



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**“PREVALENCIA DE NIVELES BAJOS DE
VITAMINA D Y SÍNDROME METABÓLICO EN
PACIENTES QUE ACUDEN A CONSULTA EN UN
HOSPITAL DE TERCER NIVEL”**

Tesis Doctoral presentada por

DIANA LY LIU

2021



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**“PREVALENCIA DE NIVELES BAJOS DE
VITAMINA D Y SÍNDROME METABÓLICO EN
PACIENTES QUE ACUDEN A CONSULTA EN UN
HOSPITAL DE TERCER NIVEL”**

Tesis Doctoral presentada por

DIANA LY LIU

Directores:

Antonio Becerra Fernández

M^a Victorina Aguilar Vilas

Madrid, 2021

A mis padres,
por hacer de mí la persona que soy.

A mis hermanos,
para que sigamos unidos.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todas las personas que han contribuido a la realización de este trabajo y a las que han hecho posible que hoy en día esté presente para haberlo terminado.

A mis directores, el Dr. Antonio Becerra Fernández y la Dra. M^a Victorina Aguilar Vilas, por haberme brindado la oportunidad de realizar la tesis doctoral, profundizando en la investigación y guiándome en este camino. Gracias por vuestros consejos y enseñanzas.

A la Dra. Amaia Bilbao González, por sus conocimientos en el campo de la bioestadística, su infinita paciencia y ánimos constantes para llevar a cabo este trabajo.

A las personas que forman parte de la Unidad de Reanimación del Hospital de Basurto: personal médico, enfermería, auxiliar, celador, técnico, de mantenimiento y administrativo; por haber cuidado de mí cuando yo no podía hacerlo.

A mis amigas y amigos, tanto de Madrid como de Bilbao. Gracias por formar parte de mi vida, ser la familia que escogí y estar en los buenos y malos momentos; sobre todo en los de decaimiento, que es cuando más me ayudasteis.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

| | | |
|-------|---------------------------------------------------------------|----|
| 1 | ABREVIATURAS..... | 4 |
| 2 | TABLAS | 7 |
| 3 | FIGURAS | 10 |
| 4 | INTRODUCCIÓN..... | 11 |
| 4.1 | PREÁMBULO..... | 12 |
| 4.2 | VITAMINA D | 13 |
| 4.2.1 | Nomenclatura y estructura de la vitamina D..... | 13 |
| 4.2.2 | Metabolismo de la vitamina D..... | 18 |
| 4.2.3 | Fisiología de la vitamina D | 22 |
| 4.2.4 | Dieta y vitamina D..... | 25 |
| 4.2.5 | Niveles de vitamina D | 28 |
| 4.3 | SÍNDROME METABÓLICO..... | 41 |
| 4.3.1 | Introducción..... | 41 |
| 4.3.2 | Criterios diagnósticos..... | 41 |
| 4.3.3 | Etiopatogenia..... | 45 |
| 4.3.4 | Epidemiología..... | 49 |
| 4.3.5 | Fisiopatología del SM..... | 51 |
| 4.3.6 | SM en las etapas vitales..... | 60 |
| 4.3.7 | Tratamiento | 66 |
| 4.4 | Vitamina D y factores de riesgo del Síndrome Metabólico | 71 |
| 4.4.1 | Vitamina D y sensibilidad a la insulina | 72 |
| 4.4.2 | Vitamina D y obesidad | 72 |
| 4.4.3 | Vitamina D y dislipemia..... | 73 |
| 4.4.4 | Vitamina D e HTA | 74 |
| 4.4.5 | Vitamina D y enfermedades cardiovasculares..... | 75 |
| 5 | HIPÓTESIS Y OBJETIVOS | 81 |
| 5.1 | Hipótesis de trabajo..... | 82 |
| 5.1.1 | Hipótesis principal..... | 82 |
| 5.1.2 | Hipótesis secundarias | 82 |
| 5.2 | Objetivos que se desean alcanzar..... | 83 |
| 5.2.1 | Objetivo principal..... | 83 |

| | | |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.2.2 | Objetivos secundarios | 83 |
| 6 | MATERIAL Y MÉTODOS | 84 |
| 6.1 | Diseño del estudio | 85 |
| 6.2 | VARIABLES ESTUDIADAS | 85 |
| 6.2.1 | VARIABLES DEMOGRÁFICAS | 85 |
| 6.2.2 | VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS..... | 85 |
| 6.2.3 | VARIABLES CUALITATIVAS | 86 |
| 6.2.4 | VARIABLES BIOQUÍMICAS | 88 |
| 6.3 | Análisis estadístico | 92 |
| 7 | RESULTADOS | 93 |
| 7.1 | VARIABLES DEMOGRÁFICAS..... | 94 |
| 7.2 | NIVELES DE VITAMINA D | 95 |
| 7.2.1 | VARIABLES BIOQUÍMICAS | 97 |
| 7.2.2 | VITAMINA D Y ESTACIONALIDAD..... | 98 |
| 7.2.3 | MALNUTRICIÓN Y VITAMINA D..... | 100 |
| 7.3 | VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS..... | 101 |
| 7.4 | PREVALENCIA SM..... | 103 |
| 7.5 | FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y OTRAS ENFERMEDADES | 106 |
| 7.6 | RELACIÓN ENTRE VITAMINA D Y SM..... | 108 |
| 7.6.1 | VITAMINA D Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES..... | 110 |
| 7.6.2 | VITAMINA D Y MARCADORES FISIOPATOLÓGICOS DEL SM..... | 114 |
| 7.7 | TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS Y SUPLEMENTOS CON VITAMINA D..... | 119 |
| 7.8 | ANÁLISIS MULTIVARIANTE..... | 127 |
| 8 | DISCUSIÓN | 131 |
| 8.1 | PREVALENCIA NIVELES BAJOS DE VITAMINA D..... | 132 |
| 8.2 | PREVALENCIA SM..... | 135 |
| 8.3 | RELACIÓN ENTRE VITAMINA D Y SM..... | 137 |
| 8.4 | RELACIÓN ENTRE VITAMINA D LOS MARCADORES FISIOPATOLÓGICOS DEL SM Y DE LA ECAV | 139 |
| 8.4.1 | VITAMINA D Y DM | 139 |
| 8.4.2 | VITAMINA D Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES..... | 142 |
| 8.4.3 | VITAMINA D Y SAOS | 146 |
| 8.4.4 | NIVELES BAJOS DE VITAMINA D EN RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (ECAV) Y LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR (ECEV) | 146 |

| | | |
|-------|-----------------------------------------------------------------|-----|
| 8.4.5 | Niveles bajos de vitamina D en relación con DM y obesidad | 147 |
| 8.5 | Limitaciones del estudio | 153 |
| 8.6 | Bondades del estudio..... | 153 |
| 9 | CONCLUSIONES..... | 154 |
| 10 | BIBLIOGRAFÍA..... | 157 |

1 ABREVIATURAS

1,24,25D= ácido calcitriol

1 α ,25(OH)2D₃ o 1,25D₃= 1,25 dihidroxivitamina D o calcitriol

24R,25(OH)2D₃= 24R,25-dihidroxivitamina D₃

25(OH)D₃ o 25(OH)D= 25-hidroxivitamina D₃ o calcidiol

AACE= American Association of Clinical Endocrinologists

AAS= ácido acetil salicílico

ACEV= accidente cerebrovascular

ADA= Asociación Americana de Diabetes

ADO= Antidiabéticos orales

AGL= ácidos grasos libres

AHA/NHLBI= American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute

ALT/GPT= alanina aspartato transferasa

AST/GOT= aspartato aminotransferasa

CaBP= proteína ligadora de calcio, calbindina

CaSR= sensores de calcio

chDL= lipoproteínas de alta densidad

cLDL= lipoproteínas de baja densidad

CYPs= citocromo P-450

D= calciferol

D₂= ergocalciferol

D₃= colecalciferol

DBP= proteína de unión transportadora de vitamina D

DE= desviación estándar

DHEA= dehidroepiandrosterona

DHEAS= sulfato de dehidroepiandrosterona

DM1= diabetes mellitus tipo 1

DM2= diabetes mellitus tipo 2

DPP-4= dipeptidil peptidasa-4
ECAV= enfermedad cardiovascular
ECEV= enfermedad cerebrovascular
EHNOH= enfermedad hepática no alcohólica
ERC= enfermedad renal crónica
FRCV= factor de riesgo cardiovascular
FSH= hormona folículo estimulante
FSP= factor solar de protección
GGT= gamma-glutamyl transferasa
GH= hormona del crecimiento
GLP-1= péptido glucagón like-1
HbA1C= hemoglobina glicada
HTA= hipertensión arterial
iSGLT2= inhibidor del co-transportador de sodio-glucosa 2
IAM= infarto agudo de miocardio
ICC= insuficiencia cardiaca congestiva
IDF= Federación Internacional de Diabetes
IGF= factor inhibidor del crecimiento
IHC= intolerancia hidrogenada
IL= interleuquina
IMC= índice de masa corporal
IOM= Institute of Medicine
LDH= lactato deshidrogenasa
LH= hormona luteinizante
LHRH= hormona liberadora de hormona luteinizante o de hormona gonadotrópica
nVDREs= elementos de respuesta a vitamina D negativos
OR= odds ratio
PCR= proteína C reactiva
PSA= antígeno prostático específico

PTH= hormona paratiroidea o parathormona
PTHrp= receptor de la PTH
RANKL= receptor del ligando NF κ B activadora
RI= resistencia insulínica
SAOS= síndrome de apnea obstructiva del sueño
SEEDO= Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
SM= síndrome metabólico
SOP= síndrome de ovario poliquístico
SRAA= sistema renina angiotensina aldosterona
TA= tensión arterial
TAD= tensión arterial diastólica
TAS= tensión arterial sistólica
TFG= Tasa de Filtración Glomerular
TG= triglicéridos
TNF- α = factor de necrosis tumoral α
TSH= tirotropina
UVB= ultravioleta B
VCM= volumen corpuscular medio
VDR= receptor de la vitamina D
VDREs= elementos de respuesta a vitamina D positivos o negativos
VDR-GP= bolsillo genómico VDR
Vit. D= vitamina D
cVLDL= lipoproteínas de muy baja densidad

2 TABLAS

Tabla 1 Nomenclatura y estructura química de la vitamina D.

