# Vitamina D y Enfermedades Cardiovasculares: Una Revisión Actualizada

**Autores:** Farrookh Haider, Hashsaam Ghafoor, Omar F Hassan, Khalid Farooqui, Ali O. Mohamed Bel Khair y Faryal Shoaib

**Fuente del artículo traducido:**

Farrookh Haider, H. G. (2023). Vitamin D and Cardiovascular Diseases: An Update. *Cureus*.

## ABSTRACTO

La vitamina D es un nutriente esencial que desempeña un papel fundamental en diversos procesos fisiológicos del organismo, incluyendo el metabolismo del calcio, la salud ósea, la función inmunitaria y la proliferación y diferenciación celular. Su principal fuente es la exposición a la luz solar, aunque también se puede obtener de ciertos alimentos y suplementos. La deficiencia de vitamina D (VDD) se ha identificado como un posible factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares (CVD), tales como la enfermedad coronaria y el accidente cerebrovascular. Se ha observado que niveles bajos de vitamina D en sangre están asociados con un aumento en el riesgo de desarrollar CVD. Sin embargo, no está claro si los niveles de vitamina D son la causa principal o una consecuencia de estas patologías. Aunque algunos estudios sugieren que la suplementación con vitamina D podría disminuir el riesgo de CVD, se requiere mayor investigación para aclarar la relación entre la vitamina D y la salud cardiovascular. En esta revisión, nuestro objetivo es resumir la evidencia actualmente disponible que respalda la asociación entre la vitamina D y las enfermedades cardiovasculares, así como las implicaciones anestésicas.

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La vitamina D (VD) es una vitamina liposoluble que desempeña un papel fundamental en varios procesos fisiológicos del cuerpo humano. Es especialmente conocida por su función en el mantenimiento de la salud ósea, ya que facilita la absorción de fósforo y calcio, nutrientes esenciales para el crecimiento y desarrollo óseo **[1-3]**. Además, la vitamina D está involucrada en otras funciones importantes, como la regulación del sistema inmunológico, el crecimiento y la diferenciación celular, la función muscular y la salud cardiovascular. La vitamina D se sintetiza en la piel tras la exposición a la luz solar y también puede obtenerse a través de ciertos alimentos y suplementos **[4,5]**. Existen dos formas principales de vitamina D: $D_2$ (ergocalciferol) y $D_3$ (colecalciferol). La vitamina $D_2$ se encuentra principalmente en fuentes vegetales, como los champiñones, mientras que la vitamina $D_3$ se produce en la piel en respuesta a la luz solar y se encuentra en fuentes animales, como la yema de huevo y los pescados grasos **[6,7]**.

Aunque la deficiencia de vitamina D (VDD) es poco frecuente en individuos sanos con suficiente exposición solar y una dieta equilibrada, puede ocurrir en personas con exposición limitada al sol, piel de tono más oscuro o ciertos trastornos médicos que afectan el metabolismo de la vitamina D. La deficiencia de vitamina D se ha asociado con un mayor riesgo de diversas condiciones de salud, incluyendo trastornos óseos, enfermedades autoinmunes y enfermedades cardiovasculares (CVD) **[8-10]**. Por lo tanto, es fundamental que los individuos mantengan niveles adecuados de vitamina D a través

de una dieta equilibrada y variada, exposición moderada al sol y, en algunos casos, suplementación de vitamina D. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el consumo excesivo de vitamina D puede tener efectos adversos para la salud. Recientemente, ha aumentado el interés en el posible papel de la vitamina D en la prevención de enfermedades cardiovasculares **[11]**.

## REVISIÓN DE LA LITERATURA

### Fisiología y metabolismo de la vitamina D (VD)

Una vez ingerida, la vitamina D (VD) se asimila en quilomicrones, que son absorbidos por el sistema linfático e ingresan a la circulación **[12-15]**. Durante la digestión, la vitamina D se une a la proteína transportadora de vitamina D (VDBP) y a la albúmina **[16,17]**. La vitamina D se transporta al hígado, donde se convierte en 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) mediante la enzima 25-hidroxilasa **[15]**. En el riñón, se transforma en 1,25-dihidroxivitamina D (1,25$(OH)_2$D) a través de la 1α-hidroxilasa **[15,18]**. El 1,25$(OH)_2$D se une a la VDBP en la circulación y, luego de separarse, se une al receptor nuclear de vitamina D (VDR) en las células, donde ejerce diversas funciones fisiológicas mientras regula sus propios niveles **[14,15]**. Aunque el 1,25-dihidroxicolecalciferol y el 25-hidroxicolecalciferol se producen principalmente en los riñones y el hígado, respectivamente; en la epidermis, los queratinocitos expresan 25-hidroxilasa (CYP27A1), 1,25-dihidroxicolecalciferol y 1α-hidroxilasa (CYP27B1) **[20]**. Sin embargo, la capacidad de la piel para sintetizar 1,25$(OH)_2D_3$ es limitada, ya que la piel es el tejido diana **[21]**. Por lo tanto, la vitamina y su compleja interacción con el calcio promueven la diferenciación de los queratinocitos.

Aunque las concentraciones más altas del receptor de vitamina D (VDR) se encuentran en células involucradas en la homeostasis del calcio **[14,24]**, el VDR está presente en todas las células del cuerpo humano **[13, 14, 24, 25]**. Varias células también realizan la acción de 25(OH)D 1α-hidroxilasa (CYP27B1), lo que permite la eliminación de 1,25$(OH)_2$D a través de los riñones. La actividad de esta enzima en los tejidos está regulada por varios factores, como la etapa de desarrollo celular y las moléculas de señalización específicas. Además, los tejidos extrarrenales pueden degradar el 1,25$(OH)_2$D **[14]**. La activación del VDR por 1,25$(OH)_2$D provoca importantes activaciones biológicas en estos tejidos a través de vías genómicas y no genómicas **[13,14]**. Se ha demostrado que la vitamina D potencia el sistema inmunológico y posee una gran capacidad inmunomoduladora. Numerosos componentes asociados con la vitamina D se encuentran en el sistema cardiovascular, lo que indica que desempeña un papel indispensable en la salud cardiovascular. Las funciones extrasqueléticas de la vitamina D se están evaluando actualmente como posibles objetivos terapéuticos para reducir el riesgo de carcinoma, disfunción neurocognitiva, enfermedades autoinmunitarias y otras patologías, así como la mortalidad **[14]**. Sin embargo, se requiere más investigación **[26]**.

### Determinación del estado vitamina D (VD)

El nivel de 25(OH)D en plasma o suero es un marcador biológico aceptado para evaluar el estado de vitamina D. En comparación con otros metabolitos, el nivel de 25(OH)D refleja de manera adecuada el estado dietético de vitamina D, ya que presenta la vida media más prolongada, que varía entre dos y tres semanas. La vitamina $D_3$

(colecalciferol) presenta una vida media de 24 horas, mientras que el 1,25$(OH)_2$D tiene una vida media de solo cuatro horas [27].

En circulación, el porcentaje elevado de 1,25$(OH)_2$D y 25(OH)D unido a la proteína de unión a la vitamina D (VDBP) es del 80% al 90%, mientras que para la albúmina es del 10% al 20%. Sin embargo, una cantidad insignificante no se encuentra unida (0.2% a 0.6% de 1,25$(OH)_2$D y 0.02% a 0.05% de 25(OH)D) [27]. No existe consenso sobre los niveles ideales de 25(OH)D, según dos informes oficiales del Instituto de Medicina y la Sociedad Endocrina de Estados Unidos [29]. Una concentración de 25(OH)D superior a 30 ng/mL se considera adecuada, según las pautas de la Sociedad Endocrina de Estados Unidos, mientras que el valor de corte establecido por el Instituto de Medicina es de 20 ng/mL [30].

Se utilizan varias técnicas para determinar los niveles de 25(OH)D en suero. La cromatografía líquida-tandem de espectrometría de masas es considerada el método de referencia, ya que puede distinguir entre 25$(OH)D_2$ y 25$(OH)D_3$. Dos técnicas, el radioinmunoensayo y la quimioluminiscencia, se utilizan ampliamente junto con el ensayo de inmunoabsorción enzimática [27]. La ingesta dietética recomendada diaria es de entre 400 y 1.000 Unidades Internacionales (UI) [29]. La vitamina $D_2$ (ergocalciferol) es la forma presente en la dieta, que difiere de la vitamina $D_3$ (colecalciferol) debido a su baja capacidad de unión a la proteína de unión a la vitamina D (VDBP), lo que explica por qué la suplementación no conduce a un incremento significativo de las concentraciones séricas de vitamina D en la sangre [30].

**Vitamina D y el sistema cardiovascular**

Los efectos de la vitamina D en la salud cardiovascular pueden ser evaluados mediante la determinación de sus factores de riesgos cardiovasculares emergentes y clásicos, o a través de sus efectos directos en el sistema cardiovascular [31]. Un incremento en la evidencia científica ha demostrado una estrecha relación entre la vitamina D y el sistema cardiovascular, lo que sugiere un papel potencial de la vitamina D en la prevención y tratamiento de enfermedades cardiovasculares **(Figura 1).**

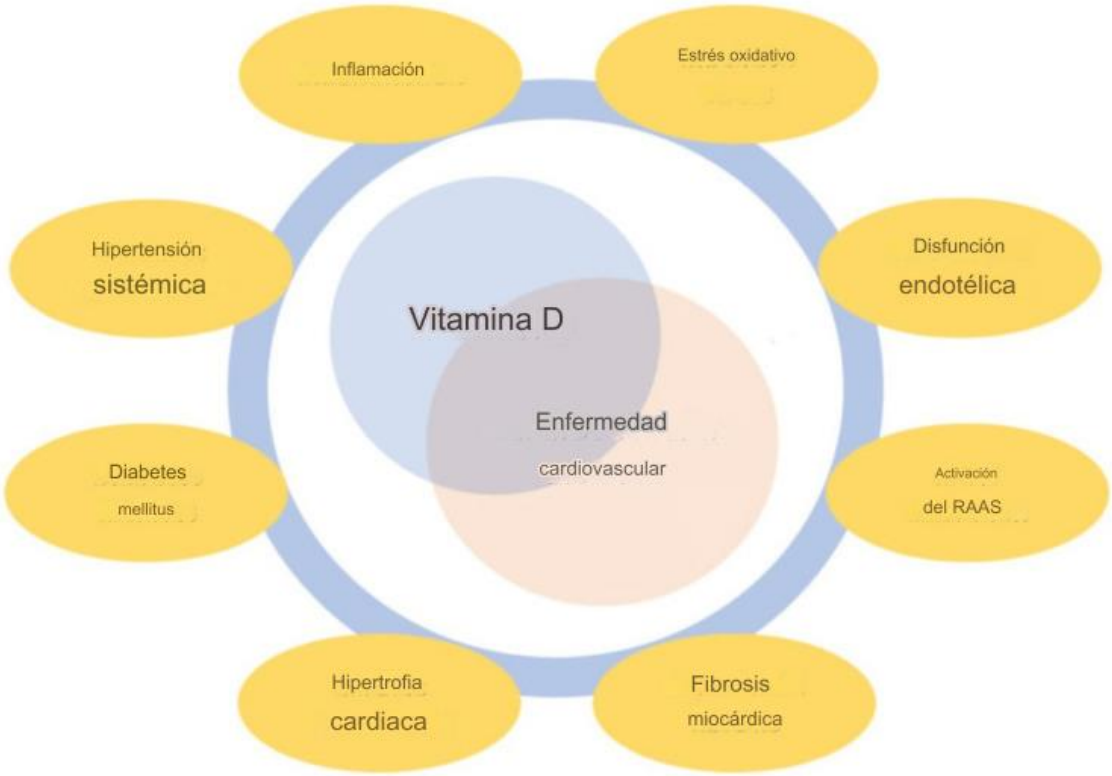


**Figura 1.** Los principales mecanismos hipotéticos que explican la relación entre la vitamina D y la enfermedad cardiovascular **[32]**
**RAAS:** sistema renina-angiotensina-aldosterona

Los fibroblastos, las células endoteliales vasculares, las células musculares lisas y los cardiomiocitos expresan el receptor de vitamina D (VDR) y la enzima 1α-hidroxilasa, lo que permite la conversión de la vitamina D en su forma activa, el calcitriol **[33]**. Esto tiene implicaciones importantes en la fisiología cardiovascular, ya que la vitamina D ha demostrado tener efectos como prevenir o reducir la hipertrofia , inhibir la proliferación de cardiomiocitos, estimular la proliferación de células musculares lisas y regular la expresión de factores de crecimiento endotelial, así como inhibir la liberación de péptidos natriuréticos y del sistema renina-angiotensina-aldosterona **[34]**. La activación del VDR a través del calcitriol o sus análogos puede inhibir directamente la expresión de angiotensina I y la producción local de angiotensina II en el miocardio, el tejido renal y las arterias renales **[35]**. Además, la vitamina D estimula la expresión de la enzima convertidora de angiotensina-2, que descompone la angiotensina II en angiotensina 1-7. Esto ayuda a contrarrestar los niveles elevados de angiotensina II, potenciando así las funciones antihipertensivas, antifibróticas y antiinflamatorias de la angiotensina 1-7 **[36]**. Finalmente, las células inmunitarias que requieren el receptor de vitamina D (VDR) pueden influir directamente en la emisión de miR-106b-5p, un microARN que podría aumentar la producción de renina al actuar sobre las células yuxtaglomerulares. Esto sugiere que la inflamación es un factor crítico en la hipertensión mediada por la renina **[37]**.

Además, la vitamina D regula la expresión de metaloproteinasas y sus inhibidores, que son factores que pueden contribuir al desarrollo de la insuficiencia cardíaca **[38]**. Aunque su impacto directo es evidente, la vitamina D también podría influir indirectamente en

el sistema cardiovascular a través de su impacto en los determinantes del riesgo cardiovascular. La deficiencia de vitamina D se ha asociado con el desarrollo de hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia [31,40]. Además, existe evidencia creciente que destaca su papel antiinflamatorio al inhibir la activación del factor de necrosis tumoral alfa y del factor nuclear kappa B, y al promover la interleucina-10, todos ellos importantes en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares (CVD) [41]. Estas observaciones respaldan significativamente el papel de la vitamina D en la progresión y desarrollo de las CVD, así como su posible impacto en las consecuencias cardiovasculares tanto a corto como a largo plazo [32].

**Aterosclerosis**

La aterosclerosis se produce debido a una interacción entre factores genéticos y ambientales. Los determinantes más comunes que promueven el desarrollo de la aterosclerosis son los niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la circulación, así como la hipertensión [42]. Actualmente, varios estudios han demostrado una asociación entre la vitamina D y el desarrollo de placas ateroscleróticas, probablemente mediada por la modulación de la respuesta inmune [43]. Estas interacciones se dan a través de la expresión del receptor de vitamina D (VDR) y de las hidroxilasas CYP27B1 y CYP27A1 en células inmunitarias. La activación de la vitamina D está relacionada con estas enzimas, que influyen como moduladores paracrinos/autocrinos en la patobiología de las placas ateroscleróticas [44]. La vitamina D activa influye en las células inmunitarias, como los macrófagos y las células dendríticas. Específicamente, la vitamina D induce la diferenciación de monocitos a macrófagos, lo que resulta en una predisposición celular hacia el fenotipo M1. Este fenotipo M1 es responsable de la producción de citoquinas inmunosupresoras, como la prostaglandina E2, y de la supresión de la expresión de receptores tipo Toll (TLR), como TLR2, TLR4 y TLR9. Como resultado de la disminución en la regulación de los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad de clase II en la superficie celular, se observa una reducción en la síntesis de citoquinas proinflamatorias [45].

