Efectos de la vitamina D en el riesgo cardiovascular y el estrés oxidativo

Autores: Guilherme Renke, Bernardo Starling-Soares, Thomaz Baesso, Rayssa Petronio, Danilo Aguiar y Raphaela Paes

Fuente del artículo:

Guilherme Renke, B. S.-S. (2023). Effects of Vitamin D on Cardiovascular Risk and Oxidative Stress. *Nutrients*.

ABSTRACTO

Introducción: La vitamina D ha sido investigada principalmente como un factor importante que influye en el metabolismo óseo y del calcio. Los metabolitos de la vitamina D son fundamentales para mantener el equilibrio del calcio en todo el cuerpo, regulando los niveles de calcio en suero en un rango estrecho a través de este proceso en los huesos y el intestino. Sin embargo, la deficiencia de vitamina D también se relaciona con un mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), síndrome metabólico (MS) y enfermedad cardiovascular (CV), con un aumento de la grasa visceral y del índice de masa corporal (IMC), así como la hipercolesterolemia que frecuentemente está presente. Se ha reportado que los niveles de vitamina D están inversamente relacionados con el riesgo cardiovascular (CV) en hombres y mujeres. Sin embargo, las funciones de la vitamina D en efectos específicos en mujeres y la dosis de suplementación necesaria para mejorar los resultados clínicos no han sido establecidos. El 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] reduce los mediadores inflamatorios sistémicos en enfermedades cardiovasculares y favorece la liberación de citoquinas antiinflamatorias por parte del sistema inmunitario. Además, el 25(OH)D puede convertirse principalmente en calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol [1,25$(OH)_2$D]) en los riñones mediante la acción de la enzima 1-α-hidroxilasa. El calcitriol al suprimir la expresión de la renina, la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y su interacción con el receptor de la vitamina D, puede proporcionar beneficios cardiovasculares. La forma de calcitriol también reduce los niveles de la hormona paratiroidea (PTH) al causar indirectamente una disminución en la síntesis de aldosterona y mineralocorticoides. El aumento de aldosterona plasmática está relacionado con la disfunción endotelial y enfermedades cardiovasculares en estados de hipovitaminosis D. **Conclusión**: la suplementación con vitamina D puede beneficiar a ciertos grupos de riesgo, ya que mejora variables metabólicas, reduciendo el estrés oxidativo y los resultados cardiovasculares. Se requieren más estudios para definir intervenciones con vitamina D en hombres y mujeres.

1. INTRODUCCIÓN

Estudios recientes han indicado que la deficiencia de vitamina D es un problema de salud a nivel mundial [1-3]. El 65% de la población anciana a nivel mundial, no logra alcanzar el valor mínimo de de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], de 20 ng/mL, y la deficiencia se presenta incluso en personas más jóvenes [4]. La vitamina D es uno de los principales factores que afectan el metabolismo óseo y del calcio. De igual manera, su deficiencia también se asocia con un mayor riesgo de diabetes tipo 1, diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), síndrome metabólico, enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y enfermedad cardiovascular, incluida la hipertensión arterial (AH) [1, 5-9].

Este artículo de revisión evalúa la importancia de las concentraciones de vitamina D y su relación con el estrés oxidativo y el riesgo cardiovascular (CV). Algunas evidencias sugieren que los niveles de vitamina D están inversamente relacionados con la presión arterial y el riesgo de hipertensión arterial, basado en estudios en poblaciones occidentales [9-11]. De igual manera estudios en animales indican la función del calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol) a través de la inhibición de la expresión de la renina y la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) mediante su interacción con el receptor de vitamina D [12]. La función de la vitamina D como un potente inhibidor endocrino de la expresión génica de la renina proporciona información sobre el desarrollo de la hipertensión arterial y cómo la deficiencia de vitamina D podría favorecer su desarrollo o progresión [13]. El 25(OH)D se convierte en 1,25$(OH)_2$D en los riñones a través de la acción de la enzima 1-α-hidroxilasa. Sin embargo, los macrófagos, las células endoteliales y las células musculares lisas también tienen la capacidad de realizar esta conversión. Este aumento en la producción local de vitamina D activa, actúa como un factor autocrino y paracrino, que es indispensable para funciones celulares específicas [14].

Un conjunto creciente de evidencia de estudios en animales y humanos demuestra que la vitamina D reduce los mediadores inflamatorios sistémicos en las enfermedades cardiovasculares y favorece la liberación de citoquinas antiinflamatorias por parte del sistema inmunológico [15,16]. En pacientes diabéticos, por ejemplo, se ha comprobado que el 1,25$(OH)_2$D inhibe la captación de colesterol en el endotelio por los macrófagos y revierte la mayor acumulación de colesterol al disminuir la actividad del retículo endoplásmico. Además, esta inhibición de la actividad del retículo endoplásmico convierte a los macrófagos M2 en el fenotipo M1, lo que sugiere que la regulación de la actividad del retículo endoplásmico por parte de la vitamina D podría ser una opción terapéutica prometedora para pacientes con aterosclerosis. Los macrófagos reclutados en el espacio subendotelial responden a señales ambientales que determinan su diferenciación en diferentes fenotipos. En las placas ateroscleróticas, los macrófagos M1 expresan receptores de membrana que facilitan la salida de células inmunes de la placa aterosclerótica. Por el contrario, los macrófagos M2, inducidos por interleucinas (por ejemplo, IL-4, IL-10), se conoce que reducen la inflamación excesiva, promoviendo la producción de colágeno y la fibrosis [17,18].

En estudios preclínicos, por ejemplo, la falta de señalización del receptor de vitamina D aumentó la presión arterial al incrementar la liberación de renina y acelerar la formación de placas de ateroma, posiblemente a través de la activación local de los macrófagos y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) [18].

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión de la literatura científica presentada y se descargaron los estudios de las bases de datos de PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ (consultado el 1 de diciembre de 2022)), ScienceDirect (https://sciencedirect.com/ (consultado el 1 de diciembre de 2022)), y SciELO (https://scielo.com.br/ (consultado el 1 de diciembre de 2022)). Se utilizaron combinaciones de varios términos de búsqueda, como "vitamina D", "colecalciferol", "calcitriol", "1,25 dihidroxicolecalciferol", "25 hidroxicolecalciferol", "CVD", "cardiovascular", "antioxidante", "antiinflamatorio", "estrés oxidativo", "redox", "hipertensión", "hipercolesterolemia" y "antihipertensivo".

Posteriormente, los estudios se clasificaron según los parámetros específicos de salud del texto.

3. RESULTADOS

3.1. Vitamina D y su Fisiología

La vitamina D es un término genérico utilizado para referirse a un grupo de compuestos liposolubles de origen endógeno o exógeno que presentan las características fisiológicas de una hormona [16]. La forma endógena se produce en la epidermis, mediante la acción de los rayos ultravioleta B, a partir de la activación del 7-dehidrocolesterol (provitamina D_3) con la formación de vitamina D_3, la cual se hidroxila principalmente en el hígado y en los túbulos contorneados proximales de los riñones, dando como resultado el $1,25(OH)_2D$ o calcitriol, que es la forma activa de la vitamina D [16].

En los seres humanos, la exposición al sol influye aproximadamente entre el 90-95% del suministro de vitamina D. Las fuentes exógenas, es decir, los alimentos o el ergocalciferol, son menos relevantes, ya que cantidades significativas de vitamina D solo se encuentran en pescados grasos y hongos cultivados bajo la luz solar. La eficacia de la producción endógena de vitamina D depende de factores ambientales como la latitud, la estación del año y la hora del día en la que se produce la exposición al sol. De igual manera, factores genéticos, composición corporal, actividad física, uso de protectores solares y pigmentación de la piel también son determinantes [19,20].

Según la mayoría de expertos, la obesidad se encuentra estrechamente vinculada con los niveles séricos de 25(OH)D, mostrando una correlación negativa entre los niveles de vitamina D y el índice de masa corporal (IMC) [21]. Esta relación podría darse por el menor tiempo de exposición al sol, asociado a los hábitos sedentarios que presentan la mayoría de las personas obesas, y por la disminución en la disponibilidad de vitamina D, debido al aumento en el almacenamiento de esta vitamina en el tejido adiposo [22]. Además, se ha sugerido que la deficiencia de vitamina D podría promover un aumento fisiológico en los niveles de la hormona paratiroidea (PTH) al incrementar la concentración de calcio intracelular en los adipocitos, lo que a su vez estimularía la formación de tejido graso y el aumento de peso [23].

Para aclarar este tema, Vimaleswaran et al., llevaron a cabo recientemente un estudio de randomización mendeliana bidireccional que analizó 21 cohortes con un total de 42,024 pacientes. Encontraron que los niveles de 25(OH)D determinados genéticamente no estaban significativamente correlacionados con el índice de masa corporal (IMC) [24]. Los autores concluyeron que la obesidad debe ser considerada un factor de riesgo causal importante que representa aproximadamente un tercio de los casos de deficiencia de vitamina D. Por lo tanto, la "epidemia" de obesidad podría estar contribuyendo a la alta prevalencia de insuficiencia (25(OH)D < 30 ng/mL) y deficiencia (25(OH)D < 20 ng/mL) de vitamina D, según los criterios establecidos por la Sociedad de Endocrinología, que actualmente se observa en casi la mitad de la población mundial [25]. La recomendación para la suplementación de vitamina D incluye los siguientes criterios: 400-1000 UI/día, 600-1000 UI/día y 1500-2000 UI/día para lactantes de hasta 1 año de edad, niños de hasta 18 años de edad y adultos, respectivamente. De igual manera, la Sociedad de Endocrinología indica que los adultos con obesidad requieren de 2 a 3 veces mayor cantidad de vitamina D que los adultos con peso normal [26].

