, por su entusiasmo, por su dedicación, por sus ideas, y sobre todo por tener fe en este proyecto.

Gracias por último a mi marido, por estar siempre, en lo bueno, en lo malo y en lo regular, por apoyarme cuando todo se tambalea, pero sobre todo por sentir este proyecto como propio, vivirlo en primera persona y creer en mí por encima de todo.

ÍNDICE

I. REVISIÓN CRÍTICA	9
1. ENFERMEDAD ATEROSCLERÓTICA Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	
1.1 Epidemiología de la enfermedad coronaria	10
1.2 Fisiopatología de la cardiopatía isquémica.....	13
1.3 Patogenia de la aterosclerosis coronaria	14
1.3.1 Formación de la placa de ateroma	15
1.3.2 Inflamación en aterosclerosis.....	18
1.4 Síndrome coronario agudo. SCASEST	
1.4.1 Fisiopatología.....	20
1.4.2 Definición y clasificación.....	22
1.4.3 Tratamiento médico y revascularización coronaria	
1.4.3.1 Tratamiento médico.....	25
1.4.3.2 Revascularización coronaria	26
2. VITAMINA D Y METABOLISMO	
2.1. Síntesis de vitamina D.....	29
2.2. Acciones de la vitamina D.....	34
2.2.1. Funciones clásicas	35
2.2.2. Funciones no clásicas.....	39
3. VITAMINA D Y SISTEMA CARDIOVASCULAR	
3.1. Mecanismos de acción de la Vitamina D en el sistema CV	
3.1.1. Regulador negativo del SRAA.....	43
3.1.2. Hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D	46
3.1.3. Mejora de la sensibilidad a la insulina y acción sobre células β	49
3.1.4. Efecto directo sobre células miocárdicas y vasculares.....	51
3.2. Vitamina D y riesgo cardiovascular.	
3.2.1. Vitamina D y FRCV. Hipertensión arterial.....	55
3.2.2. Asociación entres niveles séricos de 25(OH)D y	
riesgo cardiovascular	56
3.2.3. Evidencia sobre la deficiencia de Vitamina D y eventos	
cardiovasculares adversos.....	58
3.2.3.1. Estudios en pacientes sanos.....	58

3.2.3.2. Estudios en pacientes con enfermedad cardiovascular previa.....	60
3.2.3.3. Estudios de intervención realizados con suplementos de vitamina D	62
3.2.4. Vitamina D y enfermedad coronaria aterosclerótica	65
4. EPIDEMIOLOGÍA DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN ESPAÑA.....	69
5. MEDICIÓN, NIVELES ADECUADOS Y SUPLEMENTOS	
5.1. Medición de niveles de Vitamina D.....	75
5.2. Niveles adecuados de Vitamina D	77
5.3. Suplementos de Vitamina D. Seguridad y Toxicidad.....	79
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	88
III. MATERIAL Y MÉTODOS	89
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	90
2. POBLACIÓN A ESTUDIO Y MUESTRA	90
3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	91
4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	91
5. RECOGIDA DE DATOS.....	92
5.1. Datos identificativos y de anamnesis	92
5.2. Determinaciones analíticas	94
5.2.1. Determinación de 25(OH)D	95
5.2.2. Otras determinaciones analíticas	96
5.3. Pruebas funcionales cardiológicas	97
5.4. Coronariografía.....	98
5.5. Seguimiento	99
6. INFORMACIÓN AL PACIENTE Y ASPECTOS ÉTICOS	100
7. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA	
7.1. Tamaño muestral.....	101
7.2. Aleatorización	101
7.3. Análisis estadístico	104

IV. RESULTADOS	105
1. Características de la población a estudio.....	106
2. Características según grupo de estudio.....	116
3. Análisis de los resultados	120
3.1. Eventos cardiovasculares.	
3.1.1. Eventos MACE.....	121
3.1.2. Mortalidad por todas las causas y eventos no MACE	128
3.2. Relación de la 25(OH)D con otros biomarcadores	
3.2.1. Relación de la 25(OH)D con otros biomarcadores cardiovasculares	129
3.2.2. Influencia del tratamiento con 25(OH)D ₃ sobre otros biomarcadores cardiovasculares.....	134
3.3. Factores predictores de eventos.....	137
3.4. 25(OH)D y extensión de la enfermedad coronaria.....	139
3.5. Tratamiento con 25(OH)D y función ventricular.....	140
3.6. Eficacia y perfil de seguridad de la dosis de 25(OH)D ₃ administrada.....	141
V. DISCUSIÓN	144
VI. CONCLUSIONES	162
VII. BIBLIOGRAFÍA	165
VIII. ANEXOS	196
Anexo 1	197
Anexo 2	198
Anexo 3	203
Anexo 4	204
IX. ABREVIATURAS	205

I. REVISIÓN CRÍTICA

1. ENFERMEDAD ATEROSCLERÓTICA Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CORONARIA

Aunque la tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica ha descendido en las últimas cuatro décadas en los países desarrollados, sigue siendo la causa de aproximadamente un tercio de todas las muertes de sujetos mayores de 35 años (1). En nuestro entorno se estima que cada año la enfermedad cardiovascular causa un total de 4 millones de fallecimientos en Europa y 1,9 millones en la Unión Europea, la mayor parte por enfermedad coronaria, lo que supone un 47% de todas las muertes en Europa y el 40% de la Unión Europea. Ello conlleva un coste total estimado de la enfermedad cardiovascular en Europa de 196.000 millones de euros anuales, aproximadamente el 54% de la inversión total en salud. Es necesario tener en cuenta también que la enfermedad coronaria no solo afecta a los países desarrollados, sino que cada vez son más los datos que apuntan a que el impacto de dicha enfermedad es cada vez mayor en países en vías de desarrollo.

La estimación de la prevalencia real de la enfermedad coronaria en la población es compleja y a menudo dicha estimación se realiza a partir de encuestas poblacionales. La prevalencia de la cardiopatía isquémica se incrementa con la edad tanto en varones como en mujeres. Algunos estudios hablan de una tendencia en hombres a la

disminución de la prevalencia, y en mujeres al aumento (2). A pesar de ello, datos muy recientes siguen mostrando que tanto la enfermedad coronaria en general como el infarto de miocardio en particular siguen siendo más prevalentes en el sexo masculino en todos los grupos de edad (3)

La incidencia se obtiene a partir de métodos más objetivos (estudios de cohortes, estadísticas oficiales, registros específicos, registros de altas etc.) y uno de los estudios que más ha aportado a este respecto es la cohorte de Framingham. Se sabe que la incidencia de eventos coronarios aumenta en progresión rápida con la edad y que las mujeres tienen tasas correspondientes a 10 años menos que las de los hombres (es decir, retraso medio de 10 años en las tasas de incidencia). Para el caso de infarto de miocardio y muerte súbita, el retardo de las tasas de incidencia en las mujeres es alrededor de 20 años, aunque el margen disminuye a edades avanzadas (1).

A partir de los 65 años la cardiopatía isquémica es la manifestación de enfermedad aterosclerótica más incidente. Respecto a la franja de edad de 35-64 años, la incidencia se duplica en hombres y se triplica en mujeres, además, tras la menopausia la incidencia y la gravedad de la enfermedad coronaria aumentan rápidamente y alcanzan tasas tres veces mayores que en mujeres premenopáusicas de la misma edad (4). Por otro lado, antes de los 65 años de edad la tasa anual de incidencia de eventos coronarios en varones supera la tasa de todos los otros eventos ateroscleróticos combinados, mientras que en las mujeres la tasa de eventos coronarios iguala la tasa de todos los otros eventos ateroscleróticos combinados.

En relación con la evolución durante la última década de la tasa de altas por cardiopatía isquémica, los datos brutos del Instituto Nacional de Estadística muestran una

tendencia hacia una discreta disminución de la incidencia desde la mitad de la presente década (5), de forma similar a lo que ocurre en muchos países europeos.

Refiriéndonos al Síndrome Coronario Agudo (SCA) en particular, se ha documentado un aumento relativo en la incidencia de SCA sin elevación de ST (SCASEST) en comparación con el SCA con elevación de ST (SCACEST). En el Registro Nacional de Infarto de Miocardio estadounidense, se demostró un aumento de la proporción de SCASEST desde el 19% en 1994 al 59% en 2006. Este cambio en la proporción relativa se ha atribuido a un descenso en la incidencia absoluta de SCACEST junto con un aumento o estabilización de la tasa de SCASEST según se emplee la troponina o la CK-MB como criterio diagnóstico (3,6). En todo caso, hay ciertas diferencias entre registros. Mientras que en el registro GRACE (The Global Registry of Acute Coronary Events) el 38% de los pacientes tenían SCACEST, en el segundo EuroHeart Survey, la tasa alcanzó el 47% (7).

En España, un reciente análisis metódico, a partir de registros previos publicados y estadísticas poblacionales oficiales, estima un importante aumento esperable en la incidencia de SCA durante los próximos 35-40 años, paralelo al envejecimiento poblacional. Así, desde 2013 a 2049 se espera que los casos de SCA se incrementen entre un 69 y un 116% en el grupo de edad más avanzada, aunque también se espera mayor incidencia en grupos de menos edad (5).

La tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular en general y por cardiopatía isquémica en particular, tanto en hombres y mujeres como en blancos y negros, ha caído en los países desarrollados entre un 24 y un 50% desde 1975, aunque el descenso ha sido menor a partir de 1990 (1,8). En la Unión Europea se ha estimado una reducción de la mortalidad por cardiopatía isquémica desde los años setenta de 32% en varones (de 146 a 100/100.000) y un 30% en mujeres (de 64 a 45/100.000) (1). Esta reducción se cree que se debe en un 50% a las mejoras en el tratamiento, tanto en medidas de prevención secundaria tras un evento coronario como en el manejo en la fase aguda de los SCA, el tratamiento para la insuficiencia cardíaca y la revascularización para la cardiopatía isquémica crónica. El otro 50% se ha atribuido a las acciones de prevención primaria y el control de los factores de riesgo cardiovascular en la población general, como son el tabaquismo, la hipercolesterolemia, la presión arterial elevada y el sedentarismo (9).

1.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Se entiende por isquemia miocárdica la falta de oxígeno por perfusión insuficiente, secundaria a desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno.

La causa más frecuente de isquemia miocárdica es la aterosclerosis de las arterias coronarias epicárdicas. Al reducir la luz de las coronarias, la aterosclerosis limita la adecuada perfusión del miocardio cuando aumenta la demanda, como sucede por ejemplo en el ejercicio o la excitación. Cuando la obstrucción de la luz es más intensa, el flujo coronario puede verse comprometido incluso en reposo.

Pese a que la aterosclerosis es la causa más frecuente de isquemia miocárdica, el flujo coronario puede verse limitado por otras causas que incluso pueden llegar a ocasionar un cuadro clínico de SCA, son por ejemplo el espasmo coronario, embolia coronaria, anomalías congénitas, disección espontánea, aneurismas, fenómeno de compresión sistólica coronaria, etc. (10).

También puede producirse isquemia miocárdica cuando aumenta en exceso la demanda de oxígeno, como ocurre en la hipertrofia ventricular izquierda severa por hipertensión, miocardiopatía hipertrófica o estenosis aórtica.

Cuando la capacidad acarreadora de oxígeno de la sangre disminuye, como en casos de anemia o en presencia de carboxihemoglobina, puede disminuir de forma importante el umbral de isquemia, facilitando la aparición de la misma.

1.3. PATOGENIA DE LA ATEROSCLEROSIS CORONARIA

La aterosclerosis ha pasado de ser considerada una enfermedad de depósito y degenerativa a ser entendida como una enfermedad inflamatoria crónica que da lugar a un episodio clínico agudo como resultado de la complicación de una placa de ateroma (11).

La arteriosclerosis es un proceso generalizado relacionado con la edad que se presenta como un aumento difuso del grosor de las capas íntima y media de las arterias, con una pérdida de elasticidad de las mismas. Cuando este proceso tiene lugar como consecuencia de la formación de una placa de ateroma recibe el nombre de aterosclerosis.

1.3.1. FORMACIÓN DE LA PLACA DE ATEROMA

La lesión básica de la aterosclerosis es la placa de ateroma. La formación de la placa de ateroma o ateromatosis fue definida por primera vez por Marchand a principios del siglo XIX como el desarrollo de una lesión predominantemente de la íntima que afecta a las arterias elásticas y musculares de mayor calibre. Sus dos componentes básicos son el depósito de lípidos y la proliferación celular y colágena. La placa de ateroma experimenta una evolución morfológica progresiva que se relaciona de forma directa con su expresión clínica.

El proceso aterogénico puede empezar desde edades muy tempranas. El depósito y salida de lipoproteínas del espacio subendotelial es un proceso fisiológico normal. Su permanencia en este espacio viene condicionada por el flujo de entrada de estas lipoproteínas y de su resistencia a las modificaciones oxidativas que suponen un cambio en su comportamiento biológico. Las LDL modificadas, sobre todo las oxidadas, son citotóxicas y lesivas para el endotelio, quimiotácticas para los monocitos e inhibitoras de la migración de los macrófagos. Las LDL oxidadas inducen la expresión del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interleucina 1 (IL-1), las cuales favorecen la expresión endotelial de moléculas de adhesión endotelial. Los monocitos fagocitan estas LDL modificadas, cargándose de lípidos y transformándose en células espumosas. Si el nivel circulante de lipoproteínas supera la capacidad fagocítica de los monocitos, los macrófagos ejercen una función quimiotáctica sobre más monocitos y células musculares lisas de la pared arterial que se transforman en macrófagos, y van cargándose de lípidos transformándose en células espumosas. Estas células cargadas de

lípidos terminan lisándose, de forma que se liberan al espacio celular los cristales de colesterol y las enzimas catalíticas contenidas en los restos celulares, desencadenando un proceso inflamatorio local. Inicialmente el depósito lipídico extracelular es escaso. En esta primera fase la lesión se conoce como estría lipídica o adiposa, presente desde la primera infancia y visible macroscópicamente. Aunque puede considerarse como precursora de la placa ateromatosa, en ocasiones puede involucionar.

La placa de ateroma presenta mayor contenido lipídico y celular que la estría lipídica, debido a la perpetuación del mecanismo patogénico anteriormente descrito. Se forma un núcleo o core lipídico entorno a cual se organiza el componente celular. La fase final es la placa fibrosa o fibroateroma, que se caracteriza por la gran reacción conectiva con depósito de colágeno y fibrosis, que constituye un mecanismo defensivo de la propia pared endotelial. La placa de ateroma es especialmente deformable debido a su consistencia blanda, y la reacción fibrótica la estabiliza.

Clásicamente se han considerado dos teorías para intentar explicar la formación de la placa de ateroma. La primera, iniciada por Rokitansy en 1852 postulaba que el mecanismo inicial era la reacción fibrótica que producía un engrosamiento de la íntima que de forma secundaria se cargaba de lípidos. Sin embargo, para Virchow ya en 1856, el depósito lipídico es el que determinaría la formación de la placa. En ambas teorías, la incrustativa de Rokitansky o la infiltrativa de Virchow, el endotelio es un agente pasivo que sufre un proceso fibrótico o de depósito. Más de un siglo más tarde, Ross (12), integró ambas teorías al considerar la aterosclerosis como un proceso de respuesta inflamatoria a una agresión endotelial. Según esta teoría una diversidad de estímulos:

mecánicos, químicos, biológicos e inmunológicos pueden ser capaces de provocar una lesión del endotelio vascular. Esta lesión puede ser mecánica pero también funcional, generándose el concepto de disfunción endotelial.

El endotelio tiene funciones endocrinas que regulan las actividades antiinflamatorias, mitógenas y de contractilidad de los vasos de la pared, así como del proceso hemostático. La lesión endotelial desencadenaría una respuesta de infiltración monocitaria, que alteraría la capacidad antitrombótica endotelial, su capacidad fibrinolítica, e incluso la respuesta vasomotriz. Si esta lesión progresa, puede producirse la ruptura de la barrera endotelial favoreciendo el paso hacia la pared de lipoproteínas y fibrinógeno, y alterando aún más la función reguladora endotelial. Otra consecuencia del daño endotelial es la generación de procesos de coagulación, producidos por la pérdida de la capacidad anti-trombogénica endotelial y el favorecimiento de la adhesión y agregación plaquetaria sobre el endotelio lesionado. La respuesta inflamatoria a la lesión endotelial difiere de la que se produce en otros tejidos en dos aspectos: en que el origen del tejido conectivo es la célula muscular lisa y en la cronicidad y difícil reversibilidad del proceso.

Para Fuster et al (13) el daño endotelial se puede clasificar en tres estadios:

Estadio I: Daño funcional pero no morfológico. Pueden ser debidas a pequeñas alteraciones del flujo intraluminal (zonas de flexión, hipertensión arterial, ramificaciones arteriales) o del interior de la propia pared (isquemia de los vasa vasorum). Cuando las lesiones de este estadio se mantienen, se van desarrollando de forma crónica lesiones ateromatosas, que se verán favorecidas por circunstancias como hiperlipemia, irritantes químicos del tabaco, inmunocomplejos circulantes e infecciones

eventuales. Con el depósito de macrófagos en el espacio subintimal, se produce la liberación de sustancias tóxicas como enzimas proteolíticas, radicales libres etc., que conduce al estadio II.

Estadio II: Denudación del endotelio con daño intimal, pero la lámina elástica interna se mantiene intacta. En esta fase la agregación plaquetaria y el depósito de fibrina, secundario a la activación de la cascada de la coagulación puede dar lugar a trombosis.

Estadio III: Afectación de las capas íntima y media. Con predisposición a la trombogénesis.

1.3.2. INFLAMACIÓN EN ATEROSCLEROSIS

Los procesos inflamatorios dirigen muchos aspectos de la biología de las placas de ateroma que determinan su evolución clínica (14). La inflamación es considerada como la llave reguladora del proceso que vincula múltiples factores de riesgo de la aterosclerosis y sus complicaciones como la alteración de la biología arterial. La respuesta inflamatoria en la aterosclerosis implica elementos tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa.

En cuanto a la inmunidad innata existe una implicación temprana tanto de los monocitos como macrófagos durante la aterogénesis. Los monocitos dan lugar a los macrófagos, que en la íntima arterial se transforman en células espumosas, células distintivas de la estría lipídica. Las células dendríticas presentan antígenos a los linfocitos T, vinculando así la inmunidad innata con la adaptativa. A este nivel también participan mastocitos y plaquetas.

Por otro lado, sucesivas evidencias atribuyen un papel regulador clave de la inflamación a la inmunidad adaptativa en la aterosclerosis y sus complicaciones (15).

Los linfocitos T organizan su respuesta inmune al encontrarse con los antígenos presentados por las células dendríticas. Los posibles antígenos que estimulan las células T incluyen algunas proteínas de choque térmico, algunos componentes de las lipoproteínas plasmáticas, y potencialmente estructuras microbianas. El clon celular que reconoce estos antígenos prolifera para amplificar la respuesta inmune. Previamente a una nueva exposición a estos antígenos específicos, las células T producen citoquinas y desencadenan la inflamación. Como caracteriza a la inmunidad adaptativa, esta respuesta inflamatoria es más lenta y estructurada que la respuesta innata.

El proceso inflamatorio está también íntimamente relacionado con la trombosis de la placa. Como veremos más adelante, la ruptura de la capa fibrosa de la placa de ateroma y la trombosis secundaria causa la mayoría de los eventos coronarios agudos. Un proceso inflamatorio regula la fragilidad de esta capa fibrosa, así como el potencial inflamatorio de la placa. Además de los macrófagos, los linfocitos T juegan un papel importante en el proceso inflamatorio que desencadena la trombosis. Los linfocitos T entran en la íntima mediante la unión a los V-CAM 1 y en respuesta fundamentalmente al interferón gamma (IFN- γ) inducido por diversas quimioquinas. Estas quimioquinas se unen al receptor específico expresado por los linfocitos T de la placa. Cuando los linfocitos T están activados en la íntima producen citoquinas inflamatorias como el CD40L o CD154, que inducen la degradación de la matriz extracelular a través de las metaloproteinasas y la producción del factor procoagulante tisular (TF). Este factor

inicia la cascada de la coagulación, aumentando la trombogenicidad del centro lipídico de la placa (14).

La inflamación también influye sobre el metabolismo del colágeno, molécula clave de la matriz que le confiere su estabilidad y dureza a la capa fibrosa. El IFN- γ producido por los linfocitos T en la placa inhibe la producción de colágeno por las células musculares lisas. Los linfocitos T también promueven la degradación del colágeno de forma indirecta a través de la producción local de citoquinas.

Por lo tanto, la inflamación actúa en todas las fases de la aterosclerosis, desde su inicio hasta sus últimas fases y complicaciones como la trombosis.

1.4. SINDROME CORONARIO AGUDO. SCASEST

1.4.1. FISIOPATOLOGÍA

El proceso aterosclerótico de los vasos coronarios, como se desarrolló previamente, dura muchos años. Cuando la magnitud de la placa supera la capacidad de la arteria de remodelado hacia fuera, la luz del vaso comienza a estrecharse. Este crecimiento de la placa puede ser discontinuo y cuando supera el 60% de la luz puede comprometer el flujo si aumenta la demanda de oxígeno por parte del miocardio. Este tipo de enfermedad arterial oclusiva produce con frecuencia angina de pecho estable.

Sin embargo, en muchas ocasiones un evento agudo como el SCA no está precedido de angina estable que anuncie el episodio agudo. Varios tipos de observaciones clínicas

indican que el origen de muchos infartos de miocardio no tiene su origen en estenosis de alto grado sino en lesiones que no limitan el flujo. En una revisión de cuatro estudios arteriográficos seriados realizados en los meses previos a un IAM, se observó que solo el 15% de los IAM se debían a lesiones estenóticas superiores al 60% en la coronariografía previa. (16)

Actualmente se admite que, en lugar de un crecimiento progresivo de la lesión intimal hasta una estenosis crítica, la causa más frecuente de la angina inestable o IAM es una trombosis que complica una placa aterosclerótica no necesariamente oclusiva. Es decir, una placa aterosclerótica estable sufre un proceso de inestabilización que la convierte en una placa complicada, proceso fisiopatológico común a todos los SCA. Las lesiones predictoras de SCA suelen ser leves desde el punto de vista angiográfico, y se caracterizan por una cápsula fina de fibroateroma, una gran carga de placa, un área luminal pequeña, gran cantidad de macrófagos, un núcleo rico en lípidos con gran contenido en factor tisular o combinaciones de estas características (17–19)

Estas observaciones no implican que la causa de la mayoría de los infartos sean placas pequeñas, de hecho, las lesiones responsables pueden ser muy grandes, sin embargo es posible que no produzcan un estrechamiento crítico de la luz por la dilatación compensadora. Además, como es lógico, las estenosis críticas tienen más probabilidad de inestabilizarse, aunque como las placas de menor grado son mucho más frecuentes, son estas últimas las que causan mayor número de SCA, precisamente por su mayor prevalencia

Las causas de esta trombosis de la placa de ateroma no necesariamente oclusiva son principalmente dos: en primer lugar la rotura física de la placa, y en segundo lugar la

erosión superficial de las mismas. El mecanismo más frecuente es la rotura de la placa, (16,20) que aparece en unos dos tercios de los casos de IAM, como una fractura de la cobertura fibrosa de la placa aterosclerótica. Según datos obtenidos de estudios clínicos de pacientes fallecidos por muerte súbita, la erosión superficial de la íntima puede ser responsable del 25% de los IAM, (20).

Por otro lado, es fuerte la evidencia que indica que éste no es un proceso local sino que la aterosclerosis es un proceso inflamatorio sistémico y la placa vulnerable o inestable es una expresión de ello, siendo en muchas ocasiones múltiples. Varios tipos concordantes de pruebas respaldan la naturaleza sistémica y difusa de la inflamación en los pacientes con SCA. El grupo de Maseri demostró un gradiente transmiocárdico en el marcador inflamatorio mieloperoxidasa de las grandes venas cardíacas (21). Así pues, una combinación de estudios de imagen y análisis de biomarcadores inflamatorios respaldan la naturaleza sistémica de la inestabilización de la placa de ateroma en pacientes con SCA o en riesgo de desarrollarlo (22).

De forma menos frecuente, el SCA puede tener una etiología no aterosclerótica, como arteritis, traumatismo, disección, tromboembolia, anomalías congénitas, adicción a la cocaína o complicaciones de un cateterismo cardiaco. (10)

1.4.2. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DEL SCA

En base a la fisiopatología común de los SCA y la potencial letalidad del mismo, se han desarrollado criterios para la estratificación del riesgo que permitan al clínico tomar las decisiones oportunas sobre el manejo farmacológico y sobre las estrategias de

revascularización miocárdica de manera individualizada para cada paciente. El síntoma principal que pone en marcha la cascada diagnóstica y terapéutica es la aparición de dolor torácico, pero la clasificación de los pacientes se basa en el electrocardiograma (ECG) y en base a ello distinguimos dos grupos de pacientes:

1. Pacientes con dolor torácico agudo y elevación persistente (> 20 min) del segmento ST. Esto se denomina SCA con elevación del ST (SCACEST) y generalmente refleja una oclusión coronaria aguda total. La mayoría de estos pacientes sufrirán, en último término, un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST). El objetivo terapéutico es realizar una reperfusión rápida, completa y persistente mediante angioplastia primaria o tratamiento fibrinolítico.

2. Pacientes con dolor torácico agudo, pero sin elevación persistente del segmento ST. Estos pacientes suelen tener una depresión persistente o transitoria del segmento ST o una inversión de las ondas T, ondas T planas, pseudonormalización de las ondas T o ausencia de cambios en el ECG cuando se presentan los síntomas. La estrategia inicial en estos pacientes es aliviar la isquemia y los síntomas, monitorizar al paciente con ECG seriados y repetir las determinaciones de los marcadores de necrosis miocárdica. En el momento de la aparición de los síntomas, el diagnóstico del SCA sin elevación del ST (SCASEST) se concretará, según el resultado obtenido a partir de la determinación de las troponinas, en IAMSEST si existe elevación de las mismas, o angina inestable en caso contrario. En algunos pacientes, se excluirá una cardiopatía isquémica como causa de los síntomas.