La vitamina D (VD) tiene un efecto regulador sobre las células inmunitarias adaptativas, especialmente en los linfocitos B, al inhibir su proliferación, su diferenciación en células plasmáticas y la producción de inmunoglobulinas [46]. En cuanto a los linfocitos T, la vitamina D reduce las respuestas proinflamatorias mediadas por Th1 y Th17, mientras que favorece las actividades inmunomoduladoras de Th2, Treg y Tr1 [47]. Además, un estudio mostró que la interacción entre la vitamina D y la señalización del receptor de vitamina D (VDR) puede disminuir la expresión de receptores scavenger en la superficie de los macrófagos en personas con diabetes. Este mecanismo puede prevenir la acumulación de colesterol LDL en las células espumosas, lo que reduce el riesgo de aterosclerosis vascular [48]. La activación del VDR también activa un mecanismo anti aterosclerótico al inhibir la expresión del gen del factor nuclear kappa-light-chain-enhancer de las células B activadas (NF-κB). Esto conduce a una disminución de citoquinas proinflamatorias y protrombogénicas, como la interleucina-6, y a un aumento de la interleucina-10 y la trombomodulina. Al inhibir la formación de células espumosas, esta modulación de la función endotelial suprime las calcificaciones vasculares y evita la formación de placas ateroscleróticas [49]. Otro estudio realizado en cerdos indicó que concentraciones intracelulares adecuadas de vitamina D pueden reducir la expresión de

NF-κB al impedir que la kariopherina-A4 lo estimule [50]. Las características principales de estas vías paracrinas/autocrinas se basan en su independencia de los niveles sistémicos de hormona paratiroidea (PTH), calcio y 1,25-dihidroxivitamina D. Esta independencia de los mecanismos regulatorios clásicos podría explicar los resultados inconclusos de los ensayos clínicos que evalúan los efectos cardiovasculares de la suplementación con vitamina D. Estos factores, en conjunto, justifican la asociación observada entre la expresión del receptor de vitamina D (VDR) y la carga de placas ateroscleróticas in vivo. En ratas transgénicas que incrementan la expresión de la enzima 24-hidroxilasa, que inactiva la 1,25-OH vitamina D, se identificaron lesiones ateroscleróticas significativas [51]. Además, se han realizado evaluaciones en placas ateroscleróticas humanas de pacientes sometidos a endarterectomía por estenosis carotídea. Estas observaciones experimentales demostraron que los niveles tisulares de VDR están asociados con la expresión del fenotipo de macrófagos M1. A diferencia de los niveles plasmáticos de vitamina D, los bajos niveles de VDR en las secciones distales de las placas carotídeas están correlacionados con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) [52]. La vitamina D también podría influir en la regulación de la deposición de grasa visceral y ectópica, contribuyendo a la disfunción cardiometabólica. Algunos estudios clínicos sugieren que la suplementación simultánea de vitamina D y calcio podría reducir la deposición de grasa y el riesgo de anomalías cardiovasculares y metabólicas [53].

**Accidente cerebrovascular**

La desnutrición es una condición frecuente en pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular y son admitidos en unidades de rehabilitación, lo que puede comprometer su estado nutricional y afectar sus niveles de vitaminas esenciales. Como consecuencia, los accidentes cerebrovasculares son considerados la principal causa de discapacidad en la población. La deficiencia de vitamina D (VDD) parece tener implicaciones que van más allá del riesgo y la gravedad del accidente cerebrovascular, ya que también puede influir en la recuperación durante el periodo de convalecencia cerebrovascular, afectando la función cognitiva y la capacidad motora del paciente [27].

Poole et al., informaron que el 77% de 44 pacientes estudiados durante 30 días tras su primer accidente cerebrovascular presentaban niveles de 25(OH)D reducidos (por debajo de 20 ng/mL). Plantearon que la deficiencia de vitamina D (VDD) podría haber estado presente antes del accidente cerebrovascular, ya que la vida media biológica de 25(OH)D es de casi tres semanas, lo que sugiere que una disminución severa en los niveles de 25(OH)D en el corto intervalo entre la toma de muestras y el evento cerebrovascular es poco probable [54]. Liu et al., propusieron que una estrategia innovadora para prevenir el accidente cerebrovascular es la administración de vitamina D. Este suplemento tiene como objetivo mantener un nivel sérico de 25(OH)D superior a 30 ng/mL en pacientes después del evento cerebrovascular y en individuos con un riesgo elevado de sufrir un accidente cerebrovascular. Se ha sugerido que este suplemento actúa como un tratamiento protector y prometedor [55].

Pilz et al., destacaron los posibles mecanismos que vinculan la deficiencia de vitamina D (VDD) con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular. La hipertensión arterial es un factor de riesgo significativo para el accidente cerebrovascular y está asociada con niveles bajos de vitaminas. Este mecanismo parece estar relacionado con el sistema

renina-angiotensina-aldosterona, además de la prevención de los efectos renoprotectores, antiinflamatorios y del hiperparatiroidismo, así como con propiedades vasculoprotectoras **[56]**. De igual manera, la deficiencia de vitamina D se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 (DMT2). La aterosclerosis, el hiperparatiroidismo secundario, la inflamación y los estados con tendencia a la trombosis son otros determinantes de riesgo para los eventos cerebrovasculares isquémicos **[57]**.

Muscogiuri et al., investigaron la relación entre la deficiencia de vitamina D (VDD) y el riesgo de enfermedad cerebrovascular, infarto de miocardio y aterosclerosis, analizando el mecanismo patogénico y realizando una revisión sistemática de la literatura sobre modelos animales **[58]**. Un estudio de cohortes prospectivo realizado en Copenhague y un metaanálisis de Brøndum et al., evaluaron un total de 10.170 participantes. Durante el período de seguimiento de 21 años, 1.256 participantes desarrollaron accidente cerebrovascular isquémico. Al comparar a los participantes con deficiencia de vitamina D aguda (10 ng/mL) con aquellos con niveles óptimos de vitamina D (30,0 ng/mL), la razón de riesgo ajustada por variables múltiples para accidente cerebrovascular isquémico fue de 1,36 (1,09-1,70). Las concentraciones de vitamina D no se correlacionaron con el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico. Los resultados de este estudio fueron confirmados por un metaanálisis en el que se comparó el cuartil más bajo con el más alto de 25(OH)D; la razón de odds ajustada por variables múltiples para accidente cerebrovascular isquémico fue de 1,54 (1,43-1,65), junto con una razón de riesgo ajustada de 1,46 (1,35-1,58) en estudios prospectivos **[59]**.

Un metaanálisis y una revisión sistemática de 191 estudios fueron realizados por Zhou et al. para investigar la relación entre la vitamina D (VD) y el riesgo de accidente cerebrovascular. Los autores encontraron que los niveles bajos de vitamina D se asocian con un aumento del riesgo de isquemia cerebral, pero no con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular ni de hemorragia cerebral **[60]**. Uno de los estudios incluidos en este metaanálisis demostró una correlación significativa entre la deficiencia de vitamina D (VDD) y el riesgo de accidente cerebrovascular, independientemente de la raza del paciente **[61]**.

El estudio de riesgo y salud cardiovascular de Ludwigshafen evaluó a más de 3.000 pacientes durante ocho años y encontró que las concentraciones bajas de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] y 1,25-dihidroxivitamina D [1,25$(OH)_2$D] eran predictores independientes de accidente cerebrovascular mortal **[62]**. Otro estudio sobre la relación entre la vitamina D y el riesgo de accidente cerebrovascular en personas mayores demostró que una ingesta baja de vitamina D y una concentración baja de 1,25$(OH)_2$D eran factores de riesgo significativos para el accidente cerebrovascular, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular **[63]**. Varios estudios observacionales han sugerido que la vitamina D puede tener un efecto protector contra el accidente cerebrovascular, sin embargo otro estudio realizado en 25.871 participantes encontró que la suplementación con vitamina $D_3$ (200 UI diarios) no redujo la incidencia de eventos cardiovasculares, incluyendo el accidente cerebrovascular **[64]**.

**Diabetes**

La diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) es causada por la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas, lo que provoca una insuficiencia absoluta de producción de insulina [8]. En cuanto al desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2, los mecanismos patogénicos involucrados son la disfunción de las células beta pancreáticas, la inflamación sistémica crónica y la resistencia periférica a la insulina. La evidencia sugiere que la deficiencia de vitamina D (VDD) está relacionada con estas alteraciones y puede contribuir a la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2 [65].

La vitamina D (VD) puede ejercer efectos sobre la función de las células beta pancreáticas mediante la unión directa con los receptores de vitamina D (VDR) y a través de la expresión local de la enzima 1α-hidroxilasa. Esto puede influir en la secreción de insulina y la sensibilidad a la misma. Además, la vitamina D puede potencialmente aumentar la sensibilidad a la insulina estimulando la expresión de VDR en tejidos periféricos, como el tejido adiposo y el músculo esquelético, lo que puede mejorar la captación de glucosa por parte de estos tejidos. La activación de los receptores PPAR-γ en peroxisomas también puede contribuir a la regulación del metabolismo de ácidos grasos y la reducción de la resistencia a la insulina. Por otro lado, la vitamina D puede influir en la función de las células beta pancreáticas y la secreción de insulina a través de vías indirectas, como la regulación de la concentración de calcio y la modulación de la función de las membranas celulares [65].

Varios estudios han demostrado que la prevalencia de diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) es más alta en países ubicados en latitudes más altas, y la enfermedad se diagnostica principalmente durante el invierno [66]. La deficiencia de vitamina D (VDD) en mujeres embarazadas se ha asociado con un mayor riesgo de que sus hijos desarrollen DMT1 después del parto [67]. La suplementación con vitamina D durante la infancia ha demostrado tener un efecto protector contra el desarrollo de DMT1, reduciendo significativamente la incidencia de la enfermedad en niños que reciben suplementos de esta vitamina [68].

En relación con la diabetes mellitus tipo 2 y la resistencia a la insulina, los resultados han sido contradictorios. Varios estudios han demostrado una asociación entre niveles bajos de 25-hidroxivitamina D y resistencia a la insulina, así como alteración de las células beta del páncreas en poblaciones occidentales [69]. Sin embargo, un estudio realizado en 1807 personas sanas de la población coreana por Ock et al., encontró una relación inversa entre la resistencia a la insulina y la vitamina D, lo que sugiere que la vitamina D podría tener un efecto protector contra la resistencia a la insulina [70]. En cuanto a la asociación entre la diabetes mellitus, la enfermedad coronaria (CAD) y la deficiencia de vitamina D (VDD), Nardin et al. evaluaron a 1.859 pacientes que experimentaron angiografía electiva para la evaluación de la enfermedad coronaria y encontraron que la diabetes es un factor de riesgo independiente para la deficiencia de vitamina D. Además, los pacientes diabéticos con deficiencia de vitamina D presentaron una mayor prevalencia y gravedad de la enfermedad coronaria [71]. Schafer et al., realizaron un estudio de seguimiento en 5.000 mujeres ancianas durante 8,6 ± 4,4 años y no encontraron una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de vitamina D y la frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 [72].

**Hipertensión**

La inequidad entre la vasodilatación y la vasoconstricción, causada por diversos factores genéticos y epigenéticos, puede conducir a una vasoconstricción significativa que resulta en hipertensión [73]. En pacientes con deficiencia de vitamina D (VDD) que presentan hipertensión, se ha observado una reducción clínica importante en la presión arterial (BD) debido al efecto antihipertensivo de la vitamina D [74]. Además, niveles bajos de vitamina D están asociados con hipertensión sin disminución nocturna (no dipper), en comparación con la hipertensión con disminución nocturna (dipper) [75]. Los individuos hipertensos que no experimentan una disminución nocturna del 10% en la presión arterial sistólica y diastólica media se consideran no dippers, mientras que aquellos con una reducción del 10 al 20% se clasifican como dippers. Un sistema renina-angiotensina (RAS) alterado es un factor de riesgo significativo para la hipertensión, y se ha encontrado que bajas concentraciones de vitamina D están correlacionadas con un sistema renina-angiotensina afectado. La regulación negativa de este sistema mediante la suplementación de vitamina D destaca su papel beneficioso en el tratamiento de la hipertensión [76]. La disminución de las complicaciones vasculares se da por la rigidez aórtica, mientras que la aterosclerosis está relacionada con la hipertensión. La relación entre los niveles bajos de vitamina D (VD) en circulación y la rigidez aórtica es independiente de los factores de riesgo comunes y de factores desencadenantes en sujetos pre diabéticos, lo que sugiere que la deficiencia de vitamina D (VDD) es un factor de riesgo significativo para la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares (CVD) [77]. Sin embargo, Kang et al. señalaron que la relación entre los niveles de vitamina D y varios indicadores de salud, como la presión arterial (BP), el índice glucémico, los perfiles lipídicos, el grosor de la íntima media de la arteria carótida y la velocidad de pulso braquial-tobillo, está influenciada por el género. Además, el nivel de vitamina D en suero puede no ser un factor de riesgo principal asociado con la rigidez arterial y la aterosclerosis subclínica [78].

La vitamina D (VD) regula la proliferación de células endoteliales [79] y de músculo liso vascular, y el receptor de vitamina D (VDR) se encuentra en estas células [80]. La disfunción endotelial desempeña un papel fundamental en las enfermedades vasculares, como la hipertensión. La deficiencia de vitamina D (VDD) que afecta a las células endoteliales podría precipitar la hipertensión (HTA) [81]. El daño a la relajación aórtica inducida por acetilcolina, la mayor sensibilidad a los efectos hipertensivos de la angiotensina II y la expresión aumentada de genes miocárdicos sensibles a la hipertrofia inducida por infusión de angiotensina II en ratones knockout específicos para VDR endotelial, en comparación con los ratones de control, sugieren que el VDR endotelial tiene un papel importante en la función de las células endoteliales y en el control de la presión arterial. Además, los agonistas del VDR pueden tener un efecto terapéutico en el tratamiento de la disfunción endotelial asociada con enfermedades cardiovasculares (CVD) [82].

**Enfermedad arterial coronaria**

La incidencia de la enfermedad arterial coronaria se ha confirmado que está relacionada con la deficiencia de vitamina D (VDD); sin embargo, los mecanismos patofisiológicos de esta relación aún no se han establecido [8]. La principal evidencia de una posible relación es la presencia del receptor de vitamina D (VDR) en el miocardio, las células endoteliales vasculares y los fibroblastos. Además, estudios epidemiológicos han

demostrado que la prevalencia de la deficiencia de vitamina D (VDD) y la enfermedad arterial coronaria aumenta con la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y con un incremento de mediadores antiinflamatorios, así como una disminución de mediadores proinflamatorios **[83]**.