Desde una perspectiva fisiológica, la forma activa de la vitamina D aumenta la absorción de calcio en el intestino y la concentración de calcio en el espacio extracelular, lo que suprime de manera indirecta la secreción de la hormona paratiroidea (PTH) y tiene un efecto inhibitorio directo en la transcripción génica en las glándulas paratiroides. En caso de deficiencia de vitamina D, se produce un aumento de la PTH y, por lo tanto, se incrementa la reabsorción tubular renal de calcio y su liberación desde el hueso a través de la estimulación de los osteoclastos [27].

Las funciones principales de la vitamina D se encuentran relacionadas con el equilibrio del calcio/fósforo y favorece la mineralización ósea. Sin embargo, considerando que la transcripción del gen codificante del receptor de vitamina D puede regular aproximadamente el 3% del genoma humano, y que los receptores de vitamina D se encuentran en varios tejidos (como células paratiroides, túbulos renales, células β pancreáticas, células del sistema inmunitario, células neurales, musculatura cardíaca, la capa muscular de los vasos sanguíneos y el endotelio), muchos estudios han sugerido que la deficiencia de vitamina D puede influir en la patogénesis de condiciones como enfermedades autoinmunes, cáncer, COVID-19, alteraciones en la glucosa y los lípidos, hipertensión arterial, esclerosis múltiple, disfunción endotelial y enfermedad cardiovascular [2,7-9,28-33].

La evidencia demuestra que niveles bajos de 25(OH)D se consideran un factor de riesgo para enfermedades crónicas y están asociados con la mortalidad en general [34]. Por lo tanto, se espera un aumento en la morbilidad y mortalidad por enfermedades relacionadas con la deficiencia de vitamina D en los próximos años [35]. En los últimos años, ha surgido evidencia sobre los beneficios para la salud no relacionados con el sistema óseo de la vitamina D, aunque las recomendaciones actuales solo respaldan sus beneficios en relación a la salud ósea [34].

La deficiencia de vitamina D se ha vinculado con diversas condiciones y enfermedades, incluyendo patologías inmunológicas, cáncer y COVID-19. De hecho, investigaciones recientes respaldan la hipótesis de que la falta de vitamina D está asociada con la incidencia, gravedad y mortalidad atribuidas al COVID-19 [7,8]. Se ha demostrado que en hombres, la administración de 25(OH)D, teniendo en cuenta el riesgo de hipercalcemia, puede considerarse una recomendación apropiada para el tratamiento de pacientes con COVID-19 [7]. Además, los estudios han concluido que las personas con un mayor riesgo de desarrollar COVID-19 grave son aquellas con un alto riesgo de deficiencia severa de vitamina D, como los ancianos y las personas obesas [8]. A pesar de que se ha planteado una posible función de la vitamina D para combatir el COVID-19 mediante la modulación de la disfunción inmunitaria y la tormenta de citoquinas, hasta el momento, todavía existe una falta de evidencia en la literatura en cuanto a las diferencias en los niveles séricos en grandes cohortes, según el estado de la enfermedad [9].

Además, una de las grandes interrogantes sobre la suplementación de vitamina D es si existe una variedad de umbrales recomendados de vitamina D que se utilizan para estudiar sus efectos en la salud. En estudios recientes, un nivel insuficiente de vitamina D, considerado <50 nmol/L, se usa con mayor frecuencia para describir la hipovitaminosis D. Por lo tanto, resulta complicado interpretar algunos estudios que

consideran que los valores normales de vitamina D se encuentran entre 25 y 49 nmol/L [36].

En enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2 (DMT2), la suplementación de vitamina D ha demostrado reducir en un 10% el riesgo de progresión a DMT2 en individuos con sobrepeso y pre-DMT2. Sin embargo, este efecto fue menor que el obtenido con el uso de agentes hipoglucémicos orales o cambios en el estilo de vida [37,38]. Además, en relación al cáncer, hay datos preclínicos confiables que relacionan la vitamina D con el control del ciclo celular. Adicionalmente, varios estudios observacionales han asociado niveles bajos de vitamina D con un mayor riesgo de cáncer o un mal pronóstico. Parece haber beneficios de la suplementación con vitamina D en la mortalidad por cáncer, especialmente con un seguimiento superior a 4 años [37-39].

La relación entre la vitamina D y el accidente cerebrovascular ha sido investigada en algunos estudios, y se ha planteado que la vitamina D podría ser un biomarcador pronóstico útil para predecir los resultados funcionales en pacientes con accidente cerebrovascular. Sin embargo, la evidencia aún no es suficiente para respaldar la eficacia de la suplementación con vitamina D en el accidente cerebrovascular y la recuperación después de presentar un accidente cerebrovascular [40].

La vitamina D parece tener un importante efecto inmunomodulador debido a su influencia en todas las células del sistema inmunológico a través de la producción de citoquinas. Los pacientes con deficiencia de vitamina D, después de recibir suplementos de vitamina D, tienen un menor riesgo de infecciones del tracto respiratorio superior. Otro beneficio documentado se observó en pacientes con asma o enfermedad respiratoria, donde la suplementación con vitamina D disminuyó el riesgo de infecciones del tracto superior agudas y mejoró la función pulmonar espiratoria. En cuanto a las enfermedades autoinmunes, puede presentarse un deterioro en casos de deficiencia de vitamina D. Esto se debe a que el sistema inmunitario adaptativo está inhibido por el calcitriol y, por lo tanto, la deficiencia de vitamina D puede predisponer a los individuos a enfermedades autoinmunes [41].

En relación al metabolismo óseo, el estado de vitamina D está asociado con una salud ósea deficiente, especialmente en grupos de alto riesgo como los pacientes con cáncer. Se observó una prevalencia muy baja de pacientes con una salud ósea adecuada y un estado de vitamina D normal en una cohorte de mujeres con cáncer de mama. Por lo tanto, es indispensable evaluar y manejar de manera adecuada la salud ósea y el estado de vitamina D para reducir el riesgo de fracturas por fragilidad en pacientes con cáncer y otras enfermedades crónicas [39].

3.2. Vitamina D, Estrés Oxidativo e Inflamación

La importancia del estrés oxidativo ha sido validada en el daño celular a través de la acción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Sin embargo, en condiciones normales, existe un equilibrio entre la actividad oxidante y antioxidante. El sistema de defensa antioxidante incluye la glutatión peroxidasa, la superóxido dismutasa y varias vitaminas, como la vitamina D, minerales y otros compuestos. Específicamente, se reconoce que la vitamina D tiene la capacidad de reducir el estrés oxidativo al regular positivamente el glutatión celular y la superóxido dismutasa. Diversos metaanálisis y

estudios clínicos con diferentes grupos han evidenciado el papel fundamental de la vitamina D en el manejo del estrés oxidativo (**Tabla 1**).

Tabla 1. Estudios sobre vitamina D, estrés oxidativo e inflamación

Autor(es), Año	Característica del estudio/participantes	Protocolo de vitamina D	Parámetros de estrés oxidativo analizados	Resultados
Codoñer-Franch et al. (2012)	Estudio transversal (66 niños caucásicos obesos de entre 7 y 14 años)	-	3-nitrotirosina; sVCAM-1; *IL-6*	Relación inversa entre los niveles séricos de 25(OH)D con 3-nitrotirosina (r = −0,424, *p* = 0,001) y sVCAM-1 (r = −0,272, *p* = 0,032). Comparando los grupos de deficiencia y suficiencia, la IL-6 disminuye significativamente (18,0 [12,2-25,7] vs. 13,7 [10,7-19,3] pg/mL, *p* < 0,036).
Zhang et al. (2014)	Estudio transversal (1488 niños chinos de 7 a 11 años)	-	*CRP* ; *IL-6* ; MDA; SOD	Asociación inversa de los niveles séricos de 25(OH)D con CRP (1,21 ± 0,13 vs. 1,04 ± 0,14), IL-6 (3,83 ± 0,33 vs. 3,58 ± 0,34), MDA (2,87 ± 0,21 vs. 2,83 ± 0,27) y SOD (95,38 ± 12,22 vs. 127,62 ± 15,98 U/mL, *p* < 0,001) comparando grupos de deficiencia y suficiencia.
Akbari et al. (2018)	Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorios (7 estudios que incluyen mujeres con síndrome de ovario poliquístico)	Diferentes protocolos de suplementación con vitamina D (400-7142 UI/d)	*CRP* ; MDA; NO; GSH	La suplementación con vitamina D provocó un aumento de TAC, lo que provocó una reducción de la CRP (−1,03; IC del 95%, −1,58, −0,49; *p* <0,001) y MDA (−1,64, IC del 95%: −2,26 a −1,02, *p* < 0,001), sin embargo, no hubo cambios en NO o GSH.
Mansournia et al. (2018)	Metaanálisis (33 estudios con adultos)	Diferentes protocolos de suplementación con vitamina D (10-11.200 UI/d)	*CRP* ; MDA; NO; GSH; TAC	La suplementación redujo significativamente la CRP (WMD 0,27; IC del 95%: −0,35; −0,20; *p* < 0,001) y la MDA (WMD −0,43; IC del 95%: −0,62; −0,25; *p* < 0,001); y aumento de NO (WMD 4,33; IC del 95%: 0,96; 7,70), GSH (WMD 82,59; IC del 95%: 44,37; 120,81; *p* < 0,001) y TAC (WMD 57,34; IC del 95%: 33,48; 81,20; *p* < 0,001)
Sepidarkish et al. (2018)	Metaanálisis (17 estudios con adultos)	Diferentes protocolos de suplementación con vitamina D (300-20.000 UI/m)	TAC; GSH; MDA; NO	La suplementación en 13 ensayos clínicos mostró niveles elevados de TAC sérico (SMD: 0,54 mmol/L, IC del 95%: 0,29 a 0,79; I2 = 65,4%, *p* = 0,001) y GSH (SMD: 0,33; IC del 95%: 0,11 a 0,54). , *p* = 0,003; I2 = 61,2%, *p* = 0,001). La MDA disminuyó significativamente (SMD: −0,40 mmol/L, IC del 95 %: −0,60 a −0,21, *p* < 0,001) y el NO no mostró diferencias significativas (0,17, IC del 95 %: −0,10 a 0,45, I2 = 71,1 %, *p* = 0,21).