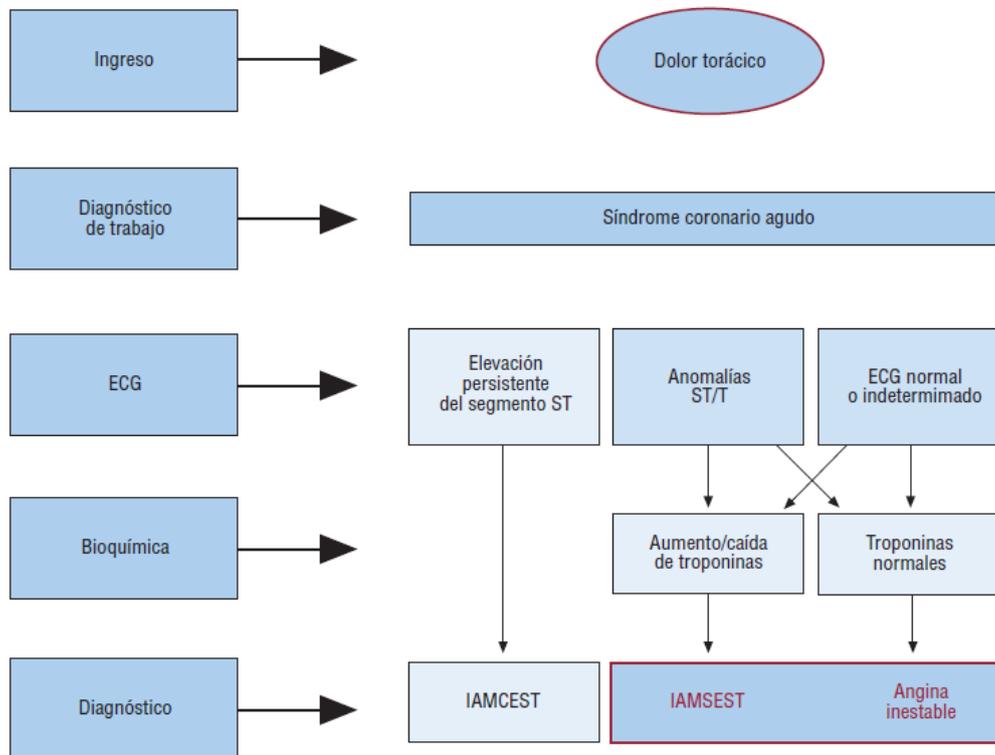


Figura 1: Espectro de los Síndromes Coronarios Agudos. Tomado de Hamm et al (23).

Refiriéndonos a la angina inestable, su definición incluye la presencia de dolor torácico de tipo anginoso (o equivalente de malestar isquémico) con al menos una de las tres características siguientes:

1. Iniciado en reposo (o en ejercicio mínimo) y con una duración mayor de 20 minutos (si no se interrumpe administrando nitroglicerina)
2. De nueva aparición o “de novo”, entendiendo como tal el último mes.

3. Progresión, es decir, que siga un patrón creciente en frecuencia, duración o intensidad.

1.4.3. TRATAMIENTO MÉDICO Y REVASCULARIZACIÓN CORONARIA

1.4.3.1. Tratamiento médico

El tratamiento médico que debe instaurarse en el SCASEST, tanto en fase aguda como a largo plazo está protocolizado y se recoge en las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (23).

El tratamiento antiplaquetario debe instaurarse lo más precozmente posible después del diagnóstico de SCASEST pues la activación y posterior agregación plaquetaria desempeñan un papel predominante en la propagación de la trombosis arterial y abordar esta diana terapéutica supone disminuir el riesgo de complicaciones isquémicas agudas y la recurrencia de episodios aterotrombóticos. Se debe administrar Ácido acetil salicílico (AAS) a todos los pacientes que no tengan contraindicaciones con dosis de carga inicial y una dosis de mantenimiento diarios a largo plazo (Clase I nivel de evidencia A). Se debe añadir un inhibidor P2Y12 al AAS lo antes posible y mantenerlo durante 12 meses, excepto cuando haya contraindicaciones (IA).

Por otro lado, los fármacos antiisquémicos reducen el consumo miocárdico de oxígeno (disminuyendo la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la precarga o deprimiendo la contractilidad ventricular izquierda) o aumentan el aporte miocárdico de oxígeno (al inducir vasodilatación coronaria). Por ello, Betabloqueantes, Nitratos y

Calcioantagonistas pueden estar indicados tanto en el momento agudo como en la evolución posterior como antianginosos.

En el tratamiento a largo plazo se deben instaurar todas las medidas y los tratamientos con eficacia probada en la prevención secundaria: cambios en el estilo de vida, control de los factores de riesgo cardiovascular y prescripción de las clases farmacológicas de eficacia probada, éstos son: AAS, inhibidores del receptor P2Y12, bloqueadores beta, estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueador del receptor de angiotensina (BRA) y eplerenona. Recientemente se ha demostrado que los pacientes con SCASEST tipo angina inestable tienen menos probabilidad de recibir una prevención secundaria farmacológica adecuada en comparación con los pacientes con IAMCEST. Por lo tanto, en las guías de práctica clínica (23) se hace especial hincapié la realización de una prevención secundaria completa en todo el espectro de pacientes con SCA.

1.4.3.2. Revascularización coronaria

La revascularización en los SCASEST alivia los síntomas, acorta el ingreso hospitalario y mejora el pronóstico. La indicación de revascularización y la elección del tipo, percutánea o quirúrgica, dependen de factores como la situación basal del paciente, las comorbilidades y el tipo, localización y extensión de las lesiones coronarias identificadas en la coronariografía.

La estratificación del riesgo debe realizarse lo antes posible para identificar rápidamente a los sujetos de alto riesgo y reducir el retraso en la realización de una estrategia

invasiva precoz. En concreto los pacientes con SCASEST constituyen un grupo de riesgo heterogéneo que oscila desde pacientes de bajo riesgo en los que en muchos casos pueden beneficiarse de tratamiento conservador, hasta pacientes de muy alto riesgo en los que la estrategia invasiva muy precoz puede ser decisiva. Es por ello que cobra especial importancia hacer una adecuada estratificación del riesgo.

El resultado clínico después de una angioplastia en los SCASEST ha mejorado notablemente con el uso de los stents intracoronarios y los tratamientos antitrombóticos y antiplaquetarios actuales. El implante de un stent reduce el riesgo de cierre del vaso y de reestenosis del mismo. La seguridad y la eficacia de los stents farmacoactivos no se ha probado de manera prospectiva en esta población específica, a pesar de que los pacientes con SCASEST reciente son hasta un 50% de los pacientes incluidos en la mayoría de los estudios clínicos sobre intervencionismo coronario percutáneo (ICP). No obstante, el estudio HORIZONS AMI, un estudio aleatorizado de stents farmacoactivos frente a metálicos en pacientes con IAMCEST, no puso de manifiesto problemas relacionados con la seguridad, pero sí observó una constante reducción de las reestenosis y las revascularizaciones repetidas no programadas después de la implantación de un stent farmacoactivo (24). Como no hay estudios clínicos aleatorizados en pacientes con SCASEST, la elección entre stent sin recubrimiento o farmacoactivo debe basarse en la evaluación individual del beneficio frente al riesgo (25).

Muchos estudios clínicos controlados y aleatorizados y metaanálisis han evaluado los efectos de un enfoque invasivo sistemático frente a un enfoque conservador o invasivo selectivo a corto y largo plazo. El beneficio de la revascularización es difícil de comparar y tiende a estar subestimado en estos estudios clínicos, debido a diferentes proporciones de pacientes que se cambian del grupo de tratamiento conservador a la revascularización. En general, el beneficio es más pronunciado cuando la diferencia en las tasas de revascularización entre los grupos de tratamiento conservador e invasivo es alta. Además, la selección de los pacientes puede haber estado sesgada, ya que muchos estudios han incluido a todos los pacientes consecutivos, mientras que otros han excluido a los pacientes muy inestables. Un metaanálisis de siete estudios clínicos controlados y aleatorizados que han comparado la angiografía sistemática seguida de revascularización con una estrategia invasiva selectiva ha demostrado una reducción de la tasa del objetivo combinado de muerte e IAM, con una tendencia no significativa hacia menos muertes y una reducción significativa del IAM, a favor de la estrategia invasiva sistemática (26). Se produjo, sin embargo, un aumento significativo del riesgo de muerte e IAM durante la hospitalización inicial asociado al manejo invasivo sistemático. Otro metaanálisis más reciente de ocho estudios clínicos controlados y aleatorizados ha demostrado una reducción significativa de muerte, IAM o rehospitalización a 1 año en los SCA manejados con estrategia invasiva (27). No obstante, este beneficio se debió fundamentalmente a la mejoría clínica de los pacientes con biomarcadores positivos (pacientes de alto riesgo).

2. VITAMINA D Y METABOLISMO

Antes de comenzar esta revisión debemos considerar que no existe un compuesto con actividad vitamina D, sino que se trata de una familia de varios compuestos, entre los cuales destacan la denominada vitamina D₃ (colecalfiferol), fisiológica en el ser humano y otros mamíferos, y la vitamina D₂ (ergocalciferol). Así, cuando hablamos de modo genérico de vitamina D nos referimos a estos compuestos.

También debe aclararse que en sentido estricto no estamos hablando de una vitamina, sino de un sistema endocrino, el sistema endocrino de la “vitamina” D, manteniendo la denominación de vitamina tan solo por reminiscencia histórica.

Así, la impropriamente llamada vitamina D sería la pro-pre-hormona D, la pre-hormona D sería la 25(OH)D y el 1,25(OH)₂D o calcitriol sería la hormona D propiamente dicha, con acciones fisiológicas que además de la regulación homeostática.

2.1. SÍNTESIS DE LA VITAMINA D

El organismo obtiene vitamina D preferentemente por la exposición al sol, o a partir de la dieta normal o suplementada. La irradiación ultravioleta B (UVAB) procedente del sol penetra en la epidermis y por activación fotoquímica convierte al 7-dehidrocolesterol en pre-vitamina D₃, que se convierte por activación térmica en vitamina D₃. De tal modo, que una irradiación UVAB excesiva no produce intoxicación por vitamina D pues la pre-vitamina D₃ y vitamina D₃ sintetizadas en exceso se degradan a metabolitos inactivos biológicamente.

Por otra parte, la vitamina D producida por 7-dehidrocolesterol depende de la intensidad de la irradiación UV, disminuye por el efecto barrera de la melanina cutánea, la ropa, por tomar el sol tras cristales, en zonas con gran contaminación o con cremas que contienen factor de protección solar, que eficazmente minimizan la penetración de la luz ultravioleta en la piel.

Durante el invierno, en toda la España peninsular y las islas Baleares los rayos solares inciden en la atmosfera con una inclinación que hace que los rayos UVAB pierdan su actividad foto-conversora de tal modo que la síntesis de vitamina D₃ es poca o nula.

La vitamina D₂ (ergocalciferol) en cambio es de origen vegetal, las plantas sintetizan ergosterol, que por la acción de la luz ultravioleta se transforma en ergocalciferol.

La otra forma, fisiológicamente menor, de obtener Vitamina D es mediante su ingesta, aunque pocos alimentos la contienen (principalmente pescados azules: sardina, jurel, bonito, atún, caballa, salmón etc.) o están suplementados con vitamina D (28) (29).

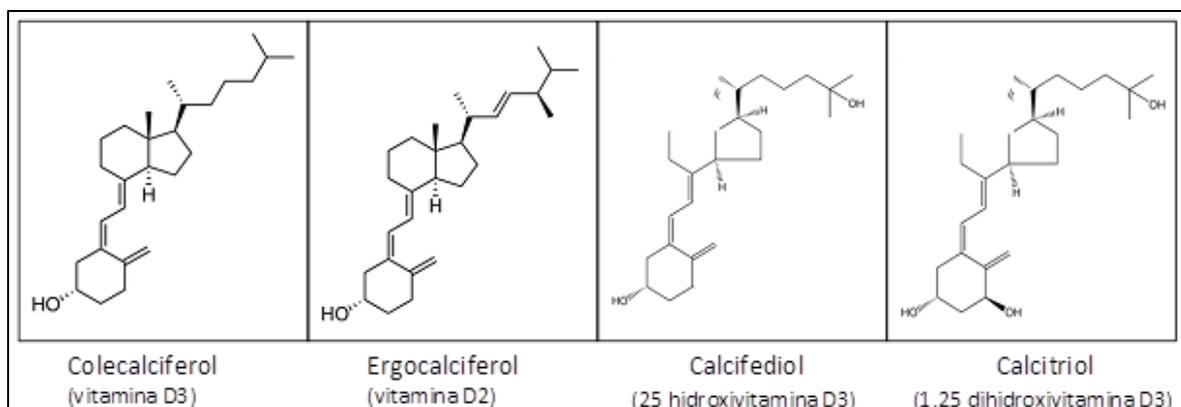


Figura 2: Formas de Vitamina D y metabolitos.

La vitamina D absorbida con los quilomicrones o sintetizada en la piel, al igual que sus metabolitos en los que se metabolizará posteriormente, circula unida a la proteína transportadora de vitamina D (DBP), una globulina alfa que se sintetiza en el hígado.

En este órgano, la vitamina D es hidroxilada en C-25 mediante una o más 25hidroxilasas citocromo P450, que incluyen CYP2R1 (enzima clave en esta hidroxilación), CYP2D11 y CYP2D25, resultando en la formación de 25-hidroxitamina D (25(OH)D). La 25(OH)D es el metabolito con mayor concentración y vida media por lo que su cuantificación se emplea para evaluar el estatus corporal de vitamina D (30). Alrededor del 88% de la 25(OH)D circula unida a la DBP, el 0.03% se encuentra en estado libre y el resto circula unido a la albúmina.

La 25(OH)D es el sustrato para la formación de 1,25dihidroxicolecalciferol (1,25(OH)₂D, calcitriol o 1,25 dihidroxivitamina D), metabolito hormonalmente activo del sistema endocrino de la vitamina D. En la membrana plasmática de numerosas células del organismo, entre ellas las células tubulares renales proximales, el complejo 25(OH)D-DBP se acopla a las proteínas de membrana megalina-cubulina, perteneciente a la superfamilia de receptores de LDL y responsables de la internalización endocítica de 25(OH)D.

En el túbulo renal proximal la 25(OH)D por acción de la 25(OH)D 1 α hidroxilasa citocromo P450 monooxigenasa (CYP27B1; 1 α (OH)asa) se hidroxila en el carbono 1 del anillo A, formándose 1,25(OH)₂D, responsable de la mayoría, si no todas las acciones biológicas de la vitamina D. Además de 1,25(OH)₂D, el riñón también forma 24, 25 dihidroxivitamina D (24,25(OH)₂D) metabolito relativamente inactivo comparado con 1,25(OH)₂D. La 24 hidroxilasa de la 25-hidroxitamina

D (*CYP24A1*; 24 (OH)asa), también es una enzima P450 mitocondrial, capaz de hidroxilar tanto 25(OH)D como 1,25(OH)₂D.

Se ha propuesto que el sustrato preferido para la 24 (OH)asa es 1,25(OH)₂D, de esta manera limita la cantidad de 1,25(OH)₂D actuando en los tejidos diana, acelera el catabolismo de 1,25(OH)₂D₃ a 1,24,25(OH)₃D₃, y posteriormente a ácido calcitrico o mediante la producción de 24,25(OH)₂D, lo que disminuye las reservas de 25(OH)D₃, sustrato para formar 1,25(OH)₂D. Los metabolitos más polares de la 1,25(OH)₂D se secretan a la bilis y se reabsorben a través de la circulación enterohepática. Las alteraciones de esta circulación, observadas en pacientes con enfermedades del íleon terminal, llevan a una pérdida acelerada de metabolitos de la vitamina D.

La dotación enzimática 1 α y 24 hidroxilasa también se encuentra en células extrarrenales, incluyendo placenta, monocitos, macrófagos y linfocitos activados.

En las células del túbulo contorneado proximal la acción de 25-hidroxi-vitaminaD-1 α -hidroxilasa está fina y estrechamente regulada. La hormona paratiroidea (PTH), el calcio y fósforo séricos bajos estimulan la actividad de esta enzima, mientras que el calcio, y fósforo elevado y el propio producto de la acción de la enzima, la 1,25(OH)₂D, la reprimen. La 24(OH)asa (*CYP24A1*) está regulada inversamente a la 1 α -hidroxilasa, y es estimulada por 1,25(OH)₂D₃ e inhibida por niveles bajos de calcio fósforo y PTH elevada. La inducción de 24(OH)asa por 1,25(OH)₂D₃ resulta en una supresión autorregulada de 1,25(OH)₂D₃, necesaria para proteger contra la hipercalcemia (31).

Además del calcio, fósforo, PTH y 1,25(OH)₂D el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), una hormona fosfatúrica que promueve la excreción de fosfato renal por la disminución de su reabsorción en el túbulo proximal, es también un regulador

fisiológico de metabolismo de la vitamina D. A diferencia de los FGF clásicos que funcionan a través de mecanismos paracrin, el FGF23 pertenece a una subfamilia de FGF19 que actúa de manera endocrina. El aumento de FGF23 a su vez suprime la expresión de 1α (OH)asa e induce 24 (OH)asa en el riñón. Mediante la inhibición de la síntesis y la promoción de catabolismo de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, el FGF23 reduce los niveles séricos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, que a su vez disminuye la expresión de FGF23 en el hueso, formando un circuito de realimentación negativa entre el FGF23 y el sistema endocrino de la vitamina D. El FGF23 requiere Klotho (una proteína multifuncional implicada en la homeostasis del calcio y fósforo) como un cofactor para la señalización de FGF, que se expresa predominantemente en el riñón y también en la glándula paratiroidea.

La prolactina y calcitonina estimulan la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ durante embarazo y lactancia, preferentemente para proteger el esqueleto materno.

Otras células en el organismo expresan $1\alpha(\text{OH})\text{asa}$ y producen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ no regulada por PTH ni modificaciones de calcio, sino por la oferta de sustrato y negativamente por la producción de calcitriol. Por ejemplo, en los macrófagos están regulados hacia arriba por estímulos como interferón gamma ($\text{IFN-}\gamma$) y Lipopolisacárido (LPS). También expresan 24 hidroxilasa (*CYP24A1*), como mecanismo de inactivación de los metabolitos de la vitamina D.

2.2. ACCIONES DE LA 1,25(OH)₂D

La 1,25(OH)₂D vehiculada por la DBP, ejerce sus efectos, además de por las acciones genómicas clásicas similares a otras hormonas esteroideas, mediante acciones no genómicas.

La DBP también participa en la interiorización celular del 1,25(OH)₂D acoplado a cubulina-megalina. Desde el citoplasma pasa al núcleo donde se une al receptor de la vitamina D (VDR), forma el complejo VDR-RXR (receptor del ácido retinoico) y regula la transcripción genómica que produce sus acciones biológicas.

Por otro lado, entre las acciones no genómicas se encuentran la regulación de canales iónicos, quinasas, fosfatasas y fosfolipasas (figura 3).

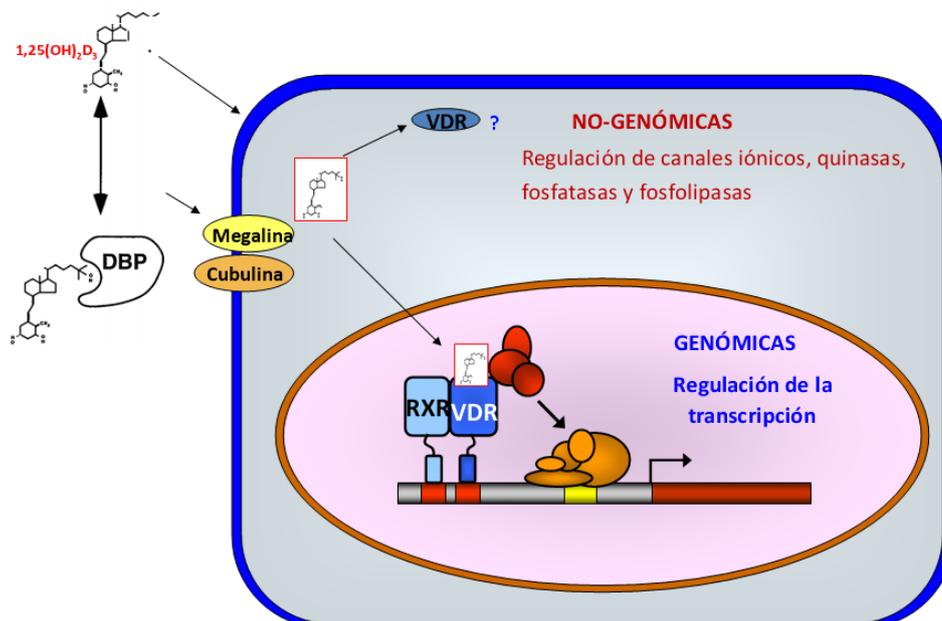


Figura 3: Señalización por la 1,25(OH)₂D₃: acciones genómicas y no-genómicas

El VDR pertenece a la superfamilia de los receptores nucleares, y dentro de éste a la subfamilia que incluye los receptores de las hormonas tiroideas, los receptores retinoides y los receptores activados del proliferador de peroxisomas. No obstante, a diferencia de los demás miembros de esta subfamilia, solo se ha aislado un receptor de vitamina D.

La afinidad del VDR por la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ es alrededor de tres veces mayor que la que tiene por los demás metabolitos de la vitamina D, por lo que en condiciones fisiológicas estos otros metabolitos no estimulan las acciones dependientes del receptor.

El VDR, como la dotación enzimática *CYP27B*, *CYP24A1*, se encuentra en la práctica totalidad de las células y tejidos del organismo, normales o neoplásicos, para ejercer las acciones metabólicas, clásicas o no, del sistema endocrino de la vitamina D.

2.2.1. FUNCIONES CLÁSICAS DE LA $1,25(\text{OH})_2\text{D}$

La principal función endocrina de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ es el mantenimiento de la homeostasis del calcio y fósforo, fundamental en múltiples funciones metabólicas, mantenimiento de la transmisión neuromuscular y correcta mineralización y salud ósea, actuando en intestino, riñón, hueso y paratiroides (32) (Figura 4).

En intestino, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ aumenta la absorción de calcio y fósforo, aumentando los niveles séricos de ambos. Para ello la vitamina D interactúa con el receptor nuclear VDR como se ha citado anteriormente y el complejo $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -VDR-RXR regula la transcripción de diversos genes, entre ellos el del canal epitelial de calcio (ECaC, principal transportador de calcio del epitelio intestinal), que facilita la entrada de calcio

a la célula) y el de la proteína ligadora de calcio (CaBP, calbindina 9K), que facilita la translocación a los capilares. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ también facilita la absorción de fósforo en el intestino delgado.

En el riñón, el túbulo contorneado distal es el sitio primario de la nefrona en el cual la reabsorción de calcio es regulada por la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. La unión de la vitamina D a VDR estimula la transcripción de calbindina, aumenta los niveles del transportador de membrana (EcaC) y activa el paso de calcio a través de la membrana basolateral, incrementando la resorción tubular del calcio y fósforo

En el hueso el receptor de Vitamina D regula la expresión de varios genes de los osteoblastos, entre ellos las proteínas de la matriz ósea, la osteocalcina y la osteopontina, que son regulados al alza por la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, y el colágeno tipo I, que es reprimido por la vitamina D. Cuando el aporte de calcio es inadecuado la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ayuda a mantener la homeostasis cálcica interactuando sobre el VDR de los osteoblastos para inducir la expresión de una proteína ligando del receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$ (RANKL). El RANKL se une al receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$, conocido por RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor $\kappa\beta$), de la membrana plasmática de monocitos-macrófagos, precursores de los osteoclastos, induciendo su transformación a osteoclastos maduros, que se unen al hueso, liberando ácido clorhídrico y colagenasas, resorbiendo hueso y liberando calcio y fósforo a la circulación.

En las glándulas paratiroides el receptor de Vitamina D ejerce efecto antiproliferativo sobre las células paratiroides y suprime la transcripción del gen de la PTH. La PTH conserva el calcio actuando a nivel renal y óseo. En el riñón aumenta la reabsorción

tubular proximal y distal renal de calcio, y disminuye la reabsorción de fósforo, facilitando su eliminación por la orina e induce la formación de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. En el hueso la PTH aumenta la expresión de RANKL en osteoblastos como hacía la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, promoviendo así la formación de osteoclastos maduros que movilizan calcio y fósforo desde el hueso.

En aquellas condiciones que producirían hipocalcemia, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ estimula la absorción entérica de las sales de calcio, reduce la excreción renal de este catión y contribuye a movilizar calcio desde los huesos. Por el contrario, en caso de hipercalcemia, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ produce una inhibición de su producción, lo que junto con la calcitonina excretada por la glándula tiroides suprime la movilización de calcio del hueso y aumenta su excreción renal.

En la deficiencia en vitamina D disminuye un 15% la absorción de calcio y hasta un 60% la de fósforo; la disminución del calcio iónico sérico es detectada por los receptores sensores de calcio (CaR) de las glándulas paratiroides, resultando en un aumento de la expresión, síntesis y secreción de PTH. Ello conduce a un aumento en la reabsorción tubular de calcio y una activación de osteoclastos, con el consiguiente aumento en la resorción ósea, causando pérdida en la cantidad y calidad del hueso, contribuyendo así a producir osteopenia u osteoporosis, con el consiguiente aumento en el riesgo de fracturas. También produce fosfaturia, generando un producto calcio fósforo bajo, lo cual impide una adecuada mineralización de la matriz ósea, produciendo raquitismo en los niños y osteomalacia en los adultos. El déficit de Vitamina D también produce una disminución en la fuerza y tono muscular, contribuyendo de manera indirecta al incremento en el riesgo de caídas y fracturas.