La deficiencia de vitamina D (VDD) es común en los casos de infarto agudo de miocardio (AMI), y estudios preliminares sugieren una posible relación entre la vitamina D y el diagnóstico de AMI, tanto a corto como a largo plazo **[83]**. Además, la deficiencia de vitamina D parece aumentar debido a eventos cardíacos adversos recurrentes, relacionados con múltiples vasos sanguíneos afectados, remodelación cardíaca y complicaciones del infarto agudo de miocardio **[84]**. Un estudio realizado en 18,225 pacientes masculinos, seguidos durante 10 años, mostró una correlación entre niveles bajos de vitamina D y un mayor riesgo de AMI, incluso después de ajustar por otros factores de riesgo **[85]**. Además, algunos estudios prospectivos encontraron una alta incidencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con infarto agudo de miocardio hospitalizados. Otro estudio realizado en 239 pacientes con síndrome coronario agudo (ACS) demostró que el 96% de los individuos ingresaron al hospital con bajos niveles de vitamina D **[86]**.

Varios estudios han demostrado una posible relación independiente entre la deficiencia aguda de vitamina D (VDD) y la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con síndrome coronario agudo (ACS). Correia et al., realizaron un estudio en 206 pacientes con ACS y encontraron que aquellos con niveles bajos de vitamina D (<10 ng/mL) tenían una incidencia del 24% de muerte cardiovascular intrahospitalaria, significativamente mayor que el 4.9% observado en el resto de los pacientes **[87]**.

A pesar de estas observaciones, no existen resultados concluyentes recientes que respalden la suplementación de vitamina D (VD) como una estrategia importante para la protección cardiovascular en la enfermedad arterial coronaria (CAD) **[12,88]**. Por un lado, existen datos muy limitados y contradictorios sobre la suplementación de vitamina D en la prevención inicial **[89,90]**. Por otro lado, las posibles ventajas de la administración de vitamina D durante la fase inicial del infarto agudo de miocardio (AMI) aún no han sido investigadas. Los estudios clínicos que se centran específicamente en los beneficios de la suplementación de vitamina D en pacientes con AMI en relación con los resultados a largo plazo son escasos, y solo algunos estudios continúan investigando su efecto en los marcadores intermedios, como la inflamación y el remodelado del ventrículo izquierdo (LV) **[32]**.

**Infarto agudo de miocardio**

La deficiencia de vitamina D parece aumentar debido a eventos cardíacos desfavorables recurrentes, ya que está relacionada con las complicaciones que se pueden presentar después del infarto y el remodelado cardíaco en pacientes con infarto agudo de miocardio (AMI). Varios mecanismos podrían explicar la conexión entre el riesgo de AMI y la vitamina D (VD). La vitamina D reduce los niveles plasmáticos de renina, lo que a su vez resulta en una disminución de los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona **[83]**.

En 1978, un informe preliminar de Dinamarca analizó los niveles de vitamina D (VD) en 75 pacientes con angina estable, de los cuales 53 habían sufrido un infarto de miocardio

(AMI) y 409 eran controles. Los resultados mostraron que los niveles de vitamina D eran significativamente más bajos en los pacientes con AMI o angina en comparación con los controles [91]. Otro estudio de caso-control realizado en 1990 también evidenció niveles reducidos de vitamina D entre los pacientes, siendo esta diferencia más evidente entre las estaciones de invierno y primavera. Se observó que el riesgo relativo de AMI disminuye, ya que los cuartiles en aumento de vitamina D presentan una relación inversa con el riesgo de infarto de miocardio [92]. Estas estadísticas han sido confirmadas en cohortes más recientes. Un estudio en Framingham, que incluyó a 1,739 participantes, reveló que la incidencia de eventos cardiovasculares significativos fue un 80% y un 50% más alta en aquellos con deficiencia e insuficiencia de vitamina D, respectivamente [93]. En particular, los pacientes sin antecedentes de enfermedad arterial coronaria (CAD) y con niveles de vitamina D por debajo de 10 ng/mL presentaban un cociente de riesgo de 1.8 para desarrollar incidentes cardiovasculares primarios durante un seguimiento de cinco años en comparación con aquellos con niveles de vitamina D superiores a 15 ng/mL. Un estudio realizado en pacientes masculinos demostró que los niveles bajos de vitamina D (VD) estaban correlacionados con un riesgo elevado de infarto de miocardio (AMI), incluso después de ajustar por otros determinantes de riesgo cardiovascular. En un seguimiento de 10 años, los pacientes con concentraciones normales (por encima de 30 ng/mL) de vitamina D tenían casi la mitad del riesgo de presentar un infarto de miocardio [85]. Estos hallazgos fueron confirmados por un estudio a gran escala que comparó las categorías más bajas y más altas de concentración de vitamina D en circulación, en el cual el riesgo relativo ajustado para incidentes cardiovasculares totales fue de 1.52. Por lo tanto, existe evidencia creciente de que la deficiencia de vitamina D representa un nuevo determinante de riesgo asociado al infarto de miocardio (AMI) [83].

De acuerdo con estas estadísticas epidemiológicas, estudios prospectivos han evidenciado una alta incidencia de deficiencia de vitamina D (VDD) entre pacientes con infarto de miocardio (AMI) que son admitidos en el hospital. Un estudio que incluyó a 239 pacientes con síndrome coronario agudo (ACS) indicó que el 96% de ellos presentaba niveles de vitamina D por debajo de 30 ng/mL al llegar a la unidad de salud [86]. En este sentido, Ng et al. informaron que el 74% de los pacientes con AMI mostraron niveles bajos de vitamina D, y entre estos, el 36% tenía deficiencia de vitamina D aguda. Correia et al., recalcaron que el nivel medio de vitamina D en suero fue de 18.5 ng/mL entre 206 pacientes con infarto de miocardio (7% de los cuales presentaban STEMI) y encontraron una deficiencia aguda en el 10% de los pacientes analizados [87]. Además, se reportaron hallazgos similares en dos estudios realizados por De Metrio et al. y Aleksova et al., quienes afirmaron que la incidencia de hipovitaminosis D entre los pacientes con infarto de miocardio (AMI) fue del 89% y del 68%, respectivamente [84,96].

No solo los niveles bajos de vitamina D (VD) parecen ser un factor de riesgo independiente común en relación con el infarto de miocardio agudo (AMI), sino que también están asociados con resultados clínicos desfavorables. Correia et al., proporcionaron evidencia que sugiere una posible relación independiente entre la deficiencia de vitamina D y la mortalidad hospitalaria en pacientes con síndrome coronario agudo (ACS). Los pacientes con concentraciones de vitamina D inferiores a 10 ng/mL presentaron una tasa de mortalidad cardiovascular del 24% tras la admisión, lo cual fue significativamente mayor que en el resto de los pacientes (4.9%), con un riesgo relativo de 4.3 [87]. Khalili et al., al estudiar a 139 pacientes con infarto de miocardio con

elevación del segmento ST (STEMI), también encontraron una relación probable entre la elevada mortalidad hospitalaria y la hipovitaminosis D **[97]**. Sin embargo, los resultados de este estudio no mostraron diferencias significativas en la tasa de mortalidad hospitalaria entre pacientes con niveles normales y bajos de vitamina D **[98]**. Datos más convincentes han surgido sobre las implicaciones clínicas a largo plazo de las bajas concentraciones de vitamina D en el infarto de miocardio (AMI). Un estudio realizado por Ng et al., entre 1,259 pacientes con síndrome coronario agudo (ACS) reportó que el cuartil más bajo de vitamina D (por debajo de 7.3 ng/mL) estaba relacionado con la persistencia de eventos cardiovasculares adversos mayores, especialmente en lo que respecta a la readmisión hospitalaria por ACS recurrentes o insuficiencia cardíaca descompensada severa **[95]**. De acuerdo con estos hallazgos, el cuartil más bajo de vitamina D resultó ser un importante indicador de mortalidad a un año **[84]**. La vitamina D (VD) se identificó nuevamente como un predictor independiente de bajo impacto de la mortalidad hospitalaria, posiblemente debido a la baja tasa de mortalidad en la población del estudio, lo que se asoció con un aumento en el riesgo de diversos eventos cardíacos adversos durante la hospitalización. El cuartil más bajo de vitamina D se relacionó con una mayor prevalencia de hemorragias que requirieron transfusiones de sangre, a pesar de que los niveles basales de hemoglobina eran similares. Este es un aspecto crucial en la situación clínica del infarto de miocardio (AMI), ya que un tratamiento antitrombótico efectivo es esencial, y las hemorragias y transfusiones de sangre pueden tener un impacto negativo en los resultados clínicos. Además, se observó una relación entre el cuartil más bajo de vitamina D y la incidencia de insuficiencia respiratoria severa **[84]**.

La asociación causal entre los niveles de vitamina D (VD) y los resultados durante un infarto de miocardio (AMI) aún no está completamente clara. En un estudio que incluyó a más de 3,000 pacientes sometidos a angiografía coronaria, se encontró una relación significativa entre la hipovitaminosis D y la disminución de la función del ventrículo izquierdo (LV) **[99]**. Esta deficiencia de vitamina D (VDD) se ha asociado con un aumento en la mortalidad por muerte súbita cardíaca e insuficiencia cardíaca **[100]**. El miocardio, los fibroblastos y el endotelio vascular desempeñan un papel crucial en la activación de la vitamina D a través de una interacción compleja entre el receptor de vitamina D (VDR) y la 1-hidroxilasa, convirtiéndola en su forma activa. Este proceso disminuye los niveles de angiotensina I y, posteriormente, reduce los niveles de angiotensina II en el tejido miocárdico y renal. La vitamina D también incrementa los niveles de ACE2, que convierte el exceso de angiotensina II en angiotensina I-7, lo que potencia efectos beneficiosos sobre la fibrosis y la inflamación, resultando en una disminución de la presión arterial (BP). El receptor de vitamina D (VDR) actúa como una plataforma para efectos metabólicos beneficiosos, formando heterodímeros con RXR y modulando la expresión genética del VDR para mejorar la salud cardiovascular. Mantener niveles adecuados de vitamina D podría ofrecer protección contra el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (CVD) y sus complicaciones (**Figura 2**) **[83]**. Además, se ha observado una relación similar en pacientes gravemente enfermos, donde un bajo nivel de vitamina D se asocia significativamente con la gravedad de la enfermedad y la mortalidad **[100,101]**.

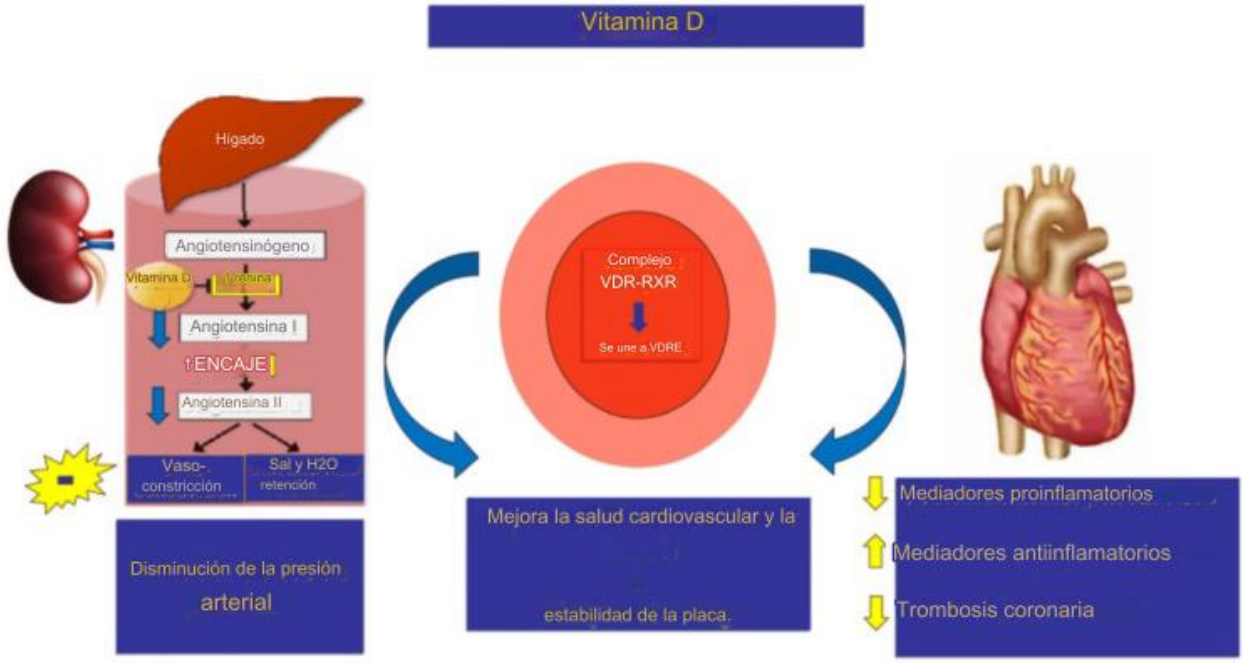


**Figura 2.** Función de la vitamina D en la protección cardiovascular cuando se administra junto con la terapia estándar para pacientes con síndrome coronario agudo (ACS), mediante la inhibición del estado inflamatorio, el aumento de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), así como sus efectos antitrombóticos y cardioprotectores.
**ACE**: enzima convertidora de angiotensina; **ACS**: síndrome coronario agudo; **VDR**: receptor de vitamina D; **RXR**: receptor X retinoide; **VDRE**: elemento de respuesta a la vitamina D. Las flechas que apuntan hacia arriba y hacia abajo indican un incremento y una disminución, respectivamente; (**-**) indica inhibición. **[83]**

## Insuficiencia cardíaca

La deficiencia de vitamina D (VDD) se asocia con el infarto de miocardio (MI), la fase después del infarto (post-MI) y la insuficiencia cardíaca de nueva aparición **[73,102]**. Estudios han demostrado que la deficiencia de vitamina D, tras un infarto de miocardio en ratones knockout para el receptor de vitamina D (VDR), provoca una disminución en la función cardíaca y en la tasa de supervivencia, mientras que la señalización de la vitamina D promueve la protección cardiaca a través de mecanismos antiinflamatorios, antiapoptóticos y antifibróticos **[103]**. Además, la deficiencia de vitamina D está relacionada con un aumento de la inflamación y de citoquinas inflamatorias como TNF-α, IL-6 e IL-1β, que desempeñan un papel en la insuficiencia cardíaca y en las enfermedades cardíacas **[104]**. La suplementación con vitamina D ha demostrado reducir estos niveles de citoquinas durante la insuficiencia cardíaca crónica **[105]**. La citoquina IL-33, pertenece a la familia de citoquinas IL-1, previene la apoptosis de los cardiomiocitos a través del receptor ST2 y mejora la función cardíaca y la supervivencia después de un infarto de miocardio **[106]**. Un aumento en los niveles circulantes de receptores solubles (decoy receptors) de ST2 (sST2) está relacionado con la insuficiencia cardíaca, la fibrosis y la remodelación cardíaca **[107]**. Además, el hipoparatiroidismo y los bajos niveles de vitamina D están asociados con la remodelación de la cardiomiopatía y el deterioro de la insuficiencia cardíaca **[108]**. Además, el calcitriol, que es la forma activa de la vitamina D, influye en la regulación de la función cardíaca y podría tener un

efecto modulador sobre el ST2 **[109]**. Por lo tanto, las interacciones entre el sST2 y el eje de vitamina D/PTH que regulan la fibrosis y la inflamación en el corazón pueden influir en la progresión de la insuficiencia cardíaca. Varios estudios han sugerido una asociación entre los niveles bajos de vitamina D, sST2 y la insuficiencia cardíaca, así como con el eje de vitamina D/PTH. Se ha planteado que los niveles de sST2 y una baja relación plasmática de $1,25(OH)_2D_3$/PTH son indicadores del deterioro de la insuficiencia cardíaca, hospitalización, disminución de la supervivencia y mortalidad por enfermedades cardíacas **[110,111]**. Sin embargo, no se ha encontrado una asociación clara entre los niveles plasmáticos de calcitriol, calcidiol, PTH y el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca **[102]**.