Tabla 2. Contenido de vitamina D en algunos alimentos.

Tabla 3. Concentraciones séricas de vitamina D y su categorización.

Tabla 4. Alimentos infantiles fortificados con vitamina D en España.

Tabla 5. Resumen de las recomendaciones de NutriProfiel para niveles de vitamina D séricos y si ingesta, separados por grupos de edad.

Tabla 6. Resumen de las funciones de la vitamina D en el organismo, la respuesta biológica y enfermedad asociada.

Tabla 7. Límites superiores tolerables de vitamina D en Europa (SCF) y Estados Unidos.

Tabla 8. Criterios diagnósticos de SM según diferentes grupos de expertos.

Tabla 9. Criterios diagnósticos de SM unificado IDF y AHA/NHLBI.

Tabla 10. Criterios de clasificación de la obesidad según SEEDO.

Tabla 11. Criterios diagnósticos de SM unificado según IDF y la AHA/NHLBI.

Tabla 12. Valoración del estado de malnutrición para adultos según CONUT.

Tabla 13. Variables bioquímicas.

Tabla 14. Categorización según los niveles de vitamina D.

Tabla 15. Valores e interpretación del cálculo de la RI mediante HOMA.

Tabla 16. Niveles de vitamina D en la muestra.

Tabla 17. Prevalencia de vitamina D categorizada según sexo y edad.

Tabla 18. Frecuencia y niveles de las variables bioquímicas.

Tabla 19. Niveles de vitamina D a lo largo de los meses.

Tabla 20. Niveles de vitamina D según la estacionalidad en los individuos que NO han recibido suplementos de vitamina D.

Tabla 21. Niveles de vitamina D según la estacionalidad en los individuos que SÍ han recibido suplementos de vitamina D.

Tabla 22. Relación entre los niveles de malnutrición y vitamina D.

Tabla 23. Prevalencia de los criterios de SM en la muestra.

Tabla 24. Prevalencia SM según sexo y edad.

Tabla 25. Hábitos de consumo tabaco y alcohol.

Tabla 26. Frecuencia de las enfermedades analizadas.

Tabla 27. Relación entre el contenido sérico de la vitamina D y el síndrome metabólico.

Tabla 28. Relación criterios SM según los niveles de vitamina D categorizada.

Tabla 29. Relación entre consumo de tabaco y alcohol según los distintos niveles de vitamina D.

Tabla 30. Frecuencia de enfermedades cardiovasculares en relación a los distintos niveles de vitamina D.

Tabla 31. Niveles HOMA y Hb glicada según los grupos de vitamina D.

Tabla 32. Comparación de las variables cuantitativas entre grupos de Vitamina D.

Tabla 33. IMC y niveles de vitamina D.

Tabla 34. IMC reagrupados y niveles de vitamina D.

Tabla 35. Incremento de perímetro de la cintura según niveles de vitamina D.

Tabla 36. Tratamiento antihipertensivo recibido.

Tabla 37. Tratamiento antihipertensivo recibido agrupado.

Tabla 38. Tratamiento hipolipemiente recibido.

Tabla 39. Tratamiento hipolipemiente recibido agrupado.

Tabla 40. Tratamiento antidiabético recibido.

Tabla 41. Tratamiento antidiabético recibido agrupado.

Tabla 42. Tratamiento antiagregante recibido.

Tabla 43. Tratamiento suplementario con calcio.

Tabla 44. Relación entre niveles de vitamina D y tratamiento médico recibido.

Tabla 45. Relación vitamina D y tratamiento suplementario de vitamina D.

Tabla 46. Análisis comparativo entre grupos de vitamina D y sexo en relación con suplementos de vitamina D.

Tabla 47. Análisis comparativo entre grupos de vitamina D y edad en relación con suplementos de vitamina D.

Tabla 48. Análisis multivariante para establecer la relación de los diferentes factores con la vitamina D <20 ng/ml.

Tabla 49. Análisis multivariante para establecer la relación de los diferentes factores con la vitamina D \leq 30 ng/ml.

3 FIGURAS

Figura 1. Relación estructural de la vitamina D₃ (colecalfiferol) y vitamina D₂ (ergocalciferol) con sus respectivas provitaminas y el colesterol.

Figura 2. Estructura química y vía de irradiación para la producción de la vitamina D₃.

Figura 3. Producción y estructura química de la vitamina D₃.

Figura 4. Representación esquemática de la producción cutánea de la vitamina D y su metabolismo y regulación en la homeostasis del calcio y crecimiento celular.

Figura 5. Efecto de factores ambientales en el origen neonatal de la enfermedad.

Figura 6. Esquema simplificado de las causas y consecuencias del SM.

Figura 7. Distribución por sexo.

Figura 8. Distribución por edad.

Figura 9. Prevalencia de los distintos niveles de vitamina D.

Figura 10. Categorización IMC.

Figura 11. Medidas perímetro de la cintura.

Figura 12. Prevalencia SM en la población de estudio.

Figura 13. Prevalencia de los criterios de SM en la muestra.

Figura 14. Prevalencia de criterios en los que se basa en diagnóstico de SM.

Figura 15. Porcentaje de pacientes que reciben tratamiento con suplementos de vitamina D en relación con su posología y duración.

Figura 16. Curva ROC: Modelo para Vit. D <20 ng/ml con Revascularización coronaria + ECEV.

Figura 17. Curva ROC: Modelo para Vit. D ≤30 ng/ml con DM + Obesidad.

4 INTRODUCCIÓN

4.1 PREÁMBULO

La vitamina D está involucrada en procesos biológicos más allá de su clásico papel en la homeostasis del hueso. Actualmente, se está dando cada vez más importancia a su función en la fisiopatogénesis de las alteraciones metabólicas que afectan a la adiposidad y a la alteración del control glucémico y a los factores de riesgo cardiovascular (FRCV).

Este hecho se traduce clínicamente en que unos niveles bajos de vitamina D podrían estar relacionados con un aumento en la prevalencia de síndrome metabólico (SM) y la presencia de enfermedades cardiovasculares (ECAV).

El término SM es el más extendido y aceptado para describir el conjunto de FRCV que se relacionan con alteraciones metabólicas, identificando a aquellas personas con mayor riesgo de desarrollar ECAV o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) [1]. Este concepto es útil para poder realizar un manejo integrador, diagnóstico y tratamiento de un grupo de enfermedades como son la obesidad, intolerancia hidrocarbonada, diabetes, dislipemia, gota e HTA.

Teniendo en cuenta que las ECAV suponen la principal causa de muerte a nivel global, según la Organización Mundial de la Salud [2], sería de vital importancia poder detectar a la población más susceptible de desarrollar estas enfermedades para poder realizar medidas de prevención y tratamiento en caso necesario.

Además, los niveles de vitamina D están influenciados por distintos factores como son la estacionalidad y el estado de nutrición. Se abordará si estas situaciones modifican los niveles de vitamina D, así como la suplementación con dicha vitamina.

Por tanto, en este trabajo se va a estudiar la relación entre los niveles bajos de vitamina D con el SM y las ECAV en pacientes que acuden a consulta en un hospital de tercer nivel en la Comunidad de Madrid, ya que es la población con la que trabajamos a nivel local.

4.2 VITAMINA D

4.2.1 *Nomenclatura y estructura de la vitamina D*

El vocablo vitamina D se refiere a un término general que incluye a todos los esteroides que exhiben cualitativamente la actividad biológica del colecalciferol (también llamado vitamina D₃). Se debe utilizar en términos derivados tales como la actividad de vitamina D o deficiencia de vitamina D [3].

Desde el punto de vista bioquímico, los más importantes son: a) de origen vegetal, el ergocalciferol o vitamina D₂; y b) de origen animal, el calciol (colecalciferol o vitamina D₃); y los metabolitos calcidiol y calcitriol para el 25-hidroxicolecalciferol y 1 α ,25-dihidroxicolecalciferol respectivamente [3,4]. La vitamina D₂ se puede obtener para su comercialización mediante la irradiación ultravioleta del ergosterol de la levadura. La vitamina D₂ es estructuralmente similar a la vitamina D₃, con una ligera modificación en el lado de la cadena unida al anillo D esterol (Figura 1). Ambos tienen los mismos efectos biológicos, y la vitamina D₂ se añade comúnmente a la leche y la mantequilla como un suplemento dietético [5].

En las últimas seis décadas, se ha considerado que la vitamina D₃ y la vitamina D₂ tenían efectos biológicos equivalentes en los seres humanos. Sin embargo, la constatación de que la 25-hidroxivitamina D [25(OH)D₃ o 25(OH)D] sérica en los ensayos clínicos ofrecían la mejor evaluación del estado nutricional de la vitamina D, los investigadores necesitaban determinar si la vitamina D₂ era tan efectiva en elevar las concentraciones de 25(OH)D₃ como la vitamina D₃. De esta forma, se ha confirmado que la vitamina D₃ es sustancialmente más efectiva que la vitamina D₂ [6,7].