Cojic et al. (2021)	Estudio controlado aleatorio (114 pacientes analizados con DMT2)	14.000 UI/semana de suplementos de vitamina D durante 6 m. Grupo deficiente de vitamina D [25(OH)D ≤ 50 nmol/L]: corrección inicial de los niveles de vitamina D 50.000 UI/semana durante 3 m.	HbA1c; AOPP; HOMA-IR; MDA; CRP; TG/TBARS a 0, 3 y 6 m	Mejora de los niveles de HbA1c durante el período de 3 y 6 meses. Disminución significativa en los niveles de AOPP durante el período de 3 meses. HOMA-IR, MDA y TG/TBARS no fueron estadísticamente significativos. El marcador inflamatorio CRP presentó disminución pero no fue estadísticamente significativa.
Moslemi et al. (2022)	Metaanálisis (23 estudios con adultos)	Diferentes protocolos de suplementación con vitamina D (100-30.708 UI/d)	*CRP* ; *TNF-α* ; MDA; *IL-6* ; TAC; GSH	La suplementación disminuyó de manera significativa las concentraciones de CRP (ES = −0,42; IC del 95%: −0,55, −0,29, $p < 0,001$), TNF-α (ES = −0,27; IC del 95%: −0,42, −0,12; $p < 0,001$), MDA (ES = −0,37; IC del 95%: −0,48, −0,25, $p < 0,001$). No se observaron diferencias significativas en los niveles de IL-6 (ES = −0,35; IC del 95%: −0,80, 0,10; $p = 0,125$), TAC (ES = 0,68; IC del 95%: −0,31, 1,66, $p = 0,179$), actividad de GSH (ES = 0,08; IC95%: −0,44, 0,60, $p = 0,757$)

Abreviaturas: 25-hidroxivitamina D (25(OH)D); **Molécula de Adhesión Celular Vascular soluble-1** (sVCAM-1); **Interleucina-6** (IL-6); **Proteína C-reactiva en suero** (CRP); **Malondialdehído** (MDA); **Superóxido dismutasa** (SOD); **Óxido nítrico** (NO); **Glutatión** (GSH); **Capacidad antioxidante total** (TAC); **Hemoglobina glicosilada** (HbA1c); **Productos avanzados de oxidación de proteínas** (AOPP); **Índice de resistencia a la insulina** (HOMA-IR); **Triglicéridos/Sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico** (TG/TBARS); **Factor de necrosis tumoral-α** (TNF-α); **Diabetes Mellitus tipo 2** (DMT2); **Mes** (m); **Semana**/s (sem); **Año**/s (año); **Día**/s (d). **Color rojo**: Marcadores inflamatorios.

Sepidarkish et al., presentaron un metaanálisis de 13 ensayos clínicos, donde observaron que la suplementación con vitamina D aumentó los niveles de capacidad antioxidante total en suero (TAC) (SMD: 0,54 mmol/L, IC del 95 %: 0,29 a 0,79; I2 = 65,4 %, p = 0,001) y de glutatión total en suero (GSH) (SMD: 0,33; IC del 95 %: 0,11 a 0,54, p = 0,003; I2 = 61,2 %, p = 0,001). Además, se observó una disminución significativa en los niveles de malondialdehído (MDA) (SMD: -0,40 mmol/L, IC del 95 %: -0,60 a -0,21, p < 0,001), mientras que no se encontraron diferencias significativas en los niveles de óxido nítrico (NO) (0,17, IC del 95 %: -0,10 a 0,45, I2 = 71,1 %, p = 0,21) [46].

Un exhaustivo metaanálisis analizó 23 estudios en diversos grupos de individuos con distintas condiciones de salud clínica, géneros y edades, evidenciando mejoras en los niveles de MDA (ES = -0,37; IC del 95 %: -0,48, -0,25, p < 0,001) y en los marcadores inflamatorios proteína C-reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) (ES = -0,42; IC del 95 %: -0,55, -0,29, p < 0,001) y factor de necrosis tumoral (TNF)-α (ES = -0,27; IC del 95 %: -0,42, -0,12; p < 0,001) al momento de la suplementación con vitamina D [48].

En grupos específicos, como en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP), se encontró que la administración de vitamina D resultó en un aumento en la capacidad antioxidante total (TAC), lo que condujo a una disminución en los niveles de MDA (-1,64, IC del 95% -2,26 a -1,02, p < 0,001) y en el marcador de estrés oxidativo e inflamatorio hs-CRP (-1,03; IC del 95%, -1,58, -0,49; p < 0,001); sin embargo, no se observaron cambios en los niveles de óxido nítrico (NO) o glutatión (GSH) [44].

En una revisión sistemática que incluyó 33 ensayos clínicos aleatorizados en pacientes diabéticos para analizar la relación de la suplementación con vitamina D con algunos marcadores, se observaron disminuciones en hs-CRP (WMD 0,27; IC del 95%, -0,35, -0,20; p < 0,001) y MDA (WMD -0,43, IC del 95% -0,62, -0,25, p < 0,001), al igual que en el grupo de mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP). Además, a lo largo del estudio, se observaron aumentos significativos en los marcadores de liberación de óxido nítrico (NO) (SMD 4,33, IC del 95% 0,96, 7,70), glutatión (GSH) (SMD 82,59, IC del 95% 44,37, 120,81, p < 0,001) y capacidad antioxidante total (TAC) (SMD 57,34, IC del 95% 33,48, 81,20, p < 0,001) [45].

Un estudio controlado aleatorizado que respalda estos hallazgos, e incluyó también a pacientes con DMT2, llevó a cabo algunas intervenciones que consistieron en la suplementación de al menos 14,000 UI por semana (grupo deficiente: la suplementación inicial fue de 50,000 UI por semana de vitamina D durante tres meses, luego se redujo a 14,000 UI por semana durante otros tres meses). Se observó una disminución en la concentración de ROS en un período de seguimiento de 6 meses y una reducción en el marcador inflamatorio CRP, aunque esta última no fue estadísticamente significativa [47].

En otro estudio que analizó grupos de edad más jóvenes, los autores encontraron resultados similares. En un estudio chino que incluyó a más de 1400 niños de 7 a 11 años, comparando grupos con deficiencia y suficiencia de vitamina D, se observó una relación inversa entre los niveles de 25(OH)D y hs-CRP (1,21 ± 0,13 vs. 1,04 ± 0,14), interleucina-6 (IL-6) (3,83 ± 0,33 vs. 3,58 ± 0,34), MDA (2,87 ± 0,21 vs. 2,83 ± 0,27) y superóxido dismutasa (SOD) (95,38 ± 12,22 vs. 127,62 ± 15,98 U/mL, p < 0,001) [43]. Para respaldar estos hallazgos, un estudio observacional realizado con 66 niños obesos encontró una

correlación entre la deficiencia de vitamina D y niveles elevados de marcadores de estrés oxidativo e inflamación. Tras el análisis de correlación parcial, se encontró una relación inversa entre los niveles de vitamina D y 3-nitrotirosina ($r = -0,424$, $p = 0,001$), molécula de adhesión celular vascular soluble-1 (sVCAM-1) ($r = -0,272$, $p = 0,032$) y el marcador de inflamación IL-6 (18,0 [12,2-25,7] vs. 13,7 [10,7-19,3] pg/mL, $p < 0,036$) [42].

Como se ha observado en los estudios mencionados anteriormente, la inflamación crónica de bajo grado, caracterizada por niveles elevados de proteína C-reactiva (CRP), interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral-α (TNF-α), se relaciona con un mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y enfermedades cardiovasculares (CVD). Varios estudios in vitro e in vivo han demostrado que la suplementación con vitamina D disminuye los niveles de citoquinas inflamatorias y aumenta las concentraciones de marcadores antiinflamatorios [17,42-48]. La vitamina D y sus metabolitos pueden inhibir la actividad del factor de transcripción nuclear κB al aumentar la expresión de IκB y reducir la fosforilación de IκB-α. Por lo tanto, la vitamina D tiene el potencial de inhibir la producción de factores proinflamatorios. De esta forma, la vitamina D puede reducir la generación de radicales libres y citoquinas inflamatorias, principalmente al desactivar vías dependientes de NF-κB, mostrando sus efectos beneficiosos en la reducción del estrés oxidativo [46].

En resumen, la vitamina D debería ser considerada como una terapia complementaria para el tratamiento de enfermedades asociadas con la inflamación y el aumento del estrés oxidativo. Se requiere más investigación para determinar la dosis y la duración óptimas del tratamiento.

3.3. Vitamina D y Riesgo Cardiovascular

Varios estudios han demostrado un vínculo fundamental entre la vitamina D y el riesgo cardiovascular (**Tabla 2**). Estudios observacionales y prospectivos indican que la prevalencia de hipovitaminosis D es significativamente mayor en adultos con diabetes tipo 2 (DMT2) al comparar por sexo y edad con personas no diabéticas. Estos pacientes con DMT2 y deficiencia de vitamina D muestran un engrosamiento significativo de la capa interna de la carótida en comparación con aquellos que presentan niveles normales de 25(OH)D en suero [49]. Por otro lado, en un estudio donde 108 mujeres sanas posmenopáusicas (edad media: 55 años) recibieron un suplemento diario que contenía minerales y vitamina D, no se observaron diferencias significativas en el grosor íntima-media, coeficiente de cumplimiento o coeficiente de distensibilidad en comparación con un grupo que recibió un placebo [50]. En un estudio in vitro, Oh et al., encontraron que $1,25(OH)_2D$ suprimió la formación de células espumosas de macrófagos en un medio de cultivo positivo al reducir la captación de LDL acetilado u oxidado. Este estudio se realizó utilizando macrófagos de 62 mujeres diabéticas, hipertensas y deficientes en vitamina D (menos de 80 nmol/L) con una edad promedio de 55 años, y se observó una reducción del 50% en la formación de ésteres de colesterol cuando la vitamina D estaba presente en el medio de cultivo [17].