La deficiencia de vitamina D (VDD) está asociada con la insuficiencia cardíaca, y la suplementación con vitamina D podría resultar beneficiosa **[112]**. Sin embargo, varios estudios han indicado que no hay mejoras significativas o efectos útiles de la vitamina D en pacientes con insuficiencia cardíaca a pesar de la suplementación. Estas inconsistencias podrían estar relacionadas con diferencias genéticas hereditarias en el gen del receptor de vitamina D (por ejemplo, Fok1) **[113-115]**. Los efectos de la vitamina D en la mejora de la estructura y función del ventrículo izquierdo durante la insuficiencia cardíaca, observados en el estudio VINDICATE **[116]**, junto con la reducción de la actividad de la renina tras la suplementación a corto plazo en pacientes con insuficiencia cardíaca persistente, sugieren que la vitamina D podría tener un papel beneficioso **[117]**.

**Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF)**

Este es un tipo de insuficiencia cardíaca en la que el corazón bombea de manera normal, pero los músculos cardíacos presentan rigidez, lo que dificulta el llenado adecuado del corazón con sangre. La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF) presenta un incremento, especialmente entre los adultos mayores, y se asocia con un mayor riesgo de hospitalización, discapacidad y mortalidad. Aunque las causas de la HFpEF no están completamente claras, existe evidencia creciente que sugiere que la deficiencia de vitamina D (VDD) podría influir en su progresión.

La vitamina D (VD) es liposoluble, lo que es fundamental para la salud ósea y el metabolismo del calcio. Sin embargo, también tiene numerosas funciones no esqueléticas, incluyendo la regulación de la función inmunológica, la salud cardiovascular y la inflamación. La vitamina D se obtiene principalmente a través de la exposición al sol y de fuentes dietéticas, como alimentos fortificados, yemas de huevo y pescados grasos. Sin embargo, muchas personas presentan niveles bajos de vitamina D, especialmente los adultos mayores, aquellos con exposición limitada al sol y quienes tienen trastornos médicos específicos. Numerosos estudios han investigado la relación entre la vitamina D y la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF). Nolte et al., informaron en su estudio que las concentraciones más bajas de 25(OH)D están asociadas con una disminución de la capacidad funcional en pacientes con HFpEF y son un indicador de una mayor frecuencia de hospitalizaciones por enfermedades cardiovasculares, ajustando por edad, NT-proBNP, características basales seleccionadas y comorbilidades **[118]**.

Ozdemir et al., destacaron que la vitamina D (VD) y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) mostraron una asociación positiva en pacientes con

insuficiencia cardíaca, evidenciando tanto efectos protectores de la vitamina D como casos de hipovitaminosis. La ingesta de vitamina D puede disminuir el riesgo de mortalidad en individuos con enfermedades cardiovasculares (CVD). Los niveles bajos de vitamina D en pacientes con insuficiencia cardíaca están relacionados con una función física deficiente **[119]**. Pandit et al., encontraron una relación no significativa entre los niveles de vitamina D y la función diastólica del ventrículo izquierdo, incluyendo el índice de volumen de la aurícula izquierda **[120]**. Un estudio longitudinal comunitario realizado en adultos mayores reveló que los niveles bajos de vitamina D estaban asociados con un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF) durante un seguimiento de 10 años **[121]**. Otro estudio realizado en China, que incluyó a pacientes ancianos, mostró que las concentraciones más bajas de vitamina D se correlacionaron con un mayor riesgo de HFpEF **[122]**. Los hallazgos de este estudio sugieren que la deficiencia de vitamina D (VDD) puede ser un importante determinante de riesgo para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF). Los mecanismos exactos a través de los cuales la deficiencia de vitamina D podría influir en el desarrollo de la HFpEF aún no han sido comprendidos por completo **[123]**. Además, la vitamina D puede mejorar la función endotelial, lo que es fundamental para mantener un flujo sanguíneo adecuado y prevenir el daño a los vasos sanguíneos.

Aunque existen datos crecientes que asocian la insuficiencia cardíaca con la fracción de eyección preservada (HFpEF) y la deficiencia de vitamina D (VDD), la investigación sobre la eficacia de la suplementación con vitamina D para prevenir o tratar la HFpEF sigue siendo limitada. Un estudio encontró que una dosis alta de suplementación con vitamina D mejoró los marcadores de la función cardíaca en pacientes con HFpEF **[124]**. Sin embargo, este estudio se realizó a pequeña escala, incluyendo solo a pacientes con deficiencia de vitamina D moderada a severa, lo que indica la necesidad de mayor investigación para determinar la dosis óptima, la duración y el momento adecuado para la suplementación con vitamina D en individuos con HFpEF. Dalbeni et al., en el año 2013 informaron que seis meses de suplementación con vitamina D mejoraron significativamente la fracción de eyección en pacientes mayores con deficiencia de vitamina D e insuficiencia cardíaca **[125]**. Además, es importante considerar los posibles riesgos y beneficios de los suplementos de vitamina D en la salud general y la historia médica de cada individuo. Las dosis elevadas de vitamina D pueden ser tóxicas, provocando síntomas como daño renal, náuseas y vómitos. De igual manera, los suplementos de vitamina D pueden interactuar con otros medicamentos, como los antihipertensivos y los esteroides. Por lo tanto, es esencial consultar a un médico antes de iniciar la suplementación con vitamina D.

Existen datos crecientes que sugieren que los niveles bajos de vitamina D (VD) pueden aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF) y que la suplementación con vitamina D podría ofrecer beneficios a los pacientes con esta condición. Sin embargo, es necesario realizar más investigaciones para entender completamente el papel de la vitamina D en la progresión y el manejo de la HFpEF, así como para determinar la dosis óptima. Además, la suplementación con vitamina D no debe considerarse un sustituto de otros tratamientos establecidos para la HFpEF, y de igual manera los pacientes deben consultar a los profesionales de atención médica para desarrollar un plan de tratamiento integral.

**Fibrilación auricular (AF)**

La fibrilación auricular (AF) es la arritmia más frecuente, afectando aproximadamente al 2% de la población general, y se considera la principal causa de accidente cerebrovascular, mortalidad y carga en los recursos del sistema de salud **[32,126]**. A pesar de la identificación de varios factores de riesgo para la fibrilación auricular, como la edad avanzada, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad arterial coronaria, la hipertensión, la cirugía, el hipertiroidismo y las enfermedades valvulares, un factor de riesgo importante aún no ha sido explicado **[127]**. Algunas investigaciones indican que las concentraciones bajas de vitamina D están correlacionadas con la fibrilación auricular y podrían estar relacionadas con su patogénesis, sugiriendo que la vitamina D podría ser un objetivo terapéutico en la práctica clínica **[32]**.

Los posibles mecanismos por los cuales la vitamina D (VD) podría incrementar el riesgo de fibrilación auricular (AF) incluyen efectos directos sobre el miocardio auricular o la modulación indirecta de factores de riesgo cardiovascular. Los niveles insuficientes de vitamina D se asocian con una respuesta inflamatoria, un factor clave en la patogénesis de la fibrilación auricular **[128]**. Estudios han demostrado que los pacientes con niveles elevados de proteína C-reactiva presentan un riesgo duplicado de desarrollar fibrilación auricular **[129]**. Además, la deficiencia de vitamina D podría aumentar el riesgo de fibrilación auricular a través de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que favorece la remodelación eléctrica y estructural auricular, además de regular la inflamación **[130]**. Consecuentemente, niveles bajos de vitamina D se asocian con un incremento en la fibrosis auricular izquierda **[131]**. Finalmente, la deficiencia de vitamina D podría contribuir al desarrollo de la fibrilación auricular al aumentar los factores de riesgo relacionados con su progresión como la insuficiencia cardíaca, la diabetes mellitus, la enfermedad arterial coronaria y la hipertensión. A pesar de estos hallazgos, la evidencia científica sobre la relación entre la fibrilación auricular y la vitamina D sigue generando controversia **[32]**.

La investigación observacional ha demostrado que las personas con deficiencia de vitamina D (VDD) presentan aproximadamente el doble de riesgo de fibrilación auricular (AF) en comparación con aquellas que tienen niveles normales de vitamina D **[133,134]**. Sin embargo, los estudios prospectivos no han logrado establecer una relación clara **[135,136]**. Varios estudios han investigado la relación entre la fibrilación auricular y la vitamina D en pacientes con enfermedades cardiovasculares (CVD) y en la población general. En particular, los estudios que se centraron en la prevalencia de fibrilación auricular postoperatoria, especialmente después de un injerto de bypass de arteria coronaria (CABG), de manera constante encontraron que los niveles bajos de vitamina D se asocian con un mayor riesgo de fibrilación auricular **[137-139]**. Un metaanálisis que investigó las relaciones dosis-respuesta determinó que la deficiencia de vitamina D está parcialmente relacionada con un aumento en el riesgo de fibrilación auricular en la población general y significativamente asociada con la fibrilación auricular postoperatoria en pacientes que se sometieron a cirugía de CABG. En particular, un estudio destacó que el riesgo de fibrilación auricular aumentó en un 12%, siendo el 56% de este riesgo atribuible a una reducción de 10 unidades en los niveles de vitamina D entre la población general y los pacientes de CABG, respectivamente, confirmando así

una relación lineal [139]. Finalmente, Cerit et al., observaron que la suplementación con vitamina D (VD) disminuyó la fibrilación auricular (FA) postoperatoria en pacientes que se sometieron a cirugía de bypass de arteria coronaria (CABG) y que tenían niveles muy bajos de vitamina D (por debajo de 20 ng/mL) [140]. Además, la deficiencia de vitamina D (VDD) parece estar relacionada con un mayor riesgo de fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia cardíaca persistente [141], así como en personas más jóvenes, aunque no se evidenció en los ancianos [136]. Es necesario investigar en qué poblaciones y situaciones clínicas la relación entre niveles reducidos de vitamina D y un mayor riesgo de fibrilación auricular es más evidente, para determinar si los suplementos de vitamina D podrían eventualmente ser útiles como medida preventiva para la fibrilación auricular.

**Lípidos**

Tanto los estudios observacionales como los de intervención han evidenciado que las concentraciones inadecuadas de vitamina D (VD) se correlacionan con niveles séricos adversos de lípidos, mientras que las concentraciones adecuadas de vitamina D están asociadas con perfiles lipídicos favorables. Estos hallazgos han sido respaldados por múltiples investigaciones [142,143]. Un estudio realizado en 2016 en un grupo de pacientes polacos encontró una correlación negativa entre los niveles de vitamina D y el colesterol LDL (LDL-C), los triglicéridos (TGs) y el colesterol total (TC). Otro estudio que analizó las concentraciones de 25(OH)D y las fracciones lipídicas por encima de 20,000 mostró una asociación significativa entre la deficiencia de vitamina D (VDD) y un perfil lipídico aterogénico en los pacientes [144].

Además, se han realizado varios metaanálisis que evaluaron la relación entre los perfiles lipídicos, los niveles de vitamina D (VD) y la suplementación de vitamina D [145-147]. Un metaanálisis realizado en el año 2015 que incluyó ocho ensayos controlados aleatorios (ECA) para investigar el efecto de la suplementación de vitamina D en el perfil lipídico mostró una disminución en los niveles de triglicéridos (TG) y un aumento en los niveles de colesterol HDL (HDL-C) y colesterol LDL (LDL-C) [145]. Es fundamental tener precaución al interpretar estos resultados debido al número limitado de estudios y a la alta heterogeneidad en las intervenciones y resultados (por ejemplo, la dosis de suplementación de vitamina D). Un metaanálisis a gran escala que evaluó el impacto de la suplementación de vitamina D en LDL-C, HDL-C, colesterol total (TC) y triglicéridos (TG) en 39 ensayos controlados aleatorios (ECA) encontró una asociación negativa y significativa entre la suplementación de vitamina D y LDL-C, colesterol total (TC) y triglicéridos (TG). Por el contrario, la suplementación de vitamina D incrementó los niveles de HDL-C [146]. De igual manera, un metaanálisis que incluyó siete ECA reportó que la suplementación de vitamina D junto con el calcio (menos de ocho semanas de suplementación) en pacientes obesos y con sobrepeso provocó una disminución significativa en LDL-C, triglicéridos (TG) y colesterol total (TC), así como un aumento en HDL-C [147]. Se ha evidenciado que los niveles bajos de vitamina D (VD) están presentes en el síndrome de ovario poliquístico, particularmente en pacientes con obesidad y una relación cintura-cadera superior a 0.85 [148]. Además, la deficiencia de vitamina D (VDD) puede aumentar la susceptibilidad a trastornos endocrinos y metabólicos [149]. Un metaanálisis de 11 ensayos controlados aleatorios (ECA) que incluyó a 483 pacientes con síndrome de ovario poliquístico para evaluar el impacto de

la suplementación de vitamina D frente a un placebo mostró que los pacientes que recibieron suplementación de vitamina D presentaron una disminución en el colesterol total (TC) y en la resistencia a la insulina en comparación con aquellos tratados con placebo. Sin embargo, la suplementación de vitamina D no incrementó los niveles de triglicéridos (TG) ni de colesterol HDL (HDL-C) en estas pacientes **[150]**. En niños, la suplementación de vitamina D para mantener los niveles de 25(OH)D dentro de un rango óptimo se asocia con un riesgo insignificante de desarrollar diabetes tipo 1 (DMT1) y contribuye al control de la enfermedad **[151]**.

**Suplementación de vitamina D y salud cardiovascular**

Se llevó a cabo un estudio reciente para evaluar los resultados cardiovasculares en pacientes que usaban suplementos de vitamina $D_3$ u omega-3 en la población general. En el estudio, participaron 25,871 pacientes de Estados Unidos, incluyendo hombres mayores de 50 años y mujeres mayores de 55 años. Los participantes recibieron un placebo o una dosis diaria de 2,000 UI de vitamina D. Los principales resultados incluyeron la reducción de accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio y mortalidad por causas cardiovasculares, con un seguimiento promedio de 5.3 años. Los hallazgos del estudio indicaron que no hubo beneficios significativos en los resultados cardiovasculares. No se observó una disminución significativa en los eventos cardiovasculares entre los pacientes que recibieron vitamina D en comparación con aquellos que recibieron un placebo **[152]**. Estos resultados fueron similares con el Estudio de la Iniciativa de Salud de las Mujeres sobre Calcio y Vitamina D, que concluyó que no había beneficios cardiovasculares asociados con la ingesta diaria de suplementos de vitamina D **[153]**.

