Un estado deficiente de vitamina D se asocia con un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico: Una revisión sistemática y un metaanálisis

Autores: Ren Zhou, Mengying Wang, Hui Huang, Wenyong Li, Yonghua Hu y Tao Wu

Fuente del artículo traducido:

Ren Zhou, M. W. (2018). Lower Vitamin D Status Is Associated with an Increased Risk of Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*.

ABSTRACTO

En los últimos años, la creciente evidencia ha respaldado la hipótesis de que un estado deficiente de vitamina D se asocia con varios factores de riesgo conocidos para el accidente cerebrovascular. Sin embargo, la relación entre la vitamina D y el accidente cerebrovascular aún es incierta. Para investigar si existe una asociación entre el estado de vitamina D y el riesgo de accidente cerebrovascular, se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis buscando en tres bases de datos: PubMed, Embase y la Biblioteca Cochrane. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se agruparon las estimaciones de riesgo relativo de todos los estudios incluidos para comparar el riesgo de accidente cerebrovascular entre los niveles más bajos y más altos de vitamina D. Se utilizó la Escala Newcastle–Ottawa (NOS) y la Herramienta de Riesgo de Sesgo de Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo, y el sesgo de publicación se detectó mediante un gráfico de embudo y la prueba de Egger. Se incluyeron diecinueve estudios y el riesgo relativo agrupado fue de 1.62 (IC del 95%: 1.34–1.96). Un análisis adicional encontró que el estado de vitamina D estaba asociado con el accidente cerebrovascular isquémico (riesgo relativo = 2.45, IC del 95%: 1.56–3.86), pero no con el accidente cerebrovascular hemorrágico (riesgo relativo = 2.50, IC del 95%: 0.87–7.15). En conclusión, nuestro metaanálisis respalda la hipótesis de que un estado deficiente de vitamina D se asocia con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico. Se requieren más estudios para confirmar esta asociación y explorar las relaciones entre diferentes subtipos.

1. INTRODUCCIÓN

El accidente cerebrovascular es la segunda causa de muerte en personas de 60 años o más y representa una carga significativa de enfermedad a nivel global [1]. Según el estudio de la carga global de enfermedades (GBD) de 2013, aproximadamente 6.5 millones de personas fallecieron a causa de un accidente cerebrovascular y 10.3 millones sufrieron uno en ese año. La situación es aún más grave en China: según una encuesta nacional basada en la población realizada en 2013 [2], se registraron alrededor de 2.4 millones de incidentes de accidente cerebrovascular anualmente, lo que representa la mayor carga de esta enfermedad a nivel mundial [3]. Aunque se han establecido la hipertensión, la diabetes, la obesidad y el consumo de tabaco como factores de riesgo importantes para el accidente cerebrovascular, la investigación sobre factores de riesgo desconocidos sigue en curso, especialmente aquellos que son modificables en la intervención.

La vitamina D, clásicamente reconocida como un factor protector en el metabolismo óseo, ha demostrado en años recientes desempeñar un papel fundamental en la salud cardiovascular [4-6]. Se ha observado una mayor incidencia de accidente cerebrovascular en mujeres mayores con concentraciones séricas de 25(OH)D inferiores a 50 nmol/L [7]. Además, existe evidencia que indican que una ingesta baja de vitamina D puede ser un

predictor de la incidencia a largo plazo de accidente cerebrovascular. Varios metaanálisis publicados en 2012 y 2013 también reportaron resultados significativos, indicando que un estado deficiente de vitamina D está asociado con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular **[8,9]**. Además, varios metaanálisis publicados respectivamente en el año 2012 y 2013 **[10,11]**, se centraron únicamente en la vitamina D circulante al investigar la relación entre esta vitamina y el riesgo de accidente cerebrovascular. La ingesta de vitamina D también es un indicador confiable del estado de vitamina D en el organismo. Además, en lugar de tratar el accidente cerebrovascular en general, el metaanálisis de Brøndum **[10]** se enfocó exclusivamente en el accidente cerebrovascular isquémico, mientras que el estudio de Wang **[11]** utilizó resultados clínicos compuestos que incluían muerte por enfermedad cardiovascular (CVD), infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.

Además, un estudio reciente que integró los datos de tres estudios poblacionales no encontró una asociación significativa entre el estado de vitamina D y la incidencia de hipertensión y accidente cerebrovascular **[12,13]**. De igual manera, otro estudio que empleó la aleatorización mendeliana no respaldó la hipótesis de que un estado bajo de vitamina D tuviera una relación causal con el accidente cerebrovascular isquémico **[14]**. Por lo tanto, la relación entre la vitamina D y el riesgo de accidente cerebrovascular sigue siendo inconclusa, y se requieren estudios adicionales para validar esta asociación. En consecuencia, se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis para comprender mejor si el estado de vitamina D influye potencialmente en el riesgo de accidente cerebrovascular.

2. MÉTODOS

Esta revisión sistemática y metaanálisis se basaron en un protocolo publicado en el registro PROSPERO en 2017 (CRD: 42017076416), y el informe cumplió con las directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

2.1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica utilizando tres bases de datos: PubMed, Embase y la Biblioteca Cochrane, desde su inicio hasta el 30 de septiembre de 2017. Durante la búsqueda, se combinaron los términos de Medical Subject Headings (MeSH) con palabras específicas en texto libre. Las estrategias de búsqueda detalladas para cada base de datos se presentan en la (**Tabla 1**).

Tabla 1. Estrategias de búsqueda y resultados

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Registros Obtenidos
Pubmed	((ictus[MeSH Terms]) OR (accidente cerebrovascular) OR (ACV) OR (accidente vascular cerebral) OR (ictus cerebrovascular) OR (ictus cerebral)) AND ((vitamina D[MeSH Terms]) OR (ergocalciferol) OR (25(OH)D) OR (25-hidroxivitamina D) OR (colecalciferol))	369
Embase	('accidente cerebrovascular'/exp OR 'ictus' OR 'ACV' OR 'isquemia cerebral' OR 'accidente vascular cerebral' OR 'ictus cerebrovascular' OR 'ictus cerebral') AND ('vitamina D'/exp OR 'ergocalciferol' OR '25(OH)D' OR '25-hidroxivitamina D' OR 'colecalciferol') AND [inglés]/lim AND [Embase]/lim	1888
Biblioteca Cochrane	((ictus[MeSH Terms]) OR (accidente cerebrovascular) OR (ACV) OR (accidente vascular cerebral) OR (ictus cerebrovascular) OR (ictus cerebral)) AND ((vitamina D[MeSH Terms]) OR (ergocalciferol) OR (25(OH)D) OR (25-hidroxivitamina D) OR (colecalciferol))	62

2.2. Criterios de Inclusión y Exclusión

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

1. Publicados en inglés.
2. Realizados en humanos.
3. Ser un estudio de casos y controles, un estudio de cohortes o un ensayo clínico aleatorio (ECA).
4. Investigar la asociación entre el estado de vitamina D (incluyendo indicadores como la vitamina D circulante y la ingesta de vitamina D) y el riesgo de ictus.
5. Incluir información sobre tablas de contingencia, la razón de odds (OR) o la razón de riesgo (RR), así como su intervalo de confianza del 95% (IC).