INTRODUCCIÓN

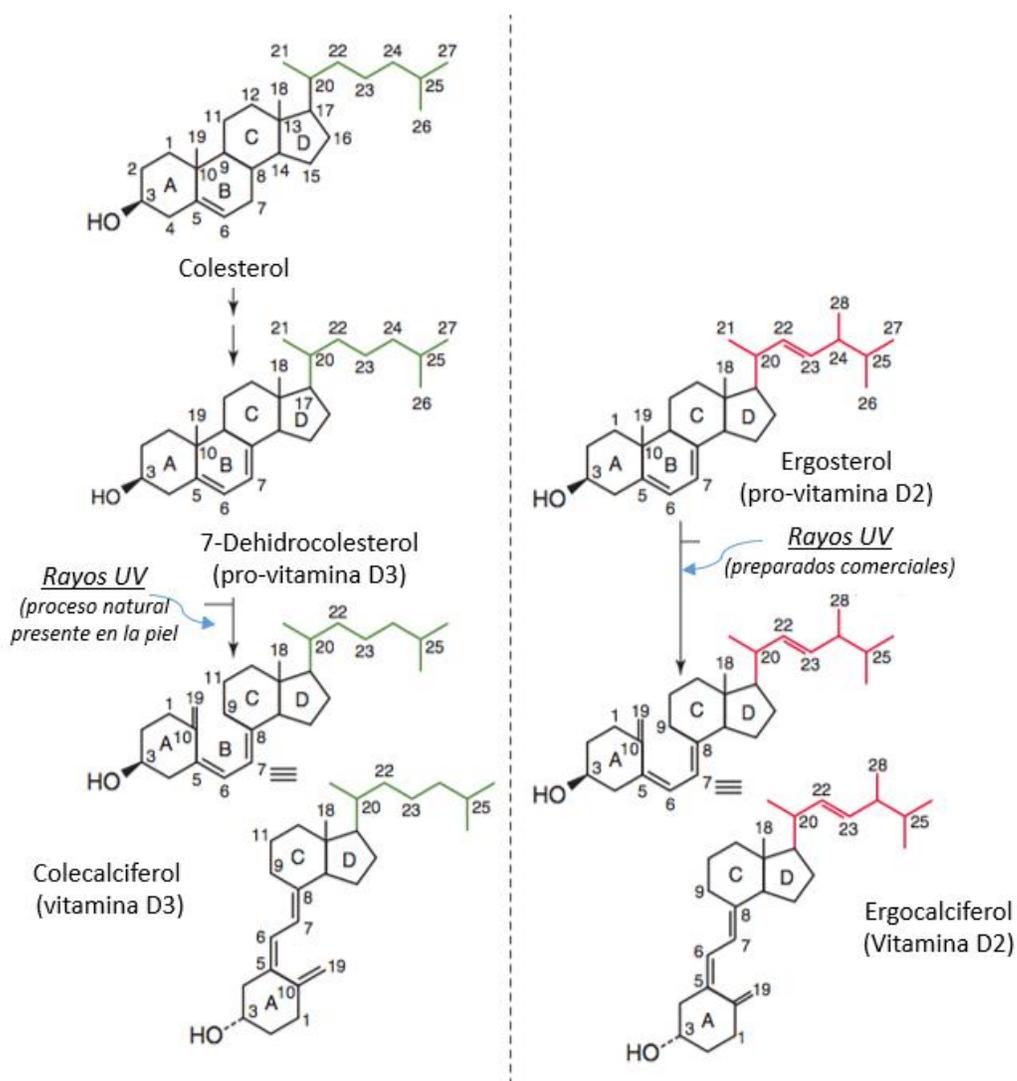
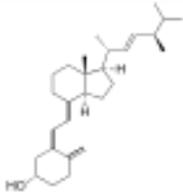
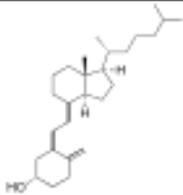
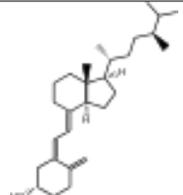
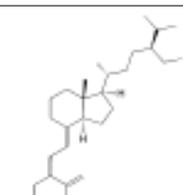


Figura 1. Relación estructural de la vitamina D₃ (colecalfiferol) y vitamina D₂ (ergocalciferol) con sus respectivas provitaminas y el colesterol.

El término vitamina D₃ se utiliza como sinónimo para el colecalfiferol o calciol, pero no debe ser abreviado a D₃ y después modificado a formas como 1,25-(OH)₂D₃. Se desaconseja este tipo de representación de los metabolitos de la vitamina D [3]. (Tabla 1).

INTRODUCCIÓN

Tabla 1. Nomenclatura y estructura química de la vitamina D.

| Nombre | Composición química | Estructura |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Vitamina D ₁ | Mezcla de componentes moleculares de <i>ergocalciferol</i> con <i>lumisterol</i> , 1:1 | |
| Vitamina D ₂ | <i>ergocalciferol</i> (producido a partir del <i>ergosterol</i>) |  |
| Vitamina D ₃ | <i>colecalfiferol</i> (producido a partir del 7-dehidrocolesterol en la piel) |  |
| Vitamina D ₄ | <i>22-dihidroergocalciferol</i> |  |
| Vitamina D ₅ | <i>sitocalciferol</i> (producido a partir del 7-dehidrositosterol) |  |

En sentido estricto, la vitamina D no es propiamente una vitamina, ya que no es un factor dietético esencial y se produce en cantidad suficiente con una adecuada exposición solar en la superficie de la piel. Por tanto, la vitamina D se trata más bien de una prohormona que se sintetiza a través de una reacción fotoquímica en la piel a partir del 7-dehidrocolesterol y metabolizada posteriormente a compuestos más activos en los tejidos periféricos [8,9]. Sin embargo, si el animal o el ser humano viven en condiciones con baja exposición solar, se necesita

INTRODUCCIÓN

unos requerimientos de vitamina D que se obtienen a través de la dieta. Por ello, por razones nutricionales y de salud pública, la vitamina D₃ continúa clasificándose como vitamina.

La estructura molecular de la vitamina D está estrechamente relacionada a la de las hormonas esteroideas clásicas (como el estradiol, cortisol y aldosterona), ya que comparten la misma raíz en la estructura del anillo ciclopentanoperhidrofenantreno. Técnicamente, la vitamina D es un secoesteroide debido a que en el anillo B de la estructura ciclopentanoperhidrofenantreno tiene una rotura en el enlace 9,10 carbono-carbono. Teniendo en cuenta este aspecto se describirán, a continuación, los detalles de la conversión del 7-dehididrocolesterol a vitamina D₃ [8]. (Figura 2).

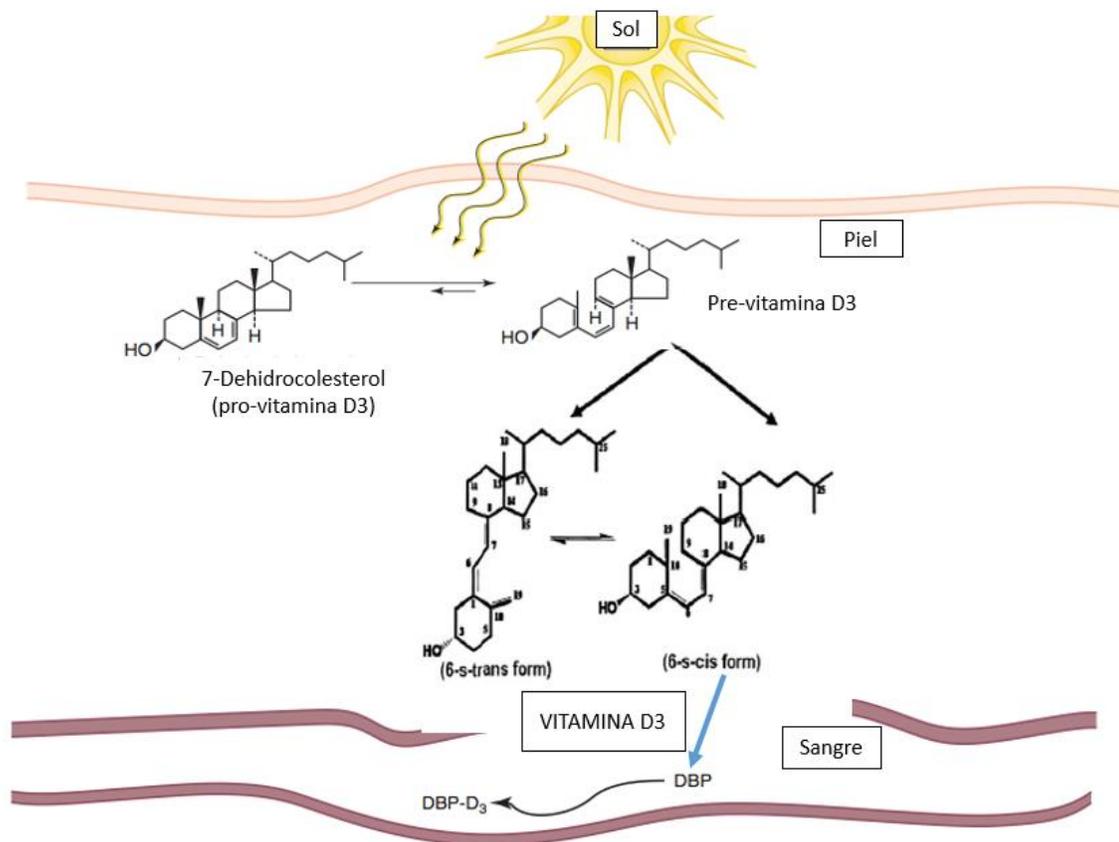


Figura 2. Estructura química y vía de irradiación para la producción de la vitamina D₃. Adaptado de Norman et al. [8].

La piel produce vitamina D₃ de forma fotoquímica a partir de la provitamina D. Durante la exposición solar, el 7-dehididrocolesterol, que está presente en las células de la epidermis y dermis de los animales, absorbe la radiación ultravioleta B (UVB) con longitudes de onda de 290-315 nm

INTRODUCCIÓN

[10]. La absorción de esta radiación resulta en un reordenamiento del 5,7-dieno en el anillo B que provoca una ruptura en el anillo B para formar el 9,10-secoesterol (previtamina D₃). La previtamina D₃ existe en dos formas conforméricas [8]. Una vez que el 7-dehidrocolesterol sufre la apertura del anillo exocíclico, se convierte en el confórmero 6-s-cis. Este confórmero es extremadamente inestable debido a la interferencia estérica del grupo metilo C-19 al C-9, y gira inmediatamente en una previtamina D₃ más estable 6-s-trans. Sin embargo, sólo el confórmero 6-s-cis se puede convertir en vitamina D₃ (Figura 3). Para superar este impedimento, el 7-dehidrocolesterol fue incorporado en la bicapa lipídica de la membrana plasmática. Esto resultó en la incorporación del 7-dehidrocolesterol entre el grupo polar y de la cadena larga de ácidos grasos. De esta forma, durante la exposición solar, el 7-dehidrocolesterol se convierte inmediatamente en la previtamina D₃ 6-s-cis, que no puede rotar a la forma trans, resultando en la rápida conversión de la previtamina D₃ a la vitamina D₃. Esto probablemente explique por qué la conversión de la previtamina D₃ a la vitamina D₃ en la piel es 10 veces más rápida que en un solvente orgánico [4].