El estudio DIMENSION evaluó el posible efecto de suplementos de colecalciferol durante 16 semanas sobre la actividad endotelial en pacientes diabéticos. Se analizaron específicamente las mejoras en los marcadores biológicos vasculares y el índice de hiperemia reactiva. Los niveles de vitamina D aumentaron significativamente en el grupo de tratamiento. Sin embargo, un análisis de regresión multivariada no mostró impacto en la función endotelial **[154]**. Otro estudio que investigó la acción protectora de la vitamina D sobre indicadores de lesiones cardíacas demostró que el colecalciferol, administrado antes de un procedimiento coronario percutáneo, no presentó alteraciones en los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) en comparación con el grupo de control **[155]**. Además, se realizó un estudio en un centro de atención primaria con participantes sanos para evaluar los efectos de un suplemento diario de colecalciferol durante un año sobre el riesgo de enfermedad y los marcadores bioquímicos. Los resultados de este estudio no fueron alentadores. La administración de vitamina D mejoró los niveles séricos de 25(OH)D; sin embargo, no se observaron mejoras significativas en los factores de riesgo cardiovascular, la rigidez arterial, los lípidos en sangre y la presión arterial (BP) **[156]**. Se llevó a cabo el ensayo D-Health con 21,000 participantes para evaluar la efectividad de la suplementación de vitamina D en la prevención del cáncer y la mortalidad. Este estudio se diseñó específicamente para analizar el impacto de placebos o dosis orales mensuales de colecalciferol durante cinco años, seguidos de otros cinco años de vigilancia pasiva mediante registros de salud y bases de datos de mortalidad. Sin embargo, los resultados no lograron aclarar si los suplementos de vitamina D ofrecían alguna acción protectora contra el cáncer y la

mortalidad. Se concluyó que los datos obtenidos de estudios observacionales no respaldaron el uso de vitamina D en individuos sanos como un agente preventivo **[157]**. Además, el suplemento de colecalciferol no redujo el riesgo de enfermedad cardiovascular **[158]**.

Se realizó un estudio para investigar si el uso diario de un suplemento de colecalciferol durante 12 semanas podría ser beneficioso en personas sanas para reducir la frecuencia cardíaca, la presión arterial y otros indicadores de riesgo cardiovascular **[159]**. Aunque esta intervención aumentó los niveles séricos de 25(OH)D, no mejoró los marcadores de riesgo cardiovascular **[160]**. Otro estudio analizó la relación entre la enfermedad cardiovascular y las concentraciones séricas de 25(OH)D, sin encontrar una asociación significativa; sin embargo, se observó que niveles bajos de vitamina D estaban asociados con un aumento del 44% en el riesgo de enfermedad cardiovascular y una mayor tasa de mortalidad relacionada a la enfermedad. Además, se realizó un metaanálisis que incluyó 21 ensayos clínicos aleatorizados (RCT) para evaluar los beneficios cardiovasculares de la suplementación con vitamina D durante un año, sin considerar el uso simultaneo de suplementos de calcio. Los resultados indicaron que el objetivo principal era una combinación de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE), mientras que el objetivo secundario incluía cambios finales en eventos como accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, muerte cardiovascular y mortalidad por todas las causas **[161]**. Los hallazgos de este metaanálisis mostraron que la suplementación con vitamina D no produjo cambios significativos en MACE, ni en los eventos cardiovasculares individuales (accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, muerte cardiovascular) ni en la mortalidad por todas las causas. Estos resultados son similares con la evidencia existente de que la suplementación con vitamina D no ofrece beneficios significativos en la salud cardiovascular. Los casos de toxicidad por vitamina D son muy raros, y la toxicidad generalmente se debe a dosis elevadas. La toxicidad de la vitamina D puede causar hipercalcemia, lo que podría resultar en arritmias cardíacas persistentes debido a un intervalo QT reducido.

**Toxicidad por vitamina D**

**Signos y síntomas**

La toxicidad por vitamina D se atribuye a la hipercalciuria o hipercalcemia, junto con signos clínicos típicos como dolor abdominal, letargo, estreñimiento, anorexia, nocturia y poliuria, que son consecuencia directa de estas alteraciones. En varios casos, la sintomatología asociada a la hipercalciuria o hipercalcemia puede ser leve. Sin embargo, como se ha documentado en informes de casos y series de casos, la persistencia a largo plazo de anomalías bioquímicas leves o el desarrollo de desequilibrios electrolíticos agudos pueden dar lugar a complicaciones más graves, como disfunción renal, deshidratación y nefrocalcinosis **[162]**.

**Niveles de umbral de toxicidad**

Actualmente, no existe un nivel de 25(OH)D universalmente aceptado que funcione como umbral para el desarrollo de riesgo. Sin embargo, este umbral generalmente se sitúa entre 250 y 750 nmol/L. A pesar de que no existe evidencia que indique que los niños presenten anomalías bioquímicas o signos con valores de 25(OH)D ligeramente superiores a 250 nmol/L, los estudios clínicos pediátricos actuales que involucran altas

dosis de vitamina D se han centrado en este umbral **[163]**. Utilizar este umbral para los estudios de dosificación es adecuado, ya que niveles superiores se consideran suprafisiológicos, lo que significa que no se pueden alcanzar con dietas saludables o exposición solar excesiva. Además, no existe evidencia que respalde beneficios asociados con dosis de 25(OH)D superiores a 200 nmol/L **[164]**.

**Factores de riesgo para la toxicidad relacionada con la vitamina D**

A pesar de la preocupación tanto pública como clínica sobre la toxicidad de la vitamina D, es un fenómeno poco común que generalmente ocurre debido a vulnerabilidades hereditarias o la ingesta incorrecta de dosis elevadas de vitamina D **[162]**. Las preocupaciones sobre la seguridad de consumir más de 4,000 UI de vitamina D al día se remontan a la década de 1950 **[162]**. Durante ese tiempo, hubo un aumento en los casos de hipercalcemia infantil idiopática, que coincidió con la adopción generalizada de una ingesta diaria de aproximadamente 4,000 UI/día. Esta pequeña epidemia condujo a una reducción en la ingesta diaria recomendada para prevenir el raquitismo, así como las convulsiones hipocalcémicas, a 400 UI diarias. Se discutió que muchos, posiblemente todos, los casos de hipercalcemia infantil idiopática fueron causados por trastornos hereditarios raros (<1:10,000) que aumentan la susceptibilidad a la toxicidad de la vitamina D **[165]**. Entre estos, los pacientes con síndrome de Williams pueden presentar defectos cardíacos como parte de su conjunto de manifestaciones, y sería aconsejable evitar la ingesta excesiva de vitamina D en este subgrupo particular **[166]**.

Una cantidad significativa de evidencia de bajo nivel sugiere que el consumo de dosis elevadas de vitamina D, acumulando una ingesta a corto plazo de 600,000 UI o más, podría ser excesivo y provocar hipercalciuria, hipercalcemia y eventualmente nefrocalcinosis. Esta evidencia circunstancial está respaldada por un ensayo clínico prospectivo en pacientes pediátricos, que mostró tasas significativas de hipercalcemia en niños sanos que recibieron de forma intermitente dosis altas de 600,000 UI, principalmente de manera repetida **[162]**. En la mayoría de los casos, al realizar el diagnóstico y detener la fuente de vitamina D innecesaria, se observa una disminución gradual de los niveles de presión arterial por debajo de niveles nocivos, lo que generalmente lleva a la resolución de los síntomas y las anomalías bioquímicas. Sin embargo, en ciertos casos, la nefrocalcinosis persiste incluso después de la interrupción de la vitamina D. Una revisión de la literatura sobre nefrocalcinosis indica que la mayoría de los casos relacionados con la vitamina D se han observado en niños con un trastorno hereditario poco común conocido como raquitismo resistente a la vitamina D, el cual puede estar asociado con la ingesta simultánea de fosfatos **[167,168]**. Nuevamente, una evaluación de informes de casos y series indica que, entre niños sanos, la aparición de nefrocalcinosis solo se observa con una ingesta acumulativa de vitamina D, ya sea de manera intencionada o no, que supere las 600,000 UI **[167, 169, 170]**. Un análisis de estudios de intervención en pacientes pediátricos, centrado en la suplementación de vitamina D, encontró que dos estudios examinaron dosis altas diarias que se acercan, pero no superan, el límite superior recomendado por el Instituto de Medicina, mientras que cuatro estudios emplearon megadosis que variaron entre 100,000 y 150,000 UI. Ninguno de estos estudios reportó un aumento en la excreción urinaria de calcio o hipercalciuria **[171,172]**. Basado en estos hallazgos, se recomienda evitar la administración de dosis totales de vitamina D en o cerca de 600,000 UI **[162]**.

**Vitamina D y COVID-19**

La administración de vitamina D puede disminuir la prevalencia de infecciones virales del tracto respiratorio, especialmente en aquellos con deficiencia de este nutriente **[12,173]**. La vitamina D es un componente indispensable del sistema inmunológico, actuando como una hormona inmunomoduladora con propiedades antiinflamatorias y antimicrobianas. Esta característica podría explicar los efectos protectores y beneficiosos de la vitamina D en la prevención de la infectividad del coronavirus SARS-CoV-2, al reducir la replicación viral, facilitar la rápida eliminación del virus y limitar su propagación. De igual manera, la deficiencia de vitamina D impacta negativamente en el sistema circulatorio y está asociada con enfermedades cardiovasculares (CVD) **[174]**. Se ha observado que la gravedad del COVID-19 es mayor en individuos con antecedentes de CVD. Aproximadamente el 25% de los pacientes con COVID-19 han presentado daño miocárdico, y varios desarrollan síntomas cardíacos significativos, como insuficiencia cardíaca biventricular, arritmias y, en casos poco comunes, shock cardiogénico y mortalidad **[175,176]**.

La vitamina D presenta múltiples efectos beneficiosos. Regula el sistema inmunológico adaptativo, posee propiedades antiinflamatorias y promueve la expresión de moléculas que participan en el sistema de defensa antioxidante, reduciendo la oxidación celular y el estrés oxidativo, además de mostrar efectos vaso protectores **[177]**. La vitamina D también desempeña un papel crucial en la mejora de la función inmunológica, facilitando la eliminación viral y disminuyendo las respuestas inflamatorias al reducir la producción de citoquinas inflamatorias como las interleucinas-6, -8, -12 y -17. Los niveles de vitamina D se asocian con una disminución de la interleucina-6, que está implicada en la tormenta de citoquinas observada en pacientes críticamente enfermos y se relaciona con un pronóstico desfavorable en COVID-19. Un estudio a pequeña escala realizado por Kox et al., comparó los niveles de citoquinas entre pacientes críticamente enfermos con COVID-19 y aquellos con otras enfermedades críticas. Los resultados mostraron que los niveles plasmáticos de TNF, interleucina-6 e interleucina-8 eran significativamente más bajos en los pacientes con COVID-19 en comparación con los pacientes con shock séptico y síndrome de dificultad respiratoria aguda, lo que sugiere una menor gravedad de la enfermedad a pesar de la lesión pulmonar aguda. Por lo tanto, los hallazgos del estudio sugieren que la gravedad del COVID-19 podría no ser causada por una tormenta de citoquinas **[178]**. Además, la vitamina D incrementa los niveles de la enzima convertidora de angiotensina-2 en los pulmones, que es un receptor importante para el síndrome respiratorio agudo severo **[179,180]**.

Un estudio analizó la relación entre las concentraciones de vitamina D (VD) y la prevalencia de COVID-19 **[180]**. Se encontró que los individuos con niveles deficientes de vitamina D al momento de realizarse una prueba de COVID-19 presentaron un riesgo significativamente mayor de resultar positivos, en comparación con aquellos cuyos niveles se encontraban dentro del rango normal. Además, aquellos que recibieron suplementación de vitamina D antes de la epidemia no mostraron un aumento en el riesgo de contraer COVID-19 en comparación con quienes presentaban concentraciones normales de vitamina D y no recibieron suplementación. Esto sugiere que la suplementación con vitamina D podría ofrecer un efecto protector contra la infección

por COVID-19. En conjunto, estos resultados indican que la administración de un tratamiento de altas dosis de vitamina D para restablecer rápidamente las concentraciones circulantes podría reducir el riesgo de severidad y mortalidad por COVID-19 **[181]**. Las personas con condiciones persistentes como ancianos, fumadores, obesos, aquellos con diabetes tipo 2 y afroamericanos, tienden a tener niveles más bajos de vitamina D, lo que podría aumentar la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 **[182]**. La deficiencia de vitamina D (VDD) podría ser un determinante crítico del riesgo en relación a la severidad de la infección por COVID-19. Por lo tanto, los individuos con riesgo de deficiencia de vitamina D podrían beneficiarse de la suplementación con vitamina D, siendo esta una estrategia accesible, asequible y segura. Sin embargo, actualmente no existe suficiente evidencia científica que respalde el uso rutinario de vitamina D en el manejo clínico de pacientes con COVID-19 **[183]**.

Se ha planteado un debate sobre la efectividad de la administración de suplementación con dosis altas de vitamina D (VD) para reducir el riesgo de infectividad y severidad del COVID-19. Por lo tanto, es esencial llevar a cabo más estudios clínicos que proporcionen evidencia más sólida y confiable sobre el impacto de la vitamina D en la disminución de la tasa de hospitalización y mortalidad. Además, es crucial determinar si la suplementación con vitamina D disminuye la probabilidad de infección por el virus SARS-CoV-2 **[12]**.

**Suplementación de vitamina D en cirugía no cardíaca**

Se ha identificado un aumento en el número de pacientes con diversas condiciones clínicas que presentan deficiencia de vitamina D (VDD), lo que ha llevado a que múltiples especialidades médicas se enfrenten a estos casos **[184]**. Los cirujanos que realizan intervenciones no cardíacas y anestesiólogos en unidades de cuidados intensivos y clínicas de dolor crónico también han detectado deficiencia de vitamina D en sus pacientes. Esta deficiencia podría influir en los resultados clínicos. Recientemente, ha habido un intenso debate sobre este asunto, y se ha observado que los niveles bajos de vitamina D están correlacionados positivamente con una mayor duración de la estancia hospitalaria y con la readmisión a la UCI en un plazo de 90 días, además de contribuir de manera significativa a la mortalidad **[185]**.

Los resultados de un metaanálisis indicaron que la deficiencia severa de vitamina D (VDD) podría estar relacionada de manera independiente con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes ancianos con sepsis **[186]**. Un estudio reveló que, entre los pacientes con sepsis ingresados en un centro de salud, los niveles bajos de vitamina D estaban asociados con un aumento en la mortalidad **[187]**. Mientras que, otro estudio encontró que, en pacientes que se sometieron a cirugía no cardíaca, una concentración adecuada de vitamina D disminuía el riesgo de muerte **[188]**. Estos hallazgos podrían darse por la función inmunomoduladora de la vitamina D y su relación con enfermedades crónicas **[189]**.

**Consideraciones de la anestesia**

La vitamina D (VD) es una vitamina liposoluble fundamental que influye en el mantenimiento de la salud ósea y la homeostasis del calcio. En años recientes, la deficiencia de vitamina D (VDD) se ha vinculado a diversos resultados adversos en la salud, como diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares (CVD) y carcinoma. En

lo que se refiere a la cirugía cardíaca, la deficiencia de vitamina D puede tener varias repercusiones para el anestesiólogo, incluyendo la alteración de la función inmunológica, un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias, deterioro de la salud ósea y un incremento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares **[80]**.