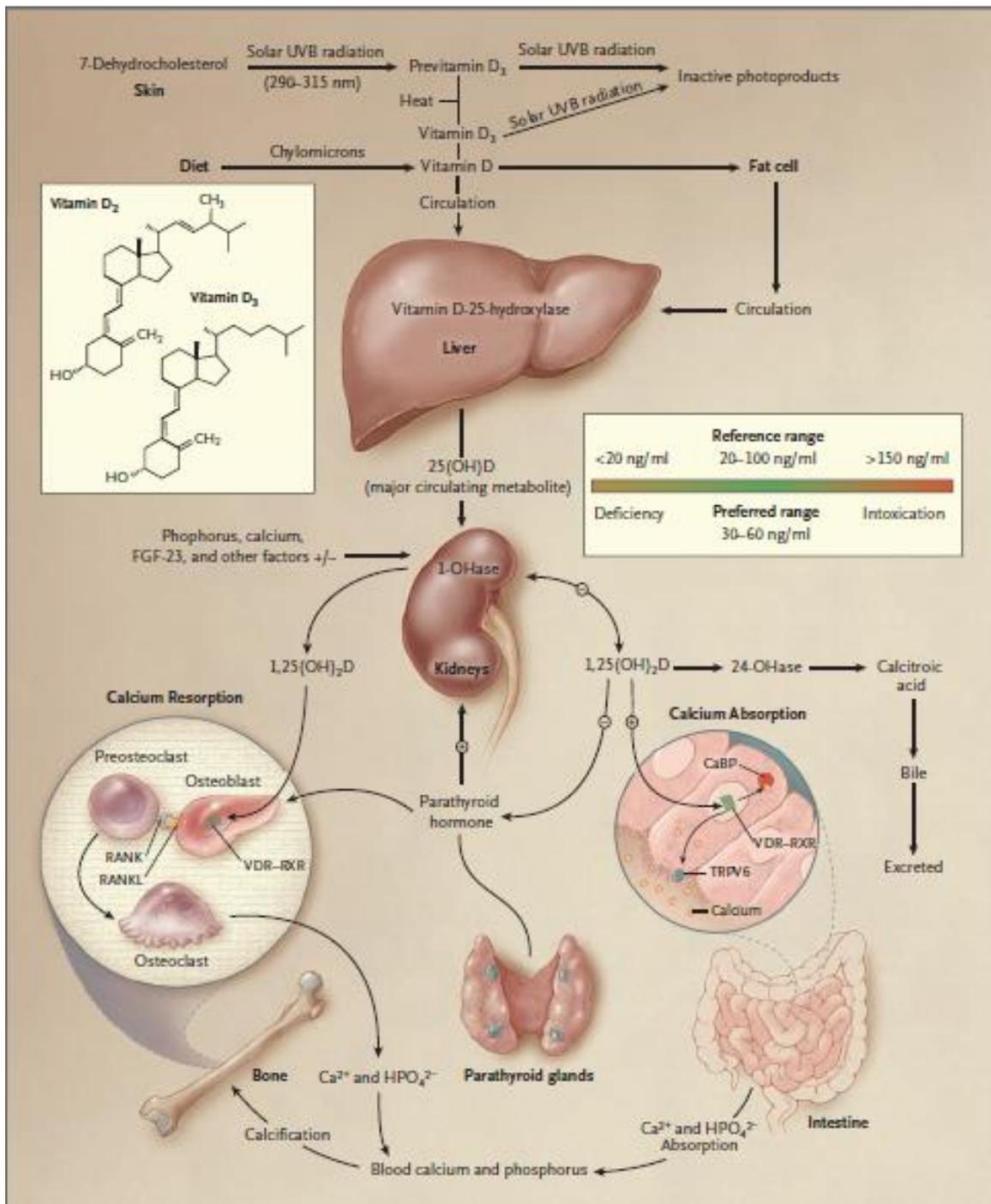


Figura 4. Metabolismo de la Vitamina D. Tomado de Holick (33)

Además de actuar en estos órganos diana mediante acciones que podríamos denominar “tradicionales” o “clásicas”, el sistema endocrino de la vitamina D tiene multitud de funciones auto-paracrinas a través de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

2.2.2. FUNCIONES NO CLÁSICAS DE LA VITAMINA D

Tal y como habíamos mencionado previamente, distintas líneas de investigación sugieren que la vitamina D no es solo necesaria para la regulación de la homeostasis calcio-fósforo, a través de acciones y órganos diana tradicionales, sino que a través de funciones auto y paracrinas ejerce un papel importante en otros órganos y sistemas, por lo que podría tener importantes implicaciones fisiológicas y fisiopatológicas en distintas enfermedades inmunes, cáncer y enfermedad cardiovascular, entre otras. Existen una serie de pruebas que apoyan estas afirmaciones y que se citan a continuación

- a) El descubrimiento del VDR en órganos o células no relacionadas con el metabolismo óseo, como cerebro, próstata, mama, gónadas, colon, páncreas, estómago, corazón, vasos sanguíneos, queratinocitos, monocitos y linfocitos T y B activados (34–36) .
- b) El descubrimiento de que la enzima 25 hidroxí vitamina D-1 α -hidroxilasa (1-OH-asa, que regula la síntesis renal del $1,25(\text{OH})_2\text{D}$) se expresa normalmente en órganos como próstata, colon, piel y mama, lo que sugiere la existencia de producción local o autocrina del mismo, que actuaría regulando diferentes actividades celulares (33,37) .

- c) La asociación epidemiológica de enfermedades varias no relacionadas con el metabolismo óseo (diabetes mellitus I, cáncer de colon, esclerosis múltiple etc.) con factores como la exposición solar, ingesta de vitamina D y niveles de 25(OH)D.

Los habitantes de latitudes muy septentrionales o meridionales presentan mayor prevalencia de DM tipo 1, esclerosis múltiple, artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Por ello se ha propuesto que el incremento de los niveles séricos de 1,25(OH)₂D debido a la radiación ultravioleta, podría ejercer un efecto inmunomodulador que modificaría favorablemente la prevalencia de estas enfermedades (38). Además, diversos estudios de intervención demuestran que la suplementación con vitamina D reduce el riesgo de desarrollo de dichas patologías (33,39). El estudio INTERSALT que incluyó 53 centros en todo el mundo, observó que cuanto mayor era la distancia al ecuador y por tanto menor la radiación solar, mayor era el incremento de la presión arterial y la prevalencia de hipertensión arterial (40).

- d) El reconocimiento de que la 1,25(OH)₂D u otros análogos agonistas de VDR ejercen efectos específicos en otros órganos no relacionados con el metabolismo mineral, jugando un papel importante en la patogénesis del cáncer, inmunomodulación y enfermedad cardiovascular entre otras.

Se han detectado efectos antiproliferativos, pro-apoptóticos, anti-angiogénicos e inductores de diferenciación celular en líneas celulares tumorales de los órganos mencionados previamente, lo que podría explicar su potencial asociación con la patogénesis tumoral (35,41).

Los estudios que relacionan la deficiencia de vitamina D con el riesgo de cáncer no demuestran que se trate de una relación de causalidad, pero sí indican correlación entre ambos. Una reciente revisión sistemática realizada por Grant encontró una fuerte correlación inversa entre la exposición solar-vitamina D y la aparición de 15 tipos de cánceres distintos: vesical, mama, uterino, colon, endometrial, esofágico, gástrico, pulmonar, ovárico, pancreático, rectal, renal, vulvar, y linfomas de Hodgkin y no-Hodgkin (42). Otro estudio, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, de 4 años de duración, que incluyó más de mil mujeres postmenopáusicas, mostró que la administración de suplementos de calcio (1.400-1.500 mg/día) y vitamina D (1.100 UI/día) redujo el riesgo relativo de cáncer aproximadamente un 60% ($p < 0,01$) (43).

También se le atribuyen efectos inmunomoduladores. El VDR se encuentra en todas las células del sistema inmune, y un gran número de genes relacionados con la inmunidad están regulados por la vitamina D (44), habiéndose demostrado la participación de esta hormona tanto en la inmunidad innata como en la adquirida.

La vitamina D mejora los efectos antimicrobianos de macrófagos y monocitos, así como la quimiotaxis y la capacidad fagocitaria de estas células (45). Cuando un monocito o un macrófago es estimulado por un agente infeccioso, la señal incrementa la expresión del VDR y de 1-OH-asa para la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, la cual a su vez actúa sobre el núcleo e incrementa la expresión de catelicidina y $\beta 2$ defensina, péptidos capaces de promover la inmunidad innata e inducir la destrucción del agente infeccioso.

Respecto a la inmunidad adquirida, la vitamina D regula la diferenciación y proliferación de linfocitos T y B, especialmente cuando éstos han sido activados (46). Respecto a los linfocitos T activados, la vitamina D induce una situación de mayor tolerancia inmune, suprimiendo proliferación y diferenciación de linfocitos T cooperadores, modulando la producción de sus citoquinas, inhibiendo las citoquinas proinflamatorias (IL-2, interferón- γ , TNF α , IL-9, IL-22) (44,47), y promoviendo la producción de citoquinas antiinflamatorias (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10) (48).

En consecuencia, estas acciones apoyan la relación descrita por diversos autores entre la deficiencia de vitamina D y enfermedades autoinmunes, tales como la diabetes tipo 1, artritis reumatoide (49) lupus eritematoso sistémico (50), esclerosis múltiple (51), psoriasis (52), enfermedad inflamatoria intestinal crónica (53) etc.

El papel de la Vitamina D en el sistema cardiovascular será ampliamente desarrollado en los apartados siguientes.

3. VITAMINA D Y SISTEMA CARDIOVASCULAR

3.1. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA VITAMINA D EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

La patogenia de la enfermedad cardiovascular es de origen multifactorial, y es sabido que los factores de riesgo clásicos determinan en torno a un 80% del riesgo. Existe cada vez mayor evidencia de que la Vitamina D tiene un importante papel fisiopatológico en el sistema cardiovascular (SCV). Como se mencionó anteriormente, la mayoría de tejidos y células, entre ellas los miocardiocitos, (54) células musculares lisas vasculares (55,56) y endotelio (57), poseen VDR y enzimas activadoras del calcifediol como la 1 α hidroxilasa, en este caso no regulada por PTH, para sintetizar 1,25(OH) $_2$ D y catabólicas como la 24hidroxilasa.

El mecanismo exacto a través del cual la Vitamina D ejerce un efecto protector sobre el SCV es multifactorial y no es aun completamente conocido, por lo que se proponen varias vías de actuación.

3.1.1. REGULADOR NEGATIVO DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA (SRAA).

La renina es una enzima producida en las células yuxta-glomerulares del riñón que cataliza la conversión de una proteína secretada en el hígado llamada angiotensinógeno en un péptido más pequeño, la angiotensina I. Sobre la angiotensina I actúa la enzima

convertidora de angiotensina (ECA), secretada fundamentalmente por las células endoteliales de los pulmones y también de los riñones, para formar angiotensina II, péptido que incrementa la presión sanguínea al inducir la constricción de pequeñas arterias y aumentar la retención de sodio y agua. La tasa de síntesis de angiotensina II es dependiente de renina (Figura 5).

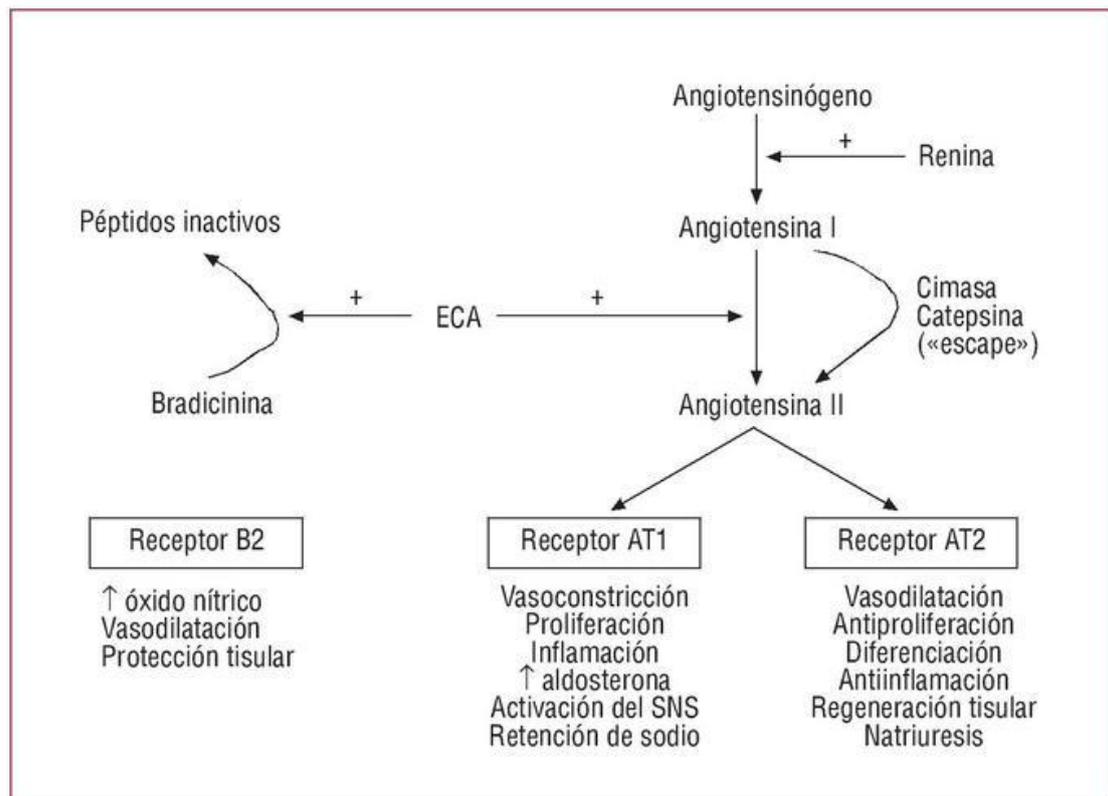


Figura 5: Esquema de funcionamiento del eje renina-angiotensina-aldosterona.

Tomado de Galve et al (58).

El trabajo pionero de Yan Chun Li demostró que el ratón nulo en VDR desarrollaba hipertensión alta en renina e hipertrofia cardíaca que podía ser prevenida por un bloqueante de la angiotensina. Por otro lado, la exposición “in vitro” o “ex vivo” a

1,25(OH)₂D inhibía la producción de renina (59). Posteriormente este mismo grupo investigó el efecto del Losartán, un antagonista específico del receptor de la enzima angiotensina II (AT1) y el del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) captopril en ratones nulos en VDR. Observaron que ambos fármacos estimulaban la expresión de renina tanto en ratones salvajes como en los mutados de forma idéntica, debiéndose este aumento de renina al bloqueo del “*feedback*” negativo que la Angiotensina II ejerce sobre la renina y comprobando así que esta regulación negativa está intacta en ratones con delección de VDR. Por tanto, los autores concluyen que el “*feedback*” negativo de la Angiotensina II y la regulación negativa de la Vitamina D sobre la renina son dos vías independientes para mantener la homeostasis del sistema renina-angiotensina (60).

Por otro lado, se cree que el SRA local cardíaco puede actuar independientemente del SRA sistémico en la inducción de hipertrofia ventricular izquierda,(61) lo que explicaría al menos en parte el efecto protector que tienen los bloqueadores de la ECA y de los AT1 en la prevención/atenuación de dicha hipertrofia, incluso cuando los niveles de renina no están elevados (62,63).

Otros estudios más recientes han demostrado que las células musculares lisas de ratones nulos en VDR tienen una mayor producción de Angiotensina II y niveles séricos más elevados de catepsina D, una enzima con actividad similar a la renina. La producción local de angiotensina II en la pared vascular es un potente mediador del estrés oxidativo, que promueve el envejecimiento prematuro de los vasos. Así, una acción beneficiosa de la Vitamina D podría basarse en la reducción de esta producción local de Angiotensina II a nivel de los vasos sanguíneos, previniendo el envejecimiento de los mismos (64).

3.1.2. HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO AL DÉFICIT DE VITAMINA D

La deficiencia crónica de vitamina D causa hiperparatiroidismo secundario y éste puede mediar muchos de los efectos perjudiciales cardiovasculares de los niveles inadecuados de vitamina D (65). Se ha propuesto que el valor umbral para el aumento de PTH es una concentración de 25(OH)D inferior a 30 ng/ml. Niveles séricos menores de 25(OH)D comportarán de forma proporcional niveles séricos mayores de PTH con el objetivo de mantener niveles de calcemia adecuados en el organismo. La deficiencia de vitamina D reduce la absorción intestinal de calcio en más del 50%. El descenso en la concentración de calcio sérico comporta incremento en la producción y secreción de PTH para corregir rápidamente la calcemia a partir de: la movilización del calcio del hueso (junto con el fósforo, procedentes de la hidroxapatita), incrementando la reabsorción tubular renal de calcio (e inhibiendo la de fósforo) y estimulando la producción renal de 1,25(OH)₂D.

El impacto del hiperparatiroidismo en la enfermedad cardiovascular quedó patente en el estudio de Vestergaard (66), que comunicó 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 \geq 250 pg/ml tuvieron un riesgo coronario dos veces superior al de los pacientes con PTH < 250 pg/ml (67). Un estudio observacional ha

demostrado que individuos ancianos con niveles elevados de PTH presentan una mortalidad dos veces mayor que aquéllos con niveles normales de PTH (68).

En cuanto al mecanismo de acción por el cual la PTH actúa a nivel del sistema cardiovascular aún no está completamente aclarado. Algunos estudios han propuesto que el aumento de PTH podría elevar determinados marcadores de inflamación como son el propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP), la Proteína C Reactiva (PCR) o el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) y ser éste uno de los mecanismos por los que la hormona paratiroidea pueda influir en el sistema cardiovascular (69).

La PTH se ha relacionado con el desarrollo de hipertensión arterial por mecanismos relacionados o no con la elevación del calcio sérico (70). En el primer caso a través del receptor calcium-sensing receptor (CASR) favorecería la retención de sodio (71). Por otro lado, independientemente de los valores de calcio sérico, la PTH parece estar íntimamente relacionada con los niveles de calcio intracelular, facilitando la entrada de éste en las células y con ello aumentando la sensibilidad a la vasoconstricción. Esto se ha observado en pacientes con hiperparatiroidismo primario en los que tras la paratiroidectomía bajan los niveles de PTH y de calcio intracelular (72,73). Sin embargo, esta hipótesis contrasta con la acción vasodilatadora que se le ha atribuido a la PTH, mediada por la acción del AMP cíclico sobre las células musculares lisas de los vasos (74).

Se ha sugerido que la PTH podría actuar también a nivel vascular aumentando la rigidez de los vasos e induciendo cambios ateroscleróticos en el endotelio y células musculares lisas (Figura 6). Se ha visto que la hipertensión en pacientes con hiperparatiroidismo

primario puede ser atribuible a daño endotelial, observándose que tras paratiroidectomía mejora la función endotelial y la vasodilatación (75).

Cuando se evalúa la relación entre presión arterial, niveles de vitamina D y de PTH, algunos autores han observado que niveles altos de PTH están más ligados al riesgo de hipertensión arterial que los niveles séricos de 25(OH)D propiamente dichos (76) . La misma conclusión se extrae con respecto a los eventos cardiovasculares en un meta-análisis de los mismos autores (77).

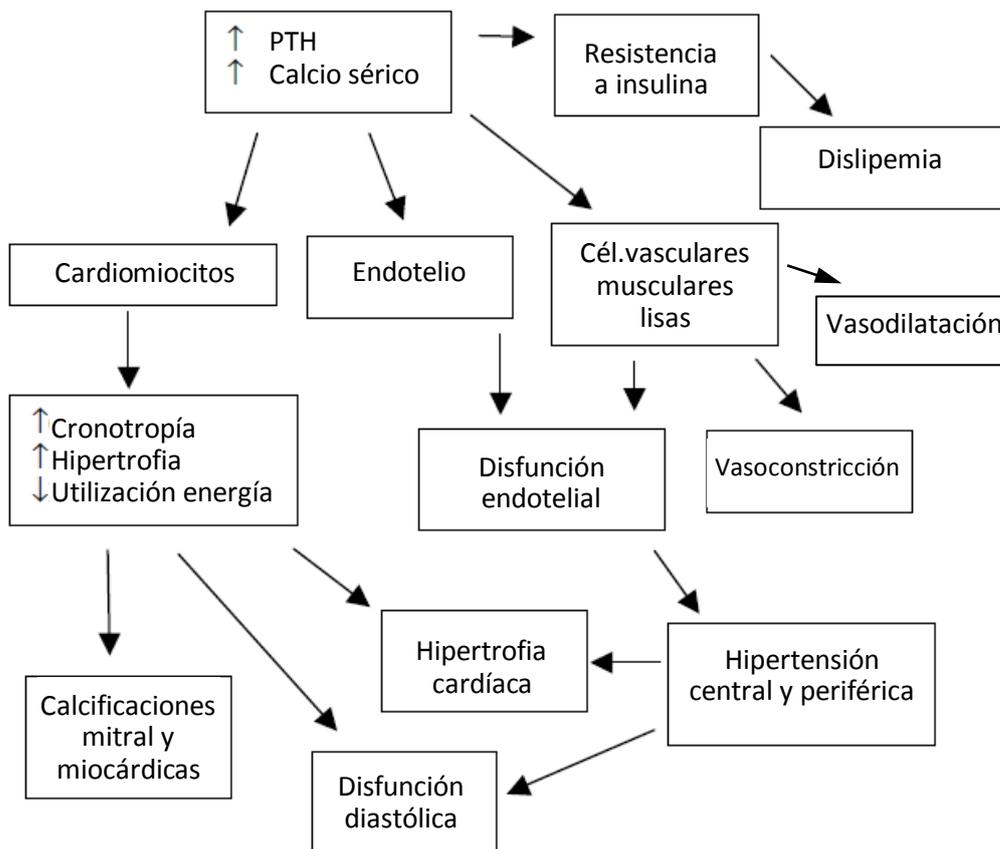


Figura 6: Mecanismos de acción propuestos en relación con el hiperparatiroidismo y la enfermedad cardiovascular. Modificado de Andersson et al (72).

3.1.3. MEJORA DE LA SENSIBILIDAD A LA INSULINA Y ACCIÓN SOBRE CÉLULAS BETA

Otro mecanismo a través del cual la Vitamina D ejerce su efecto beneficioso en el SCV es mejorando la sensibilidad a la insulina. Las células Beta (β) del páncreas también tienen receptores VDR y $1-\alpha$ OHase por lo que son capaces de transformar la $25(\text{OH})\text{D}$ en $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, metabolito hormonalmente activo. Así, algunos estudios han observado que la deficiencia de vitamina D se asocia a una mayor resistencia a insulina o una alteración en la secreción de la misma.

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ actúa a nivel de las células β del páncreas evitando la apoptosis de las mismas mediante la regulación negativa del receptor FAS, un receptor mediador de la apoptosis celular que es activado por citoquinas inflamatorias. De esta forma se cree que la Vitamina D podría prevenir el desarrollo de Diabetes tipo 1 y la supervivencia de los trasplantes (78).

Varios estudios observacionales caso-control han sugerido que la deficiencia de Vitamina D se asocia con resistencia a insulina o/y alteración en la secreción de la misma (79,80). Otros han demostrado que niveles bajos de Vitamina D se asocian con un incremento del riesgo de diabetes y aumento de resistencia a insulina (81,82).

En un estudio longitudinal se observó una reducción del 40% del riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 tras 17 años de seguimiento en aquellos pacientes con niveles basales de $25(\text{OH})\text{D} > 28\text{ n/mL}$ (83). Asimismo, Pittas et al (84) 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 diario inferior a las 400 UI de vitamina D.

Todos estos hallazgos, aunque procedentes en su mayoría de estudios observacionales, sugieren que la Vitamina D tiene un importante papel en la regulación del metabolismo glucídico, lo que puede contribuir a un potencial efecto beneficioso sobre el SCV.

Por otro lado, también se ha observado que los sujetos obesos tienen niveles más bajos de vitamina D que los no obesos (85) y que responden peor a los suplementos de vitamina D, es decir, que para igual dosis de suplementos los sujetos obesos producen un incremento menor de los niveles séricos de vitamina D. Esto se ha explicado por factores como el acúmulo de la vitamina D en la grasa corporal. Por tanto, es fácil deducir que las necesidades de los sujetos obesos serán mayores que las de sujetos con normopeso (86). En conexión con lo indicado anteriormente, algunos estudios han demostrado que la corrección del déficit de vitamina D en sujetos obesos mejora la sensibilidad a la insulina (87), aunque algunos autores no han encontrado disminución de la resistencia a la insulina con los suplementos de vitamina D en estos sujetos (88).

Un estudio de seguimiento a 5 años en 11.547 adultos realizado en Australia observó que los niveles bajos de vitamina D se correlacionaron inversamente con un mayor riesgo de síndrome metabólico, mayor circunferencia de la cintura, mayores niveles de glucosa y triglicéridos séricos, y mayor resistencia a la insulina (89).

3.1.4. EFECTO DIRECTO SOBRE CÉLULAS MIOCÁRDICAS Y VASCULARES

La Vitamina D también ejerce un efecto directo sobre las células miocárdicas (90) y vasculares (34,56).

En el miocardio se ha observado que la vitamina D modula mecanismos de remodelado aberrante de los miocardiocitos en situaciones de lesión de los mismos, de tal forma que situaciones de deficiencia en vitamina D favorecerían alteraciones en la relajación y contractilidad del miocardio y desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda. Esto se puso de manifiesto en ratones nulos en VDR, en los que las metaloproteinasas de la matriz responsables del daño miocárdico se encontraron sobreexpresadas (91)

Ratones nulos en VDR presentaban hipertrofia ventricular izquierda en el contexto de elevación de cifras tensionales, aumento de renina plasmática, hiperparatiroidismo e hipocalcemia (59). Sin embargo, ratones generados con delección selectiva de VDR en los miocardiocitos (92) no eran hipocalcémicos, no desarrollaron hiperparatiroidismo secundario, ni tampoco hipertensión, describiéndose además una tensión arterial diastólica y media significativamente menor, pero desarrollaron hipertrofia cardíaca evidenciada tanto a nivel micro y macroscópico como ecocardiográfico, apoyando así la evidencia del efecto directo de la activación del VDR a nivel cardíaco. Esta hipertrofia la relacionaron con la activación de MCIP1 (acrónimo de “*modulatory calcineurin inhibitory protein 1*”), poniendo de manifiesto que el tratamiento con 1,25(OH)₂D reducía la expresión de RNAm de dicha proteína. Además, como se mencionó previamente, la hipertrofia ventricular izquierda también estaría mediada por la activación local del sistema renina angiotensina en el corazón (61).

Por otro lado, se ha observado que la 1,25(OH)₂D inhibe la proliferación de miocitos ventriculares (93) y que los genes asociados con la proliferación de miocardiocitos e hipertrofia ventricular, incluyendo el protooncogen c-myc y antígeno nuclear de células en proliferación (PCNA) están regulados negativamente por 1,25(OH)₂D (93–96).

El sistema endocrino de la vitamina D tiene un efecto directo a nivel vascular demostrado por la presencia de 1 α -hidroxilasa, 24 hidroxilasa y VDR en el endotelio y en las células musculares lisas de los vasos sanguíneos y ello puede tener consecuencias importantes en patologías como la aterosclerosis.

La aterosclerosis es un proceso inflamatorio e inmunológico sistémico de carácter multifactorial en el que están implicadas numerosas citoquinas pro y anti-inflamatorias. El desequilibrio entre ambas puede conducir a la inestabilización o ruptura de la placa de ateroma, trombosis de la misma, y consecuentemente a un evento cardiovascular agudo.

Numerosos estudios han demostrado que la Vitamina D inhibe la respuesta inflamatoria por diversas vías. Por un lado la presencia de VDR a nivel vascular modula la respuesta de las citoquinas proinflamatorias (97). Suplementos de vitamina D han mostrado propiedades antiaterogénicas mediante la inhibición de TNF- α sérico y la promoción de los niveles de la citoquina antiinflamatoria IL-10 (98). La vitamina D también regularía negativamente los niveles de IL-6, citoquina proinflamatoria cuyo incremento se ha relacionado con niveles bajos de vitamina D (99). Por otro lado la vitamina D inhibe las vías de las prostaglandinas y la ciclooxigenasa2, y estimula la producción de

prostaciclina por las células musculares lisas vasculares, lo que previene la formación de trombos, adhesión celular y proliferación celular (100).