La vitamina D₃ resultante, se unirá posteriormente a una proteína transportadora en el plasma, la proteína de unión transportadora de vitamina D (DBP), que está presente en el lecho capilar de la dermis. El complejo DBP-D₃ entra de esta forma a la circulación sistémica. La vitamina D₃ no es en sí misma biológicamente activa, pero es convertida por enzimas en el hígado y en el riñón a 1 α ,25-dihidroxicalciferol (calcitriol), una hormona que regula la absorción de calcio en el intestino y los niveles de calcio en el riñón y el hueso (Figura 3). Como las hormonas esteroideas, el producto de metabolismo de la vitamina D, la 1 α ,25-dihidroxitammina D₃, regula la expresión de genes mediante la interacción con las proteínas del receptor nuclear específico y se detallará más adelante [5,10].

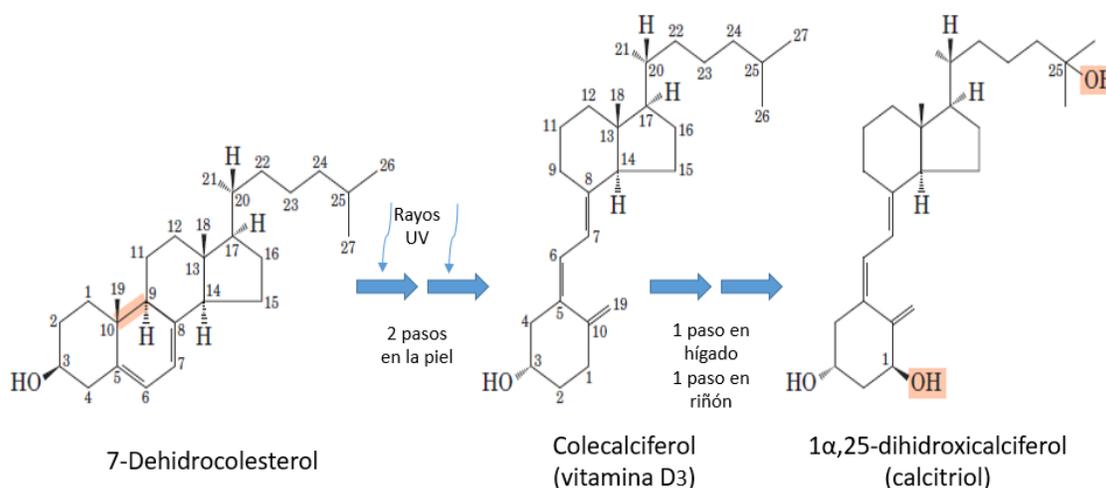


Figura 3. Producción y estructura química de la vitamina D₃.

4.2.2 Metabolismo de la vitamina D

4.2.2.1 Fuentes, almacenamiento y biodisponibilidad

4.2.2.1.1 Fuentes

Como se ha mencionado en los apartados anteriores, la vitamina D presente en el organismo se obtiene de dos formas diferentes:

- a) A través de la **síntesis endógena**: en las capas lipídicas de las membranas plasmáticas de las células de la dermis y epidermis de los animales, a partir de una reacción fotoquímica del 7-dehidrocolesterol, resultando en la formación de la previtamina D₃. En la piel, la previtamina D₃ sufre una transformación rápida e inducida térmicamente a vitamina D₃ [10]. Esta forma de obtener la vitamina D es la más importante, en más de un 90% (frente al 10% del aporte de la dieta o suplementos dietéticos) [11–13]. Por tanto, la cantidad de vitamina D₃ producida en la piel está determinado por la exposición a la irradiación UVB que, a su vez, depende de diferentes condiciones geográficas, físicas y culturales [14].
- b) A través de la **dieta**: las fuentes exógenas de vitamina D son limitadas. Pueden ser de origen vegetal (ergocalciferol o vitamina D₂) o de origen animal (colecalfiferol o vitamina D₃). Los alimentos incluyen los pescados grasos como el salmón, la caballa y las sardinas; algunos aceites de pescado como el aceite de hígado de bacalao y las yemas de huevo. Además, algunos alimentos están enriquecidos, incluyendo la leche, algunos cereales, zumos de naranja, yogures y margarinas [11,12].

A pesar de que tanto la vitamina D₂ como la D₃ tienen funciones biológicas similares, algunos estudios sugieren que la D₃ puede ser 2 o 3 veces más potente para mantener los niveles de 25(OH)D₃; además, 25(OH)D₃ podría unirse a DBP con mayor afinidad que 25(OH)D₂ [15].

4.2.2.1.2 Almacenamiento

La vida media varía según el metabolito, la de 25(OH)D₃ es de unos 15 días. La vitamina D en altas dosis, se deposita en el tejido adiposo y puede tener una vida media de varios meses [15], pero el depósito puede no ser lo suficientemente grande o suficientemente regulado para evitar variaciones estacionales en las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D₃ y paratohormona (PTH) [9].

4.2.2.1.3 Biodisponibilidad

La previtamina D₃ absorbe de forma muy eficiente la luz solar y produce multitud de fotoproductos, incluyendo el lumisterol, taquisterol, supraesteroles y toxiesteroles. De esta forma, con esta regulación solar única, la piel no podrá generar cantidades de vitamina D₃ en cantidades suficientes como para provocar intoxicación de la vitamina D₃ [4]. Cuando se forma la vitamina D₃, ésta es estructuralmente incompatible con su incorporación entre las cadenas de ácidos grasos hidrofóbicos de la membrana plasmática, por lo que es expulsada al espacio extracelular. Entonces, se transporta al lecho capilar dérmico y se une a la DBP.

La vitamina D procedente de la dieta se une a las micelas, junto con los ácidos biliares, ácidos grasos libres y otras vitaminas liposolubles, para ser absorbidos principalmente a nivel del duodeno y del yeyuno. A diferencia de la vitamina D₃ producida a nivel de la piel, no existe un mecanismo de control en este punto [16]. Al no requerir una digestión previa para su absorción, y al realizarse por un mecanismo de difusión pasiva, se pueden absorber tanta vitamina D como sea ingerida. Tras alcanzar el sistema linfático en forma de quilomicrones [4], esta vitamina D entra al torrente sanguíneo uniéndose también a la DBP.

En el suero, la gran parte de los metabolitos de la vitamina D se unen preferentemente a la DBP, aunque también se conoce que se asocian con la albúmina sérica. Sin embargo, existe una pequeña proporción de dichos metabolitos que no se unen a ninguna proteína, por lo que se encontrarán “libres” [17].

4.2.2.2 Metabolitos de la vitamina D: calcidiol y calcitriol

La vitamina D₃ por sí sola no tiene actividad biológica [8,12]. La vitamina D procedente de la alimentación requiere de dos hidroxilaciones para ser activada, y para ello, la vitamina D es transportada en la sangre a través del DBP [8,12,18,19].

4.2.2.2.1 Calcidiol

La vitamina D llega primero al hígado, donde es hidroxilada en el C-25 a calcidiol (o 25-hidroxitamina D₃ [25(OH)D₃]). Se trata de una prohormona o precursora metabólica de su forma activa. La 25(OH)D₃ es la forma circulante mayoritaria de la vitamina D, y su concentración sérica es uno de los biomarcadores más fiables para determinar el estado de la vitamina D. La síntesis de 25(OH)D₃ todavía está en debate. Muchas enzimas del citocromo P-450 (CYPs) se han considerado candidatas responsables de la conversión de la vitamina D a 25(OH)D₃. De entre

ellas, se ha sugerido que la CYP2R1, identificada primariamente como una vitamina D 25-hidroxilasa microsomal pudiera ser la clave de dicha enzima [12,14].

Los estudios acerca de la 25-hidroxilación hepática en el contexto del sistema endocrino (por ejemplo, cambiando el estado de la vitamina D, la PTH, o los niveles de calcio o fósforo en la dieta), no han logrado mostrar efectos consistentes de estos factores reguladores de calcio en la producción de calcidiol circulante. Además de su sensibilidad a los ácidos biliares (debido a su papel en la formación de estas moléculas), se ha observado que el CYP27A1 RNA mensajero de los hepatocitos de rata puede verse afectada por una variedad de factores, incluyendo el calcitriol, pero la importancia fisiológica de estas observaciones sobre la homeostasis del calcio no está clara [14].

La actividad de la CYP2R1 también se ha demostrado que ejerce su acción a nivel extrahepático, por ejemplo en el testículo (asociando fallo testicular a descenso en la mineralización ósea), en los fibroblastos dérmicos y en las células cancerígenas de próstata [14].

4.2.2.2.2 [Calcitriol](#)

La 25(OH)D₃ es transportada por el DBP al riñón, donde es filtrada por el glomérulo. La megalina renal [17] es una proteína transmembrana y un receptor de la superfamilia de las lipoproteínas de baja densidad que actúa como un receptor de superficie para la DBP. Cuando se une la DBP con la megalina, se produce la captación de la 25(OH)D₃ en las células epiteliales tubulares a través de una internalización endocítica. Una vez en el interior de las células del túbulo contorneado proximal del riñón, la 25(OH)D₃ es activada a través de la enzima CYP27B1-hidroxilasa mitocondrial a calcitriol (o 1,25 dihidroxivitamina D, [1 α ,25(OH)₂D₃] o 1,25D₃). El calcitriol sirve como un ligando de alta afinidad para el receptor de la vitamina D (VDR) en los tejidos diana, donde actúa para modular la expresión de los genes dirigidos por la vitamina D [8,12]. La 1 α ,25(OH)₂D₃ circula en el suero a concentraciones que son más o menos el 0,1% del de la prohormona 25(OH)D₃ [19]. En el riñón, además, se producen otras formas como el 24R,25-dihidroxivitamina D₃ [24R,25(OH)₂D₃] [8]. La 1 α ,25(OH)₂D₃ aumenta la expresión de la 25-hidroxivitamina D-24-hidroxilasa (24-OHase) para catabolizar la 1 α ,25(OH)₂D₃ en 1,24,25D (ácido calcitriólico), un metabolito inactivo, hidrosoluble y eliminable por orina, bilis y heces [16,20]. También se ha establecido que los seres humanos y otros animales pueden metabolizar la vitamina D₂ a 25(OH)D₂ y 1 α ,25(OH)₂D₂ [4] (.).