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

1. Publicaciones repetidas o duplicadas.
2. Falta de datos suficientes para el análisis.

2.3. Selección de Estudios y Recopilación de Datos

Dos revisores realizaron de manera independiente la selección de estudios y la extracción de datos. Las discrepancias en el proceso de selección y extracción se resolvieron mediante discusión. La selección de estudios se llevó a cabo con un estricto cumplimiento a los criterios de inclusión y exclusión. Si varios estudios utilizaron la misma fuente de datos para el análisis, se incluyó el que presentaba el mayor tamaño de muestra y se excluyeron los demás. En la extracción de datos, se recopiló información que incluía el primer autor, el año de publicación, la revista, el país o región, el diseño del estudio, el tamaño de la muestra, la razón de odds (OR) o la razón de riesgo (RR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC), las variables ajustadas, los diferentes subtipos de ictus y el estado de vitamina D. Si se reportaron varios modelos, se extrajeron las estimaciones de los modelos más ajustados.

2.4. Evaluación del Riesgo de Sesgo

Se utilizaron dos herramientas de evaluación diferentes según el diseño del estudio. La Escala de Newcastle–Ottawa (NOS) se aplicó para evaluar la calidad de los estudios no aleatorizados, incluidos los estudios de casos y controles, así como los estudios de cohortes. Esta escala incluye ocho ítems, cada uno con uno o dos puntos. Los estudios que obtuvieron entre cero y tres puntos se consideraron con un alto riesgo de sesgo. Para los ensayos clínicos aleatorios (ECA), se utilizó la Herramienta de Evaluación del Riesgo de Sesgo de Cochrane, que también consta de ocho ítems, otorgando un punto por cada uno. Los estudios con cero a dos puntos se clasificaron con un alto riesgo de sesgo.

2.5. Análisis de Datos y Métodos Estadísticos

Se utilizaron las razones de riesgo entre el grupo más alto y más bajo de vitamina D en estudios prospectivos, así como las razones de odds en estudios retrospectivos, para llevar a cabo la síntesis de datos. Se calcularon el riesgo relativo combinado y el intervalo de confianza del 95% (IC) de los estudios incluidos mediante el método de varianza inversa, considerando las OR de los estudios retrospectivos como RRs de manera aproximada. Se aplicaron la prueba Q y la estadística I^2 para evaluar la heterogeneidad entre los estudios. Si no se encontró heterogeneidad significativa (I^2 menor al 50%), se

calculó la estimación combinada y el IC del 95% utilizando un modelo de efectos fijos. Si se identificó heterogeneidad significativa (I^2 igual o superior al 50%), se adoptó un modelo de efectos aleatorios. Para el análisis de datos, se utilizó Review Manager 5.3 (The Cochrane Collaboration, Copenhague, Dinamarca).

2.6. Análisis de Sensibilidad

Se realizaron dos tipos de análisis de sensibilidad. Se eliminaron los estudios con estimaciones extraordinarias de la asociación (vitamina D y accidente cerebrovascular) y aquellos con puntajes inferiores a 7 en la evaluación del riesgo de sesgo. Posteriormente, se recalculó el riesgo relativo combinado utilizando los estudios restantes. Si las estimaciones combinadas cambiaron de significativas a insignificantes (o viceversa), o si pasaron de ser mayores a 1 a no ser superiores a 1 (o viceversa), se consideró que existían valores atípicos influyentes entre los estudios incluidos.

2.7. Análisis de Subgrupos

Se realizaron análisis de subgrupos adicionales según los diseños de estudio (estudios de casos y controles, estudios prospectivos), el tamaño de la muestra (más o menos de 1000 participantes), los subtipos de accidente cerebrovascular (accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico) y los indicadores de vitamina D (vitamina D circulante o ingesta de vitamina D), con el objetivo de explorar si la asociación varía entre los diferentes subgrupos y para identificar el origen de la heterogeneidad.

2.8. Sesgo de Publicación

Se empleó un diagrama de embudo para evaluar visualmente el sesgo de publicación. Se llevó a cabo la prueba de Egger (nivel de significancia = 0.05) para explorar cuantitativamente el posible sesgo de publicación, utilizando STATA 14.0 (StataCorp LP, College Station, TX, EE. UU.).

3. RESULTADOS

El metaanálisis y el informe de resultados se basaron en la lista de verificación PRISMA, cuyos detalles se presentan en la (**Tabla S1**). Este informe incluyó todos los elementos de la lista de verificación PRISMA.

3.1. Características de los Estudios Incluidos

Se recuperaron un total de 2319 estudios de las tres bases de datos, de los cuales 19 fueron finalmente incluidos para el análisis. La (**Figura 1**) presenta el diagrama de flujo. Se identificaron tres estudios de casos y controles y 16 estudios prospectivos, incluyendo un estudio de cohorte y un ensayo controlado aleatorio (ECA). Siete estudios proporcionaron información sobre los subtipos de accidente cerebrovascular, con siete casos de accidente cerebrovascular isquémico y cuatro de accidente cerebrovascular hemorrágico. Tres estudios evaluaron el efecto de la ingesta de vitamina D sobre el accidente cerebrovascular, mientras que diecisiete estudios utilizaron la vitamina D circulante como indicador. La (**Tabla 2**) detalla la información de cada uno de los estudios incluidos, incluyendo países o regiones, tamaño de la muestra, evento de interés, número de casos, diseño del estudio y razones de probabilidades ajustadas (OR) o razones de riesgo (RR) con su intervalo de confianza (IC) del 95%. La mayoría de los

estudios presentaron estimaciones ajustadas por sexo, edad y otros factores de confusión relevantes. La (**Tabla S3**) muestra las variables ajustadas en cada estudio original.