Además se ha observado un efecto inhibitorio de la vitamina D en la expresión de metaloproteinasas de la matriz como la MMP-2 y MMP-9, implicadas en el remodelado vascular y en el depósito de calcio a nivel de la íntima arterial que ocurre en la placa de ateroma. Así, la deficiencia de vitamina D podría facilitar una aterosclerosis acelerada, que estaría mediada, al menos en parte, por la calcificación arterial coronaria (101). Estudios recientes en pacientes con SCACEST han evidenciado una relación significativa inversa entre los niveles séricos de 25(OH)D y MMP-9 (102).

La deficiencia de vitamina D se ha asociado a disfunción endotelial y rigidez vascular, dos predictores de morbi-mortalidad cardiovascular (103,104) que se han asociado al proceso aterosclerótico. Se ha evidenciado que la disfunción endotelial promueve el desarrollo de la aterosclerosis por diferentes vías que incluyen la vasoconstricción, el aumento de la permeabilidad vascular, la agregación plaquetaria, la adhesión leucocitaria y estimulación de citoquinas. Al Mheid et al (105) demostraron que los niveles de 25(OH)D en pacientes sanos se asociaron de forma independiente al incremento de la disfunción endotelial (mediante vasodilatación mediada por flujo e índice de hiperemia reactiva) y de la rigidez vascular (mediante velocidad de onda de pulso). Otros grupos demostraron que los suplementos con vitamina D mejoraban estos parámetros en pacientes diabéticos y pacientes sanos con insuficiencia de 25(OH)D (106). La relación de la disfunción endotelial con los niveles bajos de 25(OH)D puede estar mediada por el factor de transcripción proinflamatorio $\kappa\beta$. (107).

De igual modo, parece que la vitamina D tiene una función reguladora de la agregación plaquetaria y de la actividad trombogénica (108), dos procesos implicados directamente en la aterosclerosis.

Todos estos mecanismos y algunos más, que se resumen en la figura 7, ponen de manifiesto la potencial implicación que la deficiencia de vitamina D supone a nivel de la función endotelial y procesos ateroscleróticos. Por todo lo cual se ha propuesto a la deficiencia de vitamina D como factor de riesgo independiente de aterosclerosis (109).



Figura 7: Mecanismos patogénicos potenciales de la deficiencia en Vitamina D en el sistema cardiovascular. Abreviaturas: MMP: metaloproteinasas de la matriz; BMPs: proteínas morfogénicas del hueso; SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona.

3.2. VITAMINA D Y RIESGO CARDIOVASCULAR

3.2.1. VITAMINA D Y FRCV. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

De los mecanismos de acción expuestos anteriormente se deriva el potencial efecto protector cardiovascular que numerosos estudios le están atribuyendo a la vitamina D en los últimos años.

En estudios transversales se ha observado que los niveles de 25(OH)D se asocian con los principales factores de riesgo cardiovascular (FRCV). Un estudio del “*Third National Health and Nutrition Examination Survey*” puso de manifiesto que la prevalencia de diabetes mellitus (odds ratio 1.98), obesidad (odds ratio 2.29), aumento de triglicéridos (odds ratio 1.47) e hipertensión arterial (odds ratio 1.30) fueron significativamente mayores en el cuartil inferior de los niveles séricos de 25(OH)D respecto al cuartil superior ($p < 0.001$) para todos los FRCV mencionados (110).

Especial atención merece la relación entre la Vitamina D y la hipertensión arterial (HTA), que ha sido evaluada por numerosos estudios. En el registro del *Third National Health and Nutrition Examination Survey*, la presión sistólica media fue unos 3mmHg más baja en los individuos del quintil superior de 25(OH)D comparado con los del quintil inferior (81). Krause et al (111) 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. Otros estudios observacionales también han puesto de manifiesto la relación entre las concentraciones séricas de 25(OH)D y el

desarrollo de HTA. Forman et al. (112) publicaron que cuando la concentración sérica de 25(OH)D es igual o mayor a 75 nmol/L (30 ng/mL) se asocia con una incidencia menor de hipertensión arterial, con una tendencia inversa significativa entre los niveles basales de 25(OH)D y la incidencia de hipertensión en un seguimiento de cuatro años.

Estudios de intervención indican que suplementos de vitamina D reducen las cifras de presión arterial en pacientes hipertensos (113,114). El tratamiento durante dos meses con 800 UI de vitamina D y 1.200 mg. de calcio diarios, disminuyó la TA sistólica en 13 mmHg, la diastólica en 6 mmHg y la frecuencia cardíaca en 4 latidos/min, en un grupo de pacientes hipertensos comparados con los pacientes que solo tomaban 1.200 mg. de calcio diarios (114). En un reducido estudio randomizado, controlado con placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y niveles basales de 25(OH)D bajos 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 endotelial (115). Sin embargo, un metaanálisis que evaluó ocho ensayos aleatorizados y controlados en hombres y mujeres hipertensas mostró un pequeño beneficio de la suplementación de vitamina D en la presión arterial diastólica, pero no en la sistólica (116).

3.2.2. ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES SÉRICOS DE 25(OH)D Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Estudios transversales y retrospectivos de casos y controles han demostrado la presencia de niveles de 25(OH)D deficientes o insuficientes en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (117–119).

De entre los estudios prospectivos, muchos (99,120–122), aunque no todos, han demostrado una asociación inversa entre niveles séricos de 25(OH)D y riesgo cardiovascular. En general existe evidencia suficiente que apoya la hipótesis de que niveles séricos bajos de 25(OH)D se asocian con un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares (123,124). Sin embargo la curva de asociación entre la 25(OH)D y la enfermedad cardiovascular aún no está bien caracterizada y sigue siendo motivo de debate.

Diversos estudios han descrito una relación lineal inversa entre ambas variables (121). Un reciente metaanálisis (125) ha descrito una relación lineal en rango de 25(OH)D de 20 a 60 nmol/L (8 a 24 ng/ml) siendo el riesgo relativo de eventos cardiovasculares de 1.03 por cada decremento de 25 nmol/L (considerando cifras por debajo de 60 nmol/L, valor por encima del cual no hubo un claro incremento o decremento del riesgo cardiovascular).

Otros estudios también han descrito que la curva podría hacerse meseta en niveles de 50-75 nmol/L (20-30 ng/ml) (126,127) e incluso se ha propuesto que podría tener forma de U (119,128), de modo que niveles séricos muy altos de 25(OH)D pudieran asociarse a un incremento del riesgo cardiovascular (129). Durup et al (130) analizaron retrospectivamente la relación entre los niveles de 25(OH)D y la mortalidad por todas las causas en una cohorte de 247.574 pacientes en Copenhague, y encontraron que existía una relación en forma de J, de tal manera que el riesgo cardiovascular aumentaba con niveles de 25 hidroxivitamina D por debajo de 10nmol/L o 4 ng/ml (hazard ratio 2.13 (2.02-2.24)) y por encima de 140 nmol/L o 56 ng/ml (hazard ratio 1.42 (1.31-1.53)). A pesar de ello, es muy infrecuente alcanzar niveles de 25(OH)D muy elevados con las dosis prescritas habitualmente, aunque el debate sigue abierto sobre si además

de un límite bajo de 25(OH)D existe un límite alto en términos de incremento de riesgo cardiovascular.

3.2.3. EVIDENCIA SOBRE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D Y EVENTOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS

3.2.3.1. Estudios en pacientes sanos

Varios estudios han evaluado los niveles basales de 25(OH)D en pacientes sanos (sin historia de enfermedad cardiovascular) y han establecido su relación con posibles eventos cardiovasculares futuros (99,120,121,127,131,132).

En un estudio prospectivo anidado, caso control, de seguimiento del personal de la salud se estudiaron 18.225 pacientes varones. En 10 años de seguimiento 454 padecieron un infarto agudo de miocardio (IAM) fatal o no fatal. Se seleccionaron 900 controles de similares características basales y se observó que los hombres con insuficiencia en vitamina D, definida como niveles séricos de 25(OH)D<30 ng/mL, tenían un riesgo mayor de sufrir un infarto agudo de miocardio (IAM) (RR: 2.42) y que esta relación permanecía constante (RR: 2,09) tras ajuste por diversas variables relacionadas: historia familiar de IAM, índice de masa corporal (IMC), consumo de alcohol, actividad física, historia de DM, región, ingesta de omega 3 de origen marino, niveles altos o bajos de HDLc y niveles triglicéridos. Es importante destacar que el riesgo aumentado persistía en pacientes con niveles sub-óptimos de vitamina D (22.6-29.9 ng/mL) (99).

Otros estudios con pacientes sin enfermedad cardiovascular previa aportan resultados similares, demostrando un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares (muerte,

IAM, fallo cardíaco e ictus) en aquellos pacientes con déficit de vitamina D, y observando un riesgo mayor cuanto menores son los niveles de 25(OH)D, establecido por categorías (121,131). Kestenbaum et al. observaron que por cada disminución de 25(OH)D de 10 ng/mL aumentaba el riesgo de IAM y de muerte en un 25% (IC 95%, 8-44%) y 9% (IC 95%, 2-17%) respectivamente, así como que niveles séricos de 25(OH)D inferiores a 15 ng/mL incrementaban un 29% el riesgo de muerte (IC 95%, 5-55%) (132).

En el estudio prospectivo *Framingham Offspring Study* se estudiaron 1.739 pacientes sin historia cardiovascular previa y se cuantificaron las concentraciones séricas 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 hipovitaminosis D, constatando así una correlación entre niveles de 25(OH)D y eventos cardiovasculares graves. Además, el incremento del riesgo cardiovascular se magnificó en los hipertensos de dicha cohorte (121).

En otra cohorte retrospectiva de 10.899 pacientes (133) la 25(OH)D sérica se asoció con la enfermedad arterial coronaria, hipertensión, diabetes y otras enfermedades cardiovasculares ($p < 0.05$) y demostró ser un potente predictor independiente de mortalidad por todas las causas (OR 2.64, 95% CI 1.90-3.66; $p < .0001$). Analizando los pacientes deficientes en Vitamina D que estaban tratados con suplementos vs. los que no tomaban dichos suplementos, el incremento de riesgo de mortalidad para los primeros tuvo una OR de 1.46 (IC 95% 0.760-2.799; $p = \text{NS}$) vs. 3.7 en los segundos (IC 95% 2.6-5.4; $P < 0.0001$).

Por el contrario, también se han publicado estudios longitudinales que no han demostrado asociación entre niveles bajos de 25(OH)D e incremento de la morbimortalidad cardiovascular. En el “*Third National Health and Nutrition Examination Survey*” (NHANES III), que incluyó más de 13.300 participantes con un seguimiento medio de 8.7 años, pese a demostrar que la 25(OH)D era un factor predictor independiente de mortalidad por todas las causas, no se pudo demostrar una relación significativa entre niveles bajos de 25(OH)D (cuartil más bajo, <17,8 ng/mL) y una mayor tasa de muerte cardiovascular en el modelo ajustado (134). Otro ejemplo es un estudio finlandés con 6.219 pacientes y un seguimiento medio de 27 años, donde encontraron una asociación inversa entre el estatus de vitamina D y muerte cerebrovascular (HR = 0.48, IC 95%: 0.31-0.75; $p < 0.002$) pero no con la muerte cardiovascular relacionada con enfermedad arterial coronaria (HR = 0.91, IC 95% : 0.7-1.18; $p = 0.20$) (135).

3.2.3.2. Estudios en pacientes con enfermedad cardiovascular previa

También se ha evaluado el riesgo cardiovascular en pacientes con déficit de vitamina D incluyendo pacientes con enfermedad cardiovascular previa. Un metaanálisis (124) que incluyó estudios prospectivos en los que se analizaba la relación entre niveles séricos de 25(OH)D y eventos cardiovasculares adversos en población sana y en población con enfermedad cardiovascular preexistente concluyó que los datos existentes apoyaban una asociación inversa entre niveles séricos de vitamina D y riesgo cardiovascular, aunque

recalcan la heterogeneidad de los estudios en cuanto a población incluida y definición de eventos. Un metaanálisis posterior aporta resultados similares (123).

Dobnig et al (122) estudiaron los niveles séricos de 25(OH)D en una cohorte prospectiva de 3.258 hombres y mujeres revisados para angiografía coronaria y pusieron en evidencia que los pacientes en los dos cuartiles de 25(OH)D más bajos (medianas de 7.6 y 13.3 ng/mL) tenían un mayor riesgo de muerte cardiovascular (HR: 2.22 y 1.82) y de muerte por todas las causas (HR, 2.08) en comparación con el cuartil más alto de 25(OH)D (mediana de 28.4 ng/mL). Estos efectos fueron independientes de la enfermedad coronaria, el índice de comorbilidad de Charlson, la clase funcional de la NYHA (New York Heart Association) y otras variables de metabolismo mineral (122).

En 3.316 pacientes también referidos para coronariografía en la cohorte prospectiva del estudio LURIC, Pilz et al. (136) describen una asociación entre la deficiencia de Vitamina D, fallo cardíaco y muerte súbita. Tras ajuste por los FRCV las *Hazard Ratio* para muerte por insuficiencia cardíaca y muerte súbita fueron 2.84 (IC 95% 1.20-6.74) y 5.05 (IC 95% 2.13-11.97) respectivamente, comparando los pacientes con deficiencia severa de vitamina D (25(OH)D < 10 ng/mL) con pacientes en rango óptimo (25(OH)D > 30 ng/mL).

Considerando pacientes con Insuficiencia cardíaca, diversos estudios recogen una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D (137,138), además de asociarse a formas más severas de la enfermedad y a tasas más altas de eventos cardiovasculares en el seguimiento (139). Los datos disponibles referentes a pacientes con enfermedad arterial coronaria se desarrollarán en el punto siguiente de forma más extensa.

En ocasiones se plantea si los niveles bajos de vitamina D en pacientes con enfermedad cardiovascular pudieran ser consecuencia de dicha enfermedad más que un factor causal. En este sentido, cabe destacar que los estudios en pacientes sanos apoyarían la segunda posibilidad, además del hecho de que en estudios que incluyen pacientes con enfermedad cardiovascular la asociación entre la 25(OH)D y el incremento del riesgo se mantiene si se excluyen a los pacientes de prevención secundaria (125).

3.2.3.3. Estudios de intervención realizados con suplementos de Vitamina D.

A continuación analizaremos la evidencia actual de los estudios de intervención realizados con suplementos de vitamina D.

Wang et al (140) realizaron una revisión sistemática de 17 estudios de intervención para evaluar el impacto de la administración de Vitamina D sobre el riesgo cardiovascular. Concluyeron que los suplementos de Vitamina D en dosis moderadas-altas pueden reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular, con especial beneficio en pacientes sometidos a diálisis.

Otro metaanálisis que incluía a 57.000 individuos de 18 ensayos clínicos randomizados mostró 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 cardiovascular (141). Rejnmark et al (142), a través de un metaanálisis de 70.528 pacientes con un seguimiento de 3 años, mostraron que los suplementos de Vitamina D combinados con calcio, disminuían el riesgo de mortalidad por todas las causas (HR 0.91; IC 95% 0.84–

0.98). Esta disminución en la mortalidad global con suplementos de vitamina D₃ (RR 0.94; IC 95% 0.91-0.98) y no con alfalcidol o calcitriol también fue ratificada por una revisión Cochrane (143).

Sin embargo, otros estudios no han proporcionado resultados tan claros (144,145). Elamin et al (144) analizaron 51 ensayos de intervención y no evidenciaron cambios significativas en relación a TA, muerte, ictus, IAM, niveles séricos de lípidos, ni glucemia.

En el ensayo de intervención más extenso y prolongado, el *Women's Health Initiative* (WHI), con administración de 1 g diario de calcio y una dosis baja de vitamina D (400 UI/día), no se evidenciaron cambios de riesgo cerebro-vascular después de 7 años de seguimiento. Se observó una Hazard Ratio de 1.04 (95% CI: 0.92-1.18) de IAM o muerte cardiovascular y de 0.95 (95% CI: 0.82-1.10) de ictus en el grupo de mujeres tratadas con calcio/Vitamina D vs. grupo placebo (145). En éste y otros estudios no se demostró un incremento adecuado de los niveles séricos de 25(OH)D por lo que es posible que los suplementos no hayan sido los adecuados para demostrar un posible efecto beneficioso en el pronóstico cardiovascular (146–148).

En el último metaanálisis a gran escala publicado hasta la fecha que analiza estudios de intervención, sus autores concluyen que en el momento actual no existe evidencia de que los suplementos de vitamina D, con o sin calcio, reduzcan el riesgo de IAM, cardiopatía isquémica, ictus o enfermedad cerebrovascular en más de un 15%. Y lo que es más importante, indican que es improbable que estudios con diseños similares sean capaces de arrojar conclusiones diferentes (149).

Sin embargo, varios autores se han posicionado en contra de estos resultados alegando diferentes razones. Todos coinciden en que las dosis empleadas en la mayoría de los estudios son probablemente bajas para alcanzar los objetivos de salud propuestos (150–152). Por otro lado la relativa corta duración, menos de tres 3 años en la mayoría de los estudios incluidos, no permitiría evaluar eventos a largo plazo como enfermedad cardiovascular o cáncer (151,152). Existe también una gran heterogeneidad en el diseño de los ensayos incluidos y las variables principales de interés en muchos casos no eran el objetivo primario del estudio. Por último, algunos consideran muy estricto el umbral de eficacia establecido en un 15% para la mayoría de los eventos y 5% para mortalidad. El metaanálisis mencionado detectó una reducción en la mortalidad global del 4% en tratamiento con vitamina D sola o en combinación con calcio, por ello Bischoff-Ferrari et al. plantean que esta reducción puede suponer un enorme beneficio poblacional y cuestionan si esta cifra no es suficiente para justificar un tratamiento barato como es la Vitamina D (152).

Un amplio ensayo clínico aleatorizado se está llevando a cabo en actualidad, con la esperanza de que sus conclusiones arrojen resultados definitivos acerca del rol de la suplementación con vitamina D en la enfermedad cardiovascular, se trata del “*VITAL trial*” (153) que examina el efecto del suplemento de 2.000 UI diarias de vitamina D, sola o combinada con omega-3 en 20.000 pacientes mayores de 60 años, sobre el riesgo de desarrollar cáncer, enfermedad cardíaca e ictus.

Por tanto, y a modo de resumen, la controversia es manifiesta y no hay consenso sobre si los suplementos de vitamina D mejoran el pronóstico cardiovascular, por tanto hasta

la fecha no existe evidencia consistente que permita aconsejar dichos suplementos de forma generalizada. Son necesarios estudios de intervención a gran escala que aporten información más concluyente (154).

3.2.4. VITAMINA D Y ENFERMEDAD CORONARIA ATEROSCLERÓTICA

Como ya hemos venido desarrollando, pero concretando en la enfermedad coronaria, numerosos estudios han demostrado que la prevalencia de la enfermedad coronaria es mayor en pacientes con deficiencia de vitamina D respecto a aquellos con niveles normales, especialmente cuanto menores sean los niveles de 25(OH)D (137,155). Particularmente en pacientes que han sufrido un IAM, la prevalencia de insuficiencia o deficiencia de 25(OH)D (<20 ng/mL) puede alcanzar el 75% (102,156,157), con cifras similares cuando hablamos de SCA en todo su espectro, incluyendo pacientes con angina inestable (158). A pesar de ello, no son muchos los estudios en este perfil de pacientes, y algunos no han mostrado estas cifras (159).

Como ya se desarrolló previamente y aunque no están completamente establecidos, son diversos los mecanismos a través de los cuales se ha relacionado la vitamina D con la aterosclerosis y la enfermedad coronaria. Su déficit produciría desequilibrio a favor de los procesos pro-inflamatorios, así como disfunción endotelial, rigidez vascular, agregación plaquetaria, trombogénesis, calcificación endotelial etc.

La calcificación es uno de los cambios anatomopatológicos propios de la estenosis coronaria, pues la inmensa mayoría de las lesiones coronarias significativas

angiográficamente están calcificadas (160). Varios estudios (161,162), aunque no todos, (163,164) han demostrado que concentraciones bajas de 25(OH)D se relacionan con calcificación coronaria. De Boer et al (101), demostraron que aunque niveles bajos de 25(OH)D no se asociaban con la prevalencia de calcificación coronaria, sí se asociaban con la incidencia de aparición de calcificación durante los 3 años de seguimiento, lo cual indica el papel que la Vitamina D puede tener en el desarrollo de aterosclerosis, pudiendo acelerar el inicio de la misma.

Estas conclusiones se complementan con los hallazgos de Akin et al. (165), que sugieren que la vitamina D, además de en el desarrollo de la enfermedad coronaria, también influiría en la progresión de la misma. Para ello estudiaron 239 pacientes referidos para coronariografía por angina estable y estudiaron la severidad de la lesión angiográfica mediante el score de Gensini, demostrando que los niveles de 25(OH)D estaban inversamente relacionados con la severidad de la enfermedad coronaria definida mediante angiografía coronaria. Estos resultados son apoyados por otros grupos que han valorado la severidad de la enfermedad coronaria mediante el score angiográfico SYNTAX (166).

Además, trabajos recientes sugieren que la deficiencia de vitamina D también se relaciona con la extensión de la enfermedad coronaria, de modo que niveles muy bajos de 25(OH)D se asocian de forma significativa con afectación más extensa del lecho coronario (tronco coronario principal izquierdo y/o enfermedad de tres vasos) (155), sobre todo con niveles séricos de 25(OH)D < 20 ng/mL (167). Se ha observado incluso que en pacientes afroamericanos consumidores de cocaína la deficiencia de vitamina D

se asocia de forma independiente a enfermedad coronaria significativa valorada por TC (168).

Por último, en relación a este probable vínculo de la vitamina D con la carga de enfermedad aterosclerótica, resultados recientes en monos proponen que concentraciones bajas de VDR podría tener un papel en el tamaño y grosor de la placa aterosclerótica (169), aunque son necesarios más estudios en esta línea que permitan confirmar y afinar estos resultados.

La reestenosis arterial coronaria también se ha puesto en relación con la hipovitaminosis D, de tal forma que polimorfismos en el gen del receptor de la vitamina D (haplotipos 2,3 y 4 del gen VDR) han mostrado una asociación significativa con la reestenosis tras intervencionismo coronario (170).

En cuanto a la relación de la 25(OH)D con el riesgo cardiovascular de los pacientes con cardiopatía isquémica, existe evidencia de que el estatus de vitamina D es un factor pronóstico de eventos cardiovasculares adversos mayores (157,171,172). Ng et al. (157) estudiaron 1.259 pacientes con IAM con y sin elevación del segmento ST, con un seguimiento medio de 550 días. La 25(OH)D fue un predictor independiente de eventos MACE ($p < 0.001$) sobre todo a expensas de MACE no fatales ($p < 0.01$) más que de la mortalidad. Al tomar como referencia el cuartil más bajo de 25(OH)D₃ (< 7.3 ng/ml) para la predicción de MACE, se reducía en un 40% el riesgo de eventos cardiovasculares predominantemente no fatales, en pacientes con niveles séricos mayores de 7.3 ng/ml. De esta forma concluyeron que el estatus de vitamina D tras IAM es un factor pronóstico de eventos MACE.

Correia et al. analizaron una cohorte de 206 pacientes con SCA (con y sin elevación de ST) y concluyeron que, tras ajuste por scores como GRACE, Gensini y otras variables de confusión potenciales, la deficiencia severa de vitamina D (<10 ng/mL) era un factor predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria (OR 14, IC 95%, 1.2 -158, $p < 0.03$) (173) . Otros estudios, aunque con muestras pequeñas, no han confirmado estos resultados en pacientes con SCA, no encontrando relación significativa entre el estatus de vitamina D y la mortalidad a corto plazo (30 días) en este perfil de pacientes (158). No hay estudios a gran escala que evalúen por separado a pacientes con SCA con y sin elevación de ST.

Actualmente son necesarios ensayos clínicos controlados con placebo para probar el efecto que los suplementos de Vitamina D tendrían en retrasar la aparición o progresión de la enfermedad aterosclerótica coronaria o en revertir dicho proceso.

4. EPIDEMIOLOGÍA DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN ESPAÑA.

La existencia de niveles insuficientes de vitamina D o deficiencia incluso severa constituye una epidemia en todo el mundo (174), incluyendo a España (175). Existen numerosos factores de riesgo que contribuyen a esta deficiencia:

- a) Lactancia materna exclusiva: Los lactantes que reciben lactancia materna exclusiva muy prolongada y no reciben suplementación de vitamina D tienen un riesgo aumentado de deficiencia de vitamina D, particularmente si tienen piel oscura y/o reciben poca exposición solar (176). La leche humana generalmente proporciona 25 UI de vitamina D por litro, lo que no es suficiente para un lactante si es esta su única fuente de vitamina D. Los niños de mayor edad y que comienzan a caminar, alimentados exclusivamente con sustitutos de leche y alimentos de destete no fortificados con vitamina D, se encuentran también en riesgo de deficiencia de vitamina D y raquitismo (177).
- b) Piel muy pigmentadas: Los individuos de piel oscura sintetizan a lo largo de su vida menos vitamina D con la exposición a la luz solar que aquellos de piel clara. El riesgo de deficiencia de vitamina D es particularmente alto en personas de piel oscura que viven lejos del ecuador. Un estudio en Estados Unidos comunicó que el 42.4% de las mujeres Afroamericanas entre 14 y 49 años de

- edad eran deficientes de vitamina D, comparadas con el 4.2% de las mujeres blancas (178).
- c) Edad avanzada: Los pacientes ancianos tienen una menor capacidad para sintetizar vitamina D en la piel cuando se expone a radiación UVB y una menor eficiencia en la absorción intestinal. Además, los ancianos son más propensos a permanecer en interiores o a usar pantallas solares dermatológicas, lo que bloquea la síntesis de vitamina D (179,180).
- d) Ancianos institucionalizados: Los ancianos ingresados en residencias que no son suplementados con vitamina D tiene un riesgo particularmente alto de tener deficiencia de vitamina D (181).
- e) Aplicación de protección solar alta o piel poco expuesta al sol: Se ha documentado deficiencia en vitamina D y osteomalacia en mujeres que por razones religiosas, culturales o de salud cubren toda su piel en el exterior (182). La aplicación de una pantalla solar dermatológica con un factor de protección solar de 8 ya reduce la producción cutánea de vitamina D en un 95% (35).
- f) Síndromes de malabsorción de grasas: La fibrosis quística y la enfermedad hepática colestásica deterioran la absorción de la vitamina D que proviene de la dieta.
- g) Enfermedad inflamatoria intestinal: En personas con enfermedad inflamatoria intestinal como la enfermedad de Crohn la absorción de vitamina D está alterada y tienen mayor riesgo de deficiencia de la misma, especialmente aquellos pacientes que han tenido resecciones intestinales pequeñas (183).
- h) Enfermedad hepática o renal: debido a alteraciones que comprometen la 25 hidroxilación y 1 α -hidroxilación respectivamente.