**Función inmunitaria alterada**

La vitamina D (VD) desempeña un papel fundamental en la regulación del sistema inmunológico. La deficiencia de vitamina D (VDD) se ha relacionado con un mayor riesgo de infecciones y una cicatrización inadecuada de heridas, lo que puede ser especialmente problemático en la cirugía cardíaca. Los pacientes sometidos a este tipo de intervención ya presentan un riesgo incrementado de infección debido a la naturaleza invasiva del procedimiento y a la necesidad de hospitalización prolongada. La deficiencia de vitamina D puede agravar este riesgo al comprometer la función de las células inmunitarias y disminuir la producción de péptidos antimicrobianos **[190]**.

Los anestesiólogos pueden necesitar tomar precauciones adicionales para prevenir infecciones en pacientes con deficiencia de vitamina D (VDD). Esto podría incluir la implementación de protocolos estrictos de control de infecciones, como la higiene de manos y la limpieza del entorno, así como asegurar que los pacientes reciban antibióticos profilácticos adecuados. Además, es posible que los anestesiólogos tengan que monitorear más de cerca la cicatrización de heridas en pacientes con deficiencia de vitamina D, ya que una cicatrización deficiente puede dar lugar a infecciones en el sitio quirúrgico y a una recuperación más lenta **[191]**.

**Incremento del riesgo de complicaciones postoperatorias**

La deficiencia de vitamina D (VDD) se ha asociado con un aumento del riesgo de complicaciones postoperatorias, como arritmias, infecciones y lesión renal aguda (AKI). Estas complicaciones pueden resultar especialmente problemáticas en la cirugía cardíaca, ya que pueden conducir a una hospitalización prolongada, mayores costos en la atención médica y una disminución en la calidad de vida del paciente **[192]**.

Las arritmias son una complicación frecuente de la cirugía cardíaca, afectando hasta al 30% de los pacientes durante o después del procedimiento. La deficiencia de vitamina D (VDD) se ha vinculado con un mayor riesgo de desarrollar arritmias, incluyendo fibrilación auricular (AF) y taquicardia ventricular. Los anestesiólogos deben monitorear de cerca a los pacientes con deficiencia de vitamina D para detectar signos de arritmias y realizar cambios a los planes de tratamiento según sea necesario. Esto puede implicar la administración de medicamentos anti arrítmicos, como betabloqueantes o amiodarona, y asegurar que se corrijan los desequilibrios electrolíticos, como la hipopotasemia y la hipomagnesemia **[56]**.

Las infecciones son una complicación frecuente de la cirugía cardíaca, afectando hasta al 10% de los pacientes que presentan algún tipo de infección después del procedimiento. La deficiencia de vitamina D (VDD) se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones, como las infecciones del sitio quirúrgico y la neumonía. Los anestesiólogos deben ser especialmente cuidadosos al monitorear a los pacientes con deficiencia de vitamina D en busca de signos de infección y realizar cambios a sus planes de tratamiento según sea

necesario. Esto puede incluir la administración de antibióticos apropiados, asegurar una hidratación adecuada y optimizar una adecuada nutrición **[193]**.

La lesión renal aguda (AKI) es una complicación grave del tratamiento quirúrgico cardíaco, afectando hasta al 30% de los pacientes que pueden presentar algún tipo de AKI después de la cirugía. La deficiencia de vitamina D (VDD) se ha asociado con un mayor riesgo de lesión renal aguda, posiblemente debido al papel que desempeña la vitamina D en la regulación de la función renal y la presión arterial. Los anestesiólogos deben monitorear de manera más rigurosa a los pacientes con deficiencia de vitamina D en busca de signos de lesión renal aguda y realizar cambios a sus planes de tratamiento según sea necesario. Esto puede incluir la optimización de la hemodinámica, asegurar una hidratación adecuada y evitar el uso de medicamentos que puedan causar daño a los riñones **[194]**.

**Salud ósea deteriorada**

La vitamina D (VD) es esencial para la salud ósea, y la deficiencia de vitamina D (VDD) puede causar diversos problemas óseos, como osteoporosis y fracturas. En la cirugía cardíaca, los pacientes pueden estar inmovilizados durante períodos prolongados, lo que puede agravar cualquier condición ósea preexistente. Los anestesiólogos deben implementar estrategias para prevenir o manejar estas complicaciones, como asegurar un control adecuado del dolor, promover la movilización temprana y proporcionar suplementos de calcio y vitamina D según sea necesario **[195]**.

La deficiencia de vitamina D (VDD) puede causar una reducción en la absorción de calcio y un aumento en los niveles de hormona paratiroidea (PTH), lo que resulta en resorción ósea y disminución de la densidad ósea. Esto puede aumentar el riesgo de fracturas, lo cual es especialmente problemático en pacientes inmovilizados después de una cirugía cardíaca. Los anestesiólogos deben prestar especial atención a la salud ósea de los pacientes con condiciones óseas preexistentes o aquellos en riesgo de complicaciones relacionadas con los huesos **[80]**.

Además de la suplementación con vitamina D (VD) y calcio, los anestesiólogos pueden considerar otras estrategias para promover la salud ósea, como garantizar una adecuada nutrición, fomentar actividades de carga de peso y monitorear la densidad ósea mediante técnicas como la absorciometría dual de rayos X. Al implementar un enfoque proactivo en la gestión de la salud ósea de pacientes con deficiencia de vitamina D, los anestesiólogos pueden ayudar a minimizar el riesgo de complicaciones y mejorar los resultados después de la cirugía cardíaca **[196]**.

**Incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular (CVD)**

La deficiencia de vitamina D (VDD) se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (CVD), que incluyen hipertensión, insuficiencia cardíaca (HF) e infarto de miocardio. Los pacientes que se someten a cirugía cardíaca ya presentan un riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares, y la deficiencia de vitamina D puede incrementar este riesgo. Los anestesiólogos deben tomar precauciones adicionales al manejar a pacientes con deficiencia de vitamina D para minimizar su riesgo de complicaciones cardiovasculares durante y después de la cirugía. Esto puede incluir

optimizar el control de la presión arterial, asegurar una adecuada gestión de fluidos y monitorear signos de isquemia miocárdica **[197]**.

Además de estas consecuencias, la deficiencia de vitamina D (VDD) puede tener efectos colaterales para el manejo perioperatorio de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Por ejemplo, la deficiencia de vitamina D se ha asociado con un mayor riesgo de deterioro cognitivo y delirium, lo que podría afectar la recuperación y los resultados postoperatorios. Los anestesiólogos deben tener en cuenta el posible impacto de la deficiencia de vitamina D en estos resultados y tomar medidas para disminuir cualquier efecto negativo.

En general, la deficiencia de vitamina D (VDD) puede tener consecuencias significativas para los anestesiólogos en la cirugía cardíaca. Los anestesiólogos deben estar al tanto de los riesgos potenciales y tomar medidas para prevenir o manejar cualquier complicación que pueda surgir. Esto incluye evaluar a los pacientes para detectar deficiencia de vitamina D antes de la cirugía, asegurar una nutrición y suplementación adecuada, y monitorear de cerca a los pacientes en busca de signos de infección, arritmias, lesión renal aguda (AKI), problemas óseos y enfermedades cardiovasculares (CVD). Al tratar proactivamente la deficiencia de vitamina D, los anestesiólogos pueden mejorar los resultados y optimizar el cuidado perioperatorio de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

## CONCLUSIONES

En general, la asociación entre la vitamina D (VD) y el riesgo cardiovascular es compleja y todavía no se comprende por completo. Aunque los estudios observacionales han indicado que las bajas concentraciones de vitamina D pueden estar relacionadas con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (CVD), la evidencia de ensayos clínicos aleatorizados (RCT) sobre la suplementación de vitamina D para la prevención o el manejo de enfermedades cardiovasculares (CVD) es contradictoria.

Los posibles mecanismos a través de los cuales la vitamina D (VD) puede influir en el riesgo cardiovascular incluyen sus efectos sobre la inflamación, el estrés oxidativo, la presión arterial, el metabolismo de la glucosa y el metabolismo de los lípidos. Sin embargo, la dosis y la duración adecuada de la suplementación de vitamina D para la salud cardiovascular aún no están claras, y se requieren más estudios para aclarar su función e identificar las poblaciones que podrían obtener mayores beneficios mediante la suplementación.

Mientras tanto, es fundamental que los individuos mantengan un estilo de vida saludable que incluya actividad física regular, una dieta equilibrada y variada, y la abstención de fumar, ya que estos son factores que pueden reducir el riesgo cardiovascular y se encuentran respaldados por la evidencia científica. Para aquellos sujetos con niveles bajos de vitamina D (VD) u otros factores de riesgo relacionados con enfermedades cardiovasculares (CVD), es importante consultar a su médico sobre los posibles beneficios y riesgos de la suplementación con vitamina D.

## Referencias


1. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, Ahmed S, Hassan M, Bachuwa G. *Clin Hypertens.* 2018;24:9. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
2. Vitamin D and cardiovascular disease: potential role in health disparities. Artaza JN, Contreras S, Garcia LA, et al. *J Health Care Poor Underserved.* 2011;22:23–38. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
3. Vitamin D in health and disease: current perspectives. Zhang R, Naughton DP. *Nutr J.* 2010;9:65. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
4. Steroid hormone vitamin D: implications for cardiovascular disease. Demer LL, Hsu JJ, Tintut Y. *Circ Res.* 2018;122:1576–1585. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
5. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. DeLuca HF. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1689–1696. [PubMed] [Google Scholar]
6. Yeast as a biological platform for vitamin D production: a promising alternative to help reduce vitamin D deficiency in humans. Kessi-Pérez EI, González A, Palacios JL, Martínez C. *Yeast.* 2022;39:482–492. [PubMed] [Google Scholar]
7. 25(OH)D3-enriched or fortified foods are more efficient at tackling inadequate vitamin D status than vitamin D3. Guo J, Lovegrove JA, Givens DI. *Proc Nutr Soc.* 2018;77:282–291. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
8. Vitamin D deficiency and cardiovascular diseases. Jorge AJL, Cordeiro JR, Rosa MLG, Bianchi DBC. *Int J Cardiovasc Sci.* 2018;31:422–432. [Google Scholar]
9. Vitamin D and cardiovascular disease: an update. Zittermann A, Pilz S. *Anticancer Res.* 2019;39:4627–4635. [PubMed] [Google Scholar]
10. Vitamin D and cardiovascular disease. Wang TJ. *Annu Rev Med.* 2016;67:261–272. [PubMed] [Google Scholar]
11. Is hypovitaminosis D a risk factor for heart failure? Hagău AC, Puşcaş A, Togănel R, Muntean I. *Life (Basel)* 2023;13:372. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
12. Vitamin D and cardiovascular health. de la Guía-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H. *Clin Nutr.* 2021;40:2946–2957. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
13. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: what we should know. Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. *J Clin Orthop Trauma.* 2019;10:1082–1093. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
14. Vitamin D supplementation guidelines. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, et al. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:125–135. [PubMed] [Google Scholar]
15. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. Holick MF. *J Clin Invest.* 2006;116:2062–2072. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
16. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. Bikle DD. *Chem Biol.* 2014;21:319–329. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
17. Vitamin D binding protein (Gc-globulin) Cooke NE, Haddad JG. *Endocr Rev.* 1989;10:294–307. [PubMed] [Google Scholar]
18. Metabolism, endogenous and exogenous sources of vitamin D. Valero Zanuy MÁ, Hawkins Carranza F. *Rev Esp Enfermedades Metab Oseas.* 2007;16:63–70. [Google Scholar]
19. Expression of vitamin D3 25-hydroxylase (CYP27) mRNA after induction by vitamin D3 or UVB radiation in keratinocytes of human skin equivalents: a preliminary study. Lehmann B, Tiebel O, Meurer M. *Arch Dermatol Res.* 1999;291:507–510. [PubMed] [Google Scholar]
20. Neonatal human foreskin keratinocytes produce 1,25-dihydroxyvitamin D3. Bikle DD, Nemanic MK, Whitney JO, Elias PW. *Biochemistry.* 1986;25:1545–1548. [PubMed] [Google Scholar]
21. UVB-induced production of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and vitamin D activity in human keratinocytes pretreated with a sterol delta7-reductase inhibitor. Vantieghem K, Kissmeyer AM, De Haes P, Bouillon R, Segaert S. *J Cell Biochem.* 2006;98:81–92. [PubMed] [Google Scholar]

22. The epidermal vitamin D system and innate immunity: some more light shed on this unique photoendocrine system? Segaert S, Simonart T. *Dermatology.* 2008;217:7–11. [PubMed] [Google Scholar]
23. Vitamin D regulated keratinocyte differentiation. Bikle DD. *J Cell Biochem.* 2004;92:436–444. [PubMed] [Google Scholar]
24. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, et al. *BMJ.* 2014;348:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
25. New aspects of vitamin D metabolism and action - addressing the skin as source and target. Bikle D, Christakos S. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16:234–252. [PubMed] [Google Scholar]
26. Role of vitamin D in preventing and treating selected extraskeletal diseases — an umbrella review. Maretzke F, Bechthold A, Egert S, et al. *Nutrients.* 2020;12:1–36. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
27. Vitamin D and rehabilitation after stroke: status of art. Siotto M, Santoro M, Aprile I. *Appl Sci.* 2020;10:1973. [Google Scholar]
28. Ross CA, Taylor CL, Yaktime AL, et al. Washington, DC: National Academies Press; 2011. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin; Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. [PubMed] [Google Scholar]
29. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911–1930. [PubMed] [Google Scholar]
30. Vitamin D supplementation: when and how? Romagnoli E, Carnevale V, Biondi P, Minisola S. *J Endocrinol Invest.* 2014;37:603–607. [PubMed] [Google Scholar]
31. Vitamin D and cardiovascular disease: an updated narrative review. Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Lerchbaum E, März W, Pilz S. *Int J Mol Sci.* 2021;22:2896. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
32. Vitamin D and cardiovascular disease: current evidence and future perspectives. Cosentino N, Campodonico J, Milazzo V, De Metrio M, Brambilla M, Camera M, Marenzi G. *Nutrients.* 2021;13:3603. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
33. The biological activities of vitamin D and its receptor in relation to calcium and bone homeostasis, cancer, immune and cardiovascular systems, skin biology, and oral health. Khammissa RA, Fourie J, Motswaledi MH, Ballyram R, Lemmer J, Feller L. *Biomed Res Int.* 2018;2018:9276380. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
34. Vitamin D and atherosclerotic cardiovascular disease. Hiemstra TF, Lim K, Thadhani R, Manson JE. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:4033–4050. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
35. Paricalcitol downregulates myocardial renin-angiotensin and fibroblast growth factor expression and attenuates cardiac hypertrophy in uremic rats. Freundlich M, Li YC, Quiroz Y, et al. *Am J Hypertens.* 2013;27:720–726. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
36. Vitamin D receptor activation regulates microglia polarization and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats and angiotensin II-exposed microglial cells: role of renin-angiotensin system. Cui C, Xu P, Li G, et al. *Redox Biol.* 2019;26:101295. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
37. Macrophage secretion of miR-106b-5p causes renin-dependent hypertension. Oh J, Matkovich SJ, Riek AE, et al. *Nat Commun.* 2020;11:4798. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
38. The role of vitamin D in skeletal and cardiac muscle function. Polly P, Tan TC. *Front Physiol.* 2014;5:145. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
39. Vitamin D status, supplementation and cardiovascular disease. Zittermann A. *Anticancer Res.* 2018;38:1179–1186. [PubMed] [Google Scholar]
40. Role of vitamin D in diabetes mellitus and chronic kidney disease. Nakashima A, Yokoyama K, Yokoo T, Urashima M. *World J Diabetes.* 2016;7:89–100. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