Los mecanismos mediante los cuales la reducción de las concentraciones de vitamina D podría desencadenar la diabetes tipo 2 no se comprenden completamente. Se ha observado que la vitamina D estimula directamente la secreción de insulina por las células beta del páncreas, y se han propuesto algunas otras acciones indirectas [62].

Además, considerando la importancia de 25(OH)D en la regulación del sistema inmunológico, como se sugiere por la mayor prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con enfermedades autoinmunes (como la enfermedad de Crohn, diabetes tipo 2, artritis reumatoide, lupus y esclerosis múltiple) y algunos tipos de cáncer (como el de colon, próstata, mama y páncreas), también se ha planteado la posibilidad de que la exacerbación de las respuestas inflamatorias, que acompaña a los estados de hipovitaminosis D, pueda empeorar la resistencia a la insulina [5,49,50,62,63].

Tabla 2. Estudios sobre la vitamina D y el riesgo de enfermedad cardiovascular (CVD)

Autor(es), Año	Característica del estudio/participantes	Protocolo de vitamina D	Parámetros CVD analizados	Resultados
Myrup; Jensen; McNair (1992)	Estudio aleatorizado, doble ciego/74 mujeres danesas sanas (>70 años)	1 año de suplementación diaria con 0,5 µg de $1,25(OH)_2D$	TC; HDL; BP a 0,3,6,9,12,18 m.	No hay significancia estadística para todos los parámetros.
Pfeifer y cols. (2001)	Estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo/148 mujeres (25(OH)D en suero < 50 nmol/L) (>70 años; media 74 años)	8 semanas de suplementación diaria de 1.200 mg de calcio más 800 UI de vitamina $1,25(OH)_2D$ o solo 1.200 mg de calcio.	SBP; DBP; HR a las 0 y 8 semanas.	En comparación con el calcio, la suplementación con vitamina D_3 más calcio disminuye la SBP en un 9,3% ($p = 0,02$) y disminuye la HR en un 5,4% ($p = 0,02$). Sesenta sujetos (81%) en el grupo de vitamina D_3 más calcio en comparación con 35 sujetos (47%) en el grupo de calcio mostraron una disminución en la SBP de 5 mmHg o más ($p = 0,04$).
Braam et al. (2004)	Estudio aleatorizado controlado con placebo/108 mujeres sanas (>50 años y <60 años; media 55 años)	Placebo de 3 años o un suplemento diario que contenga minerales y vitamina D.	CC; DC; IMT; E a los 0 y 3 años.	No hay significancia estadística para todos los parámetros.

Targher et al. (2004)	Estudio de casos y controles/ 390 pacientes diabéticos (130 con hipovitaminosis de vitamina D: 25(OH)D ≤ 37,5 nmol/L) y 390 individuos de control emparejados. (media 58 años)	Se compararon las concentraciones séricas de [25(OH)D] en invierno en 390 pacientes con diabetes tipo 2 consecutivos y 390 controles no diabéticos que eran comparables en cuanto a edad y sexo.	Prevalencia de hipovitaminosis; IMT; HbA1c; fibrinógeno; CRP	En pacientes diabéticos, se observó una mayor prevalencia de hipovitaminosis D (34,0 vs. 16,4%, p < 0,001) y se encontraron valores significativamente más altos de IMT (1,10 ± 0,15 vs 0,87 ± 0,14 p < 0,001), HbA1c (7,5 ± 1,3 vs 7,2 ± 1,4 p < 0,05), fibrinógeno (4,69 ± 0,8 vs. 4,21 ± 0,9 p < 0,001) y concentraciones de CRP (4,98 ± 6,5 vs. 4,30 ± 6,1 p < 0,001) en esta condición.
Bolland et al. (2009)	Estudio aleatorizado controlado con placebo/1471 (25(OH)D en suero >25 nmol/L) mujeres sanas (>55 años; media 74 años) que se suplementaban con calcio	-	Incidencia de accidente cerebrovascular; MI; CA; HF; BP adversa; TC a los 0 y 5 años.	No se encontró significancia estadística para todos los parámetros al comparar deficiencia (<50 nmol/L de 25OHD sérico) y no deficiencia (>50 nmol/L de 25OHD sérico) a los 0 y 5 años.
Oh et al. (2009)	Estudio in vitro/macrófagos de 62 pacientes diabéticos, hipertensos y con deficiencia de vitamina D (<80 nmol/L) (media 55 años)	Las mismas células de macrófagos del paciente se cultivaron en un medio deficiente en vitamina D o en $1,25(OH)_2D_3$ y expuestos a LDL modificado.	Formación de células espumosas.	El $1,25(OH)_2D$ inhibió la formación de células espumosas al reducir la absorción de LDL acetilada u oxidada: casi un 50 % menos de formación de ésteres de colesterilo.
Margolis et al. (2012)	Estudio longitudinal/4863 mujeres sanas (50-79 años; media 66 años)	-	SBP; DBP	Durante 7 años, no hubo diferencias significativas en el cambio medio ajustado en la presión arterial sistólica o diastólica por cuartil de 25(OH)D. La incidencia de hipertensión fue leve y estadísticamente significativamente menor en el tercer cuartil de

				25(OH)D (48– < 65 nmol/L) en comparación con el cuartil más bajo.
Syal et al. (2012)	Estudio observacional/100 individuos indios: 81 % hombres (37 a 75 años, media 57 años)	-	Prevalencia de CAD grave ; CAD difuso; FMD; FMD de la arteria braquial	El grupo con deficiencia de vitamina D (nivel de 25(OH)D <20 ng/mL) presentó una prevalencia significativamente mayor de enfermedad coronaria grave (53% vs. 38%, p = 0.03), enfermedad coronaria difusa (56% vs. 34%, p = 0.03), disfunción endotelial mediada por flujo (valores < 4.5%; 50.6% vs. 7%; p < 0.002) y una dilatación mediada por flujo significativamente menor en la arteria braquial (4.57% vs. 10.68%: p < 0.001).
Schmitt y cols. (2018)	Estudio observacional de cohorte transversal/463 mujeres (45-75 años; media 58 años)	-	TC; Triglicéridos; HDL.	Las mujeres con niveles bajos de 25(OH)D (<30 ng/mL) tuvieron mayor TC (*p* = 0,031); triglicéridos (OR 1,55, IC 95% = 1,13-2,35) y niveles bajos de HDL (OR 1,60, IC 95% = 1,19-2,40).
Estudios de Niños, Adolescentes y Jóvenes				
Ganji et al. (2011)	Estudio observacional de cohorte transversal/5.867 niños y adolescentes (12-19 años). 25(OH)D sérica: baja (<48,1 nmol/ml), media (48,1 a <66,2 nmol/l) y alta (>66,2 nmol/l).	-	SBP	SBP significativamente mayor en el grupo de 25(OH)D sérica baja que en el grupo medio y alto (109,8 ± 0,5 vs. 108,2 ± 0,4 y 108,4 ± 0,4 mmHg, *p* = 0,01)

Lupton y cols. (2016)	Estudio observacional de cohorte transversal/20.360 adultos. 25(OH)D sérica: deficiente (<20 ng/ml), intermedia (≥20-30 ng/ml) y óptima (≥30 ng/ml).	-	TC; Triglicéridos; LDL.	La deficiencia de 25(OH)D se relaciona con un deterioro significativo en los niveles de TC, LDL y triglicéridos observado en un estudio que reporta una alteración de +9,4%, +13,5% y +26,4%, respectivamente.
Petersen et al. (2015)	Estudio observacional de cohorte transversal/782 niños (8-11 años).	-	DBP	Por cada aumento de 10 mmol/L en 25(OH)D sérica existe una asociación con una disminución de la DBP (p = 0,02), independiente del IMC.
Skaaby et al. (2012)	Estudio prospectivo/ 4330 adultos. 25(OH)D sérica: suficiencia (> 48,0 nmol/l).	-	TC; Triglicéridos; LDL.	Se ha demostrado que la suficiencia de vitamina D reduce niveles de TC, LDL y triglicéridos con diferencias medias de −0,17, −0,19 y −0,12, respectivamente.
Tarcin et al. (2009)	Estudio de casos y controles/23 individuos asintomáticos con deficiencia de vitamina D (25(OH)D < 25 nmol/l) y 23 individuos de control emparejados (nivel medio de 25(OH)D de 75 nmol/l). (media 23 años)	Grupo deficiente de vitamina D: 300.000 UI/por vía intramuscular durante 3 meses	FMD; TBARS	Una menor FMD significativa se observó en los sujetos deficientes de 25(OH)D en comparación con los controles (7.0 ± 3.2% vs. 11.2 ± 5.2%; p = 0.001), y mejoró después de la suplementación (10.4 ± 3.3%; p = 0.002). También se observaron valores significativamente más bajos de TBARS después del tratamiento (de 4.7 ± 1.7 a 2.9 ± 0.7 ng/mg MDA; p = 0.0001).

Tomaino et al. (2015)	Estudio observacional de cohorte transversal/1.441 adolescentes (13-15 años). 25(OH)D sérica: deficiencia (25(OH)D_3 sérica < 50 nmol/L).	-	DBP	Los niveles de DBP fueron más altos en el grupo deficiente de 25(OH)D en comparación con el grupo suficiente de 25(OH)D_3 ($p = 0.04$).

Abreviaturas: 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)**2**D); **Colesterol total** (TC); **Lipoproteína de alta densidad** (HDL); **Presión sanguínea** (BP); **25-hidroxivitamina D** (25(OH)D); **Presión arterial sistólica** (SBP); **Presión arterial diastólica** (DBP); **Frecuencia cardíaca** (HR); **Dilatación mediada por flujo** (FMD); **Sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico** (TBARS); **Coeficiente de cumplimiento** (CC); **Coeficiente de distensibilidad** (DC); **Grosor íntima-media** (IMT); **Hemoglobina glucosilada** (HbA1c); **Proteína C-reactiva sérica** (CRP); **Módulo de Young** (E); **Infarto de miocardio** (MI); **Cáncer** (CA**); Insuficiencia cardíaca** (HF); **Enfermedad de las arterias coronarias** (CAD); **Lipoproteína de baja densidad** (LDL); **Mes** (m); **Semana/s** (sem); **Año/s** (año); **Día/s** (día). Para convertir 25(OH)D de ng/ml a nmol/L, multiplicar por 2.496.