Posteriormente, se procede al transporte sistémico del 1 α ,25(OH)₂D₃, a través de la DBP (unido aproximadamente el 85% a DBP y el 15% a albúmina) a los órganos diana. La unión de las formas libres de la vitamina son las únicas disponibles que activan a los receptores nucleares y/o receptores de membrana plasmáticos, para generar la respuesta biológica adecuada (siendo la

INTRODUCCIÓN

circulación libre en plasma menor del 0,5% para $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ e inferior al 0,05% para la $25(\text{OH})\text{D}_3$ [15].

Existen tres vías principales que influyen en la producción de calcitriol en el riñón a través de [8,14]: a) retroalimentación directa negativa por el propio calcitriol; b) la hormona paratiroidea (PTH) como señal de los niveles de calcio; y c) el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) como señal de la homeostasis del fosfato (Figura 4).

Probablemente, el factor más determinante para la CYP27B1-hidroxilasa sea el nivel nutricional de la vitamina D. Cuando la concentración circulatoria de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es baja, aumenta la producción de ésta a nivel renal; y cuando la concentración circulante de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es alta, la producción de la misma en el riñón disminuye [14].

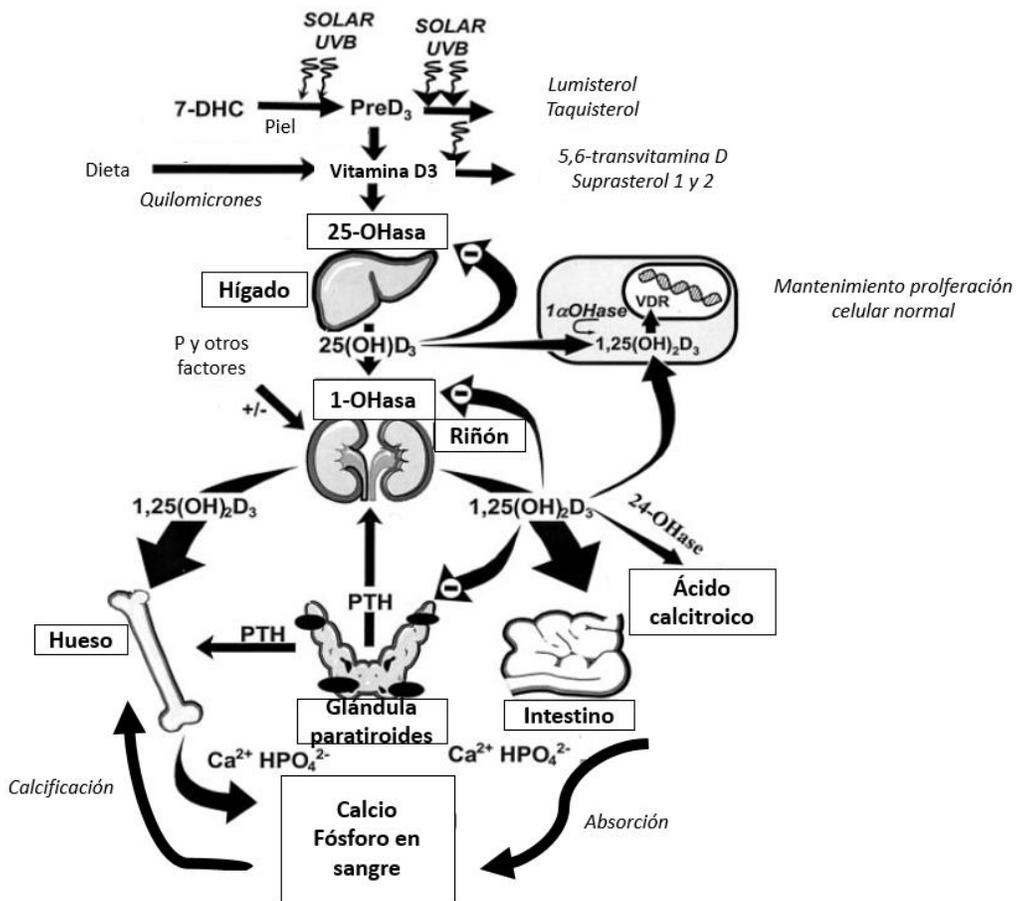


Figura 4. Representación esquemática de la producción cutánea de la vitamina D y su metabolismo y regulación en la homeostasis del calcio y crecimiento celular [4].

4.2.3 Fisiología de la vitamina D

4.2.3.1 Mecanismo de acción

Como se ha mencionado previamente en este trabajo, la hormona esteroidea $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ejerce sus respuestas biológicas como muchas de las otras hormonas esteroideas (estradiol, progesterona, testosterona, cortisol y aldosterona); es decir, a través de la regulación de transcripción genética (vía clásica genómica) y mediante un receptor de membrana en la superficie celular (vía rápida o no genómica) [8,21].

4.2.3.1.1 Vía clásica genómica

La vitamina D tiene un receptor (VDR), que contiene dos sitios de unión a ligando, un bolsillo genómico (VDR-GP) y otro bolsillo alternativo (VDR-AP), que respectivamente se unen a una configuración del ligando curvo (transcripción genómica) o a una forma plana del ligando (respuesta rápida o no genómica) [22]. El VDR es un miembro de la superfamilia de los receptores nucleares de los factores de transcripción activados por ligando y regula los diversos efectos biológicos del $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y sus análogos [18,23].

Cuando el VDR-GP es ocupado por la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, el VDR-GP interacciona con el receptor retinoide X (RXR), que actúa como un factor de transcripción, para formar un heterodímero que se une a elementos de respuesta de la vitamina D en la región de los genes que están controlados directamente por $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [22]. Esto transcribe o deprime numerosos genes diana al unirse a elementos de respuesta a vitamina D positivos o negativos (VDREs y nVDREs, respectivamente) presente en los promotores, potenciadores o supresores de estos genes [18]. El VDR regula la expresión de genes involucrados en diversas funciones biológicas, incluyendo el desarrollo de órganos, control del ciclo celular (genes que contienen p450 y p21), homeostasis del calcio y fósforo en el metabolismo óseo (osteocalcina, osteopontina) incluyendo la proteína ligadora de calcio (CaBP, calbindina) que facilita la traslocación a los capilares; así como la PTH y receptor de la PTH (PTHrp) y la detoxificación xenobiótica [13,24,25]. El VDR también tiene su papel en el sistema inmunitario, así como en un amplio abanico de enfermedades: cáncer, enfermedades reumatoides, diabetes, osteoporosis, arteriosclerosis, enfermedades vasculares e infecciones [4,18,22,26].

El tiempo que tarda la respuesta genómica en manifestarse completamente es entre unas horas a días, y puede ser bloqueada por inhibidores de la transcripción y translación [21,22].

4.2.3.1.2 Vía rápida o no genómica

La habilidad de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ como hormona esteroidea para generar respuestas biológicas, está definida por la presencia de sus receptores afines en los órganos y tejidos diana. Aunque está claro que las respuestas genómicas de las hormonas esteroideas están mediadas por la formación del complejo ligando-receptor con el receptor afín de la superfamilia de los receptores nucleares de las hormonas esteroideas, hay nuevas pruebas que indican que la rápida respuesta de todas las hormonas esteroideas están mediadas por VDR localizados cerca o asociados con la membrana plasmática de las células diana, donde inician las respuestas rápidas (por ejemplo, la apertura de los canales de calcio o cloro, o los procesos de exocitosis del calcio). La respuesta rápida mediada por el complejo $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3/\text{VDR}$ incluyen varios procesos como la transcaltaquia (respuesta rápida hormonal a la absorción de calcio) [22].

El tiempo necesario para la aparición de la respuesta rápida depende del sistema y puede variar desde segundos (por ejemplo, la apertura de canales iónicos) a 10-60 minutos (por ejemplo, la activación del fosfatidilinositol-3'-kinasa u óxido nítrico sintetasa endotelial) [21,22].

4.2.3.2 Funciones biológicas

4.2.3.2.1 Homeostasis del calcio y el fosfato, metabolismo óseo

La principal función de la vitamina D es poder mantener las cifras de calcio y fósforo dentro de los niveles fisiológicos que permitan el metabolismo, la transmisión neuromuscular y la mineralización ósea [15].

Para ello, la vitamina D juega un papel fundamental para la absorción intestinal del calcio por vía transcelular saturable, sobre todo cuando el aporte de calcio se realiza a través de la dieta o compuestos poco ionizables [13]. Sin vitamina D, sólo se absorbería un 15% del calcio, llegando al 60% en el caso del fósforo. La interacción de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ con VDR aumenta la eficiencia de la absorción de calcio intestinal a 30-40% y la absorción de fósforo a aproximadamente un 80% [13,20]. El ligando $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ se une con gran afinidad al receptor VDR, desencadenando un aumento en la absorción intestinal de calcio y fósforo. Además, la vitamina D está involucrada en la formación de hueso, resorción y mineralización, así como en el mantenimiento de la función neuromuscular [11]. Por tanto, cuando los niveles de vitamina D son inadecuados, la homeostasis de calcio y fósforo se altera, siendo la absorción de calcio insuficiente para cubrir las necesidades de calcio, no sólo para el estado óseo, sino también para la mayoría de las funciones metabólicas y la actividad neuromuscular [11].

La $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ reduce los niveles séricos de PTH directamente por la actividad de las glándulas paratiroides e indirectamente mediante el aumento de calcio en suero [11]. Cuando

INTRODUCCIÓN

disminuye el calcio sérico ionizado, los sensores de calcio (CaSR) de las glándulas paratiroides lo detectan, resultando en un aumento de la expresión, síntesis y secreción de la PTH [13].