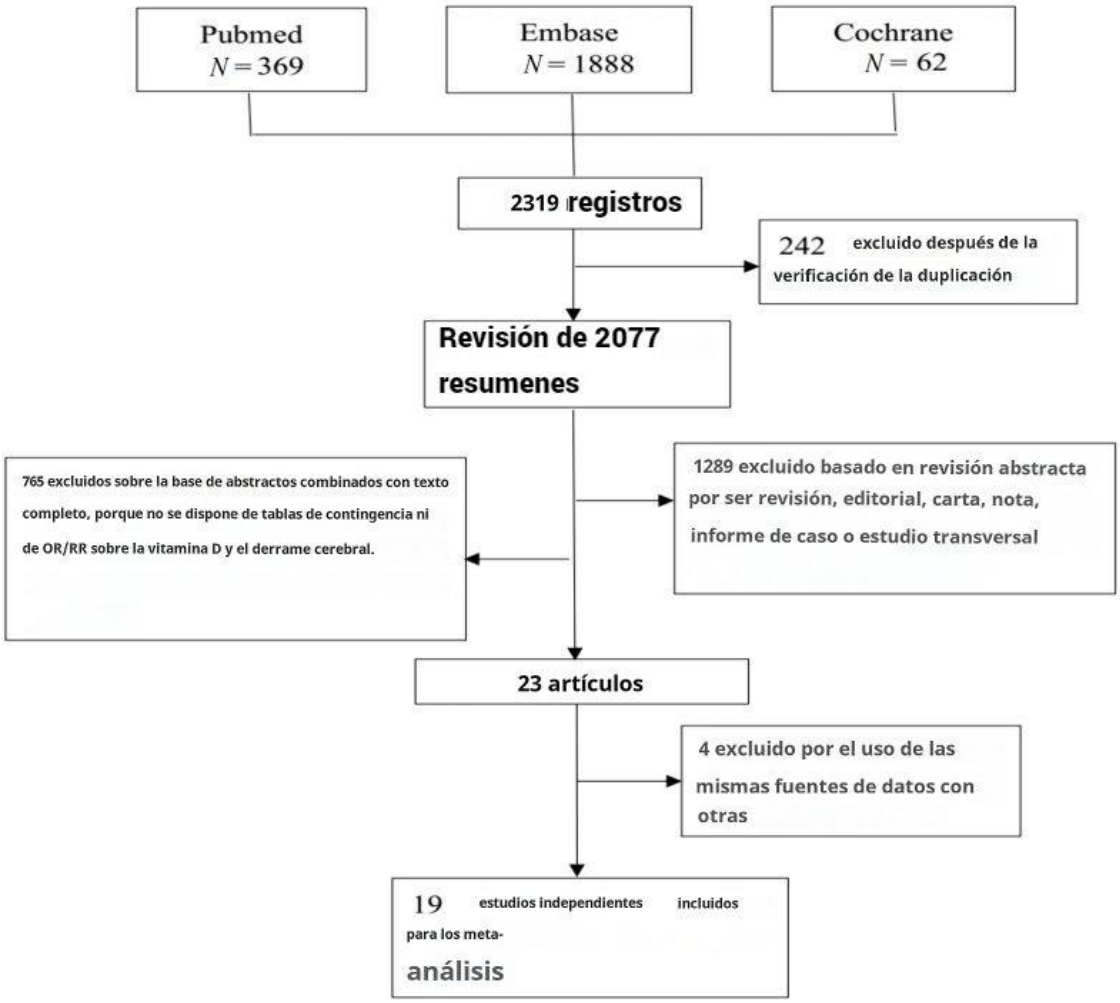

Figura 1. Este es el diagrama de flujo de la selección de estudios elegibles para nuestro metaanálisis. Se recuperaron un total de 2319 registros de tres bases de datos: PubMed, Embase y la Biblioteca Cochrane. Después de un riguroso proceso de selección basado en los criterios de inclusión y exclusión, 19 estudios fueron considerados elegibles para el metaanálisis.

Tabla 2. Estimaciones de la asociación entre el estado de vitamina D y el riesgo de accidente cerebrovascular en 19 estudios incluidos en el metaanálisis.

Estudio	Países/Distritos	Tamaño de la muestra	Evento clínico	Número de casos	Diseño del estudio	OR/RR IC del 95%
Marniemi et al., 2005 **[15]**	Finlandia	755	Ictus	70	estudio de cohorte	1,00 (0,52, 1,96), para 25(OH)D sérica
						2,20 (1,11, 4,35), para la ingesta de vitaminas
Bolland et al., 2010 **[7]**	Nueva Zelanda	1471	Ictus	59	estudio de cohorte	1,4 (0,8, 2,5)

Estudio	Países/Distritos	Tamaño de la muestra	Evento clínico	Número de casos	Diseño del estudio	OR/RR IC del 95%
Drechsler et al., 2010 **[16]**	Alemania	1108	Ictus	89	estudio de cohorte	2,58 (0,74, 8,98)
Anderson et al., 2010 **[17]**	Estados Unidos	26.025	Ictus	208	estudio de cohorte	1,78 (1,2, 2,66)
Schierbeck et al., 2012 **[18]**	Dinamarca	2013	Ictus	89	estudio de cohorte	1,68 (1,10, 2,56)
Kojima et al., 2012 **[18]**	Hawai	7385	Ictus	960	estudio de cohorte	1,22 (1,01, 1,47)
			Accidente cerebrovascular isquémico	651		1,27 (1,01, 1,59)
			Accidente cerebrovascular hemorrágico	269		0,97 (0,68, 1,38)
			Desconocido	40		
Sun et al., 2012 **[19]**	Estados Unidos	928	Accidente cerebrovascular isquémico	464	estudio de caso y control	1,49 (1,01, 2,18)
Michos et al., 2012 **[20]**	Estados Unidos	7981	Ictus mortal	176	estudio de cohorte	1,74 (0,94, 3,2)
Perna et al., 2013 **[21]**	Alemania	7709	Ictus	353	estudio de cohorte	1,31 (0,95, 1,81)
Kühn et al., 2013 **[22]**	Alemania	2603	Ictus	471	estudio de cohorte	1,25 (0,92, 1,70)
Skaaby et al., 2013 **[23]**	Dinamarca	8131	Ictus	316	estudio de cohorte	0,88 (0,63, 1,25)
Ford et al., 2014 **[24]**	Reino Unido	5292	Ictus	309	ECA	1,06 (0,85, 1,32)
Schneider et al., 2015 **[25]**	Estados Unidos	12.158	Ictus	804	estudio de cohorte	1,34 (1,06, 1,71)
Judd et al., 2016 **[26]**	Estados Unidos	1547	Ictus	610	estudio de cohorte	1,85 (1,17, 2,93)
			Accidente cerebrovascular isquémico	536		1,84 (1,14, 2,97)
			Accidente cerebrovascular hemorrágico	74		1,82 (0,91, 3,65)
Zittermann et al., 2016 **[27]**	Alemania	154	Ictus	27	estudio de cohorte	2,44 (1,09, 5,45)