A pesar de que los estudios observacionales sugieren que existe una relación entre la deficiencia de vitamina D, la disminución de los niveles de colesterol HDL/apoA y el aumento del colesterol total/triglicéridos [64], la investigación clínica más reciente no ha encontrado beneficios significativos en las concentraciones de lípidos en plasma después de la suplementación de vitamina D [65]. Por lo tanto, aún no se ha establecido claramente el impacto de la hipovitaminosis D en el perfil lipoproteico. Un estudio realizado por Myrup et al., investigó a 74 mujeres danesas posmenopáusicas sanas (>70 años) durante 18 meses [51]. El protocolo de suplementación con 0.5 µg de 1,25(OH)$_2$D al día durante 1 año no mostró diferencias significativas en ninguno de los parámetros analizados (como el colesterol total, LDL y la presión arterial en diferentes momentos). Por otro lado, un estudio con 463 mujeres posmenopáusicas (de 45 a 75 años; con una edad promedio de 58 años) reveló que aquellas con niveles bajos de 25(OH)D (<30 ng/mL) presentaban niveles más elevados de colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL [6].

La suplementación con vitamina D ha demostrado mejorar varios indicadores de la salud cardiovascular, incluidos perfiles lipídicos óptimos [57, 59, 66]. Por lo tanto, la deficiencia de 25(OH)D se asocia con un considerable aumento en los niveles de colesterol total, LDL y triglicéridos, como se observó en un estudio que reportó el aumento del 9,4%, 13,5% y 26,4%, respectivamente [57]. Se ha demostrado que presentar niveles adecuados de vitamina D disminuye el colesterol total, LDL y los triglicéridos, con diferencias medias de -0,17, -0,19 y -0,12, respectivamente [59].

La relación entre la hipertensión arterial y la deficiencia de 25(OH)D está respaldada por estudios prospectivos y algunos metaanálisis de estudios observacionales [1,16]. Los datos de las Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición (NHANES) de 2001 a 2006 mostraron una asociación inversa entre la vitamina D en suero 25(OH)D y la presión arterial sistólica después de adecuar por edad, género, etnia e IMC. En este estudio se incluyeron más de 5000 adolescentes de 12 a 19 años. Se observó que la presión arterial sistólica era significativamente más alta en el grupo con niveles bajos de 25(OH)D en suero (25(OH)D$_3$ < 48,1 nmol/L) en comparación con los grupos con niveles intermedios (25(OH)D en suero 48,1 a <66,2 nmol/L) y altos (25(OH)D en suero > 66,2 nmol/L) (109,8 ± 0,5 vs. 108,2 ± 0,4 y 108,4 ± 0,4 mmHg, respectivamente; p = 0,01) [56]. De igual manera, en un estudio con más de 1400 adolescentes de 13 a 15 años, se encontró que la deficiencia de 25(OH)D (25(OH)D$_3$ < 50 nmol/L) estaba asociada con niveles elevados de presión arterial diastólica. En este estudio, se evidenció que la presión arterial diastólica era más alta en el grupo con deficiencia de 25(OH)D en comparación con el grupo con niveles adecuados de 25(OH)D$_3$ (p = 0,04) [61]. Otros estudios también han observado resultados similares, donde el aumento de los niveles de 25(OH)D en suero se asoció con reducciones significativas en la presión arterial sistólica y diastólica [58,67]. Se observó que por cada aumento de 10 nmol/L en los niveles de 25(OH)D en suero, se producía una disminución en la presión arterial diastólica (p = 0,02), independientemente del índice de masa corporal (IMC) [58].

Los estudios demuestran una correlación inversa entre los niveles de 25(OH)D en suero y la presión arterial, siendo más evidente al analizar la presión arterial sistólica (SBP) en mujeres mayores de 50 años [68]. Se observan niveles más altos de presión arterial en individuos con antecedentes de menor exposición a los rayos ultravioleta [69,70], y un

menor riesgo de hipertensión arterial en mujeres de mediana edad que consumen mayores cantidades de calcio/vitamina D a través de la ingesta de leche y productos lácteos [71]. En 2001, Pfeifer et al., llevaron a cabo un estudio con el objetivo de comparar los efectos de la suplementación de calcio (1.200 mg/día) versus la suplementación de calcio más vitamina D (1.200 mg/día y 800 UI/día, respectivamente) en los niveles de SBP de mujeres posmenopáusicas (n = 148; edad media = 74 años). La suplementación de vitamina D junto con calcio disminuyó la SBP en un 9,3% (p = 0,02) y la frecuencia cardíaca en un 5,4% (p = 0,02) en comparación con la suplementación solo con calcio. Además, el 81% de los sujetos en el grupo de calcio más vitamina D mostraron una disminución de 5 mmHg o más en la SBP, en comparación con el 47% de los sujetos en el grupo de calcio (p = 0,04) [52].

Un extenso metaanálisis de estudios prospectivos incluyó a más de 280,000 participantes [13], entre ellos 55,816 pacientes con hipertensión arterial. El análisis incluyó a hombres y mujeres cuyos niveles de 25(OH)D fueron medidos al inicio. Se encontró que los participantes con los niveles más altos de 25(OH)D presentaban un riesgo un 30% menor de desarrollar hipertensión arterial. Otro estudio evaluó la relación entre los niveles de 25(OH)D, los niveles de PTH y la hipertensión arterial en personas mayores [72]. En ese estudio, la suplementación con vitamina D provocó una reducción en los niveles de PTH, los cuales son un factor potencialmente modificable de la presión arterial. Observaciones similares se describieron en un estudio que investigó los niveles de 25(OH)D en pacientes con síndrome metabólico, donde niveles bajos de 25(OH)D en circulación se asociaron con niveles elevados de PTH [73]. En dicho estudio, que incluyó a más de 1000 participantes adultos, se sugirió que el hiperparatiroidismo podría empeorar el síndrome metabólico y la hipertensión arterial.

Durante más de siete años, un estudio prospectivo no encontró diferencias significativas en las diferencias medias de la presión arterial sistólica o diastólica según el cuartil de 25(OH)D. Se observó que la incidencia de hipertensión arterial fue ligeramente menor y estadísticamente significativa en el tercer cuartil de los niveles séricos de 25(OH)D (48–<65 nmol/L) en comparación con el cuartil más bajo en 4863 mujeres postmenopáusicas saludables, con una edad media de 66 años [54].

En un estudio prospectivo de casos y controles con 1484 mujeres de mediana edad, los investigadores observaron un riesgo relativo de 1.47 (IC del 95%: 1.10-1.97) para hipertensión arterial en mujeres con deficiencia de vitamina D en comparación con aquellas con niveles séricos adecuados [10]. Los posibles mecanismos fisiopatológicos que se sugieren para esta asociación incluyen el aumento de los niveles séricos de PTH, directamente relacionado con la disminución de 25(OH)D, y los efectos perjudiciales de la falta de vitamina D en la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y la función endotelial [74].

Los efectos de la PTH en la presión arterial y las enfermedades cardiovasculares, como sugieren las observaciones clínicas [75] y el desencadenamiento de hipertensión arterial con la infusión de PTH, probablemente se deben a la acción de la aldosterona. En 2009, Brunaud et al., describieron una correlación positiva entre los niveles de PTH y aldosterona, evidenciando que la PTH podría estimular directa o indirectamente (a través del RAAS) la síntesis de mineralocorticoides [54, 74, 75]. Es importante señalar que en un amplio estudio prospectivo publicado en 2014, se encontró que el aumento de la

PTH, en lugar de la reducción de las concentraciones de 25(OH)D, estaba asociada con el riesgo de hipertensión arterial [27].

En la última década, estudios experimentales en animales han demostrado que el calcitriol es un potente supresor de la transcripción génica que regula la síntesis de renina. Estudios en humanos han evidenciado que niveles elevados de calcitriol se relacionan con la supresión de la actividad de la renina en plasma [76]. De hecho, se ha observado que los ratones que carecen de receptores de vitamina D presentan una actividad excesiva de renina en plasma asociada con hipertensión arterial [12]. Estos hallazgos son de gran importancia clínica, ya que la suplementación de vitamina D y el desarrollo de análogos de vitamina D con efectos mínimos en el metabolismo del calcio podrían suprimir el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), beneficiando a ciertos pacientes con hipertensión arterial. Sin embargo, los estudios de intervención farmacológica actualmente disponibles son insuficientes para validar este efecto.

Es posible que las elevaciones en aldosterona plasmática podrían también contribuir a la disfunción endotelial que se ha descrito en estados de deficiencia de vitamina D [53, 55, 60,77-80]. Esta teoría se respalda en un análisis poblacional extenso que mostró una correlación positiva entre los niveles de aldosterona/renina y los cambios en la función endotelial. Sin embargo, estos resultados podrían ser limitados en individuos de mediana edad debido a los métodos de evaluación de la dilatación mediada por flujo braquial. En este estudio, el grupo con deficiencia de vitamina D (nivel de 25(OH)D <20 ng/mL) presentó una mayor prevalencia de enfermedad coronaria severa (CAD) (53% vs. 38% $p = 0.03$), CAD difusa (56% vs. 34% $p = 0.03$) y una vasodilatación dependiente del endotelio deteriorada (FMD) (valores < 4.5%; 50.6% vs. 7%; $p < 0.002$), así como una dilatación mediada por flujo significativamente menor de la arteria braquial (4.57% vs. 10.68%: $p < 0.001$) [80].