El objetivo de la PTH es mantener los niveles de calcio, para ello, aumenta la reabsorción tubular proximal y distal del mismo, y estimula los riñones para producir $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. La $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ regula el metabolismo óseo en parte por la interacción con el VDR en los osteoblastos [11]. La PTH también activa los osteoblastos, movilizándolo calcio desde el hueso de la siguiente manera: la PTH aumenta la expresión de una proteína de membrana, activadora del receptor del ligando $\text{NF}\kappa\beta$ (RANKL) en los osteoblastos. El RANKL osteoblástico se une al RANKL de la membrana plasmática de los precursores de los osteoclastos (preosteoclastos) induciendo su transformación a osteoclastos maduros. Los osteoclastos se unen al hueso, liberando ácido clorhídrico y colagenasas para disolver la matriz y el mineral, resorbiendo hueso y liberando calcio y fósforo a la circulación (pudiendo causar osteopenia y osteoporosis y aumentando el riesgo de fractura) [11,13,20]. A medida que la deficiencia de vitamina D avanza, las glándulas paratiroides se estimulan al máximo, causando hiperparatiroidismo secundario. La hipomagnesemia atenúa esta respuesta, lo que significa que los niveles de PTH a menudo son normales cuando los niveles de $25(\text{OH})\text{D}_3$ se encuentran por debajo de 20 ng por mililitro [20]. La PTH aumenta el metabolismo de la $25(\text{OH})\text{D}_3$ en $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, lo que empeora la deficiencia de vitamina D.

La PTH en el riñón reabsorbe el calcio filtrado y disminuye la reabsorción de fósforo, condicionando fosfaturia, lo que resulta en un nivel bajo de niveles séricos de fósforo. En el riñón la PTH y el fósforo bajo, que también es inducido por la PTH, son potentes estimuladores de la formación de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [13,20]. Es necesario un producto calcio-fósforo adecuado en suero para que no haya una reducción en la mineralización de la matriz de colágeno, que pueda acarrear a los signos clásicos de raquitismo en niños y osteomalacia en adultos [20].

4.2.3.2.2 [Otras funciones de la vitamina D](#)

Desde los años 80, se ha hecho cada vez más evidente que la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ también juega un papel multidisciplinario importante que no se centra sólo en el metabolismo mineral óseo. Por lo que además de estas funciones “clásicas” o “tradicionales” que regulan la homeostasis del calcio, fósforo y metabolismo óseo, la vitamina D tiene otras funciones extra-paracrina. Se ha descrito la presencia de receptores VDR y enzimas activadoras del calcifediol como la CYP27B1 en otros órganos y tejidos como son: músculo, corazón, cerebro, vasos sanguíneos, mama, colon, próstata, páncreas, hígado, pulmón, tejido adiposo, suprarrenales, estómago, gónadas, parótida, placenta, retina, timo y sistema inmune [11,13,15,20,27,28]. Por ello, a la vitamina D se le atribuyen diversas funciones.

Tras unirse a su VDR de alta afinidad, la vitamina D regula de forma directa o indirecta la transcripción de más de 200 genes [20], aproximadamente un 3% del genoma humano [13]. Entre

otras funciones, se ha observado que la vitamina D interviene en la regulación del crecimiento y diferenciación celular (proliferación, diferenciación, apoptosis y angiogénesis), disminuyendo la proliferación tanto de células normales como cancerígenas e induce a su diferenciación terminal; modula la función de linfocitos B y T activados y macrófagos; aumenta la contractilidad miocárdica; inhibe la producción de renina e incrementa la secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina.

Se ha observado que las concentraciones de vitamina D >30 ng/ml (75 nmol/l) mantienen controlado el crecimiento celular y previenen que las células se malignicen [15].

Una aplicación práctica es el uso de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y sus análogos activos para el tratamiento de la psoriasis [20]. La $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es también un potente inmunomodulador. Los monocitos y macrófagos que están expuestos a un lipopolisacárido o a *Mycobacterium tuberculosis*, regulan el gen del VDR y el gen de la 1α hidroxilasa. El aumento de la producción de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ resulta en un aumento de la síntesis de catelicidina, un péptido capaz de destruir a la *Mycobacterium tuberculosis*, así como otros agentes infecciosos. Cuando los niveles séricos de $25(\text{OH})\text{D}_3$ disminuyen a 20 ng/ml (50 nmol/l), se impide que los monocitos o macrófagos inicien su respuesta inmune innata, que podría explicar por qué los afroamericanos, quienes a menudo tienen deficiencia de vitamina D, sean más propensos a contraer tuberculosis que los blancos, y que tengan una forma más agresiva de la enfermedad [20,28].

4.2.4 Dieta y vitamina D

4.2.4.1 Alimentación

Como se ha comentado anteriormente en este trabajo, la producción endógena de vitamina D gracias a su síntesis en la piel, constituye la fuente más importante de vitamina D. En condiciones normales, la piel es capaz de aportar hasta el 80-100% de las necesidades de vitamina D. Sin embargo, cualquier limitación en dicha exposición, puede llevar a una deficiencia en vitamina D. Esta radiación depende de varios factores como es la vestimenta, el estilo de vida sedentaria, el uso de protector solar, la pigmentación de la piel, la latitud, estación del año y la duración de exposición solar diaria [5,29–32]. Por ello, en ausencia de exposición solar, la vitamina D constituye un factor nutricional importante.

Sin embargo, las fuentes de vitamina D en la dieta son limitadas. Se encuentra principalmente en los pescados grasos, los huevos, la leche y los productos lácteos; y en menor medida en las carnes, casquería y algunos vegetales incluyendo los hongos [32,33] (Tabla 2). Además, el contenido de la vitamina D_3 y $25(\text{OH})\text{D}_3$ depende del alimento, la estación y la cantidad de grasa, siendo mayor cuanto más grasa fuera el producto [34]. En Estados Unidos, la

INTRODUCCIÓN

mayor parte de la vitamina D procede de alimentos enriquecidos (leche, productos lácteos, margarinas, zumos y cereales) [35].

Tabla 2. Contenido de vitamina D en algunos alimentos [15].

| Alimentos | Vitamina D en UI/100g |
|--------------------------------------------------------|------------------------------|
| Leche de vaca | 3-40 UI/L |
| Leche con calcio y vitamina D | 30-32 |
| Mantequilla | 30-32 |
| Yogur | 2,4 |
| "Petit suisse" | 8 |
| Queso camembert | 6,8 |
| Queso cheddar | 10,4 |
| Queso parmesano | 18,4 |
| Queso emmental | 44 |
| Queso de bola | 7,2 |
| Queso de Burgos | 8 |
| Queso manchego seco | 80 |
| Margarina fortificada | 240-320 |
| Huevo | 70 |
| Caballa del atlántico (en bruto) | 360 |
| Bacalao (en bruto) | 44 |
| Bonito-arenque-atún | 800-900-1000 |
| Boquerón-sardina-salmón | 280-320 |
| Jurel, palometa | 640 |
| Congrio | 800 |
| Camarones | 152 |
| Langostinos | 720 |
| Anchoas en aceite | 472 |
| Salmon ahumado | 800 |
| Conservas en aceite de atún, sardinas, salmón, caballa | 224-332 |
| Conservas en aceite de salmón con espinas | 624 |
| Arenque en vinagre | 680 |
| Hígado de ternera | 15-50 |
| Hígado de pollo | 80 |
| Setas <i>shitake</i> secas | 1660 |

INTRODUCCIÓN

Típicamente, el contenido del metabolito 25(OH)D₃ suele ser bajo en la leche y el pescado (<0,1 g/100 g), siendo algo mayor en la carne y productos de casquería (0,2 a 0,4 g/100 g) y hasta 1 g/100 g en la yema de huevo. Se ha demostrado que 25(OH)D₃ se absorbe mejor y más rápido de la dieta que la vitamina D nativa, teniendo efectos metabólicos propios al regular el crecimiento celular y el metabolismo cálcico [33].

En la leche de los mamíferos, así como sus derivados lácteos, la mayor parte de la actividad de la vitamina D deriva de la vitamina D₃ (colecalfiferol), vitamina D₂ (ergocalciferol), del 25(OH)D₃ y del 25(OH)D₂. La leche materna tiene un bajo contenido de vitamina D que oscila entre 4-100 UI/l dependiendo de las reservas maternas, la alimentación y la exposición solar de la madre [15]. Por el contrario, la vitamina D presente en la leche enriquecida, desarrollará una actividad que dependerá sólo de los complementos de vitamina D añadidos [34].

La producción comercial de vitamina D₃ procede tanto del 7-dehidrocolesterol como del colesterol. El 7-dehidrocolesterol puede obtenerse vía extracción del solvente orgánico de la piel de los animales (vaca, cerdo u oveja) seguido de una purificación intensa. El colesterol se extrae típicamente de la lanolina de la lana de oveja y tras varios procesos de purificación y cristalización, se puede transformar por vía sintética a 7-dehidrocolesterol. Cabe destacar que una vez que se obtiene el 7-dehidrocolesterol cristalizado químicamente puro, es imposible determinar a través de pruebas químicas o biológicas el origen de la fuente (lanolina ovina, piel porcina o vacuna, etc.) del colesterol o 7-dehidrocolesterol.

Posteriormente, el 7-dehidrocolesterol cristalizado se disuelve en un disolvente orgánico y es irradiado con luz ultravioleta para llevar a cabo la transformación (similar a la que ocurre en la piel humana y animal) para producir vitamina D₃. Esta vitamina D₃ se purifica y cristaliza más, antes de ser formulada para su uso en la suplementación dietética. Los detalles exactos de la conversión química del colesterol al 7-dehidrocolesterol y el método de conversión ultravioleta a gran escala a vitamina D₃ y su consiguiente purificación, son temas en los que se basan las distintas patentes registradas [36].