Estudio	Países/Distritos	Tamaño de la muestra	Evento clínico	Número de casos	Diseño del estudio	OR/RR IC del 95%
			Accidente cerebrovascular isquémico	13		2,36 (0,78, 7,19)
			Accidente cerebrovascular hemorrágico	14		1,91 (0,67, 5,46)
Alfieri et al., 2017 **[28]**	Brasil	286	Accidente cerebrovascular isquémico	168	estudio de caso y control	16,64 (5,66, 42,92)
Tan et al., 2017 **[29]**	China	404	Ictus	224	estudio de caso y control	12,92 (6,23, 26,82)
			Accidente cerebrovascular isquémico	121		11,67 (4,82, 28,27)
			Accidente cerebrovascular hemorrágico	103		14,67 (5,38, 40,02)
Leung et al., 2017 **[30]**	Hong Kong	3458	Ictus	244	estudio de cohorte	1,78 (1,16, 2,74)
Afzal et al., 2017 **[14]**	Dinamarca	35,152	Accidente cerebrovascular isquémico	1660	estudio de cohorte	1,23 (1,06, 1,42)

OR, razón de probabilidades; **RR**, razón de riesgo; las OR y RR han sido ajustadas por factores de confusión importantes en los estudios originales.

3.2. Análisis Global

Calculamos el riesgo relativo entre las categorías más bajas y más altas de vitamina D en todos los estudios incluidos. El riesgo relativo combinado fue de 1.60 (IC del 95%: 1.33–1.92, **Figura 2**). El valor p de la prueba Q fue inferior a 0.01 y la estadística I^2 fue del 79%, lo que indica la presencia de heterogeneidad entre los estudios incluidos.

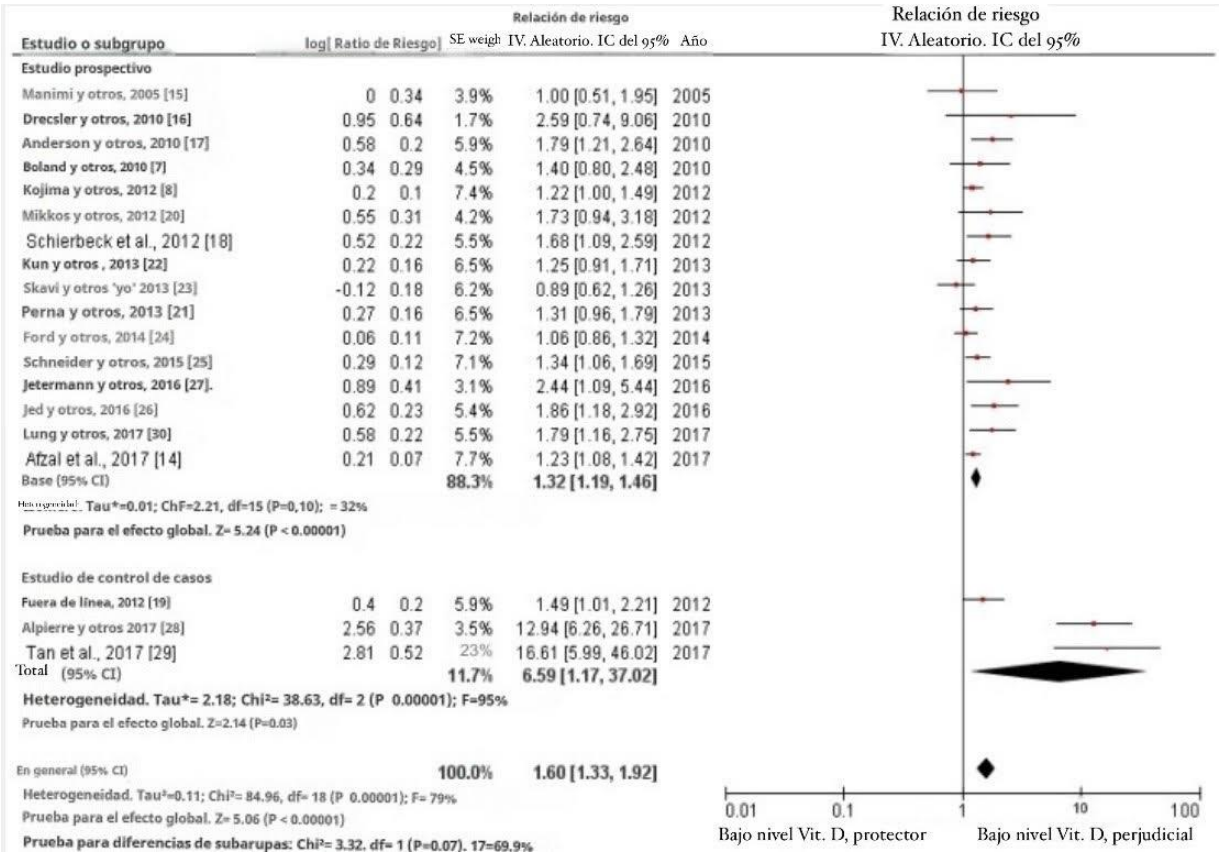

Figura 2. Este es el gráfico de bosque para el análisis agrupado de los 19 estudios incluidos. El análisis general se llevó a cabo con Review Manager 5.3, utilizando el modelo de efectos aleatorios.

3.3. Análisis por Subgrupos

Los resultados del análisis por subgrupos se presentan en la (**Tabla S2**). Al agrupar los 19 estudios totales según su diseño, la razón de odds combinada entre las categorías más bajas y más altas de vitamina D en los tres estudios de casos y controles fue de 6.59 (IC del 95%: 1.17–37.02), mientras que la estimación combinada del riesgo relativo (RR) entre los 16 estudios prospectivos (incluyendo 15 estudios de cohorte y un ensayo controlado aleatorio) fue de 1.28 (IC del 95%: 1.19–1.38). El riesgo relativo estimado en estudios de gran tamaño (tamaño de muestra > 1000) fue de 1.28 (IC del 95%: 1.18–1.38), y en estudios de tamaño pequeño (tamaño de muestra ≤ 1000) fue de 3.63 (IC del 95%: 1.30–10.15). El riesgo relativo combinado de accidente cerebrovascular isquémico fue de 2.36 (IC del 95%: 1.53–3.63), similar a la estimación general del RR. No se encontró asociación entre el estado de vitamina D y el accidente cerebrovascular hemorrágico (RR = 2.50, IC del 95%: 0.87–7.15). El riesgo relativo combinado para los estudios que utilizaron vitamina D circulante como indicador fue de 1.93 (IC del 95%: 1.49–2.48). En los estudios que informaron sobre la ingesta de vitamina D y el accidente cerebrovascular, el riesgo relativo combinado fue estadísticamente insignificante (RR = 1.22, IC del 95%: 0.96–1.55).