- i) **Obesidad:** La obesidad incrementa el riesgo de deficiencia de vitamina D (184,185). Una vez que la vitamina D es sintetizada en la piel o ingerida, se deposita en las reservas adiposas del organismo, por lo que resulta menos biodisponible en personas con grandes reservas de grasa corporal.
- j) **Vivir en lugares ubicados en latitudes muy septentrionales o meridionales:** Los lugares que se encuentran lejos del ecuador tienen menos disponibilidad de luz solar apta para sintetizar vitamina D que los lugares que se encuentran en latitudes cercanas al ecuador.
- k) **Fármacos:** Determinados fármacos pueden producir deficiencia en Vitamina D por diferentes mecanismos, así, la isoniacida produce alteración en la 25-hidroxilación, el ketoconazol altera la 1 α -hidroxilación y otros fármacos como los barbitúricos, difenilhidantoína y rifampicina pueden aumentar el catabolismo de la vitamina D.
- l) **Tabaquismo:** Fumar disminuye la disponibilidad de vitamina D por diversos mecanismos como la hidroxilación en posición 25 o aumento en su catabolismo.
- m) **Contaminación ambiental:** Produce un efecto pantalla que impide que la radiación UV alcance adecuadamente a la piel.

A nivel mundial la insuficiencia o deficiencia de vitamina D es un problema creciente. Los estudios de las últimas décadas indican una elevada prevalencia que afecta a niños, jóvenes, adultos, mujeres post-menopáusicas y ancianos, sobre todo en aquellos con fracturas osteoporóticas, donde la prevalencia puede alcanzar el 100% (186). Una reciente revisión sobre el estatus de Vitamina D a nivel mundial ha encontrado que el

88% de las muestras evaluadas tenían niveles séricos de 25(OH)D menores de 30 ng/ml; el 37% valores medios por debajo de 20 ng/ml y hasta un 7% tenían valores medios inferiores a 10 ng/ml, en claro rango ostomalácico (187).

En España, pese una teórica facilidad climatológica para la formación cutánea de vitamina D, los niveles séricos de 25(OH)D son semejantes o incluso inferiores a los encontrados en Europa central o Escandinavia (174,188).

Esta aparente “paradoja” que compartimos con otros países de la cuenca del Mediterráneo (189) ha tratado de ser explicada de forma empírica por el escaso aporte dietético de vitamina D, que no puede ser compensado por la síntesis cutánea. La mayor parte de España está ubicada por encima del paralelo 35 donde la posibilidad de sintetizar vitamina D es escasa en invierno y primavera; también se ha argumentado que los españoles tienen una piel más oscura que otros europeos. Así, la potencial facilidad climática de España no se traduce en niveles más altos de vitamina D respecto a otros países nórdicos o centroeuropeos.

Niveles bajos de Vitamina D están descritos en todos los grupos etarios, incluso en regiones muy soleadas (190) aunque destaca la elevada prevalencia de insuficiencia de vitamina D en mujeres posmenopáusicas y ancianos españoles, independientemente de la zona geográfica y del punto de corte establecido por los distintos autores (191–194).

Aunque la elevada prevalencia de niveles bajos de vitamina D ocurre por una inadecuada exposición solar, en ancianos españoles se han descrito niveles más bajos los meses de verano. Esto puede explicarse si tenemos en cuenta las elevadas temperaturas registradas durante el verano en determinadas ciudades del sur de España como por ejemplo Sevilla o Córdoba, donde muy frecuentemente se alcanzan los 30-

40°C. Durante esta época estival las personas ancianas evitan la exposición al sol y prefieren estar en el interior de las casas donde la temperatura es más confortable, además los ancianos están muy advertidos del riesgo de cáncer de piel por la exposición directa al sol. Por otro lado, en otoño o durante los meses de invierno la exposición al sol es más agradable pues las temperaturas suelen oscilar entre los 20-25°C, permitiendo que en muchos casos la síntesis de vitamina D en este colectivo sea mayor en este período (193,195).

Autor año	Población estudiada (domicilio)	Ciudad	Estación	Edad (años)	N	25(OH)D media± DE (ng/ml)	Prevalencia niveles séricos bajos 25(OH)D	Definición niveles séricos bajos	Comentarios
Quesada 1989	Ambos sexos (Casa)	Córdoba 37°6'	Primavera	27-49 67-82 70-85	32 32 21	22,1±11 14±6 15±10	32% 68% 100%	15	CBP
Quesada 1992	Ambos sexos (Casa)	Córdoba 37°6'	Primavera	20-59 60-79 >80	81 31 17	38,0±13 18±14 9±4,6			CBP
Mata-Granados 2008	Donantes de sangre Hombres y Mujeres	Córdoba 37°6'	Primavera	18-65 18-64	116 9	18±10-5 15±9,2			HPLC
Mezquita-Raya	Mujeres PM	Granada 37°10'	Enero primavera	61±7	161	19±8	39%	15	RIA
Aguado 2000	Mujeres Post-menopáusicas	Madrid 40°26'	Invierno primavera	47-66	171	13±7	87% 64% 35%	15 10	RIA
Lips	Mujeres osteoporóticas PM	Toda España 43-37°	Invierno verano	64±7	132	24±14	41,7% 10,6%	20 10	RIA [Estudio MORE]
Larrosa 2001	Ambos sexos Ancianos (Residencia)	Sabadell 41° 35'		61- 96,3	100	10,2±5	87%	25	RIA
Vaqueiro 2006	Ambos sexos Ancianos (Casa)	Sabadell 41° 35'	Invierno primavera	72±5	239	17±7,5	80% 17%	25 10	RIA
González 1999	Ambos sexos Ancianos Consultas externas	Barcelona 41°23'	Invierno primavera	75±6	127		34,6%	10	RIA
Gómez-Alonso	Ambos sexos Ancianos (Casa) Hombres Mujeres	Oviedo 43°22'	Todo el Año Invierno	68±9 68±9 <65 65-74 >65	134 134	17±8 17±9	 72% 80% 72%	18	RIA

Autor año	Población estudiada (domicilio)	Ciudad	Estación	Edad (años)	N	25(OH)D media± DE (ng/ml)	Prevalencia niveles séricos bajos 25(OH)D	Definición niveles séricos bajos	Comentarios
Pérez-Llamas	Ambos sexos Ancianos (Residencia)	Murcia 37°59'	Todo el Año Otoño invierno Primavera verano	77±8	86	20±13 25±15 16±9	58,2%	20	RIA
Docio	Niños (Casa)	Cantabria 43°27'	Invierno verano	8±2	43	15±5 29±10	31% 80%	12 20	RIA
Almirall	sexos 53% mujeres mayores de 64 años	Sabadell 41° 35'	Invierno	72±5	237	17±7,6	80%	20	RIA
Gómez	Hombres y mujeres	Hospitalet de Llobregat	Todo el año	253	23±21				
Muray	Hombres 58 y mujeres	Lérida	Otoño		391				
Pérez Castrillón	Ancianos ambos sexos (Casa) (Residencia)	Valladolid 41°38'	Todo el año	75±85 83±7	197 146	15±8 17±7	31% 79% 32% 91%	10 20 10 20	RIA
Quesada	Mujeres osteoporóticas PM -No Tratadas -Tratadas	Toda España 43-28°	Final de primavera	71±5 71±5	190 146	22±10 27±11	11% 44% 76% 5% 29% 63%	10 20 30 10 20 30	HPLC

Tabla 1. Estudios que abalan el estatus insuficiente de vitamina D en España CBP: Competición proteica; RIA: Radioinmuno análisis. HPLC: cromatografía líquida de alta eficiencia.(175)

5. MEDICIÓN, NIVELES ADECUADOS Y SUPLEMENTOS

5.1. MEDICIÓN DE NIVELES DE VITAMINA D.

La medición de la concentración sérica de 25(OH)D es comúnmente aceptada como indicador clínico del estatus de vitamina D y esto se debe a varias razones (30). En primer lugar, es un metabolito con vida media larga, de dos a tres semanas, y constituye el mayor depósito de vitamina D en el cuerpo humano, alcanzando niveles hasta 1.000 veces mayores que la 1,25(OH)₂D. Además, la producción de ésta última se encuentra hormonalmente regulada, por lo que incluso en pacientes con deficiencia severa de Vitamina D pueden encontrarse niveles séricos de 1,25(OH)₂D normales o elevados, debido al estímulo de la PTH elevada y fósforo bajo, para mantener niveles adecuados de calcio sérico (196).

El 98-99% de la 25(OH)D que se puede medir en suero se encuentra como 25(OH)D₃ mientras que la 25(OH)D₂ alcanza niveles mesurables solo en aquellos pacientes que toman suplementos de D₂ (197).

Hace años las determinaciones de 25(OH)D se hacían generalmente empleando métodos de competición proteica (CBP) y cromatografía líquida de alta presión (HPLC) preferentemente para investigación. En los años noventa se validaron métodos de radioinmunoanálisis (RIA). Posteriormente el reconocimiento de la magnitud de la insuficiencia en vitamina D estimuló el desarrollo de otros métodos como Ensayo

inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA acrónimo de "*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*") o quimioluminiscencia.

La HPLC acoplada a espectrometría de masas (LC-MS) ha mejorado el rendimiento de la determinación de 25(OH)D, y ha facilitado la puesta en marcha de medidas internacionales de estandarización. Actualmente la HPLC y la LC-MS son el patrón oro para la cuantificación de 25(OH)D₂ y 25(OH)D₃. A pesar de ello ésta técnica no está disponible en la inmensa mayoría de los centros clínicos de nuestro país.

A pesar de todos estos avances, un problema crítico en la determinación de 25(OH)D lo constituye la precisión y reproducibilidad de cada uno de los métodos. Ningún método es perfecto, existiendo una gran variabilidad entre laboratorios, incluso los más contrastados, dificultando así la definición de normalidad (198). Además, muchos metabolitos de la vitamina D son cuantificados como 25 hidroxivitamina D, 24,25 dihidroxivitamina D₃, su epímero C-3, o formas sulfatadas, etc., y ese problema persiste incluso empleando separación por cromatografía líquida de alta presión y medición por masas (199). Los ensayos comerciales disponibles y muy simplificados aún tienen problemas con la exactitud cuándo se les compara con el "patrón oro", la LC-MS (200–202), hasta el punto que las plataformas para análisis de rutina de 25(OH)D pueden diferir hasta un 20% por encima o por debajo de los valores obtenidos con los ensayos patrón-oro (198)

A pesar de lo anteriormente expuesto, y aunque deben mejorar sustancialmente, los métodos disponibles en nuestra práctica asistencial habitual o de investigación son suficientemente apropiados. Sobre todo, cabe destacar la facilidad en la realización de

los mismos, lo que nos obliga a su empleo en la práctica clínica habitual para un diagnóstico y seguimiento terapéutico apropiado.

5.2. NIVELES ADECUADOS DE VITAMINA D

En cuanto a los niveles séricos adecuados de vitamina D, en la práctica clínica los diferentes laboratorios dan como cifras normales de 25(OH)D (calcifediol) un recorrido de 25 a 137,5 nmol/l (10-55 ng/ml). Sin embargo estas cifras, fijadas a partir de los resultados obtenidos al analizar la sangre de adultos considerados sanos, pueden corresponder a la parte baja del recorrido de normalidad, que no parece que sea la adecuada nutricional y biológicamente y resultan demasiado bajas para la mayoría de los expertos, correspondiendo en realidad, en sus tramos más bajos, a situaciones biológicas deficitarias en vitamina D (203,204).

Actualmente la definición de niveles adecuados para la 25(OH)D sigue siendo motivo de discusión dada la mencionada variabilidad entre los laboratorios y los distintos métodos disponibles para su medición.

El punto de corte de la normalidad difiere de unas Sociedades Científicas a otras; así, el Instituto de Medicina (IOM) (126) propone valores por encima de 20 ng/ml, mientras que la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF) lo define por encima de 30 ng/ml (205), apoyada por la recomendación de la Sociedad de Endocrinología de EE.UU (206) y otras Sociedades científicas de múltiples países, en España por la de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) (207).

Podríamos considerar una concentración sérica de 20 ng/ml como objetivo mínimo indiscutible a obtener, aunque sea preferible obtener valores por encima de 30 ng/ml, (146,208,209) como han mostrado la mayoría de los estudios a este respecto. Niveles por encima de 30 ng/ml asegurarían una adecuada salud ósea (203) pero se ha visto que probablemente sean necesarios valores superiores para asegurar otros objetivos de salud como pueden ser la salud dental, el cáncer colorrectal o la salud cardiovascular, entre otros (35,146,209,210).

En un metaanálisis reciente que analizó 11 estudios y un total de 51.231 pacientes, Zitterman et al. (211) concluyeron que el rango de 25(OH)D objetivo 30-35 ng/mL (75-87.5 nmol/L) era el que ofrecía la mejor reducción de riesgo de mortalidad por todas las causas, aunque desconocemos si este objetivo confiere el mismo beneficio sobre riesgo de mortalidad cardiovascular.

Controvertido también resulta el valor sérico máximo recomendable de 25(OH)D. Durante mucho tiempo se ha creído que valores altos no serían perjudiciales siempre que no alcanzaran los niveles definidos como tóxicos. Actualmente está abierto el debate sobre si valores elevados de 25(OH)D podrían asociarse con riesgo de muerte cardiovascular o de cualquier otra causa (130).

En poblaciones muy expuestas al sol, como pescadores o trabajadores de campo, es excepcional sobrepasar una concentración sérica de 65-70 ng/mL, y no se ha evidenciado toxicidad con dichos niveles. Por ello, algunos autores han propuesto niveles de 60-70 ng/ml como punto de corte máximo recomendable.

En un análisis de 30 estudios se describió cualquier efecto adverso derivado de niveles séricos elevados de 25(OH)D en adultos y no se describieron efectos de toxicidad por

debajo de 100 ng/mL. El umbral mínimo de toxicidad descrito en todos los estudios fue de 197 ng/mL (212).

Por tanto y a modo de conclusión final, conseguir niveles séricos de 25(OH)D entre 30 y 70 ng/ml (75-175 nmol/L) parece fisiológicamente saludable para mantener los beneficios de salud que aporta la Vitamina D y son seguros pues se encuentran ampliamente por debajo del umbral mínimo de toxicidad.

A continuación se muestra la relación entre los niveles séricos y el estatus clínico de vitamina D, al que nos referiremos en adelante (194)

Niveles séricos 25(OH)D	Estatus de Vitamina D
Menos de 10 ng/ml (25 nmol/L)	Deficiencia severa
10-20 ng/ml (25-50 nmol/L)	Deficiencia moderada (Insuficiencia)
20-30 ng/ml (50-75 nmol/L)	Nivel subóptimo
30-70 ng/ml (75-175 nmol/L)	Nivel óptimo

Tabla 2. Definición del estatus de Vitamina D en función de los niveles de 25(OH)D.

5.3. SUPLEMENTOS DE VITAMINA D. SEGURIDAD Y TOXICIDAD.

Habitualmente, el 90-95% de los requerimientos de vitamina D proceden de la síntesis en la epidermis mediante la exposición solar y el resto procede de la dieta. De entre los alimentos, el pescado azul (sardinas, boquerones, caballa, atún, salmón etc.) es el que tiene un contenido más alto de vitamina D₃ (33,213). El hígado de vaca, buey, el queso, las yemas de los huevos y los champiñones suministran pequeñas cantidades. Dado que son pocos los alimentos que contienen vitamina D de manera natural, muchos son enriquecidos o fortificados con esta vitamina (214). Es el caso de la leche o el zumo de naranja suplementado, que contienen alrededor de 100 UI de vitamina D. Otros alimentos enriquecidos suelen ser cereales empleados comúnmente para el desayuno, bebidas de soja, yogurt o margarina.

Se estima que un adulto toma por término medio unas 230 UI de vitamina D al día (215), y como norma general, por cada 100 UI de vitamina D tomadas diariamente aumenta la concentración de 25(OH)D en 1 ng/ml (2.5 nmol/L) (147,212).

La siguiente cuestión sería la definición del aporte diario recomendado para conseguir los niveles séricos óptimos de vitamina D. En el 2010, la Junta de Nutrición y Alimentos (JNA) del IOM estableció una Ingesta Recomendada de Nutrientes (IRN) basada en la cantidad de vitamina D necesaria para salud ósea, que en adultos está entre 600 y 800 UI al día (126) (Tabla 3). Mientras que esta ingesta recomendada se incrementó en comparación al nivel de ingesta adecuada establecida en 1997 (216), existe gran evidencia de que estos niveles aún son demasiado bajos para alcanzar los niveles séricos objetivo de 25(OH)D (204,217,218). En este sentido se ha estimado que son necesarias dosis cercanas a 1.000 UI diarias (0.025 mg/día) para satisfacer las necesidades del organismo en muchos individuos (35,146). Concretamente la Sociedad

de Endocrinología de EEUU recomienda dosis de 1.500-2.000 UI/día (219) y la IOF dosis de 800-1000 UI/día (205), cantidades difíciles de alcanzar sin suplementos, especialmente en latitudes altas y/o de extremo clima invernal (Tabla 4).

En pacientes obesos se ha visto que las necesidades de suplementación son más altas, y por ello algunos autores han propuesto la siguiente fórmula:

Dosis necesaria de Vitamina D (UI) = {Peso x cambio deseado en 25(OH)D x 2.5} – 10 (220).

Como norma general razonable, 800-1.000 UI/día de ergocalciferol o colecalciferol diarias o sus equivalentes semanales (5.600-7.000 UI/semana) o mensuales (24.000-30.000 UI/mes) pueden recomendarse.

El Calcifediol, comúnmente empleado en España, es una estrategia terapéutica alternativa. Comparado con la vitamina D₃, es más hidrofílica, tiene una vida media más corta, de 8 a 11 horas, y tras la administración oral produce un mayor incremento de los niveles de 25(OH)D, y supresión de hormona paratiroidea (221).

Algunos estudios han observado que el empleo de calcifediol administrado diariamente, semanalmente, o como un único bolo es aproximadamente 2-3 veces más potente en el aumento de las concentraciones de plasma de 25(OH)D₃ que la vitamina D₃. Con calcifediol se alcanzaron concentraciones plasmáticas de 30 ng/ml de 25(OH)D₃ más rápidamente y de forma fiable. Con 800 IU de vitamina D se necesitan de 3 a 4 meses para alcanzar una concentración media máxima de 31 ng/mL, dejando a la mitad de los participantes por debajo del umbral 30 ng/mL, mientras con la misma dosis de 25(OH)D₃ se obtiene el umbral de 30 ng/mL pasado un mes de tratamiento y después de

3 a 4 meses, los niveles de 25(OH)D₃ alcanzan una concentración de casi 70 ng/mL (222,223)

Así pues, la administración de dosis de 2 a 3 veces menores de 25(OH)D también sería una aproximación razonable.

Teniendo en cuenta que hay una correlación entre el número de UIs administradas y el nivel sérico de 25(OH) vitamina D alcanzado, la dosis más alta del rango anteriormente citado (1.000 UI/día) podría aumentar la probabilidad de que los individuos alcanzaran valores superiores a 30 ng/ml. (preferiblemente 30-70 ng/mL como se mencionó en el apartado anterior).

Además, se podría considerar administrar a determinados individuos y/o en determinadas circunstancias, dosis de suplementación de hasta 2.000 UI/día. (Obesidad, osteoporosis, pacientes con exposición solar limitada como pacientes institucionalizados, problemas de absorción etc.).

A pesar de todo, algunos autores consideran prematura la recomendación de 1.500-2.000 UI/día, esperando que próximos trabajos aclaren este aspecto (224).

Etapa de la Vida	Edad	Hombres mcg/día (UI/día)	Mujeres mcg/día (UI/día)
Infantes	0-6 meses	10 mcg (400 UI) (Ingesta adecuada)	10 mcg (400 UI) (Ingesta Adecuada)
Infantes	6-12 meses	10 mcg (400 UI) (Ingesta adecuada)	10 mcg (400 UI) (Ingesta adecuada)
Niños	1-3 años	15 mcg (600 UI)	15 mcg (600 UI)
Niños	4-8 años	15 mcg (600 UI)	15 mcg (600 UI)
Niños	9-13 años	15 mcg (600 UI)	15 mcg (600 UI)
Adolescentes	14-18 años	15 mcg (600 UI)	15 mcg (600 UI)
Adultos	19-50 años	15 mcg (600 UI)	15 mcg (600 UI)
Adultos	51-70 años	15 mcg (600 UI)	15 mcg (600 UI)
Adultos	71 años y más	20 mcg (800 UI)	20 mcg (800 UI)
Embarazo	Todas las edades	-	15 mcg (600 UI)
Lactancia	Todas las edades	-	15 mcg (600 UI)

Tabla 3: Valores de Ingesta Recomendada de Vitamina D establecida por el IOM.

Los suplementos de Vitamina D pueden administrarse diaria, semanal, mensual o anualmente como vitamina D₃ (colecalfiferol) o como Vitamina D₂ (ergocalciferol). El colecalfiferol se puede obtener de manera industrial por irradiación del 7-dehidrocolesterol extraído de la lanolina. Es la forma de vitamina D utilizada mayoritariamente en Europa en preparados farmacéuticos y suplementos alimentarios. La vitamina D₂ (ergocalciferol) se obtiene por irradiación del ergosterol y es la forma más utilizada en EE.UU en preparados farmacéuticos y algunos alimentos reforzados. Se pensaba que la vitamina D₂ era menos eficiente que la vitamina D₃ para mantener los niveles de 25(OH)D debido a su metabolismo más rápido (225,226). A pesar de que

algunos autores siguen proponiendo una menor capacidad de la D₂ para incrementar los niveles séricos de 25(OH)D (227), un ensayo reciente las encuentra equipotentes (228).

En España solo se emplea la forma D₃, pudiendo administrar vitamina D₃ (colecalfiferol), o 25 hidroxivitamina D₃ (calcifediol). En este sentido conviene resaltar de nuevo que en contra de lo que se ha venido creyendo durante años, estos metabolitos no son equipotentes, si no que el segundo podría ser aproximadamente de dos a tres veces más potente que el primero (229).

En cuanto al límite superior de seguridad en la administración de suplementos, un artículo de revisión de Hathcock et al. (230) analizó los principales estudios en los que se han administrado suplementos de vitamina D y concluyen que existe evidencia suficiente para afirmar que la Vitamina D no es tóxica a niveles mucho mayores de los que previamente se han considerado no seguros. Es decir, que esta hormona posee un excelente perfil de seguridad que permitiría incrementar las dosis administradas para así alcanzar beneficios clínicos derivados de niveles séricos óptimos. Apoyado en esta evidencia establecen 10.000 UI al día como límite superior de seguridad (148,230).

No obstante, el IOM en 2010 estableció, más conservadoramente, nivel de 4000 UI diarias como nivel máximo de ingesta tolerable en adultos (126). En la tabla 4 se muestra una comparativa de los diferentes objetivos de ingesta recomendados por diferentes sociedades científicas.

La Vitamina D puede inducir niveles elevados de calcio en plasma (hipercalcemia), de lo que se derivan los efectos tóxicos adversos del tratamiento con suplementos de Vitamina D o metabolitos. Se ha observado hipercalcemia posterior a dosis diarias superiores a 50.000 UI de vitamina D (33) pero como ya se ha mencionado, dosis por

debajo de 10.000 UI se han mostrado seguras (147,230,231). La hipercalcemia puede producir fatiga, confusión mental, depresión, anorexia, náuseas, vómitos, estreñimiento, poliuria, polidipsia, litiasis renal etc.

En los pacientes en tratamiento con Vitamina D, se requiere monitorización de los niveles séricos de 25(OH)D, calcio y calcio urinario (206), que es el indicador más sensible para identificar una potencial intoxicación de vitamina D (147). Esta monitorización debe ser más estrecha en pacientes con suplementos de vitamina D y patologías que aumentan la sensibilidad a la misma, como pueden ser la sarcoidosis, tuberculosis, otros granulomas o algunos tipos de linfoma, que pueden mostrar niveles altos de calcio sérico y urinario con niveles de 25(OH)D por encima de 30 ng/ml, por aumento de la formación de 1,25(OH)₂D₃.

	Instituto de Medicina IOM	Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF)	Sociedad de Endocrinología de EEUU
Nivel sérico adecuado de 25(OH)D (ng/ml)	>20	>30	>30
Ingesta Recomendada (UI/día)	600-800	800-1.000 (hasta 2.000)*	1.500-2.000
Ingesta máxima recomendada (UI/día)	4.000		4.000 (hasta 10.000)*

Tabla 4: Recomendaciones propuestas por las diferentes Sociedades Científicas sobre niveles séricos adecuados de 25(OH)D e ingesta recomendada de vitamina D.

*Recomendaciones en situaciones clínicas especiales.

Por último, 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 (232,233). Los suplementos de calcio aumentan de forma rápida los niveles séricos de calcio, hecho que puede acelerar la calcificación arterial (234). Por el contrario, las concentraciones de vitamina D muestran una relación inversa con el calcio coronario (161).

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS DE TRABAJO:

Los suplementos de vitamina D₃ administrados en forma de 25(OH)D₃ en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación de ST y revascularización percutánea reducen los eventos adversos cardiovasculares mayores a corto plazo.

OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar el potencial impacto del tratamiento con 25(OH)D₃ sobre el sistema cardiovascular en pacientes con Síndrome Coronario Agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) sometidos a revascularización coronaria percutánea.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Determinar la posible correlación entre la 25(OH)D y otros biomarcadores de riesgo cardiovascular ya validados.
2. Analizar el papel de la 25(OH)D y otras variables como factores predictores de eventos cardiovasculares.
3. Analizar la relación entre niveles séricos de vitamina D, medidos como 25(OH)D y la extensión de la enfermedad coronaria.
4. Analizar el posible impacto del tratamiento con 25(OH)D₃ sobre la función ventricular.
5. Análisis de eficacia y perfil de seguridad de la dosis de 25(OH)D₃ administrada.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio prospectivo, analítico experimental, aleatorizado, no ciego. Se realizó una aleatorización por bloques de la muestra asignando a los pacientes que tenían criterios de elegibilidad y habían firmado el consentimiento informado, a uno de los dos grupos siguientes:

- Grupo A: Pacientes que recibieron el tratamiento protocolario habitual del SCA, en base a las últimas guías de práctica clínica de pacientes con SCASEST (23).
- Grupo B: Pacientes que además del tratamiento habitual del SCA recibieron 25(OH)D₃ (Hidroferol®, FAES, España), con la siguiente pauta: Dosis inicial de 3 mg seguida de una dosis de mantenimiento de 0.266 mg cada 10 días durante los 3 meses de seguimiento.

2. POBLACIÓN A ESTUDIO Y MUESTRA

El ámbito de estudio fue el área de salud del Hospital Universitario Virgen de Valme (HUVV), integrado en la red del Servicio Andaluz de Salud que atiende a la población censada en el distrito sanitario Sevilla Sur.