Estudios recientes in vitro también sugieren que los efectos beneficiosos de la vitamina D en la función endotelial podrían estar asociados con el aumento de la expresión de la enzima sintetasa de óxido nítrico [81,82] y del factor de crecimiento endotelial [83,84], la inhibición de moléculas de adhesión, la migración de macrófagos y la proliferación de células musculares [84,85], la reducción del estrés oxidativo y la producción de citoquinas proinflamatorias [32,79].

El efecto de la suplementación de vitamina D en la función endotelial ha sido poco estudiado. Aunque algunos estudios no han encontrado impactos significativos de la suplementación de vitamina D en la función endotelial, la producción de moléculas de adhesión o la proteína C-reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) [32, 85, 86], ya se ha documentado que se ha logrado normalizar la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la sobreexpresión del receptor tipo 1 de la angiotensina II en ratas [86]. Algunos estudios clínicos controlados han demostrado que la suplementación de vitamina D puede mejorar los parámetros de la función vascular [60]. Tarcin et al. en el año 2009 demostraron una disminución significativa en la dilatación mediada por flujo (FMD) en sujetos con deficiencia de 25(OH)D (25(OH)D < 25 nmol/l) en comparación con los controles (7.0 ± 3.2% vs. 11.2 ± 5.2%; $p = 0.001$), con una mejora en los niveles después de la terapia de reemplazo (10.4 ± 3.3%; $p = 0.002$), y valores significativamente más bajos de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) después del tratamiento (4.7 ± 1.7 a 2.9 ± 0.7 ng/mg MDA; $p = 0.0001$) [60]. Por lo tanto, a pesar de

analizar este marcador inicial de aterosclerosis y lesión vascular, la evidencia actual no permite estimar los beneficios reales de la suplementación de vitamina D en la prevención o tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, por lo que se requieren más estudios para ello.

4. DISCUSION

El estrés oxidativo se refiere a una alteración temporal o permanente en el equilibrio de oxidación que provoca cambios reguladores dentro de la célula, dependiendo del objetivo específico y las concentraciones de especies reactivas de oxígeno (ROS). Bajo condiciones reguladas, las concentraciones de ROS fluctúan de manera controlada y son reguladas por sistemas antioxidantes, tanto enzimáticos como no enzimáticos. Por lo tanto, se mantiene un equilibrio entre la actividad oxidante y antioxidante. Si este estado de equilibrio se ve comprometido, los niveles de ROS aumentan, lo que puede desencadenar en inflamación y efectos fisiológicos disfuncionales [46,48].

El desequilibrio oxidativo se ha asociado con la progresión de la aterosclerosis y los resultados cardiovasculares. Su aumento impacta en el desarrollo de varios factores de riesgo ateroscleróticos, incluida la deficiencia de vitamina D. Vías específicas de oxidación que involucran enzimas prooxidantes y antioxidantes, como la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH), la mieloperoxidasa, SOD y la glutatión peroxidasa, parecen desempeñar un papel fundamental en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Se conoce que la vitamina D, en particular, tiene la capacidad de reducir el estrés oxidativo mediante el aumento de glutatión celular y SOD [44,46].

Estudios observacionales y prospectivos indican una relación entre la hipovitaminosis D, niveles elevados de marcadores de estrés oxidativo y un engrosamiento significativo de la capa interna de la pared de la arteria carótida, un marcador frecuente de disfunción cardiovascular. Por otro lado, se observa un menor riesgo de hipertensión arterial en individuos con niveles séricos normales de 25(OH)D que consumen mayores cantidades de calcio/vitamina D a través de la ingesta de leche y sus derivados. Los posibles mecanismos fisiopatológicos detrás de esta asociación con el riesgo relativo de desarrollar hipertensión arterial incluyen los efectos perjudiciales de la hipovitaminosis D en la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y la función endotelial [42, 49, 83].

La asociación entre la deficiencia de vitamina D y los niveles elevados de marcadores de estrés oxidativo es ampliamente conocida. Por lo tanto, la vitamina D debe considerarse como una terapia complementaria en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y/o condiciones cardiometabólicas. Sin embargo, el impacto de la suplementación de vitamina D aún no ha sido ampliamente investigado, y la evidencia actual no permite determinar con precisión los beneficios reales, la dosis y la duración del tratamiento, especialmente para la prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Se necesitan más estudios para investigar nuevas estrategias para modular el estrés oxidativo y para identificar qué cambios en el estilo de vida deben ser implementados.

Cuando se habla de un enfoque nutricional, la Asociación Americana del Corazón recomienda especialmente la dieta mediterránea y un Enfoque Dietético Adecuado para Detener la Hipertensión como estrategias preventivas o de tratamiento para las enfermedades cardiovasculares. Una característica común de estos patrones dietéticos

es su alto contenido de antioxidantes. Por lo tanto, el cumplimiento de patrones dietéticos saludables siempre debe ser investigado en pacientes con enfermedades cardiometabólicas [87-89].

5. CONCLUSIONES

La suplementación con vitamina D podría beneficiar a ciertos grupos de riesgo, especialmente a pacientes con enfermedades crónicas, al reducir el estrés oxidativo y el daño en el endotelio vascular. De hecho, con el envejecimiento se observa un aumento en las enfermedades cardiovasculares, y otras condiciones como la obesidad, la diabetes tipo 2, la hipertensión arterial, COVID-19, la dislipidemia y el tabaquismo afectan la producción de óxido nítrico, lo que aumenta la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y el estrés oxidativo, lo cual puede contribuir a la disfunción endotelial en estos pacientes. Por lo tanto, es de gran interés llevar a cabo más estudios que analicen los efectos de la vitamina D en la función del endotelio, ya que corregir la hipovitaminosis D podría minimizar el daño en la función endotelial y, en consecuencia, reducir el riesgo cardiovascular.

Referencias

1. Holick M.F. Vitamin D: Important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. South. Med. J. 2005; 98:1024–1027. doi: 10.1097/01.SMJ.0000140865.32054.DB.
2. Holick M.F. Vitamin D deficiency. N. Engl. J. Med. 2007; 357:266–281. doi: 10.1056/NEJMra070553.
3. Holick M.F., Chen T.C. Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. Am. J. Clin. Nutr. 2008; 87:1080s–1086s. doi: 10.1093/ajcn/87.4.1080S.
4. Ferrone F., Pepe J., Danese V., Fassino V., Cecchetti V., De Lucia F., Biamonte F., Colangelo L., Ferrazza G., Panzini E. The relative influence of serum ionized calcium and 25-hydroxyvitamin D in regulating PTH secretion in healthy subjects. Bone. 2019; 125:6. doi: 10.1016/j.bone.2019.05.029.
5. Pittas A.G., Lau J., Hu F.B., Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007; 92:2017–2029. doi: 10.1210/jc.2007-0298.
6. Schmitt E.B., Nahas-Neto J., Bueloni-Dias F., Poloni P., Orsatti C.L., Nahas E.A.P. Vitamin D deficiency is associated with metabolic syndrome in postmenopausal women. Maturitas. 2018; 107:97–102. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.10.011.
7. Gallelli L., Mannino G.C., Luciani F., de Sire A., Mancuso E., Gangemi P., Cosco L., Monea G., Averta C., Minchella P., et al. Vitamin D Serum Levels in Subjects Tested for SARS-CoV-2: What Are the Differences among Acute, Healed, and Negative COVID-19 Patients? A Multicenter Real-Practice Study. Nutrients. 2021; 13:3932. doi: 10.3390/nu13113932.
8. Jin J.-M., Bai P., Bai P., He W., Wu F., Liu X., Han D., Liu S., Yang J. Gender differences in patients with COVID-19: Focus on severity and mortality. Front. Public Health. 2020; 8:152. doi: 10.3389/fpubh.2020.00152.
9. Quesada-Gomez J.M., Entrenas-Castillo M., Bouillon R. Vitamin D receptor stimulation to reduce acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients with coronavirus SARS-CoV-2 infections: Revised. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2020; 202:105719. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105719.
10. Forman J.P., Curhan G.C., Taylor E.N. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. Hypertension. 2008; 52:828–832. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.117630.

11. Martins D., Wolf M., Pan D., Zadshir A., Tareen N., Thadhani R., Felsenfeld A., Levine B., Mehrotra R., Norris K. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch. Intern. Med. 2007; 167:1159–1165. doi: 10.1001/archinte.167.11.1159.
12. Li Y.C., Kong J., Wei M., Chen Z., Liu S., Cao L. 1,25-dihydroxyvitamin D (3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. J. Clin. Invest. 2002; 110:229–238. Doi: 10.1172/JCI0215219.
13. Kunutsor S.K., Apekey T.A., Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: Meta-analysis of 283,537 participants. Eur. J. Epidemiol. 2013; 28:205–221. doi: 10.1007/s10654-013-9790-2.
14. Burgaz A., Orsini N., Larsson S.C., Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: A meta-analysis. J. Hypertens. 2011; 29:636–645. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834320f9.
15. Weng S., Sprague J.E., Oh J., Riek A.E., Chin K., Garcia M., Bernal-Mizrachi C. Vitamin D deficiency induces high blood pressure and accelerates atherosclerosis in mice. PLoS ONE. 2013; 8:e54625. doi: 10.1371/journal.pone.0054625.
16. Dusso A.S., Brown A.J., Slatopolsky E. Vitamin D. Am. J. Physiol. Ren. Physiol. 2005; 289:F8–F28. doi: 10.1152/ajprenal.00336.2004.
17. Oh J., Weng S., Felton S.K., Bhandare S., Riek A., Butler B., Proctor B.M., Petty M., Chen Z., Schechtman K.B., et al. 1,25(OH)2 vitamin d inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. Circulation. 2009; 120:687–698. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.856070.
18. Szeto F.L., Reardon C.A., Yoon D., Wang Y., Wong K.E., Chen Y., Kong J., Liu S.Q., Thadhani R., Getz G.S. Vitamin d receptor signaling inhibits atherosclerosis in mice. Mol. Endocrinol. 2012;26:1091–1101. doi: 10.1210/me.2011-1329
19. DeLuca H.F. Overwiew of general physiologic features and functions of vitamin D. Am. J. Clin. Nutr. 2004; 80((Suppl. 6)):1689S–1696S. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1689S.
20. Valtueña J., Gonzalez-Gross M., Huybrechts I., Breidenassel C., Ferrari M., Mouratidou T., Gottrand F., Dallongeville J., Azzini E., Sioen I., et al. Factors Associated with vitamin D deficiency in European adolescents: The HELENA Study. J. Nutr. Sci. Vitaminol. 2013; 59:161–171.
21. Earthman C.P., Beckman L.M., Masodkar K., Sibley S.D. The link between obesity and 25-hydroxyvitamin D concentrations: Considerations and implications. Int. J. Obes. 2012; 36:387–396. doi: 10.1038/ijo.2011.119.
22. Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C., Lu Z., Holick M.F. Decreased bioavailability of vitamin D in Obesity. Am. J. Clin. Nutr. 2000; 72:690–693. doi: 10.1093/ajcn/72.3.690.
23. Snijder M.B., van Dam R.M., Visser M., Deeg D.J.H., Dekker J.M., Bouter L.M., Seidell J.C., Lips P. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: A population-based study in older men and women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005; 90:4119–4123. doi: 10.1210/jc.2005-0216.
24. Vimaleswaran K.S., Berry D.J., Lu C., Tikkanen E., Pilz S., Hiraki L.T., Cooper J.D., Dastani Z., Li R., Houston D.K., et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: Bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. PLoS Med. 2013; 10:e1001383. doi: 10.1371/journal.pmed.1001383.
25. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011; 96:1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
26. Kimball M., Holick M. Official recommendations for vitamin D through the life stages in developed countries. Eur. J. Clin. Nutr. 2020; 74:1514–1518. doi: 10.1038/s41430-020-00706-3.