3.4. Evaluación del Riesgo de Sesgo

La evaluación del riesgo de calidad reveló que la mayoría de los estudios incluidos presentaban un bajo riesgo de sesgo, excepto un estudio que mostró un riesgo de sesgo moderado (los detalles se encuentran en la **Tabla 3**).

Tabla 3. Los resultados de la evaluación del riesgo de sesgo.

Estudio	Selección de los Grupos de Estudio	Comparabilidad entre los grupos	Verificación de la exposición o resultado	Puntuación total	Riesgo de sesgo
Estudio de casos y controles [1]					
Sun et al., 2012 **[19]**	4	2	3	9	bajo
Alfieri et al., 2017 **[28]**	4	2	3	9	bajo
Tan et al., 2017 **[29]**	2	2	3	7	bajo
Estudio de cohorte [1]					
Marniemi et al., 2005 **[15]**	4	1	3	8	bajo
Bolland et al., 2010 **[7]**	4	2	3	9	bajo
Anderson et al., 2010 **[17]**	4	2	3	9	bajo
Drechsler et al.,2010 **[16]**	3	2	3	8	bajo
Schierbeck et al.,2012 **[18]**	3	2	3	8	bajo
Kojima et al., 2012 **[8]**	4	2	3	9	bajo
Michos et al., 2012 **[20]**	4	1	3	8	bajo
Judd et al., 2016 **[26]**	4	2	3	9	bajo
Perna et al., 2013 **[21]**	4	2	3	9	bajo
Kühn et al., 2013 **[22]**	4	2	3	9	bajo
Skaaby et al., 2013 **[23]**	3	1	3	7	bajo
Schneider et al.,2015 **[25]**	4	1	3	8	bajo
Zittermann et al., 2016 **[27]**	3	1	2	6	moderado
Leung et al., 2017 **[30]**	3	1	3	7	bajo
Afzal et al., 2017 **[14]**	4	2	3	9	bajo
Ensayo aleatorio [2]					
Ford et al., 2014 **[24]**		6	bajo		

[1] La evaluación de los estudios de casos y controles, así como de los estudios de cohorte, se realizó utilizando la Escala Newcastle–Ottawa. [2] ECA se refiere a ensayos controlados aleatorios. La evaluación de los ECA y los estudios de cohorte se llevó a cabo mediante la Herramienta Cochrane de Evaluación del Riesgo de Sesgo.

3.5. Análisis de Sensibilidad

Después de excluir los dos estudios **[28,29]** con las estimaciones más altas de asociación, el riesgo relativo combinado para los estudios restantes fue de 1.32 (IC del 95%: 1.19–1.46). Al retirar los estudios con puntajes inferiores a siete en la evaluación del riesgo de sesgo **[27]**, la estimación se ajustó a 1.58 (IC del 95%: 1.31–1.89). Además, las estimaciones de efecto de Tan et al. **[29]**, se basaron en un modelo que no controlaba variables. Después de eliminar este estudio, la estimación combinada no presentó cambios significativos. Los análisis de sensibilidad no identificaron valores atípicos influyentes.

3.6. Sesgo de Publicación

La asimetría del diagrama de embudo (presentado en la **Figura 3**) indicó la posible existencia de sesgo de publicación. La prueba de Egger ($t = 3.32$, $p < 0.05$) también indicó que podrían existir efectos asociados a estudios de menor tamaño en nuestro análisis.

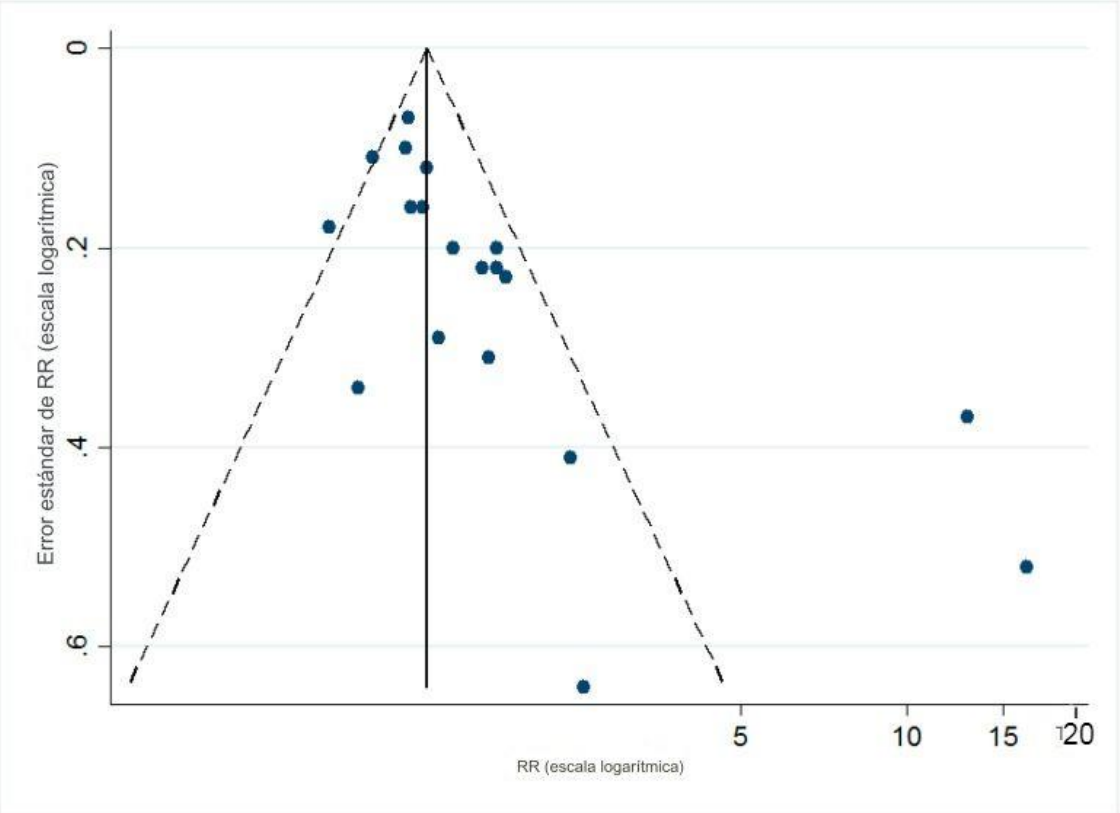

Figura 3. Diagrama de embudo para todos los estudios incluidos. Como se puede observar, los puntos, que representan cada estudio individual, están distribuidos de manera asimétrica, lo que sugiere la posible existencia de sesgo de publicación.