La población a estudio se compuso de pacientes reclutados en dos períodos: de Enero a Julio de 2012 y de Enero a Mayo de 2013. Se incluyeron pacientes mayores de 60 años con ingreso hospitalario por SCA sin elevación de Segmento ST (SCASEST) tipo Angina Inestable (angor de reposo, progresivo o de reciente comienzo) o tipo IAM no Q

y que se sometieron a coronariografía observándose lesiones coronarias subsidiarias de revascularización percutánea.

3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes, hombres o mujeres de edad igual o superior a 60 años, sometidos a revascularización coronaria percutánea tras SCASEST en el Hospital Universitario Virgen de Valme.
- Pacientes con capacidad de decisión propia que acepten la inclusión y seguimiento en este estudio mediante consentimiento informado firmado por escrito.

4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con lesiones coronarias susceptibles de revascularización quirúrgica.
- Pacientes con lesiones coronarias no susceptibles de revascularización percutánea.
- Pacientes con Enfermedad Renal Crónica severa, definida por un aclaramiento de Creatinina menor de 15 ml/min.
- Pacientes en tratamiento previo con Calcio y/o vitamina D.

- Pacientes a los que no les sea posible acudir al Centro Hospitalario para seguimiento y aquellos que tras ser debidamente informados no deseen formar parte del estudio.
- Pacientes incapacitados por problemas de índole psiquiátrico que comprometan su capacidad de decisión.

5. RECOGIDA DE DATOS

5.1. DATOS IDENTIFICATIVOS Y DE ANAMNESIS

De todos los pacientes incluidos en el estudio se recogieron los siguientes datos:

- Datos identificativos y de contacto: nombre y apellidos, sexo, edad, año de nacimiento, número de historia clínica, teléfono de contacto, centro de salud y médico especialista de atención primaria de referencia.
- Se anotaron los antecedentes personales con los siguientes criterios diagnósticos: se consideró la presencia de Hipertensión Arterial (HTA) en aquellos pacientes ya diagnosticados (235) o que estaban con tratamiento antihipertensivo previo a la inclusión en el estudio. Se clasificó a los pacientes como diabéticos si estaban diagnosticados previamente en base a los criterios diagnósticos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) (236) o si tomaban antidiabéticos orales (ADO)/insulina en el momento de inclusión en el estudio. Los pacientes diabéticos se clasificaron en tres grupos: Diabetes Mellitus (DM) tipo 1, DM tipo 2 en tratamiento con ADO y

DM tipo2 en tratamiento con insulina (con o sin ADO). Se consideraron dislipémicos aquellos pacientes que tomaban tratamiento con fármacos hipolipemiantes, ya fueran estatinas, fibratos, ácido nicotínico o ezetimibe. Se estableció enfermedad cerebrovascular previa si habían presentado un Accidente isquémico Transitorio (AIT) o un accidente cerebral vascular (ACV). Se consideró arteriopatía periférica si existía este diagnóstico previo (237) o historia de claudicación intermitente. Se consideró enfermedad renal crónica en aquellos pacientes con dicho diagnóstico (238). La presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se estableció en base a clínica y estudio espirométrico compatible con un patrón obstructivo al flujo aéreo. De igual forma se clasificó como Síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) a aquellos pacientes con dicho diagnóstico mediante polisomnografía o en tratamiento con CPAP nocturna. Se clasificó como cardiopatía isquémica previa a aquellos pacientes que estuvieran diagnosticados de la misma y como IAM previo aquellos pacientes con cardiopatía isquémica en los que la enfermedad coronaria se hubiera manifestado como infarto de miocardio.

- Datos antropométricos: Se recogió el peso y la talla de todos los pacientes incluidos. Se calculó en cada paciente el Índice de masa Corporal (IMC= peso en kilogramos dividido entre la talla en metros al cuadrado) y en base a ello se clasificó a los pacientes en las siguientes categorías: normopeso (IMC 18.5-24.9), sobrepeso (IMC 25-29.9), obesidad (IMC 30-39.9) y obesidad mórbida (IMC \geq 40)

- En cuanto al tipo de evento que motivó el ingreso se consideró SCASEST tipo Angina Inestable en aquellos casos de angor de reposo, progresivo o de reciente comienzo. Se clasificó como IAM no Q a los pacientes que sin presentar elevación de ST en el ECG sí presentaron movilización de enzimas de necrosis miocárdica (Troponina T ultrasensible superior a 100 ng/L) (23). La manifestación clínica de dichos eventos se clasificó como dolor torácico, disnea o fallo ventricular izquierdo.
- Se recogió la presencia o ausencia de alteraciones electrocardiográficas durante el evento, siendo éstas en relación a la clínica o desencadenados por Ergometría (Ergómetro tipo cinta sin fin)

5.2. DETERMINACIONES ANALÍTICAS

Se obtuvieron dos muestras de 8.5 ml de sangre periférica de cada paciente en tubo con gel separador, que pasados 30-60 minutos y tras la retracción del coágulo se centrifugaron durante 3 minutos para separar el suero. Una de ellas se empleó para la determinación de los parámetros bioquímicos incluyendo 25(OH)D. La otra muestra de suero fue repartida en 4 alícuotas en tubos Eppendorf de 1 ml cada uno conservados a temperatura de -80° para generar una seroteca que posibilitara la cuantificación de otros parámetros biológicos en el futuro o determinaciones genéticas.

Todos las determinaciones fueron realizadas en las siguientes 24 horas tras el intervencionismo coronario y llevadas a cabo en el HUVV, con excepción de la Actividad de Renina plasmática y Aldosterona, que fueron vehiculizadas por el

laboratorio de Bioquímica a un laboratorio externo de referencia (Laboratorio de Análisis Echevarne), según el procedimiento habitual de este Hospital.

5.2.1. DETERMINACIÓN DE 25(OH)D

Se midieron los niveles de 25 hidroxicolecalciferol, variable independiente de este estudio, cuantitativa continua, también valorada como cualitativa ordinal al clasificar los niveles en óptimos, subóptimos, deficiencia moderada y deficiencia severa.

El método de determinación utilizado fue por electroquimioluminiscencia mediante un inmunoensayo (ECLIA) de unión competitiva a la proteína de unión de la vitamina D, (*Elecsys Vitamin D total. Modular E170. Ref.05894913 190. Roche Diagnostics GMBH, Mannheim.Germany*). Se basa en el principio de competición, con una duración total de 27 minutos. Consta de una primera incubación donde la 25(OH)D es liberada de su proteína de fijación (DBP). A continuación tiene lugar una segunda incubación donde la 25(OH)D se une a una proteína de fijación marcada con ruterio, generándose el complejo 25(OH)D-VDBPr. En una tercera incubación se añaden micropartículas recubiertas de estreptavidina y 25(OH)D marcada con biotina, por lo que se ocupan los puntos de fijación libres de la VDBP y se forma un complejo VDBPr-25(OH)D biotinilada. La mezcla se traslada a la célula de lectura donde por magnetismo las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo, y los elementos no fijados se eliminan. Al aplicar una corriente eléctrica que produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador. Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración.

El método presenta una imprecisión intraensayo con un coeficiente de variación (CV) $\leq 6,8\%$ y un límite de detección (sensibilidad) de 3 ng/mL (7.50 nmol/L), es decir, la menor concentración del analito detectable con una probabilidad del 95%. Su intervalo de medición es de 3-70 ng/mL, de modo que las muestras por encima de esta concentración deben ser diluidas utilizando el diluyente *Elecsys Diluent Universal* o un suero con concentración de 25(OH)D baja. La especificidad analítica reflejada a través del porcentaje de reactividad cruzada con otros metabolitos es de 81% para 25(OH) vitamina D₂, 98% para 25(OH) vitamina D₃ y 93% para 3-epi-25(OH) vitamina D₃.

5.2.2. OTRAS DETERMINACIONES ANALÍTICAS

Se determinarán también los siguientes parámetros analíticos: Biomarcadores cardíacos (cifras pico de Creatin Kinasa total –CK- y Troponina T ultrasensible –TnT-, habiendo realizado una seriación de las mismas cada 6 horas hasta dicho pico) Urea, Creatinina, Aclaramiento de Creatinina (CCr), Calcio, Fósforo, Paratohormona (PTH), Proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs), Hemoglobina glicosilada (HbA1c), Péptido natriurético tipo B (ProBNP), colesterol total (CT), HDL colesterol (HDLc), LDL colesterol (LDLc), triglicéridos (TG), calciuria (en orina de 24 horas), actividad de renina plasmática (ARP), aldosterona y enzima convertidora de angiotensina (ECA). Se determinaron igualmente otros parámetros según la práctica clínica habitual (hemograma y coagulación).

Las determinaciones de CK, Urea, Creatinina, CCr, Calcio, Fósforo, PCRhs, CT, HDLc y TG se realizaron mediante fotometría (*Roche Hitachi, Modular C702*), al igual que la medición de calciuria y ECA (*Roche Hitachi, Modular C501*). Las mediciones de TnT,

PTH y ProBNP se realizaron mediante electroquimioluminiscencia (*Roche Hitachi, Modular E601*), la HbA1c mediante HPLC (*Variant II, Bio-Rad*) y la ARP y Aldosterona mediante inmunoquímica (*Liaison, DiaSorin*).

Debemos especificar que, en el caso de la ARP y la aldosterona, el laboratorio expresó todos los valores por debajo del límite inferior de la normalidad como <0.20 ng/mL/h en el caso de la ARP y <20 pg/mL en el caso de la aldosterona. Para poder estudiar estas variables como variables continuas, se optó por igualar estos valores al valor intermedio del intervalo que comprende de 0 al límite inferior de la normalidad, es decir 0.10 ng/mL/h y 10 pg/mL respectivamente a ambas variables.

Los valores de referencia para todas las variables citadas se resumen en el Anexo 1.

5.3. PRUEBAS FUNCIONALES CARDIOLÓGICAS

La función miocárdica se evaluó tras el evento coronario agudo mediante Ecocardiograma doppler color transtorácico (ETT), con el equipo de alta gama *Philips IE33*, siguiendo las recomendaciones propuestas por las principales sociedades de Ecocardiografía (239,240). Se determinaron las siguientes variables:

- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) expresada en porcentaje. Se cuantificó por técnica de Simpson Biplano considerando función ventricular normal ($\geq 50\%$), disfunción ventricular izquierda ligera (40-50%), moderada (30-39%) y severa ($<30\%$).
- Presencia de alteraciones segmentarias de la contractilidad.

- Función diastólica, que se estudió mediante patrón doppler de flujo transmitral y doppler tisular. Se clasificó como patrones I a IV, definiéndose éstos como: I. Normal; II. Alteración de la Relajación; III. Pseudonormal y IV. Restrictivo.
- Además se recogieron otras alteraciones destacables como la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y la presencia de valvulopatías significativas. La HVI se clasificó en ligera, moderada y severa en base a presentar un grosor de pared de 10-12 mm, 13-16 mm o >16 mm respectivamente. Como valvulopatías significativas se consideraron el grado moderado o severo de las mismas (241)

5.4. CORONARIOGRAFÍA

Todos los pacientes incluidos en el estudio se sometieron a coronariografía invasiva, previa firma de consentimiento informado diagnóstico y terapéutico para este procedimiento. En todos los casos se utilizó el modelo de consentimiento informado facilitado por el Sistema Andaluz de Salud (SAS).

El abordaje de elección fue la vía radial derecha; en caso de intento fallido de la misma se eligió en segundo y tercer lugar la vía radial izquierda y vía femoral, según la práctica habitual de la Unidad de Hemodinámica del HUVV de Sevilla.

Se consideró enfermedad coronaria severa aquella estenosis $\geq 70\%$ de la luz arterial coronaria o $\geq 50\%$ en el caso del tronco coronario izquierdo (TCI).

Se recogió si la revascularización fue completa o no, entendiendo como tal la ausencia de lesiones significativas (mayores del 50%) en ramas principales, pudiendo existir lesiones no significativas en vasos principales o lesiones significativas en vasos secundarios distales de fino calibre, por considerarse de escasa repercusión clínica.

Se consideró también si los pacientes presentaban enfermedad multivazo, definida como enfermedad coronaria de dos o más vasos principales.

5.5. SEGUIMIENTO

El período de seguimiento se estableció en tres meses. Transcurrido este tiempo tras el ingreso hospitalario por SCASEST se concertó una visita médica para reevaluación del paciente y de los siguientes parámetros:

- Se valoró la aparición de eventos cardiovasculares mayores adversos (MACE: Major Adverse Cardiac Events, variable dependiente), que incluyen los eventos siguientes: muerte por causa cardiovascular, Ictus, Infarto Agudo de miocardio no mortal, Angina Inestable, ingresos por Insuficiencia cardíaca o necesidad de revascularización miocárdica.
- Se realizó una nueva ETT de control en la que se valoraron los mismos parámetros que en la ETT inicial.
- De igual modo se realizaron todas las determinaciones analíticas citadas.

Como control de seguridad en los pacientes asignados al grupo de tratamiento, a los 45 días de seguimiento se realizó una evaluación clínica en busca de posibles efectos

adversos del tratamiento y se realizó medición de los niveles de calcio en orina de 24 horas. Se estableció como punto de corte niveles superiores a 300 mg/día (7.5nmol/día). En caso de superar estos valores se repitió la determinación en 4 semanas junto con niveles de calcio sérico y se suspendieron los suplementos si ambas determinaciones estaban elevadas, pues los efectos secundarios del tratamiento con vitamina D se relacionan con el aumento de la cantidad de calcio sérico y con ello de la excreción de calcio en orina.

Todos los pacientes fueron informados para reportar posibles efectos adversos del tratamiento en cualquier punto del estudio.

6. INFORMACIÓN AL PACIENTE Y ASPECTOS ÉTICOS

Para asegurar los derechos y libertades de los pacientes en estudio se solicitó a cada paciente la firma de un consentimiento informado conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre (Consentimiento informado en Anexo 2). En éste se explica el desarrollo del estudio, el porqué de su realización, los requerimientos que serán necesarios de cada paciente, las ventajas, inconvenientes y posibles riesgos del mismo, haciendo mención de forma explícita a la administración de Vitamina D y a la posible extracción de una muestra de sangre para la formación de una genoteca.

Asimismo, antes del alta hospitalaria se hizo entrega de una hoja explicativa sobre la pauta de vitamina D a tomar por los pacientes del grupo de tratamiento (Anexo 3), facilitando a todos los pacientes los datos de contacto hospitalarios e investigador principal para solventar las dudas que pudieran presentarse durante el seguimiento.

Por último, el presente trabajo de investigación fue propuesto al Comité de Ética del HUVV, que emitió un informe con el visto bueno a los aspectos éticos del proyecto y autorización del mismo. (Informe del Comité Local de Ensayos Clínicos en Anexo 4)

7. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

7.1. TAMAÑO MUESTRAL

Para detectar una diferencia clínica relevante de un evento en el número medio de eventos cardiovasculares entre los dos grupos de pacientes según tratamiento (Habitual/Habitual + 25(OH)D₃), se consideró una variabilidad común a los dos grupos de 1 evento, un error α del 5% y una potencia del test del 80%, resultando un tamaño muestral mínimo necesario de 17 pacientes por grupo, 34 en total. Este cálculo se realizó con el programa nQuery Advisor. (*Statistical Solutions Ltd., Boston, EEUU*)

7.2. ALEATORIZACIÓN

Se realizó una asignación aleatoria simple de los dos tratamientos con probabilidad 0,50 a los 34 pacientes con el programa de Muestreo y Asignaciones Aleatorias de @GlaxoSmithKline (*Brentford, Inglaterra, Reino Unido*).

-Asignación aleatoria por bloques: A =17; B=17.

-Nº Bloques: 1

-Tamaño muestral 34

-SECUENCIA ALEATORIZACIÓN

1 A

2 A

3 A

4 A

5 B

6 A

7 B

8 B

9 A

10 A

11 B

12 A

13 B

14 A

15 A

16 A

17 B

18 B

19 A

20 B

21 B

22 A

23 B

24 A

25 A

26 B

27 B

28 B

29 B

30 A

31 B

32 B

33 A

34 B

7.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Tras una depuración estadística de los datos se procedió a una descripción de los mismos. Las variables cuantitativas se resumieron con medias y desviaciones típicas o con medianas y percentiles 25 y 75 en caso de distribuciones asimétricas, y las variables cualitativas con porcentajes. Este resumen se realizó sobre la muestra global, así como según el grupo de tratamiento.

Por otro lado, para realizar comparaciones de medias de variables cuantitativas entre los dos grupos de tratamiento, se aplicó la prueba t de Student para muestras independientes o la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney en caso de distribuciones no normales. Si se obtenían diferencias significativas se hallaron intervalos de confianza al 95% para la diferencia de las medias o medianas.

Asimismo, para analizar las relaciones entre variables cualitativas se realizaron tablas de contingencia y prueba Chi-Cuadrado, o bien los métodos no asintóticos de Montecarlo y la prueba Exacta, obteniéndose estimaciones de los riesgos relativos e intervalos de confianza para los mismos. En algunos casos la interpretación de las tablas se efectuó mediante los residuos tipificados corregidos de Haberman.

Para analizar el cambio que se produce en un parámetro numérico entre dos momentos de tiempo (basal – 3 meses) se aplicó el test de Wilcoxon o la prueba de McNemar si la variable es cualitativa dicotómica. La prueba de McNemar-Bowker analiza el cambio que se produce en una variable cualitativa politómica entre dos momentos de tiempo.

El análisis de los datos se realizó con el programa *IBM SPSS Statistics* para Windows, *Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.*

IV. RESULTADOS

V. DISCUSIÓN

VI. CONCLUSIONES





VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2010 Feb 23 [cited 2014 Aug 18];121(7):948–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20177011>
2. Towfighi A, Zheng L, Ovbiagele B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. *Arch Intern Med* [Internet]. 2009 Oct 26 [cited 2014 Jul 23];169(19):1762–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19858433>
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2014 Jul 11];127(1):143–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23283859>
4. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* [Internet]. 1978 Aug [cited 2014 Aug 13];89(2):157–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/677576>
5. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiology of acute coronary syndromes in Spain: estimation of the number of cases and trends from 2005 to 2049. *Rev española Cardiol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2014 Aug 18];66(6):472–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23664322>
6. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2014 Jul 9];123(4):e18–e209. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21160056>
7. Fox KAA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA, Granger CB, et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *JAMA* [Internet]. 2007 May 2 [cited 2014 Jul 28];297(17):1892–900. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17473299>
8. Ergin A, Muntner P, Sherwin R, He J. Secular trends in cardiovascular disease mortality, incidence, and case fatality rates in adults in the United States. *Am J Med* [Internet]. 2004 Aug 15 [cited 2014 Aug 18];117(4):219–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15308430>
9. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Jun 7 [cited 2014 Aug 17];356(23):2388–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17554120>

10. Navarro Valverde C, Núñez Gil I, Fernández Ortiz A. [Acute coronary syndrome and coronariography without significant lesions: do we know everything?]. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2013 May 4 [cited 2014 Aug 12];140(9):409–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23177309>
11. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* [Internet]. 1992 Jan 23 [cited 2014 Aug 19];326(4):242–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1727977>
12. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 Jan 14 [cited 2014 Jul 14];340(2):115–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9887164>
13. Fuster V, Stein B, Ambrose JA, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis. Evolving concepts. *Circulation* [Internet]. 1990 Sep [cited 2014 Aug 19];82(3 Suppl):II47–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2203564>
14. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J* [Internet]. 2010 Feb [cited 2014 Aug 19];74(2):213–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065609>
15. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2006 Jul [cited 2014 Jul 11];6(7):508–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16778830>
16. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* [Internet]. 2005 Jun 28 [cited 2014 Jul 23];111(25):3481–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15983262>
17. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Jan 20 [cited 2014 Aug 12];364(3):226–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21247313>
18. Fernández-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E, Fuster V, Meyer B, Mailhac A, et al. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1994 Jun [cited 2014 Jul 28];23(7):1562–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8195515>
19. Toschi V, Gallo R, Lettino M, Fallon JT, Gertz SD, Fernández-Ortiz A, et al. Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation* [Internet]. 1997 Feb 4 [cited 2014 Jul 28];95(3):594–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9024145>

20. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2006 Apr 18 [cited 2014 Jul 14];47(8 Suppl):C13–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16631505>
21. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D’Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Jul 4 [cited 2014 Aug 13];347(1):5–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12097534>
22. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2009 Dec 1 [cited 2014 Jul 13];54(23):2129–38. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2834169&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
23. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* [Internet]. 2011 Dec [cited 2014 Jul 10];32(23):2999–3054. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21873419>
24. Kaiser C, Galatius S, Erne P, Eberli F, Alber H, Rickli H, et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Dec 9 [cited 2014 Aug 21];363(24):2310–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21080780>
25. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, Dundar Y, Dickson RC, Bagust A. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 Aug 21];(5):CD004587. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20464732>
26. Mehta SR, Cannon CP, Fox KAA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* [Internet]. 2005 Jun 15 [cited 2014 Aug 21];293(23):2908–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15956636>
27. O’Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2008 Jul 2 [cited 2014 Aug 21];300(1):71–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18594042>
28. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem* [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2014 Jul 18];88(2):296–307. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12520530>

29. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism and action to clinical applications. In: Jameson JL, Groot LJ, editors. *Endocrinology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 1089–110.
30. Hart GR, Furniss JL, Laurie D, Durham SK. Measurement of vitamin D status: background, clinical use, and methodologies. *Clin Lab* [Internet]. 2006 Jan [cited 2015 Apr 22];52(7-8):335–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16955631>
31. Christakos S, Ajibade D V, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2010 Jun [cited 2015 Jan 30];39(2):243–53, table of contents. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2879391&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
32. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2004 Dec [cited 2014 Jul 18];80(6 Suppl):1689S–96S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15585789>
33. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Jul 19;357(3):266–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634462>
34. Brandenburg VM, Vervloet MG, Marx N. The role of vitamin D in cardiovascular disease: from present evidence to future perspectives. *Atherosclerosis* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012 Dec [cited 2014 Jul 12];225(2):253–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22921424>
35. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2004 Mar [cited 2014 Jul 14];79(3):362–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14985208>
36. Stumpf WE, Sar M, Reid FA, Tanaka Y, DeLuca HF. Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science* [Internet]. 1979 Dec 7 [cited 2014 Jul 14];206(4423):1188–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/505004>
37. Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2001 Feb [cited 2014 Jul 18];86(2):888–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11158062>
38. Ponsonby A-L, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* [Internet]. 2002 Dec 27 [cited 2014 Jul 18];181-182:71–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12505287>

39. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2004 Dec [cited 2014 Jul 10];80(6 Suppl):1717S–20S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15585793>
40. Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* [Internet]. 1997 Aug [cited 2014 Jul 12];30(2 Pt 1):150–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9260973>
41. Van den Bemd GJCM, Chang GTG. Vitamin D and vitamin D analogs in cancer treatment. *Curr Drug Targets* [Internet]. 2002 Feb [cited 2014 Jul 18];3(1):85–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11899952>
42. Grant WB. Ecological studies of the UVB-vitamin D-cancer hypothesis. *Anticancer Res* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Jul 18];32(1):223–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22213311>
43. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2007 Jun [cited 2014 Jul 18];85(6):1586–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17556697>
44. Baeke F, Korf H, Overbergh L, Verstuyf A, Thorrez L, Van Lommel L, et al. The vitamin D analog, TX527, promotes a human CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} regulatory T cell profile and induces a migratory signature specific for homing to sites of inflammation. *J Immunol* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2014 Jul 18];186(1):132–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21131424>
45. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2010 Aug [cited 2014 Jul 18];10(4):482–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20427238>
46. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2014 Jul 18];89(5):922–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12874827>
47. Cantorna MT. Mechanisms underlying the effect of vitamin D on the immune system. *Proc Nutr Soc* [Internet]. 2010 Aug [cited 2014 Jul 18];69(3):286–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3138329&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
48. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin d₃ has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* [Internet]. 2001 Nov 1 [cited 2014 Jul

- 18];167(9):4974–80. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11673504>
49. Hong Q, Xu J, Xu S, Lian L, Zhang M, Ding C. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D and disease activity, inflammatory cytokines and bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2014 Jun 6 [cited 2014 Jul 18]; Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24907153>
50. Sakthiswary R, Raymond AA. The clinical significance of vitamin D in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Jul 18];8(1):e55275. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3559338&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
51. Mesliniene S, Ramrattan L, Giddings S, Sheikh-Ali M. Role of vitamin D in the onset, progression, and severity of multiple sclerosis. *Endocr Pract* [Internet]. [cited 2014 Jul 18];19(1):129–36. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23186958>
52. Kamangar F, Koo J, Heller M, Lee E, Bhutani T. Oral vitamin D, still a viable treatment option for psoriasis. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2013 Aug [cited 2014 Jul 18];24(4):261–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22103655>
53. Reich KM, Fedorak RN, Madsen K, Kroeker KI. Vitamin D improves inflammatory bowel disease outcomes: basic science and clinical review. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 May 7 [cited 2014 Jul 18];20(17):4934–47. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4009525&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
54. Nibbelink KA, Tishkoff DX, Hershey SD, Rahman A, Simpson RU. 1,25(OH)₂-vitamin D₃ actions on cell proliferation, size, gene expression, and receptor localization, in the HL-1 cardiac myocyte. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2007 Mar [cited 2014 Jul 18];103(3-5):533–7. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1890037&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
55. Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J, Ruan X, Kroeger PE. Effects of Vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells. *Atherosclerosis* [Internet]. 2006 May [cited 2014 Jul 28];186(1):20–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16095599>
56. Somjen D, Weisman Y, Kohen F, Gayer B, Limor R, Sharon O, et al. 25-hydroxyvitamin D₃-1alpha-hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation* [Internet]. 2005 Apr 5 [cited 2014 Jul 28];111(13):1666–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15795327>