Un estudio reciente describe que la vitamina D no es muy estable frente al calor al cocinar los alimentos. Esta pérdida puede alcanzar el 50%, dependiendo del tipo de cocinado y del alimento (por ejemplo, al freír el pescado), por lo que estos autores sugieren que la retención de la vitamina D tras su manipulación debería de tenerse en cuenta en los cálculos de la medida de la ingesta de vitamina D [15,37].

4.2.4.2 Medida de la ingesta de vitamina D

Para valorar la ingesta dietética de la vitamina D, existen diferentes métodos para evaluarlo. El patrón de consumo alimentario se puede realizar con un registro de alimentos, en el que el individuo anota los alimentos ingeridos en un determinado periodo de tiempo (de uno o varios días); o mediante un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos [38,39].

Los cuestionarios tratan de identificar de forma objetiva a aquellos sujetos en situación de riesgo con el fin de establecer medidas profilácticas adaptadas frente a la carencia de vitamina D. Estos cuestionarios se construyen a partir de los datos biológicos y epidemiológicos disponibles hasta la fecha. Su precisión podrá ser evaluada en futuros estudios prospectivos, comparando los resultados obtenidos con las concentraciones circulantes de 25(OH)D₃ [32].

4.2.5 *Niveles de vitamina D*

El estado de la vitamina D se evalúa mediante la determinación de los niveles en sangre de 25(OH)D, debido a su mayor vida media en plasma (2 a 3 semanas), donde conforma un reservorio circulante de vitamina D. En la siguiente tabla (Tabla 3), se exponen los niveles de 25(OH)D que se correlacionan con el estado de 25(OH)D [40–43].

Tabla 3. Concentraciones séricas de vitamina D y su categorización.

| Niveles 25(OH)D ₃ | Estado 25(OH)D ₃ |
|------------------------------|-----------------------------|
| <10 ng/ml | Deficiencia grave |
| 10- <20 ng/ml | Deficiencia |
| 20-30 ng/ml | Insuficiencia |
| >30 ng/ml | Adecuados |
| >150 ng/ml | Límites intoxicación |

(*Multiplicar por 2,5 para conversión a nmol/l).

Hay que remarcar que el uso de diferentes unidades de medida puede ser confuso entre los diferentes laboratorios. Los niveles de 25(OH)D suelen expresarse en nmol/l o ng/ml.

Equivalencias

- **1µg= 2,5 nmol**
 - **1µg= 40 UI**
 - **1ng/ml= 2,5 nmol/ml**
-

4.2.5.1 Ingestas recomendadas, suplementación y niveles adecuados de vitamina D

Dado que la vitamina D se puede producir de forma endógena y es capaz de ser almacenada en el organismo, es difícil determinar con precisión sus necesidades diarias mínimas. Como se ha comentado anteriormente, cuando las circunstancias ambientales, sociales o fisiológicas impiden una adecuada exposición solar, se debe compensar de forma nutricional el aporte de 25(OH)D para mantener niveles adecuados; ya sea mediante la fortificación de los alimentos o suplementación farmacológica a través de inyecciones anuales y pastillas o comprimidos de vitamina D, siendo necesario alcanzar las dosis mínimas diarias recomendadas [9,11].

En el estudio de Calvo et al., tras examinar la contribución de la ingesta de vitamina D a través de la dieta, fortificación y suplementación, se concluye que este último punto contribuye al 6-47% de la ingesta de vitamina D. Aunque los patrones actuales de suplementación no asegura un nivel adecuado en todos los grupos de población en la mayoría de los países [39].

Hay controversia en la efectividad de la vitamina D₂ y D₃ para elevar y mantener los niveles séricos de 25(OH)D. A pesar de las diferencias estructurales moleculares, se estudió que ambas eran equipotentes en este sentido. Sin embargo, en otros trabajos, se encuentra que la vitamina D₃ es significativamente más efectiva, por lo que ésta sería de elección para la suplementación [30,31].

En 2010, un estudio reveló que la vitamina D₃ es aproximadamente un 87% más potente en elevar y mantener los niveles séricos de 25(OH)D que la vitamina D₂. Además, la vitamina D₃ producía un aumento en sangre, dos o tres veces mayor que la vitamina D₂. De esta forma, dada la mayor potencia y el menor coste, los autores postularon que la vitamina D₃ debería de considerarse de elección para corregir la deficiencia de vitamina D en humanos [44].

Existen pocos estudios que examinen las acciones no genómicas de la suplementación con vitamina D. Sin embargo, se ha observado aumento de marcadores inflamatorios en pacientes diabéticos con bajos niveles de 25(OH)D [23].

INTRODUCCIÓN

Actualmente, se reconoce que las ingestas diarias no son suficientes para mantener un nivel adecuado de vitamina D durante todo el año. Por ello, se han realizado numerosos esfuerzos en los distintos países para determinar las mejores estrategias de suplementación de vitamina D en la población [31,41,45].

Para aquellos países en los que no se consumen altas cantidades de pescado graso (fuente natural con más cantidad de vitamina D), la única alternativa de aumentar su exposición a la luz UVB natural o artificial, es enriquecer sus alimentos o el uso de suplementos vitamínicos. El efecto de estas alternativas se utiliza en diferentes países para estimar la ingesta de vitamina D en los diferentes grupos de edad en su población [31,39].

En el estudio realizado por Calvo et al. [39], compararon las ingestas estimadas de vitamina D en varios países, los cuales se dividían en distintas categorías según si: a) el enriquecimiento de los alimentos (como la leche y la margarina) era obligatoria (Estados Unidos, Canadá...); b) países que no requerían este enriquecimiento, aunque era opcional en bastantes alimentos (la margarina y cereales) (Reino Unido, Irlanda, Escocia y Australia); y c) países en los que no es obligatorio este enriquecimiento incluso restringido o limitado, como el resto de países europeos y la mayoría de los países (incluyendo Japón o Noruega donde el consumo de pescado es alto). En general, observaron que los patrones de ingesta de vitamina D en la dieta (tanto alimentos como suplementos), varían según el sexo, edad y las prácticas de suplementación. Se evidenció una tendencia significativa para las ingestas más altas en hombres que en mujeres, excepto en aquellos países con un aumento de suplemento nutricional utilizados por mujeres de mayor edad. También se observaron diferencias en la ingesta de vitamina D y su estado nutricional según la raza, siendo mayor en la población blanca de edad avanzada. En las personas de raza negra, se encontraron niveles séricos más bajos de 25(OH), no sólo debidos a su alto contenido de melanina en la piel que bloquea los UVB, sino que, además, la ingesta de vitamina D era menor. Las personas vegetarianas estrictas en todos los grupos étnicos/raciales estaban en alto riesgo de deficiencia de vitamina D, debido a la baja ingesta dietética de vitamina D [39].

España está incluida en el grupo de países en los que la suplementación con vitamina D está muy poco extendida (Tabla 4), y aparece sobre todo en fórmulas adaptadas, cereales infantiles y algunos otros alimentos [15].

Por tanto, parece ser que las mejores estrategias para mejorar la ingesta de vitamina D y sus niveles en la población vulnerable, están dirigidas a promover la administración de suplementos dietéticos. La fortificación de alimentos tiene una tendencia a beneficiar a la población general y no para mejorar la ingesta de determinados grupos de riesgo. Además, es fundamental identificar el alimento adecuado a través del cual se aumentaría la ingesta del grupo objetivo. Por este motivo, varios estudios han estudiado la seguridad y la eficacia del enriquecimiento de la margarina y la leche, aunque son necesarios más estudios para demostrar la eficacia y seguridad de la nutrición suplementaria [39,43,46].

Tabla 4. Alimentos infantiles fortificados con vitamina D en España [15].

| Alimentos | Vitamina D |
|--------------------------------------|-------------------|
| Fórmula adaptada inicio | 40-56 UI/100ml |
| Fórmula adaptada continuación | 45-80 UI/100ml |
| Fórmula adaptada crecimiento | 44-60 UI/100ml |
| Fórmula sin lactosa | 40-52 UI/100ml |
| Fórmula hidrolizada | 35-52 UI/100ml |
| Fórmula prematuros/bajo peso | 52-120 UI/100ml |
| Cereales infantiles | 300 UI/100g |
| Yogur de leche adaptada | 72 UI/unidad |

A pesar de la existencia de numerosas publicaciones acerca de la asociación entre la vitamina D y sus consecuencias en la salud, todavía no hay un consenso sobre las ingestas óptimas de vitamina D y las concentraciones de referencia de 25(OH)D. En los últimos años, se han publicado una serie de recomendaciones de vitamina D, como el “*Institute of Medicine*” (IOM), el “*Scientific Advisory Council of Nutrition*”, el “*Health Council Of the Netherlands*” y el “*Nordic Council of Ministers*”. NutriProfiel se creó para proveer recomendaciones acerca de los niveles óptimos, a diferencia de los anteriores. En la tabla 5 se exponen las ingestas recomendadas de vitamina D para optimizar los niveles de 25(OH)D séricos en los distintos grupos de edad [47].

En los casos de insuficiencia o deficiencia de vitamina D, las estrategias de suplementación van dirigidas a restablecer los depósitos de vitamina D y, posteriormente, mantener unos niveles adecuados de 25(OH)D [19,47].

Se recomienda que en las personas >65 años, el consumo de vitamina D sea ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{día}$ (800 UI/día), ya que esta cantidad ha demostrado ser eficaz para la reducción de riesgo de fractura ósea en este grupo de edad. Además, se considera que el rango óptimo de 25(OH)D es de 30-40 ng/ml, ya que asegura un efecto óptimo anti-fractura que permite cierta capacidad de tamponamiento para mantener niveles por encima de la concentración efectiva de 20 nmol/l. La dosis de 20 $\mu\text{g}/\text{día}$ asegurará estos niveles para el 50% de la población, mientras que el 90-95% de la población mantendrá el rango efectivo de >20 ng/ml de 25(OH)D [47].