4. DISCUSIÓN

Nuestro metaanálisis incluyó 19 estudios que investigaron la asociación entre el estado de vitamina D y el riesgo de accidente cerebrovascular. Al comparar la categoría más baja y la más alta de vitamina D utilizando un modelo de efectos aleatorios, el riesgo relativo combinado para todos los estudios incluidos fue de 1.62 [IC del 95%: 1.34–1.96], lo que indica una asociación inversa entre el estado de vitamina D y el riesgo de accidente cerebrovascular. Los análisis de subgrupos indicaron que el diseño de los estudios y el tamaño de la muestra no influyeron en esta asociación. Además, se observó que el estado de vitamina D estaba asociado con el accidente cerebrovascular isquémico, pero no con el hemorrágico. Finalmente, no encontramos una asociación significativa entre la ingesta de vitamina D y el accidente cerebrovascular.

Nuestros resultados fueron generalmente similares con dos metaanálisis previos. Wang et al. **[11]**, informaron que el riesgo relativo combinado (RR) fue de 1.64 (IC del 95%: 1.27–2.10), mientras que Brøndum et al. **[10]**, encontraron un resultado similar para el efecto de la vitamina D en el accidente cerebrovascular isquémico, con una razón de posibilidades combinada (OR) de 1.67 (IC del 95%: 1.43–1.96). Estos resultados similares

en los metaanálisis sugieren que un bajo nivel de vitamina D podría ser un factor de riesgo para el accidente cerebrovascular.

Numerosos estudios han aportado evidencia sobre posibles mecanismos que explican el efecto de la vitamina D en el accidente cerebrovascular. Aunque es conocido que la vitamina D regula la salud ósea, el receptor de vitamina D (VDR) se expresa en la mayoría de los tejidos y células humanas **[31]**. De manera significativa, el VDR también está presente en las células musculares lisas vasculares **[32]**, en las plaquetas **[33]** y en diversas células del sistema inmunitario **[34]**. Dado que estas células desempeñan un papel fundamental en el desarrollo del accidente cerebrovascular, podrían ser un mecanismo que vincula la vitamina D con el accidente cerebrovascular. En modelos animales, se ha observado que la vitamina D puede inhibir la trombosis **[35]**, lo cual podría explicar por qué un bajo nivel de vitamina D incrementa el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico. Además, se ha asociado un bajo nivel de vitamina D con un incremento de la regulación del sistema renina-angiotensina (RAS), tanto en ratones experimentales **[36]** como en humanos sanos **[37]**. El sistema renina-angiotensina (RAS) es una vía fundamental en la regulación del sistema cardiovascular. Por lo tanto, la modulación del RAS podría representar otro mecanismo a través del cual la vitamina D influye en el riesgo de accidente cerebrovascular. La inflamación, que puede favorecer el desarrollo de enfermedades cardiovasculares **[38,39]**, también podría ser regulada por la vitamina D. Esta vitamina puede inhibir la producción de mediadores inflamatorios, como la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) **[40]**, lo que podría influir en la progresión del accidente cerebrovascular.

En los análisis de subgrupos, el tamaño del efecto estimado de los estudios de casos y controles reveló una asociación más fuerte entre el estado de vitamina D y el accidente cerebrovascular en comparación con los estudios prospectivos. Esto podría atribuirse principalmente a dos estudios de casos y controles que presentaron odds ratios (OR) estimados significativamente más altos **[28,29]**. Dado que estos estudios mostraron un bajo riesgo de sesgo según la evaluación de riesgo, los resultados podrían estar influenciados por el tamaño de muestra relativamente pequeño (menos de 500).

Nuestro estudio no respaldó la hipótesis de que el estado de vitamina D influya en el accidente cerebrovascular hemorrágico. Como se mencionó anteriormente, la vitamina D puede inhibir la formación de trombosis, lo que podría proporcionar una explicación lógica para la relación observada entre la vitamina D y el accidente cerebrovascular isquémico. Sin embargo, esta explicación no es adecuada para el accidente cerebrovascular hemorrágico, dado que este no se origina en la trombosis. No obstante, la vitamina D podría inducir el accidente cerebrovascular hemorrágico a través de otros mecanismos, como la inflamación y el sistema renina-angiotensina (RAS). Dado que el número de estudios originales que investigan la asociación entre el estado de vitamina D y el accidente cerebrovascular es bastante limitado, se requieren más investigaciones para profundizar en la relación entre la vitamina D y el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico.

El riesgo relativo estimado en el grupo con ingesta de vitamina D fue insignificante. En primer lugar, solo se incluyeron tres estudios que informaron sobre la ingesta de vitamina D en nuestro análisis, lo que limitó la capacidad estadística para detectar una asociación. Además, la metodología para medir la ingesta de vitamina D podría variar

entre los diferentes estudios. Se necesitan estudios adicionales sobre la ingesta de vitamina D para proporcionar evidencia más sólida en la estimación.

Recientemente, se llevó a cabo un estudio de aleatorización mendeliana para investigar la relación causal entre los niveles séricos de vitamina D y el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico. Aunque el estudio no encontró que la vitamina D sérica fuera un factor causal para el accidente cerebrovascular isquémico **[14]**, los autores indicaron que solo se podrían detectar odds ratios superiores a 1.5 con un poder estadístico del 80%. Un poder estadístico insuficiente podría resultar en una asociación falsa negativa. Por lo tanto, no se puede descartar la relación causal entre la vitamina D y el accidente cerebrovascular isquémico. El enfoque de estudio aleatorizado mendeliano es válido para explorar relaciones causales entre factores de riesgo y enfermedades, ya que controla múltiples factores de confusión ambientales. Sin embargo, se requieren tamaños de muestra extremadamente grandes para obtener resultados positivos. Si la variación genética indica solo una pequeña proporción de la varianza de las exposiciones estudiadas **[41]**, esto limita el poder de un estudio aleatorizado mendeliano.