57. Merke J, Milde P, Lewicka S, Hügel U, Klaus G, Mangelsdorf DJ, et al. Identification and regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor activity and biosynthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. Studies in cultured bovine aortic endothelial cells and human dermal capillaries. *J Clin Invest* [Internet]. 1989 Jun [cited 2014 Jul 28];83(6):1903–15. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=303911&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
58. Galve E, Bosch E, García-Dorado D. Bloqueo combinado del SRAA en la enfermedad CV. ¿Qué sabíamos hasta ahora? *Rev Española Cardiol* [Internet]. Elsevier; 2008 Nov 15 [cited 2015 Mar 31];8(Supl.E):39–48. Available from: <http://www.revespcardiol.org/es/bloqueo-combinado-del-sraa-enfermedad/articulo/13128803/>
59. Li YC, Kong J, Wei M, Chen Z-F, Liu SQ, Cao L-P. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* [Internet]. 2002 Jul [cited 2014 Jul 28];110(2):229–38. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=151055&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
60. Kong J, Li YC. Effect of ANG II type I receptor antagonist and ACE inhibitor on vitamin D receptor-null mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2003 Jul [cited 2014 Jul 28];285(1):R255–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637346>
61. Xiang W, Kong J, Chen S, Cao L-P, Qiao G, Zheng W, et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2005 Jan [cited 2014 Jul 28];288(1):E125–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15367398>
62. Mazzolai L, Nussberger J, Aubert JF, Brunner DB, Gabbiani G, Brunner HR, et al. Blood pressure-independent cardiac hypertrophy induced by locally activated renin-angiotensin system. *Hypertension* [Internet]. 1998 Jun [cited 2014 Jul 28];31(6):1324–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9622149>
63. Nakamura F, Nagano M, Higaki J, Higashimori K, Morishita R, Mikami H, et al. The angiotensin-converting enzyme inhibitor, perindopril, prevents cardiac hypertrophy in low-renin hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* [Internet]. 1993 Mar [cited 2014 Jul 28];20(3):135–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8467569>
64. Valcheva P, Cardus A, Panizo S, Parisi E, Bozic M, Lopez Novoa JM, et al. Lack of vitamin D receptor causes stress-induced premature senescence in vascular smooth muscle cells through enhanced local angiotensin-II signals. *Atherosclerosis* [Internet]. 2014 Aug [cited 2014 Jul 28];235(2):247–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24880896>

65. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* [Internet]. 2009 Jul 11 [cited 2014 Jul 10];374(9684):145–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19595349>
66. Vestergaard P, Mosekilde L. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ* [Internet]. 2003 Sep 6 [cited 2014 Jul 25];327(7414):530–4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=192894&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
67. 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* [Internet]. 2006 Jan [cited 2014 Jul 28];38(3-4):795–800. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17221285>
68. Björkman MP, Sorva AJ, Tilvis RS. Elevated serum parathyroid hormone predicts impaired survival prognosis in a general aged population. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2008 May [cited 2014 Jul 28];158(5):749–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18426835>
69. 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)* [Internet]. 2005 Nov [cited 2014 Jul 28];63(5):493–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16268799>
70. Yagi S, Aihara K-I, Kondo T, Endo I, Hotchi J, Ise T, et al. High serum parathyroid hormone and calcium are risk factors for hypertension in Japanese patients. *Endocr J* [Internet]. 2014 May 22 [cited 2014 Jul 28]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24849536>
71. Jung J, Foroud TM, Eckert GJ, Flury-Wetherill L, Edenberg HJ, Xuei X, et al. Association of the calcium-sensing receptor gene with blood pressure and urinary calcium in African-Americans. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 Mar [cited 2014 Jul 28];94(3):1042–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2681276&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
72. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease--a review. *Eur Heart J* [Internet]. 2004 Oct [cited 2014 Jul 28];25(20):1776–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15474692>
73. Luigi P, Chiara FM, Laura Z, Cristiano M, Giuseppina C, Luciano C, et al. Arterial Hypertension, Metabolic Syndrome and Subclinical Cardiovascular Organ Damage in Patients with Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism before and after Parathyroidectomy: Preliminary Results. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Jul 28];2012:408295. Available from:

- <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3375164&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
74. Schleiffer R, Bergmann C, Pernot F, Gairard A. Parathyroid hormone acute vascular effect is mediated by decreased Ca²⁺ uptake and enhanced cAMP level. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 1989 Nov [cited 2014 Jul 28];67(1):63–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2558930>
 75. Kosch M, Hausberg M, Vormbrock K, Kisters K, Gabriels G, Rahn KH, et al. Impaired flow-mediated vasodilation of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2000 Sep [cited 2014 Jul 28];47(4):813–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10974230>
 76. Van Ballegooijen AJ, Kestenbaum B, Sachs MC, de Boer IH, Siscovick DS, Hoofnagle AN, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with incident hypertension: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2015 Apr 22];63(12):1214–22. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3999436&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 77. Van Ballegooijen AJ, Reinders I, Visser M, Brouwer IA. Parathyroid hormone and cardiovascular disease events: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am Heart J* [Internet]. 2013 May [cited 2015 Apr 22];165(5):655–64, 664.e1–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23622902>
 78. 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* [Internet]. 2006 Feb [cited 2014 Jul 17];11(2):151–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16502254>
 79. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* [Internet]. 2005 Jul [cited 2014 Jul 12];48(7):1247–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15971062>
 80. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, McKeown NM, Economos CD, Booth SL, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin d is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr* [Internet]. 2009 Feb [cited 2014 Jul 28];139(2):329–34. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2646208&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 81. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* [Internet]. 2004 Dec [cited 2014 Jul 28];27(12):2813–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15562190>

82. Chonchol M, Scragg R. 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Kidney Int* [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 Jul 10];71(2):134–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17082756>
83. Mattila C, Knekt P, Männistö S, Rissanen H, Laaksonen MA, Montonen J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2007 Oct [cited 2014 Jul 28];30(10):2569–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17626891>
84. 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* [Internet]. 2006 Mar [cited 2014 Jul 10];29(3):650–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16505521>
85. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2000 Sep [cited 2014 Aug 15];72(3):690–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10966885>
86. Aguirre Castaneda R, Nader N, Weaver A, Singh R, Kumar S. Response to vitamin D3 supplementation in obese and non-obese Caucasian adolescents. *Horm Res pædiatrics* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Sep 4];78(4):226–31. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3557792&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
87. Belenchia AM, Tosh AK, Hillman LS, Peterson CA. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 Sep 4];97(4):774–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23407306>
88. Kamycheva E, Berg V, Jorde R. Insulin-like growth factor I, growth hormone, and insulin sensitivity: the effects of a one-year cholecalciferol supplementation in middle-aged overweight and obese subjects. *Endocrine* [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 Sep 4];43(2):412–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23109222>
89. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national, population-based prospective study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab). *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Jul [cited 2015 Mar 31];97(6):1953–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22442263>
90. Fraga C, Blanco M, Vigo E, Segura C, García-Caballero T, Pérez-Fernández R. Ontogenesis of the vitamin D receptor in rat heart. *Histochem Cell Biol*

- [Internet]. 2002 Jun [cited 2014 Jul 28];117(6):547–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12107506>
91. Rahman A, Hershey S, Ahmed S, Nibbelink K, Simpson RU. Heart extracellular matrix gene expression profile in the vitamin D receptor knockout mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2007 Mar [cited 2014 Jul 28];103(3-5):416–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17275288>
 92. Chen S, Law CS, Grigsby CL, Olsen K, Hong T-T, Zhang Y, et al. Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. *Circulation* [Internet]. 2011 Oct 25 [cited 2014 Jul 26];124(17):1838–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21947295>
 93. O’Connell TD, Berry JE, Jarvis AK, Somerman MJ, Simpson RU. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy. *Am J Physiol* [Internet]. 1997 Apr [cited 2014 Jul 28];272(4 Pt 2):H1751–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9139959>
 94. Wu J, Garami M, Cao L, Li Q, Gardner DG. 1,25(OH)2D3 suppresses expression and secretion of atrial natriuretic peptide from cardiac myocytes. *Am J Physiol* [Internet]. 1995 Jun [cited 2014 Jul 28];268(6 Pt 1):E1108–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7611385>
 95. Wu J, Garami M, Cheng T, Gardner DG. 1,25(OH)2 vitamin D3, and retinoic acid antagonize endothelin-stimulated hypertrophy of neonatal rat cardiac myocytes. *J Clin Invest* [Internet]. 1996 Apr 1 [cited 2014 Jul 28];97(7):1577–88. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=507220&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 96. Chen S, Wu J, Hsieh JC, Whitfield GK, Jurutka PW, Haussler MR, et al. Suppression of ANP gene transcription by liganded vitamin D receptor: involvement of specific receptor domains. *Hypertension* [Internet]. 1998 Jun [cited 2014 Jul 28];31(6):1338–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9622151>
 97. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br J Nutr* [Internet]. 2005 Oct [cited 2014 Jul 28];94(4):483–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16197570>
 98. 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* [Internet]. 2006 Apr [cited 2014 Jul 28];83(4):754–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600924>

99. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* [Internet]. 2008 Jun 9 [cited 2014 Jul 9];168(11):1174–80. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3719391&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
100. Wakasugi M, Noguchi T, Inoue M, Kazama Y, Tawata M, Kanemaru Y, et al. Vitamin D3 stimulates the production of prostacyclin by vascular smooth muscle cells. *Prostaglandins* [Internet]. 1991 Aug [cited 2014 Jul 28];42(2):127–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1775635>
101. De Boer IH, Kestenbaum B, Shoben AB, Michos ED, Sarnak MJ, Siscovick DS. 25-hydroxyvitamin D levels inversely associate with risk for developing coronary artery calcification. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2009 Aug [cited 2014 Jul 12];20(8):1805–12. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2723983&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
102. Khalili H, Talasaz AH, Salarifar M. Serum vitamin D concentration status and its correlation with early biomarkers of remodeling following acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2012 May [cited 2014 Jul 28];101(5):321–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22159952>
103. Quyyumi AA. Prognostic value of endothelial function. *Am J Cardiol* [Internet]. 2003 Jun 19 [cited 2014 Jul 28];91(12A):19H–24H. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12818731>
104. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* [Internet]. 2004 Jan 20 [cited 2014 Jul 28];109(2):184–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14662706>
105. Al Mheid I, Patel R, Murrow J, Morris A, Rahman A, Fike L, et al. Vitamin D status is associated with arterial stiffness and vascular dysfunction in healthy humans. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011 Jul 5 [cited 2014 Jul 28];58(2):186–92. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3896949&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
106. Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, Telli A, Ogunc AV, Yuksel M, et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 Oct [cited 2014 Jul 17];94(10):4023–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19584181>
107. Jablonski KL, Chonchol M, Pierce GL, Walker AE, Seals DR. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. *Hypertension* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Jul 28];57(1):63–9. Available from:

- <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3020150&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
108. Aihara K, Azuma H, Akaike M, Ikeda Y, Yamashita M, Sudo T, et al. Disruption of nuclear vitamin D receptor gene causes enhanced thrombogenicity in mice. *J Biol Chem* [Internet]. 2004 Aug 20 [cited 2014 Jul 28];279(34):35798–802. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205460>
 109. Brewer LC, Michos ED, Reis JP. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Curr Drug Targets* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Jul 28];12(1):54–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20795937>
 110. 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* [Internet]. 2007 Jun 11 [cited 2014 Jul 29];167(11):1159–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17563024>
 111. Krause R, Bühring M, Hopfenmüller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* [Internet]. 1998 Aug 29 [cited 2014 Jul 29];352(9129):709–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728997>
 112. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* [Internet]. 2007 May [cited 2014 Jul 22];49(5):1063–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17372031>
 113. Lind L, Wengle B, Wide L, Ljunghall S. Reduction of blood pressure during long-term treatment with active vitamin D (alphacalcidol) is dependent on plasma renin activity and calcium status. A double-blind, placebo-controlled study. *Am J Hypertens* [Internet]. 1989 Jan [cited 2014 Jul 29];2(1):20–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2643969>
 114. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2001 Apr [cited 2014 Jul 29];86(4):1633–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11297596>
 115. 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* [Internet]. 2008 Mar [cited 2014 Jul 12];25(3):320–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18279409>

116. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* [Internet]. 2009 Oct [cited 2015 Apr 1];27(10):1948–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19587609>
117. 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* [Internet]. 1990 Sep [cited 2014 Jul 29];19(3):559–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2262248>
118. Poole KES, Loveridge N, Barker PJ, Halsall DJ, Rose C, Reeve J, et al. Reduced vitamin D in acute stroke. *Stroke* [Internet]. 2006 Jan [cited 2014 Jul 29];37(1):243–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16322500>
119. 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* [Internet]. 2008 Jun [cited 2014 Jul 29];28(6):1179–85. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2705139&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
120. Pilz S, Dobnig H, Nijpels G, Heine RJ, Stehouwer CDA, Snijder MB, et al. Vitamin D and mortality in older men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2009 Nov [cited 2014 Jul 29];71(5):666–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19226272>
121. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* [Internet]. 2008 Jan 29 [cited 2014 Jul 24];117(4):503–11. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2726624&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
122. 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* [Internet]. 2008 Jun 23 [cited 2014 Jul 22];168(12):1340–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18574092>
123. Sokol SI, Tsang P, Aggarwal V, Melamed ML, Srinivas VS. Vitamin D status and risk of cardiovascular events: lessons learned via systematic review and meta-analysis. *Cardiol Rev* [Internet]. [cited 2014 Jul 29];19(4):192–201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21646873>
124. Grandi NC, Breitling LP, Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010 [cited 2014 Jul 12];51(3-4):228–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20600257>

125. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. 2012 Nov [cited 2014 Jul 29];5(6):819–29. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3510675&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
126. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Jul 12];96(1):53–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3046611&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
127. Schöttker B, Haug U, Schomburg L, Köhrle J, Perna L, Müller H, et al. Strong associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer, and respiratory disease mortality in a large cohort study. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 Jul 29];97(4):782–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23446902>
128. Dror Y, Givon SM, Hoshen M, Feldhamer I, Balicer RD, Feldman BS. Vitamin D levels for preventing acute coronary syndrome and mortality: evidence of a nonlinear association. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 May [cited 2014 Jul 29];98(5):2160–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23533239>
129. Rajasree S, Rajpal K, Kartha CC, Sarma PS, Kutty VR, Iyer CS, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels are elevated in South Indian patients with ischemic heart disease. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2001 Jan [cited 2014 Jul 29];17(6):567–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11949730>
130. Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, Schwarz P, Heegaard AM, Lind B. A reverse J-shaped association of all-cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: the CopD study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Aug [cited 2014 Jul 14];97(8):2644–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22573406>
131. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Vitamin D deficiency in postmenopausal, healthy women predicts increased cardiovascular events: a 16-year follow-up study. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2012 Oct [cited 2014 Jul 29];167(4):553–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22875588>
132. Kestenbaum B, Katz R, de Boer I, Hoofnagle A, Sarnak MJ, Shlipak MG, et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011 Sep 27 [cited 2014 Jul 29];58(14):1433–41. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3210558&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

133. Vacek JL, Vanga SR, Good M, Lai SM, Lakkireddy D, Howard PA. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *Am J Cardiol* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2014 Jul 18];109(3):359–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22071212>
134. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* [Internet]. 2008 Aug 11 [cited 2014 Jul 29];168(15):1629–37. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2677029&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
135. Kilkkinen A, Knekt P, Aro A, Rissanen H, Marniemi J, Heliövaara M, et al. Vitamin D status and the risk of cardiovascular disease death. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2009 Oct 15 [cited 2014 Jul 29];170(8):1032–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19762371>
136. 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* [Internet]. 2008 Oct [cited 2014 Jul 12];93(10):3927–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18682515>
137. Kim DH, Sabour S, Sagar UN, Adams S, Whellan DJ. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol* [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2014 Jul 29];102(11):1540–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19026311>
138. 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* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2014 Jul 29];41(1):105–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12570952>
139. Pourdjabbar A, Dwivedi G, Haddad H. The role of vitamin D in chronic heart failure. *Curr Opin Cardiol* [Internet]. 2013 Mar [cited 2014 Jul 29];28(2):216–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23370227>
140. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* [Internet]. 2010 Mar 2 [cited 2014 Jul 12];152(5):315–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194238>
141. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* [Internet]. 2007 Sep 10 [cited 2014 Jul 28];167(16):1730–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17846391>

142. Rejnmark L, Avenell A, Masud T, Anderson F, Meyer HE, Sanders KM, et al. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Aug [cited 2014 Jul 29];97(8):2670–81. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3410276&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
143. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Jul 29];(7):CD007470. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735411>
144. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, Fatourehchi MM, Alkatib AA, Almandoz JP, et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Jul [cited 2014 Jul 29];96(7):1931–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21677037>
145. Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P, et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* [Internet]. 2007 Mar 20 [cited 2014 Jul 29];115(7):846–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17309935>
146. 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* [Internet]. 2006 Jul [cited 2014 Jul 15];84(1):18–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16825677>
147. 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* [Internet]. 2003 Jan [cited 2014 Jul 29];77(1):204–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12499343>
148. Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, Dawson-Hughes B, Garland CF, Heaney RP, et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2007 Mar [cited 2014 Jul 29];85(3):649–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17344484>
149. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes--authors' reply. *lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014 May [cited 2014 Jul 12];2(5):364–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24795249>
150. Grant WB. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes. *lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2014 May [cited 2014 Jul 29];2(5):364. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24795250>

151. Anagnostis P, Karras SN, Athyros VG, Annweiler C, Karagiannis A. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes. *lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014 May [cited 2014 Jul 12];2(5):362–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24795247>
152. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Willett WC, Dawson-Hughes B. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes. *lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2014 May [cited 2014 Jul 29];2(5):363–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24795248>
153. Manson JE, Bassuk SS, Lee I-M, Cook NR, Albert MA, Gordon D, et al. The VITamin D and OmegA-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Jul 17];33(1):159–71. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3253961&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
154. Bouillon R, Verlinden L. Does a better vitamin D status help to reduce cardiovascular risks and events? *Endocrine* [Internet]. 2014 Dec [cited 2015 Jan 9];47(3):662–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25257239>
155. Verdoia M, Schaffer A, Sartori C, Barbieri L, Casetti E, Marino P, et al. Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2014 Jul [cited 2014 Jul 12];44(7):634–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24829065>
156. Lee JH, Gadi R, Spertus JA, Tang F, O’Keefe JH. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* [Internet]. 2011 Jul 1 [cited 2014 Jul 31];107(11):1636–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21439530>
157. Ng LL, Sandhu JK, Squire IB, Davies JE, Jones DJL. Vitamin D and prognosis in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2013 Oct 3 [cited 2014 Jul 12];168(3):2341–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23415169>
158. Mahdavi K, Amirajam Z, Yazdankhah S, Majidi S, Adel MH, Omidvar B, et al. The prevalence and prognostic role of vitamin D deficiency in patients with acute coronary syndrome: a single centre study in South-West of Iran. *Heart Lung Circ* [Internet]. 2013 May;22(5):346–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23266191>
159. Rodriguez G, Starr AZ, Czernuszewicz GZ, Manhas A, Alhariri A, Willerson JT, et al. Determinants of plasma vitamin D levels in patients with acute coronary syndromes. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2011 Dec [cited 2014 Jul 31];41(12):1299–309. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21615392>

160. Honye J, Mahon DJ, Jain A, White CJ, Ramee SR, Wallis JB, et al. Morphological effects of coronary balloon angioplasty in vivo assessed by intravascular ultrasound imaging. *Circulation* [Internet]. 1992 Mar [cited 2014 Jul 31];85(3):1012–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1537099>
161. 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* [Internet]. 1997 Oct 16 [cited 2014 Jul 31];96(6):1755–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9323058>
162. Doherty TM, Tang W, Dascalos S, Watson KE, Demer LL, Shavelle RM, et al. Ethnic origin and serum levels of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 are independent predictors of coronary calcium mass measured by electron-beam computed tomography. *Circulation* [Internet]. 1997 Oct 2 [cited 2014 Jul 31];96(5):1477–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9315534>
163. Arad Y, Spadaro LA, Roth M, Scordo J, Goodman K, Sherman S, et al. Serum concentration of calcium, 1,25 vitamin D and parathyroid hormone are not correlated with coronary calcifications. An electron beam computed tomography study. *Coron Artery Dis* [Internet]. 1998 Jan [cited 2014 Jul 31];9(8):513–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9847983>
164. Michos ED, Streeten EA, Ryan KA, Rampersaud E, Peyser PA, Bielak LF, et al. Serum 25-hydroxyvitamin d levels are not associated with subclinical vascular disease or C-reactive protein in the old order amish. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2009 Mar [cited 2014 Jul 31];84(3):195–202. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2908302&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
165. Akin F, Ayça B, Köse N, Duran M, Sari M, Uysal OK, et al. Serum vitamin D levels are independently associated with severity of coronary artery disease. *J Investig Med* [Internet]. 2012 Aug [cited 2014 Jul 12];60(6):869–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22534630>
166. Chen WR, Qian YA, Chen YD, Shi Y, Yin DW, Wang H, et al. The effects of low vitamin D on coronary artery disease. *Heart Lung Circ* [Internet]. 2014 May [cited 2014 Jul 31];23(4):314–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24161735>
167. Syal SK, Kapoor A, Bhatia E, Sinha A, Kumar S, Tewari S, et al. Vitamin D deficiency, coronary artery disease, and endothelial dysfunction: observations from a coronary angiographic study in Indian patients. *J Invasive Cardiol* [Internet]. 2012 Aug [cited 2014 Jul 31];24(8):385–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22865308>
168. Lai H, Fishman EK, Gerstenblith G, Brinker JA, Tong W, Bhatia S, et al. Vitamin D deficiency is associated with significant coronary stenoses in

- asymptomatic African American chronic cocaine users. *Int J Cardiol* [Internet]. 2012 Jul 12 [cited 2014 Jul 31];158(2):211–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3118853&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
169. Schnatz PF, Nudy M, O’Sullivan DM, Jiang X, Cline JM, Kaplan JR, et al. The quantification of vitamin D receptors in coronary arteries and their association with atherosclerosis. *Maturitas* [Internet]. 2012 Oct [cited 2014 Jul 31];73(2):143–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3458138&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
170. Monraats PS, Fang Y, Pons D, Pires NMM, Pols HAP, Zwinderman AH, et al. Vitamin D receptor: a new risk marker for clinical restenosis after percutaneous coronary intervention. *Expert Opin Ther Targets* [Internet]. 2010 Mar [cited 2014 Jul 31];14(3):243–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20095921>
171. Naesgaard PA, León De La Fuente RA, Nilsen ST, Woie L, Aarsland T, Brede C, et al. Serum 25(OH)D is a 2-year predictor of all-cause mortality, cardiac death and sudden cardiac death in chest pain patients from Northern Argentina. *PLoS One* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Jul 31];7(9):e43228. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3435385&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
172. Naesgaard PA, León de la Fuente RA, Nilsen ST, Woie L, Aarsland T, Staines H, et al. Vitamin d predicts all-cause and cardiac mortality in females with suspected acute coronary syndrome: a comparison with brain natriuretic Peptide and high-sensitivity C-reactive protein. *Cardiol Res Pract* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Jul 31];2013:398034. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3855936&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
173. Correia LCL, Sodr e F, Garcia G, Sabino M, Brito M, Kalil F, et al. Relation of severe deficiency of vitamin D to cardiovascular mortality during acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* [Internet]. 2013 Feb 1;111(3):324–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23174181>
174. Van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Aug [cited 2014 Aug 1];25(4):671–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21872807>
175. Navarro Valverde C QGJ. Deficiencia de vitamina D en Espa a.  Realidad o mito? *Rev Osteoporos Metab Min*. 2014;6(Supl):S5–10.
176. Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet* [Internet]. 2003 Oct 25 [cited 2014 Jul 28];362(9393):1389–400. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14585642>

177. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* [Internet]. 2008 Nov [cited 2014 Jul 14];122(5):1142–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18977996>
178. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, Gillespie C, Hollis BW, Looker AC, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2002 Jul [cited 2014 Aug 1];76(1):187–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12081833>
179. Harris SS, Soteriades E, Coolidge JAS, Mudgal S, Dawson-Hughes B. Vitamin D Insufficiency and Hyperparathyroidism in a Low Income, Multiracial, Elderly Population 1. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2000 Nov [cited 2014 Aug 1];85(11):4125–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11095443>
180. Allain TJ, Dhese J. Hypovitaminosis D in older adults. *Gerontology* [Internet]. [cited 2014 Aug 1];49(5):273–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12920346>
181. Larrosa M, Gratacòs J, Vaqueiro M, Prat M, Campos F, Roqué M. [Prevalence of hypovitaminosis D in elderly institutionalized residents: influence of a substitutive treatment]. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2001 Nov 17 [cited 2014 Aug 1];117(16):611–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11714466>
182. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Thomsen J, et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Intern Med* [Internet]. 2000 Feb [cited 2014 Aug 1];247(2):260–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10692090>
183. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E. Vitamin D status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2002 Feb [cited 2014 Aug 1];37(2):192–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11843057>
184. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2003 Jan [cited 2014 Jul 31];88(1):157–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519845>
185. Stokić E, Kupusinac A, Tomić-Naglić D, Zavišić BK, Mitrović M, Smiljenić D, et al. Obesity and Vitamin D Deficiency: Trends to Promote a More Proatherogenic Cardiometabolic Risk Profile. *Angiology* [Internet]. 2014 Mar 21 [cited 2014 Aug 1]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24658164>

186. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2006 Mar [cited 2014 Jul 21];81(3):353–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16529140>
187. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr* [Internet]. 2013 Aug 9 [cited 2014 Jul 21];111(01):23–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23930771>
188. Van der Wielen RP, Löwik MR, van den Berg H, de Groot LC, Haller J, Moreiras O, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* [Internet]. 1995 Jul 22 [cited 2014 Aug 1];346(8969):207–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7616799>
189. Quesada Gómez J, Díaz Curiel M. Vitamin D Deficiency and Consequences for the Health of People in Mediterranean Countries. In: Holick MF, editor. *Vitamin D: Physiology, Molecular Biology and Clinical Applications*. 2nd ed. Nueva York: Humana Press (Springer Science+ Business Media, LLC); 2010. p. 453–68.
190. Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007 Jun [cited 2014 Aug 1];92(6):2130–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17426097>
191. Perez Castrillón JL NM V. Niveles de vitamina D en población mayor de 65 años. *Rev Esp Enf Metab Óseas*. 2008;17:1–4.
192. Quesada-Gómez JM, Diaz-Curiel M, Sosa-Henriquez M, Malouf-Sierra J, Nogues-Solan X, Gomez-Alonso C, et al. Low calcium intake and inadequate vitamin D status in postmenopausal osteoporotic women. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2014 Jul 28];136:175–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23142144>
193. Quesada JM, Jans I, Benito P, Jimenez JA, Bouillon R. Vitamin D status of elderly people in Spain. *Age Ageing* [Internet]. 1989 Nov [cited 2014 Aug 1];18(6):392–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2629487>
194. Mata-Granados JM, Luque de Castro MD, Quesada Gomez JM. Inappropriate serum levels of retinol, alpha-tocopherol, 25 hydroxyvitamin D3 and 24,25 dihydroxyvitamin D3 levels in healthy Spanish adults: simultaneous assessment by HPLC. *Clin Biochem* [Internet]. 2008 Jun [cited 2014 Aug 1];41(9):676–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18313404>
195. Quesada JM, Coopmans W, Ruiz B, Aljama P, Jans I, Bouillon R. Influence of vitamin D on parathyroid function in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1992 Aug [cited 2014 Aug 1];75(2):494–501. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1639950>