41. Correlation of Vitamin D with inflammatory cytokines, atherosclerotic parameters, and lifestyle factors in the setting of heart failure: a 12-month follow-up study. Roffe-Vazquez DN, Huerta-Delgado AS, Castillo EC, et al. *Int J Mol Sci.* 2019;20:5811. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
42. Vitamin D and cardiovascular disease, with emphasis on hypertension, atherosclerosis, and heart failure. Latic N, Erben RG. *Int J Mol Sci.* 2020;21:6483. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
43. Role of vitamin D in cardiovascular diseases. Condoleo V, Pelaia C, Armentaro G, et al. *Endocrines.* 2021;2:417–426. [Google Scholar]
44. Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. Adams JS, Ren S, Liu PT, et al. *J Immunol.* 2009;182:4289–4295. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
45. Vitamin D3 down-regulates intracellular Toll-like receptor 9 expression and Toll-like receptor 9-induced IL-6 production in human monocytes. Dickie LJ, Church LD, Coulthard LR, et al. *Rheumatology.* 2010;49:1466–1471. [PubMed] [Google Scholar]
46. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. *J Immunol.* 2007;179:1634–1647. [PubMed] [Google Scholar]
47. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. *J Immunol.* 2001;167:4974–4980. [PubMed] [Google Scholar]
48. 1,25(OH)2 vitamin d inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. Oh J, Weng S, Felton SK, et al. *Circulation.* 2009;120:687–698. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
49. Vitamin D protects against atherosclerosis via regulation of cholesterol efflux and macrophage polarization in hypercholesterolemic swine. Yin K, You Y, Swier V, Tang L, Radwan MM, Pandya AN, Agrawal DK. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35:2432–2442. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
50. Vitamin D deficiency accelerates coronary artery disease progression in swine. Chen S, Swier VJ, Boosani CS, Radwan MM, Agrawal DK. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36:1651–1659. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
51. Characterization of transgenic rats constitutively expressing vitamin D-24-hydroxylase gene. Kasuga H, Hosogane N, Matsuoka K, Mori I, Sakura Y, Shimakawa Shimakawa. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;297:1332–1338. [PubMed] [Google Scholar]
52. Vitamin D receptor is expressed within human carotid plaques and correlates with pro-inflammatory M1 macrophages. Carbone F, Satta N, Burger F, et al. *Vascul Pharmacol.* 2016;85:57–65. [PubMed] [Google Scholar]
53. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: clinical challenges and implications for management. Neeland IJ, Poirier P, Després JP. *Circulation.* 2018;137:1391–1406. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
54. Reduced vitamin D in acute stroke. Poole KE, Loveridge N, Barker PJ, Halsall DJ, Rose C, Reeve J, Warburton EA. *Stroke.* 2006;37:243–245. [PubMed] [Google Scholar]
55. New strategies for the prevention of stroke. Liu AJ, Guo JM, Xia W, Su DF. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2010;37:265–271. [PubMed] [Google Scholar]
56. Vitamin D supplementation: a promising approach for the prevention and treatment of strokes. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, Zittermann A, Dekker JM, März W. *Curr Drug Targets.* 2011;12:88–96. [PubMed] [Google Scholar]
57. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2017–2029. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
58. Vitamin D and cardiovascular disease: from atherosclerosis to myocardial infarction and stroke. Muscogiuri G, Annweiler C, Duval G, et al. *Int J Cardiol.* 2017;230:577–584. [PubMed] [Google Scholar]

**59.** 25-hydroxyvitamin D and symptomatic ischemic stroke: an original study and meta-analysis. Brøndum-Jacobsen P, Nordestgaard BG, Schnohr P, Benn M. *Ann Neurol.* 2013;73:38–47. [PubMed] [Google Scholar]
**60.** Lower vitamin D status is associated with an increased risk of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. Zhou R, Wang M, Huang H, Li W, Hu Y, Wu T. *Nutrients.* 2018;10:277. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**61.** Vitamin D deficiency and incident stroke risk in community-living black and white adults. Judd SE, Morgan CJ, Panwar B, et al. *Int J Stroke.* 2016;11:93–102. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**62.** Low vitamin D levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. Pilz S, Dobnig H, Fischer JE, et al. *Stroke.* 2008;39:2611–2613. [PubMed] [Google Scholar]
**63.** Vitamin D and stroke: promise for prevention and better outcome. Makariou SE, Michel P, Tzoufi MS, Challa A, Milionis HJ. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;12:117–124. [PubMed] [Google Scholar]
**64.** Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S. *N Engl J Med.* 2019;380:33–44. [Google Scholar]
**65.** Vitamin D and diabetes. Pittas AG, Dawson-Hughes B. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121:425–429. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**66.** The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Garland FC. *Diabetologia.* 2008;51:1391–1398. [PubMed] [Google Scholar]
**67.** Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Zipitis CS, Akobeng AK. *Arch Dis Child.* 2008;93:512–517. [PubMed] [Google Scholar]
**68.** Major childhood infectious diseases and other determinants associated with type 1 diabetes: a case-control study. Tenconi MT, Devoti G, Comelli M, Pinon M, Capocchiano A, Calcaterra V, Pretti G. *Acta Diabetol.* 2007;44:14–19. [PubMed] [Google Scholar]
**69.** Plasma 25-hydroxyvitamin d is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, McKeown NM, Economos CD, Booth SL, Jacques PF. *J Nutr.* 2009;139:329–334. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**70.** Serum 25-hydroxy vitamin D concentration is independently inversely associated with insulin resistance in the healthy, non-obese Korean population. Ock SY, Ha KH, Kim BK, et al. *Diabetes Metab J.* 2016;40:367–375. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**71.** Vitamin D status, diabetes mellitus and coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. Nardin M, Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, Marino P, De Luca G. *Atherosclerosis.* 2016;250:114–121. [PubMed] [Google Scholar]
**72.** Serum 25-hydroxyvitamin D concentration does not independently predict incident diabetes in older women. Schafer AL, Napoli N, Lui L, Schwartz AV, Black DM. *Diabet Med.* 2014;31:564–569. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**73.** Role of vitamin D in cardiovascular diseases. Rai V, Agrawal DK. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46:1039–1059. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**74.** Vitamin D deficiency and essential hypertension. Chen S, Sun Y, Agrawal DK. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9:885–901. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**75.** The relationship between vitamin D levels and nondipper hypertension. Yilmaz S, Sen F, Ozeke O, Temizhan A, Topaloglu S, Aras D, Aydogdu S. *Blood Press Monit.* 2015;20:330–334. [PubMed] [Google Scholar]
**76.** Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90:387–392. [PubMed] [Google Scholar]
**77.** Low circulating vitamin D levels are associated with increased arterial stiffness in prediabetic subjects identified according to HbA1c. Zagami RM, Di Pino A, Urbano F, Piro S, Purrello F, Rabuazzo AM. *Atherosclerosis.* 2015;243:395–401. [PubMed] [Google Scholar]

78. The cross-sectional relationships of dietary and serum vitamin D with cardiometabolic risk factors: Metabolic components, subclinical atherosclerosis, and arterial stiffness. Kang JY, Kim MK, Jung S, Shin J, Choi BY. *Nutrition.* 2016;32:1048–1056. [PubMed] [Google Scholar]
79. Role of vitamin D in atherosclerosis. Kassi E, Adamopoulos C, Basdra EK, Papavassiliou AG. *Circulation.* 2013;128:2517–2531. [PubMed] [Google Scholar]
80. Vitamin D deficiency. Holick MF. *N Engl J Med.* 2007;357:266–281. [PubMed] [Google Scholar]
81. Hypovitaminosis D is associated with endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome. Oruc CU, Akpinar YE, Amikishiyev S, Uzum AK, Salmaslioglu A, Gurdol F, Omer B. *Curr Vasc Pharmacol.* 2017;15:152–157. [PubMed] [Google Scholar]
82. Elimination of vitamin D receptor in vascular endothelial cells alters vascular function. Ni W, Watts SW, Ng M, Chen S, Glenn DJ, Gardner DG. *Hypertension.* 2014;64:1290–1298. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
83. Dietary reference intakes for calcium and vitamin; committee to review Dietary Reference Intakes for vitamin D and calcium. Sarhan N, Essam Abou Warda A, Alsahali S, Alanazi AS. *Pharmaceuticals (Basel)* 2023;16:262. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
84. Vitamin D plasma levels and in-hospital and 1-year outcomes in acute coronary syndromes: a prospective study. De Metrio M, Milazzo V, Rubino M, et al. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
85. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. *Arch Intern Med.* 2008;168:1174–1180. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
86. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with acute myocardial infarction. Lee JH, Gadi R, Spertus JA, Tang F, O'Keefe JH. *Am J Cardiol.* 2011;107:1636–1638. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
87. Relation of severe deficiency of vitamin D to cardiovascular mortality during acute coronary syndromes. Correia LC, Sodré F, Garcia G, et al. *Am J Cardiol.* 2013;111:324–327. [PubMed] [Google Scholar]
88. Vitamin D supplementation effects on the clinical outcomes of patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. Bahrami LS, Ranjbar G, Norouzy A, Arabi SM. *Sci Rep.* 2020;10:12923. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
89. Effect of vitamin D supplementation, omega-3 fatty acid supplementation, or a strength-training exercise program on clinical outcomes in older adults: the DO-HEALTH randomized clinical trial. Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R, et al. *JAMA.* 2020;324:1855–1868. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
90. Vitamin D and omega-3 trial (VITAL): effects of vitamin D supplements on risk of falls in the US population. LeBoff MS, Murata EM, Cook NR, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:2929–2938. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
91. Vitamin D and ischaemic heart disease. Lund B, Badskjaer J, Lund B, Soerensen OH. *Horm Metab Res.* 1978;10:553–556. [PubMed] [Google Scholar]
92. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study. Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, Lim T, Beaglehole R. *Int J Epidemiol.* 1990;19:559–563. [PubMed] [Google Scholar]
93. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. *Circulation.* 2008;117:503–511. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
94. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. Wang L, Song Y, Manson JE, et al. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5:819–829. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
95. Vitamin D and prognosis in acute myocardial infarction. Ng LL, Sandhu JK, Squire IB, Davies JE, Jones DJ. *Int J Cardiol.* 2013;168:2341–2346. [PubMed] [Google Scholar]
96. Vitamin D deficiency in patients with acute myocardial infarction: an Italian single-center study. Aleksova A, Belfiore R, Carriere C, Kassem S, La Carrubba S, Barbati G, Sinagra G. *Int J Vitam Nutr Res.* 2015;85:23–30. [PubMed] [Google Scholar]

**97.** Serum vitamin D concentration status and its correlation with early biomarkers of remodeling following acute myocardial infarction. Khalili H, Talasaz AH, Salarifar M. *Clin Res Cardiol.* 2012;101:321–327. [PubMed] [Google Scholar]
**98.** Serum vitamin D concentration status and its correlation with early biomarkers of remodeling following acute myocardial infarction. De Metrio M, Milazzo V, Marenzi G. *Clin Res Cardiol.* 2012;101:771–772. [PubMed] [Google Scholar]
**99.** Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. Pilz S, März W, Wellnitz B, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3927–3935. [PubMed] [Google Scholar]
**100.** Efficacy of high-dose vitamin D supplementation in the critically ill patients. Perron RM, Lee P. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2013;12:273–281. [PubMed] [Google Scholar]
**101.** Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and sepsis in the critically ill. Moromizato T, Litonjua AA, Braun AB, Gibbons FK, Giovannucci E, Christopher KB. *Crit Care Med.* 2014;42:97–107. [PubMed] [Google Scholar]
**102.** Plasma calcidiol, calcitriol, and parathyroid hormone and risk of new onset heart failure in a population-based cohort study. Meems LM, Brouwers FP, Joosten MM, et al. *ESC Heart Fail.* 2016;3:189–197. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**103.** Vitamin D signaling pathway plays an important role in the development of heart failure after myocardial infarction. Bae S, Singh SS, Yu H, Lee JY, Cho BR, Kang PM. *J Appl Physiol (1985)* 2013;114:979–987. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**104.** Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers. Gullestad L, Ueland T, Vinge LE, Finsen A, Yndestad A, Aukrust P. *Cardiology.* 2012;122:23–35. [PubMed] [Google Scholar]
**105.** Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:754–759. [PubMed] [Google Scholar]
**106.** Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling. Seki K, Sanada S, Kudinova AY, Steinhauser ML, Handa V, Gannon J, Lee RT. *Circ Heart Fail.* 2009;2:684–691. [PubMed] [Google Scholar]
**107.** Elevated serum soluble ST2 levels may predict the fatal outcomes in patients with chronic heart failure. Yao HC, Li XY, Han QF, et al. *Int J Cardiol.* 2015;186:303–304. [PubMed] [Google Scholar]
**108.** Parathyroid hormone and vitamin D--markers for cardiovascular and all-cause mortality in heart failure. Schierbeck LL, Jensen TS, Bang U, Jensen G, Kober L, Jensen JE. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:626–632. [PubMed] [Google Scholar]
**109.** Vitamin D enhances production of soluble ST2, inhibiting the action of IL-33. Pfeffer PE, Chen YH, Woszczek G, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:824–827. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**110.** Soluble ST2, the vitamin D/PTH axis and the heart: new interactions in the air? Gruson D, Ferracin B, Ahn SA, Rousseau MF. *Int J Cardiol.* 2016;212:292–294. [PubMed] [Google Scholar]
**111.** A low plasma 1,25(OH)(2) vitamin D/PTH (1-84) ratio predicts worsening of renal function in patients with chronic heart failure. Masson S, Barlera S, Colotta F, et al. *Int J Cardiol.* 2016;224:220–225. [PubMed] [Google Scholar]
**112.** Vitamin D supplementation in the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Jiang WL, Gu HB, Zhang YF, Xia QQ, Qi J, Chen JC. *Clin Cardiol.* 2016;39:56–61. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**113.** Dietary vitamin D and risk of heart failure in the Physicians' Health Study. Robbins J, Petrone AB, Gaziano JM, Djoussé L. *Clin Nutr.* 2016;35:650–653. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**114.** Genetic variation in vitamin D receptor gene (Fok1:rs2228570) is associated with risk of coronary artery disease. Abu El Maaty MA, Hassanein SI, Gad MZ. *Biomarkers.* 2016;21:68–72. [PubMed] [Google Scholar]
**115.** Risk of heart failure among postmenopausal women: a secondary analysis of the randomized trial of vitamin D plus calcium of the women's health initiative. Donneyong