27. Van Ballegooijen A.J., Kestenbaum B., Sachs M.C., de Boer I.H., Siscovick D.S., Hoofnagle A.N., Ix J.H., Visser M., Brouwer I.A. Association of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with incident hypertension: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) J. Am. Coll. Cardiol. 2014; 63:1214–1222. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.012.
28. Bouillon R., Marcocci C., Carmeliet G., Bikle D., White J.H., Dawson-Hughes B., Lips P., Munns C.F., Lazaretti-Castro M., Giustina A., et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: Current evidence and outstanding questions. Endocr. Rev. 2019; 40:51.
29. Borba V.Z.C., Mañas N.C., Kulak C.A.M. Deficiência de vitamina D—Por que, quando e como tratar. In: Vilar L., editor. Endocrinologia Clínica. Guanabara Koogan Ltda.; Rio de Janeiro, Brazil: 2013. pp. 1050–1064.
30. Mechica J.B. Raquitismo e osteomalacia. Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. 1999; 43:457–466. doi: 10.1590/S0004-27301999000600012.
31. Al-Daghri N.M., Alkharfy K.M., Al-Othman A., El-Kholie E., Moharram O., Alokail M.S., Al-Saleh Y., Sabico S., Kumar S., Chrousos G.P. Vitamin D Supplementation an adjuvant therapy for patients with T2DM: An 18–month prospective interventional study. Cardiovasc. Diabetol. 2012; 11:85. doi: 10.1186/1475-2840-11-85.
32. Bokyung M. Effects of Vitamin D on Blood Pressure and Endothelial Function. Korean J. Physiol. Pharmacol. 2013; 17:385–392.
33. Mc Gill A.T., Stewart J.M., Lithander F.E., Strik C.M., Poppitt S.D. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry in overweight and obesity. Nutr. J. 2008; 7:4. doi: 10.1186/1475-2891-7-4.
34. Yousef S., Colman I., Papadimitropoulos M., Manuel D., Hossain A., Faris M., Wells G.A. Vitamin D and Chronic Diseases among First-Generation Immigrants: A Large-Scale Study Using Canadian Health Measures Survey (CHMS) Data. Nutrients. 2022; 14:1760. doi: 10.3390/nu14091760.
35. Jablonski N.G., Chaplin G. Human skin pigmentation, migration and disease susceptibility. Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci. 2012; 367:785–792. doi: 10.1098/rstb.2011.0308.
36. Mithal A., Wahl D.A., Bonjour J.-P., Burckhardt P., Dawson-Hughes B., Eisman J.A., El-Hajj Fuleihan G., Josse R.G., Lips P., Morales-Torres J. Osteoporosis International. Springer; London, UK: 2009. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D; pp. 1807–1820.
37. Diabetes Prevention Program Research Group Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: The Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3:866–875. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00291-0.
38. Pittas A.G., Jorde R., Kawahara T., Dawson-Hughes B. Vitamin D supplementation for prevention of type 2 diabetes mellitus: To D or not to D? J. Clin. Endocrinol. Metab. 2020; 105:3721–3733. doi: 10.1210/clinem/dgaa594.
39. de Sire A., Gallelli L., Marotta N., Lippi L., Fusco N., Calafiore D., Cione E., Muraca L., Maconi A., De Sarro G., et al. Vitamin D Deficiency in Women with Breast Cancer: A Correlation with Osteoporosis? A Machine Learning Approach with Multiple Factor Analysis. Nutrients. 2022; 14:1586. doi: 10.3390/nu14081586.
40. Siniscalchi A., Lochner P., Anticoli S., Chirchiglia D., De Sarro G., Gallelli L. What is the Current Role for Vitamin D and the Risk of Stroke? Curr. Neurovasc. Res. 2019; 16:178–183. doi: 10.2174/1567202616666190412152948.
41. Bouillon R., Manousaki D., Rosen C., Trajanoska K., Rivadeneira F., Richards J.B. The health effects of vitamin D supplementation: Evidence from human studies. Nat. Rev. Endocrinol. 2022; 18:96–110. doi: 10.1038/s41574-021-00593-z.
42. Codoner-Franch P., Tavarez-Alonso S., Simo-Jorda R., Laporta-Martin P., Carratala-Calvo A., Alonso-Iglesias E. Vitamin D status is linked to biomarkers of oxidative stress,

Inflammation, and endothelial activation in obese children. J. Pediatr. 2012; 161:848–854. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.04.046.

43. Zhang H., Teng J., Li Y., Li X., He Y., He X., Sun C. Vitamin D status and its association with adiposity and oxidative stress in schoolchildren. Nutrition. 2014; 30:1040–1044. doi: 10.1016/j.nut.2014.02.024.

44. Akbari M., Ostadmohammadi V., Lankarani K.B., Tabrizi R., Kolahdooz F., Heydari S.T., Kavari S.H., Mirhosseini N., Mafi A., Dastorani M., et al. The Effects of Vitamin D Supplementation on Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress Among Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Horm. Metab. Res. 2018; 50:271–279. doi: 10.1055/s-0043-125148.

45. Mansournia M., Ostadmohammadi V., Doosti-Irani A., Ghayour-Mobarhan M., Ferns G., Akbari H., Ghaderi A., Reza H., Asemi Z. The Effects of Vitamin D Supplementation on Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Horm. Metab. Res. 2018; 50:429–440. doi: 10.1055/a-0630-1303.

46. Sepidarkish M., Farsi F., Akbari-Fakhrabadi M., Namazi N., Almasi-Hashiani A., Hagiagha A.M., Heshmati J. The effect of vitamin D supplementation on oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Pharmacol. Res. 2019; 139:141–152. doi: 10.1016/j.phrs.2018.11.011.

47. Cojic M., Kocic R., Klisic A., Kocic G. The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic and Oxidative Stress Markers in Patients with Type 2 Diabetes: A 6-Month Follow up Randomized Controlled Study. Front. Endocrinol. 2021; 12:610893. doi: 10.3389/fendo.2021.610893.

48. Moslemi E., Musazadeh V., Kavyani Z., Naghsh N., Shoura S., Dehghan P. Efficacy of vitamin D supplementation as an adjunct therapy for improving inflammatory and oxidative stress biomarkers: An umbrella meta-analysis. Pharmacol. Res. 2022; 186:106484. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106484.

49. Targher G., Bertolini L., Padovani R., Zenari L., Scala L., Cigolini M., Arcaro G. Serum 25- Hydroxyvitamin D3 concentrations and carotid artery intima-thickness among type 2 diabetic patients. Clin. Endocrinol. 2006; 65:593–597. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02633.x.

50. Braam L., Hoeks A.P.G., Brouns F., Hamulyak K., Gerichhausen M.J.W., Vermeer C. Beneficial effects of vitamins D and K on the elastic properties of the vessel wall in postmenopausal women: A follow-up study. Thromb. Haemost. 2004; 91:373–380. doi: 10.1160/TH03-07-0423.

51. Myrup B., Jensen G.F., McNair P. Cardiovascular Risk Factors During Estrogen-Norethindrone and Cholecalciferol Treatment. Arch. Intern. Med. 1997; 152:2265–2268. doi: 10.1001/archinte.1992.00400230077013.

52. Pfeifer M., Begerow B., Minne H.W., Nachtigall D., Hansen C. Effects of a Short-Term Vitamin D3 and Calcium Supplementation on Blood Pressure and Parathyroid Hormone Levels in Elderly Women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86:1633–1637. doi: 10.1210/jc.86.4.1633.

53. Bolland M.J., Bacon C.J., Horne A.M., Mason B.H., Ames R.W., Wang T.K.M., Grey A.B., Gamble G.D., Reid I.R. Vitamin D insufficiency and health outcomes over 5 y in older women. Am. J. Clin. Nutr. 2010; 91:82–89. doi: 10.3945/ajcn.2009.28424.

54. Margolis K.L., Martin L.W., Ray R.M., Kerby T.J., Allison M.A., Curb J.D., Kotchen T.A., Liu S., Wassertheil-Smoller S., Manson J.E. A Prospective Study of Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels, Blood Pressure, and Incident Hypertension in Postmenopausal Women. Am. J. Epidemiol. 2011; 175:22–32. doi: 10.1093/aje/kwr274.