En este estudio, actualizamos metaanálisis previos incorporando estudios publicados recientemente. Para explorar la heterogeneidad entre estos estudios, realizamos análisis de subgrupos adicionales. Los hallazgos sugieren que la vitamina D podría tener roles distintos (o ninguno) en diferentes subtipos de eventos cerebrovasculares. Sin embargo, nuestro estudio presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, evaluamos la asociación entre el estado de vitamina D y el accidente cerebrovascular comparando la categoría más baja con la más alta de vitamina D. Sin embargo, los criterios de categorización no eran homogéneos entre los estudios incluidos, lo que podría introducir variabilidad no controlada en las estimaciones combinadas. Para tratar este problema, se utilizó un modelo de efectos aleatorios para calcular la estimación global cuando la heterogeneidad era alta. En segundo lugar, el gráfico de embudo y la prueba de Egger indicaron la posible existencia de sesgo de publicación en nuestros estudios. Dado que este análisis se basó en estudios publicados como fuentes de datos, fue difícil evitar dicho sesgo. En tercer lugar, dado que los estudios originales incluyeron diferentes conjuntos de factores de confusión en los modelos completamente ajustados, esto podría generar heterogeneidad en el metaanálisis. Sin embargo, un estudio previo señaló que seleccionar estimaciones de efecto basadas en modelos completamente ajustados no modificaría de manera significativa los resultados del metaanálisis, en comparación con el uso de modelos que solo controlan los factores de confusión más comunes (como el sexo y la edad) **[42]**. Por lo tanto, la heterogeneidad derivada de los distintos conjuntos de factores de confusión entre los estudios originales no influiría de manera considerable en los resultados.

5. CONCLUSIONES

Un estado deficiente de vitamina D se asoció con un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular, según la síntesis de datos de diecinueve estudios seleccionados. Esta asociación se mantuvo en el grupo de accidente cerebrovascular isquémico, mientras que la relación entre el estado de vitamina D y el accidente cerebrovascular hemorrágico fue insignificante. Un nivel más alto de vitamina D en circulación se identificó como un importante factor de protección contra el accidente cerebrovascular. No obstante, la

relación entre la ingesta de vitamina D y el riesgo de accidente cerebrovascular todavía requiere investigación adicional. Se necesitan más estudios, especialmente ensayos controlados aleatorios, para confirmar esta asociación y evaluar la efectividad preventiva de los suplementos de vitamina D.

Referencias

1. World Heart Federation. [(accessed on 18 January 2018)]; Available online: www.world-heart-federation.org
2. Feigin V.L., Krishnamurthi R.V., Parmar P., Norrving B., Mensah G.A., Bennett D.A., Barker-Collo S., Moran A.E., Sacco R.L., Truelsen T., et al. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990–2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology.* 2015;45:161–176. doi: 10.1159/000441085. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Wang W., Jiang B., Sun H., Ru X., Sun D., Wang L., Wang L., Jiang Y., Li Y., Wang Y., et al. Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480 687 Adults. *Circulation.* 2017;135:759–771. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025250. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Norman P.E., Powell J.T. Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2014;114:379–393. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301241. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Schnatz P.F., Manson J.E. Vitamin D and cardiovascular disease: An appraisal of the evidence. *Clin. Chem.* 2014;60:600–609. doi: 10.1373/clinchem.2013.211037. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Brondum-Jacobsen P., Benn M., Jensen G.B., Nordestgaard B.G. 25-hydroxyvitamin d levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: Population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012;32:2794–2802. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.248039. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Bolland M.J., Bacon C.J., Horne A.M., Mason B.H., Ames R.W., Wang T.K., 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. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. Kojima G., Bell C., Abbott R.D., Launer L., Chen R., Motonaga H., Ross G.W., Curb J.D., Masaki K. Low dietary vitamin D predicts 34-year incident stroke: The Honolulu Heart Program. *Stroke.* 2012;43:2163–2167. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.651752. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Pilz S., Dobnig H., Fischer J.E., Wellnitz B., Seelhorst U., Boehm B.O., Marz W. Low vitamin d levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. *Stroke.* 2008;39:2611–2613. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.513655. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Brondum-Jacobsen P., Nordestgaard B.G., Schnohr P., Benn M. 25-hydroxyvitamin D and symptomatic ischemic stroke: An original study and meta-analysis. *Ann. Neurol.* 2013;73:38–47. doi: 10.1002/ana.23738. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Wang L., Song Y., Manson J.E., Pilz S., Marz W., Michaelsson K., Lundqvist A., Jassal S.K., Barrett-Connor E., Zhang C., et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective studies. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2012;5:819–829. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.112.967604. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Skaaby T. The relationship of vitamin D status to risk of cardiovascular disease and mortality. *Dan. Med. J.* 2015;62 pii: B5008. [PubMed] [Google Scholar]
13. Wu L., Sun D. Effects of calcium plus vitamin D supplementation on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Hum.*

Hypertens. 2017;31:547–554. doi: 10.1038/jhh.2017.12. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