MM, Hornung CA, Taylor KC, et al. *Circ Heart Fail.* 2015;8:49–56. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**116.** Effects of vitamin D on cardiac function in patients with chronic HF: the VINDICATE study. Witte KK, Byrom R, Gierula J, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:2593–2603. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**117.** Short-term vitamin D3 supplementation lowers plasma renin activity in patients with stable chronic heart failure: an open-label, blinded end point, randomized prospective trial (VitD-CHF trial) Schroten NF, Ruifrok WP, Kleijn L, et al. *Am Heart J.* 2013;166:357–364. [PubMed] [Google Scholar]
**118.** Vitamin D deficiency in patients with diastolic dysfunction or heart failure with preserved ejection fraction. Nolte K, Herrmann-Lingen C, Platschek L, et al. *ESC Heart Fail.* 2019;6:262–270. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**119.** Association between left ventricle ejection fraction and vitamin D levels in congestive heart failure; a cross sectional study. Ozdemir B. *J Pharm Care.* 2020;8:50–52. [Google Scholar]
**120.** Vitamin D levels and left ventricular diastolic function. Pandit A, Mookadam F, Boddu S, et al. *Open Heart.* 2014;1:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**121.** Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and mortality from heart failure and cardiovascular disease, and premature mortality from all-cause in United States adults. Liu L, Chen M, Hankins SR, et al. *Am J Cardiol.* 2012;110:834–839. [PubMed] [Google Scholar]
**122.** Traditional Chinese medicine for heart failure with preserved ejection fraction: clinical evidence and potential mechanisms. Fan Y, Yang Z, Wang L, et al. *Front Pharmacol.* 2023;14:1154167. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**123.** Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease. Judd SE, Tangpricha V. *Am J Med Sci.* 2009;338:40–44. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**124.** A randomized controlled trial of high dose vitamin D3 in patients with heart failure. Boxer RS, Kenny AM, Schmotzer BJ, Vest M, Fiutem JJ, Piña IL. *JACC Heart Fail.* 2013;1:84–90. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**125.** Effects of six months of vitamin D supplementation in patients with heart failure: a randomized double-blind controlled trial. Dalbeni A, Scaturro G, Degan M, Minuz P, Delva P. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24:861–868. [PubMed] [Google Scholar]
**126.** Atrial fibrillation: the current epidemic. Morillo CA, Banerjee A, Perel P, Wood D, Jouven X. *J Geriatr Cardiol.* 2017;14:195–203. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**127.** World heart federation roadmap on atrial fibrillation—a 2020 update. Freedman B, Hindricks G, Banerjee A, et al. *Glob Heart.* 2020;2021:41. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**128.** Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, Chen SA. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:230–243. [PubMed] [Google Scholar]
**129.** Inflammation and C-reactive protein in atrial fibrillation: cause or effect? Galea R, Cardillo MT, Caroli A, Marini MG, Sonnino C, Narducci ML, Biasucci LM. *Tex Heart Inst J.* 2014;41:461–468. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**130.** Relationship Between 25-Hydroxyvitamin D, Renin, and Collagen Remodeling Biomarkers in Atrial Fibrillation. Patel D, Druck A, Hoppensteadt D, Bansal V, Brailovsky Y, Syed M, Fareed J. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26:1076029619899702. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**131.** Meta-analysis of vitamin D deficiency and risk of atrial fibrillation. Zhang Z, Yang Y, Ng CY, Wang D, Wang J, Li G, Liu T. *Clin Cardiol.* 2016;39:537–543. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**132.** Vitamin D and cardiovascular disease. Norman PE, Powell JT. *Circ Res.* 2014;114:379–393. [PubMed] [Google Scholar]
**133.** The effects of vitamin D deficiency on atrial fibrillation. Demir M, Uyan U, Melek M. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20:98–103. [PubMed] [Google Scholar]
**134.** Relation of low vitamin D to nonvalvular persistent atrial fibrillation in Chinese patients. Chen WR, Liu ZY, Shi Y, Yin DW, Wang H, Sha Y, Chen YD. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2014;19:166–173. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

**135.** Vitamin D status is not related to development of atrial fibrillation in the community. Rienstra M, Cheng S, Larson MG, et al. *Am Heart J.* 2011;162:538–541. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**136.** Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of atrial fibrillation: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. Alonso A, Misialek JR, Michos ED, et al. *Europace.* 2016;18:1143–1149. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**137.** Effect of plasma level of vitamin D on postoperative atrial fibrillation in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting. Özsin KK, Sanrı US, Toktaş F, Kahraman N, Yavuz Ş. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2018;33:217–223. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**138.** Effect of vitamin D deficiency on the development of postoperative atrial fibrillation in coronary artery bypass patients. Gode S, Aksu T, Demirel A, Sunbul M, Gul M, Bakır I, Yeniterzi M. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2016;8:140–146. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**139.** The relationship between vitamin D and risk of atrial fibrillation: a dose-response analysis of observational studies. Liu X, Wang W, Tan Z, Zhu X, Liu M, Wan R, Hong K. *Nutr J.* 2019;18:73. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**140.** Preventive effect of preoperative vitamin D supplementation on postoperative atrial fibrillation. Cerit L, Özcem B, Cerit Z, Duygu H. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2018;33:347–352. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**141.** Low-level vitamin D is associated with atrial fibrillation in patients with chronic heart failure. Belen E, Aykan AC, Kalaycioglu E, Sungur MA, Sungur A, Cetin M. *Adv Clin Exp Med.* 2016;25:51–57. [PubMed] [Google Scholar]
**142.** Vitamin D and its role in the lipid metabolism and the development of atherosclerosis. Surdu AM, Pînzariu O, Ciobanu DM, et al. *Biomedicines.* 2021;9:172. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**143.** The effects of vitamin D on severity of coronary artery atherosclerosis and lipid profile of cardiac patients. Dziedzic EA, Przychodzeń S, Dąbrowski M. *Arch Med Sci.* 2016;12:1199–1206. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**144.** Deficient serum 25-hydroxyvitamin D is associated with an atherogenic lipid profile: the very large database of lipids (VLDL-3) study. Lupton JR, Faridi KF, Martin SS, Sharma S, Kulkarni K, Jones SR, Michos ED. *J Clin Lipidol.* 2016;10:72–81. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**145.** Vitamin D and cardiovascular risk among adults with obesity: a systematic review and meta-analysis. Manousopoulou A, Al-Daghri NM, Garbis SD, Chrousos GP. *Eur J Clin Invest.* 2015;45:1113–1126. [PubMed] [Google Scholar]
**146.** Vitamin D supplementation, serum 25(OH)D concentrations and cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis. Mirhosseini N, Rainsbury J, Kimball SM. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:87. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**147.** Effect of calcium and vitamin D co-supplementation on lipid profile of overweight/obese subjects: a systematic review and meta-analysis of the randomized clinical trials. Asbaghi O, Kashkooli S, Choghakhori R, Hasanvand A, Abbasnezhad A. *Obes Med.* 2019;15:100124. [Google Scholar]
**148.** Vitamin D levels in women with polycystic ovary syndrome. Sidabutar E, Halim B, Siregar MFG, Lutan D, Adenin I, Kaban Y, idabutar E. *KnE Med.* 2016;1:2831. [Google Scholar]
**149.** The relationship between Vitamin D deficiency and polycystic ovary syndrome. Gokosmanoglu F, Onmez A, Ergenç H. *Afr Health Sci.* 2020;20:1880–1886. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**150.** Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. Miao CY, Fang XJ, Chen Y, Zhang Q. *Exp Ther Med.* 2020;19:2641–2649. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**151.** Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. Charoenngam N, Holick MF. *Nutrients.* 2020;12:2097. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

**152.** Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:33–44. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**153.** Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. Hsia J, Heiss G, Ren H, et al. *Circulation.* 2007;115:846–854. [PubMed] [Google Scholar]
**154.** A randomised controlled trial evaluating the impact of targeted vitamin D supplementation on endothelial function in type 2 diabetes mellitus: the DIMENSION trial. Dalan R, Liew H, Assam PN, et al. *Diab Vasc Dis Res.* 2016;13:192–200. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**155.** Effect of vitamin D in the prevention of myocardial injury following elective percutaneous coronary intervention: a pilot randomized clinical trial. Aslanabadi N, Jafaripor I, Sadeghi S, et al. *J Clin Pharmacol.* 2018;58:144–151. [PubMed] [Google Scholar]
**156.** Optimum dose of vitamin D for disease prevention in older people: BEST-D trial of vitamin D in primary care. Hin H, Tomson J, Newman C, et al. *Osteoporos Int.* 2017;28:841–851. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**157.** The D-Health trial: a randomized trial of vitamin D for prevention of mortality and cancer. Neale RE, Armstrong BK, Baxter C, et al. *Contemp Clin Trials.* 2016;48:83–90. [PubMed] [Google Scholar]
**158.** Potential beneficial effects of vitamin D in coronary artery disease. Legarth C, Grimm D, Krüger M, Infanger M, Wehland M. *Nutrients.* 2019;12:99. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**159.** Vitamin D(3) supplementation does not modify cardiovascular risk profile of adults with inadequate vitamin D status. Seibert E, Lehmann U, Riedel A, et al. *Eur J Nutr.* 2017;56:621–634. [PubMed] [Google Scholar]
**160.** The association between circulating 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular diseases: a meta-analysis of prospective cohort studies. Gholami F, Moradi G, Zareei B, Rasouli MA, Nikkhoo B, Roshani D, Ghaderi E. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19:248. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**161.** Vitamin D supplementation and cardiovascular disease risks in more than 83,000 individuals in 21 randomized clinical trials: a meta-analysis. Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, et al. *JAMA Cardiol.* 2019;4:765–776. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**162.** Vitamin D deficiency in surgical congenital heart disease: prevalence and relevance. McNally JD, Menon K. *Transl Pediatr.* 2013;2:99–111. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**163.** Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed infants: a randomized trial. Gallo S, Comeau K, Vanstone C, et al. *JAMA.* 2013;309:1785–1792. [PubMed] [Google Scholar]
**164.** Circulating vitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D in humans: an important tool to define adequate nutritional vitamin D status. Hollis BW, Wagner CL, Drezner MK, Binkley NC. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103:631–634. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**165.** Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, et al. *N Engl J Med.* 2011;365:410–421. [PubMed] [Google Scholar]
**166.** Health care supervision for children with Williams syndrome. Morris CA, Braddock SR. *Pediatrics.* 2020;145:1192–1204. [PubMed] [Google Scholar]
**167.** Nephrocalcinosis in children: a retrospective multi-centre study. Ammenti A, Pelizzoni A, Cecconi M, Molinari PP, Montini G. *Acta Paediatr.* 2009;98:1628–1631. [PubMed] [Google Scholar]
**168.** Etiology of nephrocalcinosis in northern Indian children. Mantan M, Bagga A, Virdi VS, Menon S, Hari P. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:829–833. [PubMed] [Google Scholar]
**169.** Oral alendronate therapy for severe vitamin D intoxication of the infant with nephrocalcinosis. Atabek ME, Pirgon O, Sert A. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19:169–172. [PubMed] [Google Scholar]
**170.** Severe hypercalcemia due to vitamin D intoxication. Chambellan-Tison C, Horen B, Plat-Wilson G. *Arch Pediatr.* 2007;14:1328–1332. [PubMed] [Google Scholar]

**171.** Administration of a single Winter oral dose of 200,000 IU of vitamin D3 in adolescents in Normandy: evaluation of the safety and vitamin D status obtained (Article in French) Mallet E, Philippe F, Castanet M, Basuyau JP. *Arch Pediatr.* 2010;17:1042–1046. [PubMed] [Google Scholar]
**172.** Therapy strategies in vitamin D deficiency with or without rickets: efficiency of low-dose stoss therapy. Emel T, Doğan DA, Erdem G, Faruk O. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25:107–110. [PubMed] [Google Scholar]
**173.** Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. *BMJ.* 2017;356:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**174.** Association of cardiovascular disease with coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity: a meta-analysis. Aggarwal G, Cheruiyot I, Aggarwal S, et al. *Curr Probl Cardiol.* 2020;45:100617. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**175.** Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Zhou F, Yu T, Du R, et al. *Lancet.* 2020;395:1054–1062. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**176.** Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2352–2371. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**177.** Oxidative stress and inflammation in COVID-19-associated sepsis: the potential role of anti-oxidant therapy in avoiding disease progression. Beltrán-García J, Osca-Verdegal R, Pallardó FV, et al. *Antioxidants (Basel)* 2020;9:936. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**178.** Cytokine levels in critically ill patients with COVID-19 and other conditions. Kox M, Waalders NJ, Kooistra EJ, Gerretsen J, Pickkers P. *JAMA.* 2020;324:1565–1567. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**179.** Vitamin D can prevent COVID-19 infection-induced multiple organ damage. Aygun H. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2020;393:1157–1160. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**180.** Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. *JAMA Netw Open.* 2020;3:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**181.** Perspective: improving vitamin D status in the management of COVID-19. Ebadi M, Montano-Loza AJ. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74:856–859. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**182.** COVID-19 and African Americans. Yancy CW. *JAMA.* 2020;323:1891–1892. [PubMed] [Google Scholar]
**183.** Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. Mohan M, Cherian JJ, Sharma A. *PLoS Pathog.* 2020;16:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**184.** Vitamin D and anaesthesia. Biricik E, Güneş Y. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2015;43:269–273. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**185.** Prospective study of vitamin D status at initiation of care in critically ill surgical patients and risk of 90-day mortality. Quraishi SA, Bittner EA, Blum L, McCarthy CM, Bhan I, Camargo CA Jr. *Crit Care Med.* 2014;42:1365–1371. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**186.** Serum 25-Hydroxyvitamin D and the risk of mortality in adult patients with Sepsis: a meta-analysis. Li Y, Ding S. *BMC Infect Dis.* 2020;20:189. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
**187.** Deficiency in 25-hydroxyvitamin D and 30-day mortality in patients with severe sepsis and septic shock. Rech MA, Hunsaker T, Rodriguez J. *Am J Crit Care.* 2014;23:0–9. [PubMed] [Google Scholar]
**188.** The association of serum vitamin D concentration with serious complications after noncardiac surgery. Turan A, Hesler BD, You J, et al. *Anesth Analg.* 2014;119:603–612. [PubMed] [Google Scholar]
**189.** Vitamin D deficiency is associated with increased mortality in critically ill patients especially in those requiring ventilatory support. Joshi A, Bhadade R, Varthakavi PK,

DeSouza R, Bhagwat NM, Chadha MD. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18:511–515. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

**190.** Vitamin D and the immune system. Aranow C. *J Investig Med.* 2011;59:881–886. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

**191.** Vitamin D deficiency and total shoulder arthroplasty complications. Smith JM, Cancienne JM, Brockmeier SF, Werner BC. *Shoulder Elbow.* 2021;13:99–105. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

**192.** Vitamin D and critical illness: what endocrinology can learn from intensive care and vice versa. Amrein K, Papinutti A, Mathew E, Vila G, Parekh D. *Endocr Connect.* 2018;7:0–15. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

**193.** Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. Haugen M, Brantsaeter AL, Trogstad L, Alexander J, Roth C, Magnus P, Meltzer HM. *Epidemiology.* 2009;20:720–726. [PubMed] [Google Scholar]

**194.** Vitamin D deficiency and supplementation in critical illness—the known knowns and known unknowns. Nair P, Venkatesh B, Center JR. *Crit Care.* 2018;22:276. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

**195.** The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. Holick MF. *Mol Aspects Med.* 2008;29:361–368. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

**196.** Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. *BMJ.* 2011;342:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

**197.** Vitamin D and the elderly. Mosekilde L. *Clin Endocrinol.* 2008;68:315–322. [Google Scholar]