55. Syal S.K., Kapoor A., Bhatia E., Sinha A., Kumar S., Tewari S., Garg N., Goel P. Vitamin D deficiency, coronary artery disease, and endothelial dysfunction: Observations from a coronary angiographic study in Indian patients. J. Invasive Cardiol. 2012; 24:385–389.
56. Ganji V., Zhang X., Shaikh N., Tangpricha V. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with prevalence of metabolic syndrome and various cardiometabolic risk factors in US children and adolescents based on assay-adjusted serum 25-hydroxyvitamin D data from NHANES 2001–2006. Am. J. Clin. Nutr. 2011; 94:225–233. doi: 10.3945/ajcn.111.013516.
57. Lupton J.R., Faridi K.F., Martin S.S., Sharma S., Kulkarni K., Jones S.R., Michos E.D. Deficient serum 25-hydroxyvitamin D is associated with an atherogenic lipid profile: The very large database of lipids (VLDL-3) study. J. Clin. Lipidol. 2016; 10:72–81. doi: 10.1016/j.jacl.2015.09.006.
58. Petersen R.A., Dalskov S.-M., Sorensen L.B., Hjorth M.F., Andersen R., Tetens I., Krarup H., Ritz C., Astrup A., Michaelsen K.F. Vitamin D status is associated with cardiometabolic markers in 8–11-year-old children, independently of body fat and physical activity. Br. J. Nutr. 2015; 114:1647–1655. doi: 10.1017/S0007114515003372.
59. Skaaby T., Husemoen L.L.N., Pisinger C., Jorgensen T., Thuesen B.H., Fenger M., Linneberg A. Vitamin D status and changes in cardiovascular risk factors: A prospective study of a general population. Cardiology. 2012; 123:62–70. doi: 10.1159/000341277.
60. Tarcin O., Yavuz D.G., Ozben B., Telli A., Ogunc A.V., Yuksel M., Toprak A., Yazici D., Sancak S., Deyneli O., et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009; 94:4023–4030. doi: 10.1210/jc.2008-1212.
61. Tomaino K., Romero K., Robinson C., Baumann L., Hansel N., Pollard S., Gilman R., Lima E., Checkley W., PURA Study Investigators Association between serum 25-hydroxy Vitamin D levels and blood pressure among adolescents in two resource-limited settings in Peru. Am. J. Hypertens. 2015; 28:1017–1023. doi: 10.1093/ajh/hpu264.
62. Chiu K.C., Chu A., Go V., Liang W., Saad M.F. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. Am. J. Clin. Nutr. 2004; 79:820–825. doi: 10.1093/ajcn/79.5.820.
63. Shoelson S.E., Herrero L., Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. Gastroenterology. 2007; 132:2169–2180. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.059.
64. Jaimungal S., Wehmeier K., Mooradian A.D., Haas M.J. The emerging evidence for vitamin D-mediated regulation of apolipoprotein A-1 synthesis. Nutr. Res. 2011; 31:805–812. doi: 10.1016/j.nutres.2011.09.005.
65. Ponda M.P., Huang X., Odeh M.A., Breslow J.L., Kaufman H.W. Vitamin D may not improve lipid levels: A serial clinical laboratory data study. Circulation. 2012; 126:270–277. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.077875.
66. Warren T., Mcallister R., Morgan A., Rai T., Mcgilligan V., Ennis M., Page C., Kelly C., Peace A., Corfe B., et al. The Interdependency and Co-Regulation of the Vitamin D and Cholesterol Metabolism. Cells. 2021; 6:2007. doi: 10.3390/cells10082007.
67. Pacifico L., Anania C., Osborn J.F., Ferraro F., Bonci E., Olivero E., Chiesa C. Low 25(OH)D3 levels are associated with total adiposity, metabolic syndrome, and hypertension in Caucasian children and adolescents. Eur. J. Endocrinol. 2011; 165:603–611. doi: 10.1530/EJE-11-0545.
68. Scragg R., Sowers M., Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am. J. Hypertens. 2007; 20:713–719. doi: 10.1016/j.amjhyper.2007.01.017.
69. Rostand S.G. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. Hypertension. 1997; 30:150–156. doi: 10.1161/01.HYP.30.2.150.
70. Krause R., Buhring M., Hopfenmuller W., Holick M.F., Sharma A.M. Ultraviolet B and blood pressure. Lancet. 1998; 352:709–710. doi: 10.1016/S0140-6736(05)60827-6.

71. Wang L., Manson J.E., Buring J.E., Lee I.-M., Sesso H.D. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. Hypertension. 2008; 51:1073–1079. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.107821.

72. Snijder M.B., Lips P.T., Seidell J.C., Visser M., Deeg D.J., Dekker J.M., Van Dam R.M. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: A population-based study in older men and women. J. Int. Med. 2007; 261:558–565. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01778.x.

73. Reis J.P., von Mühlen D., Kritz-Silverstein D., Wingard D.L., Barrett-Connor E. Vitamin D, Parathyroid Hormone Levels, and the Prevalence of Metabolic Syndrome in Community-Dwelling Older Adults. Diabetes Care. 2007; 30:1549–1555. doi: 10.2337/dc06-2438.

74. Rubin M.R., Maurer M.S., McMahon D.J., Bilezikian J.P., Silverberg S.J. Arterial stiffness in mild primary hyperparathyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005; 90:3326–3330. doi: 10.1210/jc.2004-1400.

75. Brunaud L., Germain A., Zarnegar R., Rancier M., Alrasheedi S., Caillard C., Ayav A., Weryha G., Mirallie E., Bresler L. Serum aldosterone is correlated positively to parathyroid hormone (PTH) levels in patients with primary hyperparathyroidism. Surgery. 2009; 146:1035–1041. doi: 10.1016/j.surg.2009.09.041.

76. Tomaschitz A., Ritz E., Pieske B., Rus-Machan J., Kienreich K., Verheyen N., Gaksch M., Grubler M., Fahrleitner-Pammer A., Mrak P., et al. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease. Metabolism. 2014; 63:20–31. doi: 10.1016/j.metabol.2013.08.016.

77. Tomaschitz A., Ritz E., Pieske B., Fahrleitner-Pammer A., Kienreich K., Horina J.H., Drechsler C., Marz W., Ofner M., Pieber T.R., et al. Aldosterone and parathyroid hormone: A precarious couple for cardiovascular disease. Cardiovasc. Res. 2012; 94:10–19. doi: 10.1093/cvr/cvs092.

78. Resnick L.M., Muller F.D., Laragh J.H. Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. Ann. Intern. Med. 1986; 105:649–654. doi: 10.7326/0003-4819-105-5-649.

79. Oz F., Cizgici A.Y., Oflaz H., Elitok A., Karaayvaz E.B., Mercanoglu F., Bugra Z., Omer B., Adalet K., Oncul A. Impact of vitamin D insufficiency on the epicardial coronary flow velocity and endothelial function. Coron Artery Dis. 2013; 24:392–397. doi: 10.1097/MCA.0b013e328362b2c8.

80. Brewer L.C., Michos E.D., Reis J.P. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. Curr. Drug Targets. 2011; 12:54–60. doi: 10.2174/138945011793591617.

81. Andrukhova O., Slavic S., Zeitz U., Riesen S.C., Heppelmann M.S., Ambrisko T.D., Markovic M., Kuebler W.M., Erben R.G. Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice. Mol. Endocrinol. 2014; 28:53–64. doi: 10.1210/me.2013-1252.

82. Molinari C., Uberti F., Grossini E., Vacca G., Carda S., Invernizzi M., Cisari C. 1α,25-Dihydroxycholecalciferol induces nitric oxide production in cultured endothelial cells. Cell. Physiol. Biochem. 2011; 27:661–668. doi: 10.1159/000330075.

83. Cardus A., Panizo Garcia S., Encinas Martin M., Dolcet Roca X., Gallego C., Aldea M., Fernandez E., Valdivielso Revilla J.M. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) regulates VEGF production through a vitamin D response element in the VEGF promoter. Atherosclerosis. 2009; 204:85–89. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.020.

84. Zhong W., Gu B., Gu Y., Groome L.J., Sun J., Wang Y. Activation of vitamin D receptor promoters VEGF and CuZn-SOD expression in endothelial cells. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2013; 204:85–89.

85. Sypniewska G., Pollak J., Strozecki P., Camil F., Kretowicz M., Janikowski G., Mankowska-Cyl A., Pater A., Manitius J. 25-hydroxyvitamin d, biomarkers of endothelial

dysfunction and subclinical organ damage in adults with hypertension. Am. J. Hypertens. 2014; 27:114–121. doi: 10.1093/ajh/hpt174.

86. Dong J.H., Wong S.L., Lau C.W., Lee H.K., Ng C.F., Zhang L., Yao X., Chen Z.Y., Vanhoutte P.M., Huang Y. Calcitriol protects renovascular function in hypertension by down-regulating angiotensin II type I receptors and reducing oxidative stress. Eur. Heart J. 2012; 33:2980–2990. doi: 10.1093/eurheartj/ehr459.

87. Harris R.A., Pedersen-White J., Guo D., Stallmann-Jorgensen I.S., Keeton D., Huang Y., Shah Y., Zhu H., Dong Y. Vitamin D3 supplementation for 16 weeks improves flow-mediated dilatation in overweight African American adults. Am. J. Hypertens. 2011; 24:557–562. doi: 10.1038/ajh.2011.12.

88. Stricker H., Bianda F.T., Guidicelli-Nicolosi S., Limoni C., Colucci G. Effect of a single, oral, high-dose vitamin D supplementation on endothelial function in patients with peripheral arterial disease: A randomized controlled pilot study. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2012; 44:307–312. doi: 10.1016/j.ejvs.2012.06.023.

89. Carey R.M., Whelton P.K., 2017 ACC/AHA Hypertension Guideline Writing Committee Prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline. Ann. Int. Med. 2018; 168:351–358. doi: 10.7326/M17-3203.