14. Afzal S., Nordestgaard B.G. Vitamin D, Hypertension, and Ischemic Stroke in 116 655 Individuals from the General Population: A Genetic Study. *Hypertension.* 2017 doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09411. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Marniemi J., Alanen E., Impivaara O., Seppanen R., Hakala P., Rajala T., Ronnemaa T. Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. NMCD.* 2005;15:188–197. doi: 10.1016/j.numecd.2005.01.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Drechsler C., Pilz S., Obermayer-Pietsch B., Verduijn M., Tomaschitz A., Krane V., Espe K., Dekker F., Brandenburg V., Marz W., et al. Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients. *Eur. Heart J.* 2010;31:2253–2261. doi: 10.1093/eurheartj/ehq246. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Anderson J.L., May H.T., Horne B.D., Bair T.L., Hall N.L., Carlquist J.F., Lappe D.L., Muhlestein J.B., Intermountain Heart Collaborative Study Group Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am. J. Cardiol.* 2010;106:963–968. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.05.027. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Schierbeck L.L., Rejnmark L., Tofteng C.L., Stilgren L., Eiken P., Mosekilde L., Kober L., Jensen J.E. Vitamin D deficiency in postmenopausal, healthy women predicts increased cardiovascular events: A 16-year follow-up study. *Eur. J. Endocrinol.* 2012;167:553–560. doi: 10.1530/EJE-12-0283. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Sun Q., Pan A., Hu F.B., Manson J.E., Rexrode K.M. 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of stroke: A prospective study and meta-analysis. *Stroke.* 2012;43:1470–1477. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.636910. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Michos E.D., Reis J.P., Post W.S., Lutsey P.L., Gottesman R.F., Mosley T.H., Sharrett A.R., Melamed M.L. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with fatal stroke among whites but not blacks: The NHANES-III linked mortality files. *Nutrition.* 2012;28:367–371. doi: 10.1016/j.nut.2011.10.015. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Perna L., Schottker B., Holleczek B., Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D and incidence of fatal and nonfatal cardiovascular events: A prospective study with repeated measurements. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98:4908–4915. doi: 10.1210/jc.2013-2424. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Kuhn T., Kaaks R., Teucher B., Hirche F., Dierkes J., Weikert C., Katzke V., Boeing H., Stangl G.I., Buijsse B. Plasma 25-hydroxyvitamin D and its genetic determinants in relation to incident myocardial infarction and stroke in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC)-Germany study. *PLoS ONE.* 2013;8:e69080. doi: 10.1371/journal.pone.0069080. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Skaaby T., Husemoen L.L., Pisinger C., Jorgensen T., Thuesen B.H., Fenger M., Linneberg A. Vitamin D status and incident cardiovascular disease and all-cause mortality: A general population study. *Endocrine.* 2013;43:618–625. doi: 10.1007/s12020-012-9805-x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Ford J.A., MacLennan G.S., Avenell A., Bolland M., Grey A., Witham M., Group R.T. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: Trial analysis, systematic review, and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014;100:746–755. doi: 10.3945/ajcn.113.082602. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Schneider A.L., Lutsey P.L., Selvin E., Mosley T.H., Sharrett A.R., Carson K.A., Post W.S., Pankow J.S., Folsom A.R., Gottesman R.F., et al. Vitamin D, vitamin D binding protein gene polymorphisms, race and risk of incident stroke: The Atherosclerosis Risk in

Communities (ARIC) study. *Eur. J. Neurol.* 2015;22:1220–1227. doi: 10.1111/ene.12731. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

26. Judd S.E., Morgan C.J., Panwar B., Howard V.J., Wadley V.G., Jenny N.S., Kissela B.M., Gutierrez O.M. Vitamin D deficiency and incident stroke risk in community-living black and white adults. *Int. J. Stroke Off. J. Int. Stroke Soc.* 2016;11:93–102. doi: 10.1177/1747493015607515. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

27. Zittermann A., Morshuis M., Kuhn J., Pilz S., Ernst J.B., Oezpeker C., Dreier J., Knabbe C., Gummert J.F., Milting H. Vitamin D metabolites and fibroblast growth factor-23 in patients with left ventricular assist device implants: Association with stroke and mortality risk. *Eur. J. Nutr.* 2016;55:305–313. doi: 10.1007/s00394-015-0847-8. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

28. Alfieri D.F., Lehmann M.F., Oliveira S.R., Flauzino T., Delongui F., de Araujo M.C., Dichi I., Delfino V.D., Mezzaroba L., Simao A.N., et al. Vitamin D deficiency is associated with acute ischemic stroke, C-reactive protein, and short-term outcome. *Metab. Brain Dis.* 2017;32:493–502. doi: 10.1007/s11011-016-9939-2. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

29. Tan L.M., Wang L., Chen J.J., Li H., Luo W.B. Diagnostic performance of bone metabolic indexes for the detection of stroke. *Saudi Med. J.* 2017;38:30–35. doi: 10.15537/smj.2017.1.15813. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

30. Leung R.Y., Han Y., Sing C.W., Cheung B.M., Wong I.C., Tan K.C., Kung A.W., Cheung C.L. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of stroke in Hong Kong Chinese. *Thromb. Haemost.* 2017;117:158–163. doi: 10.1160/TH16-07-0551. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

31. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007;357:266–281. doi: 10.1056/NEJMra070553. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

32. Somjen D., Weisman Y., Kohen F., Gayer B., Limor R., Sharon O., Jaccard N., Knoll E., Stern N. 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation.* 2005;111:1666–1671. doi: 10.1161/01.CIR.0000160353.27927.70. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

33. Silvagno F., De Vivo E., Attanasio A., Gallo V., Mazzucco G., Pescarmona G. Mitochondrial localization of vitamin D receptor in human platelets and differentiated megakaryocytes. *PLoS ONE.* 2010;5:e8670. doi: 10.1371/journal.pone.0008670. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

34. Guillot X., Semerano L., Saidenberg-Kermanac'h N., Falgarone G., Boissier M.C. Vitamin D and inflammation. *Jt. Bone Spine.* 2010;77:552–557. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.09.018. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

35. Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L., van Etten E., Verstuyf A., Luderer H.F., Lieben L., Mathieu C., Demay M. Vitamin D and human health: Lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr. Rev.* 2008;29:726–776. doi: 10.1210/er.2008-0004. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

36. Ohsawa M., Koyama T., Yamamoto K., Hirosawa S., Kamei S., Kamiyama R. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) and its potent synthetic analogs downregulate tissue factor and upregulate thrombomodulin expression in monocytic cells, counteracting the effects of tumor necrosis factor and oxidized LDL. *Circulation.* 2000;102:2867–2872. doi: 10.1161/01.CIR.102.23.2867. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

37. Forman J.P., Williams J.S., Fisher N.D. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension.* 2010;55:1283–1288. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148619. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

38. Manabe I. Chronic inflammation links cardiovascular, metabolic and renal diseases. *Circ. J. Off. J. Jpn. Circ. Soc.* 2011;75:2739–2748. doi: 10.1253/circj.CJ-11-1184. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
39. Iadecola C., Anrather J. The immunology of stroke: From mechanisms to translation. *Nat. Med.* 2011;17:796–808. doi: 10.1038/nm.2399. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
40. Zhang Y., Leung D.Y., Richers B.N., Liu Y., Remigio L.K., Riches D.W., Goleva E. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J. Immunol.* 2012;188:2127–2135. doi: 10.4049/jimmunol.1102412. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
41. Schatzkin A., Abnet C.C., Cross A.J., Gunter M., Pfeiffer R., Gail M., Lim U., Davey-Smith G. Mendelian randomization: How it can—And cannot—Help confirm causal relations between nutrition and cancer. *Cancer Prev. Res.* 2009;2:104–113. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-08-0070. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
42. De Souza R.J., Mente A., Maroleanu A., Cozma A.I., Ha V., Kishibe T., Uleryk E., Budylowski P., Schünemann H., Beyene J., et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 2015;351:h3978. doi: 10.1136/bmj.h3978. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]