196. Judd SE, Tangpricha V. Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease. *Am J Med Sci* [Internet]. 2009 Jul [cited 2014 Aug 1];338(1):40–4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2851242&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
197. Mata-Granados JM, Vargas-Vasserot J, Ferreiro-Vera C, Luque de Castro MD, Pavón RG, Quesada Gómez JM. Evaluation of vitamin D endocrine system (VDES) status and response to treatment of patients in intensive care units (ICUs) using an on-line SPE-LC-MS/MS method. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2010 Jul [cited 2015 Apr 1];121(1-2):452–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20399267>
198. Binkley N, Krueger DC, Morgan S, Wiebe D. Current status of clinical 25-hydroxyvitamin D measurement: an assessment of between-laboratory agreement. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2010 Dec 14 [cited 2014 Aug 4];411(23-24):1976–82. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3058672&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
199. Lensmeyer G, Poquette M, Wiebe D, Binkley N. The C-3 epimer of 25-hydroxyvitamin D(3) is present in adult serum. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Jul 26];97(1):163–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22013102>
200. Thienpont LM, Stepman HCM, Vesper HW. Standardization of measurements of 25-hydroxyvitamin D3 and D2. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* [Internet]. 2012 Apr [cited 2014 Aug 4];243:41–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22536761>
201. Ong L, Saw S, Sahabdeen NB, Tey KT, Ho CS, Sethi SK. Current 25-hydroxyvitamin D assays: do they pass the test? *Clin Chim Acta* [Internet]. 2012 Jul 11 [cited 2014 Jul 23];413(13-14):1127–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22465235>
202. Farrell C-JL, Martin S, McWhinney B, Straub I, Williams P, Herrmann M. State-of-the-art vitamin D assays: a comparison of automated immunoassays with liquid chromatography-tandem mass spectrometry methods. *Clin Chem* [Internet]. 2012 Mar [cited 2014 Jul 10];58(3):531–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22230812>
203. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* [Internet]. 2005 Jul [cited 2014 Aug 4];16(7):713–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15776217>
204. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* [Internet]. 2005 Feb [cited 2014 Jul

- 27];135(2):317–22. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15671234>
205. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J-P, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE-H, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* [Internet]. 2010 Jul [cited 2014 Jul 26];21(7):1151–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20422154>
206. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Jul [cited 2014 Jul 13];96(7):1911–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21646368>
207. Gómez de Tejada Romero M, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, Quesada Gómez J, Cancelo Hidalgo M, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Min*. 2011;3(1):53–64.
208. Binkley N. Vitamin D: clinical measurement and use. *J Musculoskelet Neuronal Interact* [Internet]. 2006 [cited 2014 Aug 4];6(4):338–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17185814>
209. Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Aug [cited 2014 Aug 4];25(4):681–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21872808>
210. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* [Internet]. 2012 Jun [cited 2014 Jul 29];33(3):456–92. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3365859&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
211. Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Aug 4];95(1):91–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22170374>
212. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1999 May [cited 2014 Aug 4];69(5):842–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10232622>
213. 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* [Internet]. 2007 Apr 15 [cited 2014 Jul 14];460(2):213–7. Available from:

- <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2698590&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
214. Navarro Valverde C, Quesada Gómez JM. [Vitamin d, determinant of bone and extrabone health . Import ance of vitamin d supplementation in milk and dairy products]. *Nutr Hosp* [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Apr 24];31 Suppl 2:18–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25862325>
 215. Moore C, Murphy MM, Keast DR, Holick MF. Vitamin D intake in the United States. *J Am Diet Assoc* [Internet]. 2004 Jun [cited 2014 Aug 4];104(6):980–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15175600>
 216. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium,... [1997] - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2014 Aug 4]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23115811>
 217. Heaney RP. Vitamin D: how much do we need, and how much is too much? *Osteoporos Int* [Internet]. 2000 Jan [cited 2014 Aug 4];11(7):553–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11069187>
 218. Vieth R. Why the optimal requirement for Vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2004 May [cited 2014 Aug 4];89-90(1-5):575–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15225842>
 219. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Apr [cited 2014 Jul 13];97(4):1153–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22442274>
 220. Drincic A, Fuller E, Heaney RP, Armas LAG. 25-Hydroxyvitamin D response to graded vitamin D₃ supplementation among obese adults. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 Dec [cited 2014 Aug 4];98(12):4845–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24037880>
 221. Stamp TC. Intestinal absorption of 25-hydroxycholecalciferol. *Lancet* [Internet]. 1974 Jul 20 [cited 2015 Apr 1];2(7873):121–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4135557>
 222. Jetter A, Egli A, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Stoecklin E, Goessl R, et al. Pharmacokinetics of oral vitamin D(3) and calcifediol. *Bone* [Internet]. 2014 Feb [cited 2015 Apr 1];59:14–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24516879>
 223. Meyer O, Dawson-Hughes B, Sidelnikov E, Egli A, Grob D, Staehelin HB, et al. Calcifediol versus vitamin D3 effects on gait speed and trunk sway in young postmenopausal women: a double-blind randomized controlled trial. *Osteoporos*

- Int [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Apr 1];26(1):373–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25369890>
224. Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, Boonen S, Mathieu C, Vanderschueren D, et al. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 Aug [cited 2014 Dec 31];98(8):E1283–304. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23922354>
225. Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2004 Nov [cited 2014 Aug 4];89(11):5387–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15531486>
226. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1998 Oct [cited 2014 Aug 4];68(4):854–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9771862>
227. Alam U, Chan AWS, Buazon A, Van Zeller C, Berry JL, Jugdey RS, et al. Differential effects of different vitamin D replacement strategies in patients with diabetes. *J Diabetes Complications* [Internet]. [cited 2014 Jul 21];28(1):66–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24139562>
228. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 Mar [cited 2014 Aug 4];93(3):677–81. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2266966&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
229. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stöcklin E, Sidelnikov E, Willett WC, Edel JO, et al. Oral supplementation with 25(OH)D3 versus vitamin D3: effects on 25(OH)D levels, lower extremity function, blood pressure, and markers of innate immunity. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Jul 28];27(1):160–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22028071>
230. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 Aug 4];85(1):6–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17209171>
231. Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2001 Feb [cited 2014 Aug 4];73(2):288–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157326>
232. 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* [Internet]. 2008 Feb 2 [cited 2014 Aug 4];336(7638):262–6. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2222999&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
233. Jones G, Winzenberg T. Cardiovascular risks of calcium supplements in women. *BMJ* [Internet]. 2008 Feb 2 [cited 2014 Aug 4];336(7638):226–7. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2223002&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
234. Asmus H-G, 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* [Internet]. 2005 Aug [cited 2014 Aug 4];20(8):1653–61. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15930018>
235. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* [Internet]. 2013 Jul [cited 2014 Jul 10];34(28):2159–219. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23771844>
236. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Jul 10];37 Suppl 1:S14–80. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24357209>
237. Tendera M, Aboyans V, Bartelink M-L, Baumgartner I, Clément D, Collet J-P, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatm. *Eur Heart J* [Internet]. 2011 Nov [cited 2015 Jan 16];32(22):2851–906. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21873417>
238. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* [Internet]. 2005 Jun [cited 2015 Feb 1];67(6):2089–100. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15882252>
239. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* [Internet]. 2006 Mar [cited 2014 Jul 15];7(2):79–108. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16458610>
240. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth O a, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by

- echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2009 Feb [cited 2014 Jul 14];22(2):107–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19187853>
241. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* [Internet]. 2012 Oct [cited 2014 Jul 10];33(19):2451–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22922415>
242. World Health Organization Web site. <http://www.WHO.int>. 2009.
243. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Jul 12];1:CD007470. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24414552>
244. Haddad JG, Rojanasathit S. Acute administration of 25-hydroxycholecalciferol in man. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1976 Feb [cited 2015 May 19];42(2):284–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/177440>
245. Peacock M, Liu G, Carey M, McClintock R, Ambrosius W, Hui S, et al. Effect of calcium or 25OH vitamin D3 dietary supplementation on bone loss at the hip in men and women over the age of 60. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2000 Sep [cited 2015 Apr 8];85(9):3011–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10999778>
246. Sosa M, Láinez P, Arbelo A, Navarro MC. The effect of 25-dihydroxyvitamin D on the bone mineral metabolism of elderly women with hip fracture. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2000 Nov [cited 2015 May 19];39(11):1263–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11085807>
247. Stamp TC, Haddad JG, Twigg CA. Comparison of oral 25-hydroxycholecalciferol, vitamin D, and ultraviolet light as determinants of circulating 25-hydroxyvitamin D. *Lancet* [Internet]. 1977 Jun 25 [cited 2015 May 19];1(8026):1341–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/69059>
248. Navarro Valverde C QGJ. Vitamin D3 and 25 hydroxyvitamin D3 are not equipotent. Delft, NL: 18th Workshop on Vitamin D; 2015.
249. Agrawal DK, Gupta GK, Agrawal T, Del Core MG HW. Vitamin D status determines intimal hyperplasia and restenosis following coronary intervention. 18th Workshop on Vitamin D. Delft, NL; 2015. p. 96.
250. Sempos CT, Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Yetley EA, Looker AC, Schleicher RL, et al. Is there a reverse J-shaped association between 25-hydroxyvitamin D and all-cause mortality? Results from the U.S. nationally representative NHANES. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 Jul [cited 2015 May 18];98(7):3001–9. Available from:

- <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3701270&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
251. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2010 Jan 9 [cited 2014 Sep 8];375(9709):132–40. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3162187&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 252. Chen N, Wan Z, Han S-F, Li B-Y, Zhang Z-L, Qin L-Q. Effect of vitamin D supplementation on the level of circulating high-sensitivity C-reactive protein: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* [Internet]. 2014 Jun [cited 2014 Nov 5];6(6):2206–16. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4073144&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 253. Jain SK, Micinski D, Huning L, Kahlon G, Bass PF, Levine SN. Vitamin D and L-cysteine levels correlate positively with GSH and negatively with insulin resistance levels in the blood of type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2014 Oct [cited 2014 Nov 5];68(10):1148–53. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4192028&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 254. Wetmore JB, Gadi R, Lee JH, O’Keefe JH, Chan PS, Tang F, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D deficiency with NT-pro BNP levels in patients with acute myocardial infarction: a cross-sectional analysis. *BMC Res Notes* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Nov 19];4:542. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3266347&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 255. Bibbins-Domingo K, Gupta R, Na B, Wu AHB, Schiller NB, Whooley MA. N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiovascular events, and mortality in patients with stable coronary heart disease. *JAMA* [Internet]. 2007 Jan 10 [cited 2014 Dec 11];297(2):169–76. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2848442&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 256. Deo R, Katz R, Shlipak MG, Sotoodehnia N, Psaty BM, Sarnak MJ, et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and sudden cardiac death: results from the Cardiovascular Health Study. *Hypertension* [Internet]. 2011 Dec [cited 2014 Dec 11];58(6):1021–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3337033&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 257. Pirro M, Manfredelli MR, Helou RS, Scarponi AM, Schillaci G, Bagaglia F, et al. Association of parathyroid hormone and 25-OH-vitamin D levels with arterial stiffness in postmenopausal women with vitamin D insufficiency. *J Atheroscler*

- Thromb [Internet]. 2012 Jan [cited 2015 Apr 2];19(10):924–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22785083>
258. Kamycheva E, Wilsgaard T, Schirmer H, Jorde R. Serum 25-hydroxyvitamin D and left ventricular systolic function in a non-smoking population: the Tromsø Study. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2013 May [cited 2015 May 18];15(5):490–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23321951>
259. Fall T, Shiue I, Bergeå af Geijerstam P, Sundström J, Ärnlöv J, Larsson A, et al. Relations of circulating vitamin D concentrations with left ventricular geometry and function. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2012 Sep [cited 2015 May 18];14(9):985–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22723659>
260. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. [ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias]. *Rev española Cardiol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2015 Feb 10];64(12):1168.e1–1168.e60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22115524>

VIII. ANEXOS

CIFRAS DE REFERENCIA PARA DETERMINACIONES ANALÍTICAS

	Valores de referencia	Unidad
CK	0 - 190	U/L
TnT	0 – 14 (Rango normal) 14 – 100 (Rango seriación) >100 (Rango patológico)	ng/L
ProBNP	<50años: < 450 50-75 años: <900 >75 años: <1800	pg/mL
PCR hs	0 - 5	mg/L
HbA1c	4.0 – 6.0	%
Ccr	80 – 125	ml/min
Calcio	8.5 - 10.5	mg/dl
Fósforo	2.7 - 4.5	mg/dl
PTH	15 - 60	pg/mL
ARP	0.20 - 5.70	ng/mL/h
Aldosterona	20.0 - 310.0	pg/mL
ECA	18 - 55	UI/L
Calciuria	0 - 300	mg/24h
CT	80 – 200	mg/dl
LDLc	<70; <100; <115*	mg/dl
HDLc	37 - 100	mg/dl
TG	50 - 150	mg/dl

*El valor de referencia depende del perfil de riesgo cardiovascular del paciente. El objetivo de LDLc será de <70, <100 o <115 mg/dl en función de que el paciente tenga un riesgo CV muy alto, alto o moderado respectivamente (260).

USO DE LA VITAMINA D PARA LA PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Información para pacientes

Estimado Señor / Señora,

Le invitamos a participar en un estudio clínico sobre el efecto de la vitamina D para la prevención de las enfermedades cardiovasculares. El estudio se llevará a cabo en hombres y mujeres mayores de 60 años. El objetivo del estudio es investigar si la vitamina D es útil para la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Se llevarán a cabo algunas pruebas para evaluar su función cardíaca tras el evento que motivó el ingreso en el hospital y se obtendrán muestras de sangre. Después de estas medidas de referencia, usted se incluirá en el grupo A o B. Únicamente a uno de los dos grupos se les tratará con Vitamina D. Durante los siguientes tres meses, se le realizará un seguimiento para estudiar el efecto del tratamiento. Hemos resumido en esta carta de información de los puntos más importantes de este estudio para que decida si quiere participar.

Antecedentes

Deficiencia de vitamina D.

La vitamina D se produce en la piel bajo la influencia de la radiación solar. En Europa esto se produce en verano, entre abril y septiembre. Mediante la nutrición también obtenemos una pequeña cantidad de vitamina D, especialmente consumiendo pescados grasos, como el arenque y la caballa. La vitamina D es necesaria para la absorción del calcio de los alimentos. En caso de deficiencia de vitamina D, la absorción de calcio de los alimentos es insuficiente. Por ello, los huesos contienen muy poco calcio y se vuelven frágiles. En los últimos 10 años ha quedado claro que la vitamina D no sólo es importante para el esqueleto, sino también para los músculos, pudiendo prevenir la debilidad muscular y caídas.

Además de esto, la vitamina D puede ser importante para la defensa contra las infecciones, para la función pulmonar y para el corazón y los vasos sanguíneos. Es posible que la vitamina D pueda proteger contra el aumento de la presión arterial y las enfermedades cardiovasculares. Pero no hay estudios suficientes sobre los efectos de la vitamina D fuera de su acción sobre el esqueleto. Esta es la razón para iniciar este estudio, para analizar el efecto de la vitamina D sobre la función cardíaca.

Revisiones y pruebas necesarias

Usted debe estar dispuesto a ser revisado en dos ocasiones tras el alta hospitalaria, una a las 6 semanas (que en algún caso será de forma telefónica) y otra a las 12 semanas, que será presencial en todos los casos. Cada revisión durará unos 20-30 minutos

Se le realizará una extracción de sangre en cada una de las revisiones presenciales y se le pedirá una muestra de orina. Además, en la primera y en la última revisión se le realizará una Ecocardiografía para evaluar la función cardíaca.

Le pediremos que venga en ayuno al hospital. Los análisis de sangre se llevarán a cabo para determinar niveles de vitamina D y otros componentes de la sangre que son importantes para comprobar el efecto de esta vitamina. Una parte de la sangre se

almacena en un estado de congelación profunda para las estimaciones más adelante en relación con el estudio. Para este almacenamiento congelado le pediremos su permiso especial.

Factores genéticos

Durante la primera visita al hospital al inicio del estudio, un tubo de ensayo se utilizara para su ADN. Es posible que los factores genéticos jueguen un papel en relación con el efecto de la vitamina D en las enfermedades crónicas. Para este estudio genético le pedimos su permiso especial. Si usted se opone a este estudio genético, puede indicarlo en el formulario de consentimiento, y en ese caso sólo participará en las otras partes del estudio.

Ventajas del estudio

Durante el estudio, analizaremos con regularidad parámetros de seguridad, tales como el contenido de calcio de la sangre, la función renal y los factores de la inflamación. Usted tendrá una idea sobre su salud y su condición física.

Usted va a contribuir a ampliar el conocimiento que se tiene en la actualidad sobre los efectos de la Vitamina D sobre las enfermedades cardiovasculares.

Inconvenientes del estudio

Tiene que venir al centro de investigación del hospital dos veces tras el alta hospitalaria, aunque es posible que una de estas evaluaciones de seguimiento se haga de forma telefónica.

Se obtendrá una muestra de sangre en cada visita hospitalaria.

Los riesgos del estudio

Dosis muy altas de vitamina D puede ser nociva por elevación del calcio en sangre. La dosis administrada se encuentra muy por debajo de la cantidad necesaria para producir niveles tóxicos de vitamina D (los efectos tóxicos siempre se han presentado por encima de 197 ng/mL, y los niveles idóneos perseguidos están entre 30 y 70 ng/mL). Por todo ello las dosis utilizadas se pueden considerar seguras. Aun así, como control de seguridad, se realizará medición de los niveles de Calcio a las 6 semanas de seguimiento.

Tiempo para la reflexión

Le aconsejamos que se tome el tiempo suficiente para reflexionar si desea participar en el estudio o no. Puede ser que usted quiere hablar con alguien demás. Usted tendrá la oportunidad de reflexionar.

Participación voluntaria

Usted es completamente libre en su elección si participar o no en el estudio. Además, usted siempre tiene el derecho de retirarse del estudio sin dar las razones de su retiro. Esto también se aplica si ha firmado el consentimiento informado.

Confidencialidad de los datos

Los datos que serán recogidos serán tratados con estricta confidencialidad. Todos los datos se almacenarán en un número codificado. Todos los cuestionarios recibirán el mismo número. Todos los datos serán analizados sin su nombre. En las publicaciones

científicas no se citará ningún nombre. Usted tiene siempre el derecho de ver sus propios datos.

Más información

Siempre es posible hacer preguntas o aclararle cualquier cuestión de su interés. Si usted tiene alguna duda después de leer esta información, diríjase a su Cardiólogo de referencia o a cualquiera de los investigadores: Dra. Cristina Navarro Valverde y Dra. Irene Estrada Parra.

La firma de consentimiento informado

Si usted decide participar en el estudio se le pedirá que firme un formulario de consentimiento informado.

Consentimiento informado del paciente:

<p style="text-align: center;">CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL SUJETO</p> <p>Yo, D./D^a....., con DNI.....,</p> <p style="text-align: center;">MANIFIESTO QUE</p> <p>He leído la hoja de información relativa a la realización del estudio que me ha sido entregada. He podido hacer preguntas sobre dicha técnica. He recibido suficiente información sobre la misma.</p> <p>He podido hablar con: (nombre del investigador), quien me ha resuelto todas las dudas que le he planteado.</p> <p>Presto libremente mi conformidad para que se realice el estudio, OTORGANDO, POR TANTO, MI CONSENTIMIENTO.</p> <p>Fecha.....</p> <p>Firma del participante.....</p> <p>Manifiesto que he explicado las características de la realización del estudio al sujeto cuyo nombre aparece escrito más arriba. El sujeto consiente en que se realice el estudio por medio de su firma fechada en persona.</p> <p>Firma del investigador y N^o Colegiado.....</p>

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, D./D^a.,
con DNI....., como (marcar lo que proceda):

PARTICIPANTE/ REPRESENTANTE LEGAL revoco el consentimiento informado otorgado en el presente documento.

Fecha.....

Firma del participante o representante.....

Firma del investigador y N^o Colegiado.....

NEGATIVA A LA REALIZACIÓN DEL PROCEDIMIENTO

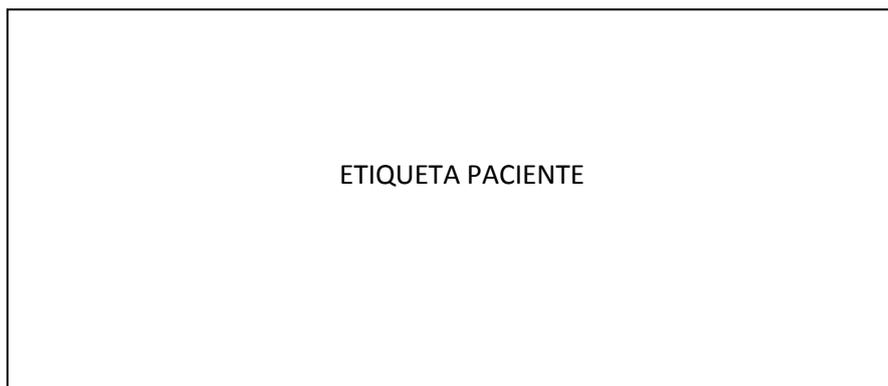
Yo, D./D^a.,
con DNI....., como (marcar lo que proceda): PARTICIPANTE/ REPRESENTANTE LEGAL, una vez he sido debidamente informado debidamente por el investigador de todos los aspectos mencionados en el presente documento, expreso de forma libre, voluntaria y consciente, mi negativa a la realización del procedimiento en el marco del proyecto de investigación referido en el presente documento.

Fecha.....

Firma del participante o representante.....

Firma del investigador y N^o Colegiado.....

IDENTIFICACIÓN PACIENTE:



USO DEL LA VITAMINA D PARA LA PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

PAUTA PARA LA TOMA DE VITAMINA D:

La primera dosis se administrará durante el ingreso hospitalario.

Tras el alta, el paciente tomará una ampolla de HIDROFEROL cada 10 días durante los siguientes 3 meses, siendo la primera dosis 10 días después de haber recibido la primera ampolla en el hospital.

--¿Cómo tomarla? Tomar una ampolla bebida por boca acompañada de una cucharada de leche o de zumo.

--¿Cuándo tomarla? En su caso la tomará los siguientes días

.....
.....
.....
.....
.....
.....

Si tiene alguna duda diríjase a: Hospital Universitario Valme. Servicio de Cardiología.
Primera Planta izquierda. Dra. Navarro Valverde



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

ÁREA HOSPITALARIA DE VALME

INFORME DEL COMITÉ LOCAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

D. RAMON MORILLO VERDUGO

Secretario del Comité de Ética de la Investigación Sevilla Sur del Hospital Universitario de Valme de Sevilla

CERTIFICA:

Que este Comité da el Vº Bº a los aspectos éticos sobre el proyecto titulado:

“Efecto del tratamiento con Vitamina D sobre eventos cardiovasculares en pacientes revascularizados tras Síndrome Coronario Agudo”.

Cuyo investigador principal es:

D^a. Cristina Navarro Valverde.

Lo que firmo en Sevilla a 29 de mayo de 2013.



Fdo.: Ramon Morillo Verdugo
Secretario del Comité de Ética de la
Investigación Sevilla Sur

IX. ABREVIATURAS

AAS— Ácido acetil salicílico

ACV— Accidente cerebral vascular

ADA— Asociación Americana de Diabetes

ADO— Antidiabéticos Orales

AI— Angina inestable

AIT— Accidente isquémico transitorio

ANP— Péptido Natriurético Atrial (Atrial Natriuretic Peptide)

antigen)

ARP— Actividad de renina plasmática

BMPs— Proteínas morfogénicas del hueso (Bone Morphogenetic Protein)

BRA— Bloqueantes de los receptores de angiotensina

CaBP— Proteína ligadora de calcio (Calcium Binding Protein)

CASR – Calcium-sensing receptor

CBP— Competición proteica

CCr— Aclaramiento de Creatinina

CI— Cardiopatía isquémica

CK— Creatin kinasa total

CT— Colesterol total

CV— Coeficiente de variación

DBP— Proteína transportadora de Vitamina D (Vitamin D Binding Protein)

DE— Desviación estándar

DM (1 y 2)— Diabetes Mellitus tipo 1 y 2

ECA— Enzima convertidora de angiotensina

ECaC— Canal epitelial de calcio, a nivel intestinal (Epithelial Calcium Channel)

ECLIA— Electroquimioluminiscencia inmunoanálisis

ETT—Ecocardiograma transtorácico

FEVI— Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FGF— Factor de crecimiento de fibroblastos (Fibroblast Growth Factor)

FRCV— Factores de riesgo cardiovascular

GH— Hormona del crecimiento

HbA1c— Hemoglobina glicosilada

HDLc— Lipoproteína de alta densidad (High density lipoprotein cholesterol)

HPLC— Cromatografía líquida de alta eficiencia (high performance liquid chromatography)

HTA— Hipertensión arterial

HUVV— Hospital Universitario Virgen de Valme

HVI— Hipertrofia ventricular izquierda

IAM— Infarto Agudo de Miocardio

IAMCEST— Infarto Agudo de Miocardio con elevación de segmento ST

IAMSEST— Infarto Agudo de Miocardio sin elevación de segmento ST

IC inf— Intervalo de confianza inferior (95%)

IC— Intervalo de confianza (95%)

IC sup— Intervalo de confianza superior (95%)

ICP— Intervencionismo coronario percutáneo

IECA— Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

IMC— Índice de masa corporal

IOF— Fundación Internacional de Osteoporosis

IOM— Instituto de Medicina

IRN— Ingesta recomendada de nutrientes.

LC-MS— Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas

LDLc— Lipoproteína de baja densidad (Low density lipoprotein cholesterol)

LPS— Lipopolisacáridos

MACE— Eventos cardiovasculares mayores adversos (Major adverse cardiac events)

MCIP1— Modulatory calcineurin inhibitory protein 1

MCV— Muerte cardiovascular

MMP— Metaloproteinasas de la matriz (Matrix metalloproteinases)

MTC— Muerte por todas las causas

NS— No significativo

P25— Percentil 25

P75— Percentil 75

PCNA—Antígeno nuclear de células en proliferación (Proliferating cell nuclear antigen)

PCRhs— Proteína C Reactiva de alta sensibilidad.

ProBNP— Péptido natriurético tipo B.

PTH— Paratohormona (Hormona paratiroidea)

RANK— Receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$ (Receptor Activator of Nuclear Factor $\kappa\beta$)

RANKL— Proteína Ligando de RANK.

RIA— Radioinmuno análisis

SAS— Sistema Andaluz de Salud

SCA— Síndrome Coronario Agudo

SCACEST— SCA con elevación de segmento ST

SCASEST— SCA sin elevación de segmento ST

SCV— Sistema cardiovascular

SEIOMM— Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral

SNS—Sistema Nervioso Simpático

SRA— Sistema Renina Angiotensina

TCI—Tronco coronario izquierdo

TC—Tomografía computerizada

TF— Factor procoagulante tisular

TG—Triglicéridos

TnT— Troponina T ultrasensible

VDR— Receptor de la Vitamina D (Vitamin D Receptor)

WHI— TheWomen’s Health Initiative