Para las edades comprendidas entre los 5-64 años, falta evidencia sólida que apoye unas recomendaciones bien definidas para la suplementación con vitamina D. Aunque la densidad mineral ósea (DMO) es una medida indirecta de la salud del hueso, es beneficioso que se optimice a lo largo de la vida. Aunque hay carencia de datos obtenidos de estudios de intervención, los estudios observacionales han revelado una asociación positiva entre los niveles de 25(OH)D y la DMO, sugiriendo que un óptimo rango de concentración es 20-30 ng/ml. Por tanto, se asume que ese es el rango óptimo para este rango de edad. Se requieren al menos 10 $\mu\text{g}/\text{día}$ (400 UI/día)

INTRODUCCIÓN

para asegurar unas concentraciones de 25(OH)D >20 mg/ml para el 50% de la población, y preferiblemente 20 µg/día (800 UI/día) para el 97,5% de la población [47].

En consenso con otras recomendaciones para los niños de 0-4 años, se han propuesto ingestas de 10 µg/día (400 UI) y valores de referencia de 12ng/ml de 25(OH)D [47].

No se necesitan requerimientos especiales para las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, ni en personas con piel oscura, ya que no existen indicaciones para que estos grupos precisen de una mayor necesidad de vitamina D. Sin embargo, debido a la menor eficiencia de la síntesis endógena de vitamina D en las personas con tez oscura, se recomienda su suplementación en estos individuos [47].

En todos los grupos de edad, se recomienda la medida de los niveles basales de 25 (OH)D₃ para identificar y tratar cualquier deficiencia, y confirmar a los 3 y 9 meses que se alcancen los niveles óptimos [47] (Tabla 5).

Tabla 5. Resumen de las recomendaciones de NutriProfiel para la ingesta de niveles de vitamina D, separados por grupos de edad. Adaptado de Balvers et al. [47].

| Ingesta vitamina D₃ | | | |
|---------------------------------------|---------------|-----------------|----------------------------------------|
| Grupo de edad | µg/día | UI/ día* | Límite diario superior (IU/día) |
| 0-6 meses | 10 | 400 | 1000 |
| 6-12 meses | 10 | 400 | 1500 |
| 1-4 años | 10 | 400 | 2500** |
| 5-8 años | 10-20 | 400-800 | 3000 |
| 8-64 años | 10-20 | 400-800 | 4000 |
| >65 años | 20 | 800 | 4000 |

* 1µg vitamina D= 40 UI. ** Límite superior de ingesta diaria para 4 años son 3000 UI.

4.2.5.2 Determinaciones analíticas de 25(OH)D

Como se ha descrito al principio del presente trabajo, las acciones de la 1α,25(OH)₂D₃ son fundamentales para una buena salud dependiente del sistema endocrino de la vitamina D. Esta hormona depende del 25(OH)D circulante, siendo el sustrato de la enzima 25(OH)D₃-1α hidroxilasa, que produce 1α,25(OH)₂D₃. Como cualquier enzima, la actividad de la 1α hidroxilasa dependerá de la concentración absoluta de su sustrato. La concentración de 25(OH)D necesaria para el 50% de la actividad máxima de la enzima es aproximadamente 40 nmol/l [8]. Además, el 25(OH)D sérico proporciona una medida de la vitamina D producida de forma endógena y la

INTRODUCCIÓN

proveniente de la absorción exógena a través de la dieta. Los niveles de 25(OH)D, pero no de su forma activa circulante ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) están asociadas a riesgo de fracturas y caídas [48]. Por tanto, las determinaciones séricas de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ no deberían de usarse para determinar el estado de la vitamina D, y debería de reservarse para la investigación en condiciones especiales por especialistas [11].

Existe una controversia con respecto a la mejor metodología para la medición comercial de 25(OH)D sérico en humanos. Los métodos iniciales utilizaban la cromatografía líquida o la unión competitiva a proteína, pero eran métodos engorrosos y no se adaptaban a la analítica de rutina. Los ensayos posteriores, utilizaban un método de extracción más simple, en el que se separaba el 25(OH)D de su proteína de unión y se cuantificaba el 25(OH)D utilizando un anticuerpo radiomarcado. Sin embargo, aumentaron la demanda de estos análisis, y este método manual resultó muy poco práctico. Actualmente se utilizan ensayos automatizados para separar el 25(OH)D de su proteína de unión y diferentes métodos de detección por anticuerpos. Estos métodos han sido problemáticos y están sujetos a la interferencia de otros anticuerpos presentes en la muestra. Esto puede causar un aumento falso de los resultados, o una separación subóptima de 25(OH)D de su proteína de unión, resultando en falsos niveles bajos [48].

El inmunoensayo sigue siendo el “*gold standard*” [19,48,49]. Esta tecnología mide el total de 25(OH)D tras la extracción de la fase sólida del suero. Mide tanto $25(\text{OH})_2$ como $25(\text{OH})\text{D}_3$ de forma igual y no discrimina entre las dos. Los resultados obtenidos por los métodos de inmunoensayo para 25(OH)D son muy variables. Las precisiones analíticas también varían entre los diferentes ensayos, pero la mayoría de los métodos pueden alcanzar un coeficiente de variación $>8\%$ a niveles de 16 ng/ml de 25(OH)D. Por ello, los cambios menores del 20% en dos resultados del mismo paciente a lo largo del tiempo, pueden no ser significantes.

El método de separación de líquido cromatográfico seguido de una detección espectrométrica de masa en tándem (LC-MS/MS) [19,48] tiene la mayor sensibilidad y especificidad para la medida de 25(OH)D. Requiere de la extracción lipídica del suero antes del ensayo y mide $25(\text{OH})_2$ y $25(\text{OH})\text{D}_3$ de forma separada. Constituye el método más rápido, aunque su alto coste y su limitado rendimiento impiden su uso generalizado en los laboratorios clínicos. Los resultados de los distintos métodos de LC-MS/MS pueden ser variables, esto pudiera deberse a la falta de estandarización en la calibración y a las diferencias en la preparación de la muestra. Además, algunos de estos métodos presentan interferencias con formas epiméricas de 25(OH)D que están presentes en bajas concentraciones en el ser humano adulto, pero puede ser significativo en el suero neonatal. Todavía no se han publicado estándares normativos para su disposición comercial.

Finalmente, la cromatografía líquida de alto rendimiento al igual que la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masa en tándem, necesita de extracción lipídica del suero antes del ensayo y determina $25(\text{OH})_2$ y $25(\text{OH})\text{D}_3$ de forma separada. Existen estándares normativos, pero la tecnología se ve obstaculizada por el hecho de que precisan mucho tiempo y su coste económico es elevado [19].

INTRODUCCIÓN

Los análisis clínicos de 25(OH)D incluyen el “*Nichols Advantage Assay*”, análisis de quimioluminiscencia para unión a proteínas, el radioinmunoensayo *DiaSorin* y el punto de referencia de alto rendimiento de líquido cromatográfico y espectroscopia de masa. La quimioluminiscencia y el radioinmunoensayo son las más utilizadas para determinar el estado de vitamina D del paciente. Aunque actualmente sigue esta controversia en la evaluación de los métodos más fiables y consistentes, se están realizando esfuerzos para mejorar y estandarizar estos análisis entre los diferentes laboratorios [11].

La calidad de la evidencia de los beneficios de la salud para un estado adecuado de la vitamina D es muy variable. Como la principal fuente de vitamina D es la exposición solar UVB, el estado de la vitamina D según la evaluación de los niveles de 25(OH)D está correlacionado con el tiempo que se pasa al aire libre, el ejercicio y otros aspectos de un estilo de vida saludable, incluyendo el peso corporal. La insuficiencia de vitamina D está asociada con niveles bajos de ejercicio, obesidad y /o exposición solar reducida, como ocurre frecuentemente en la población anciana, de sobrepeso, institucionalizados, pacientes con síndromes de malabsorción, osteoporosis y donde existen razones profesionales, raciales o culturales. Por tanto, la determinación de 25(OH)D está recomendada en aquellas personas con riesgo de deficiencia de vitamina D para controlar sus niveles y guiar un tratamiento adecuado. No se recomienda su determinación de forma rutinaria para el cribado en adultos (ni en embarazadas) y tampoco en niños sanos [9,11,30,48].

4.2.5.3 Niveles bajos de vitamina D

Al inicio de este apartado, se han descrito los distintos niveles de vitamina D, correlacionándolos con el estado en el organismo. Sin embargo, no hay un consenso para los niveles óptimos de 25(OH)D en suero. La deficiencia de 25(OH)D está definida por la mayoría de expertos por un nivel <20 ng/ml (50 nmol/l). Los niveles <30 ng/ml de 25(OH)D indican un estado de vitamina D inferior al ideal, ya que se observó que este punto de corte facilitaba una absorción de calcio y fósforo [20,30].

4.2.5.3.1 Prevalencia

Se ha estimado que, alrededor de mil millones de personas en todo el mundo, tienen deficiencia de vitamina D, afectando a ancianos, mujeres postmenopáusicas, niños, jóvenes y adultos [41].

A menudo, la deficiencia de vitamina D no está bien diagnosticada. Esto se debe a varias razones. Una de ellas consiste en la creencia de que, con la exposición solar o la ingesta diaria, se alcanzan niveles adecuados de vitamina D. Además, muchas veces se asume que encontrar

INTRODUCCIÓN

concentraciones de calcio en sangre normales, es signo de un adecuado nivel de vitamina D, hecho que no es cierto. Y por último, no es infrecuente que los profesionales soliciten de forma errónea la determinación de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ para determinar el estado de la vitamina D; ya que cuando una persona no tiene niveles adecuados de vitamina D en sangre, existe un aumento en la concentración de PTH, el cual incrementa el contenido de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [4].

En el estudio NHANES 2001-2004, se encontró que de más de 20.000 personas, aproximadamente el 30% tenían criterio de deficiencia o insuficiencia de vitamina D [10]. En el estudio NHANES 2005-2006, en el que se analizaron 4495 sujetos, los niveles de vitamina D por debajo de 20ng/ml fue de 41,6%, siendo la prevalencia más alta en la raza negra (82,1%), seguido de los hispanos (69,2%) [50].

Parece ser que en Europa hay pocos alimentos fortificados con vitamina D. En las personas que están expuestas a la luz UVB sin protección solar, los niveles de 25(OH)D son apropiados (>30 ng/ml). Sin embargo, en los países más soleados como Arabia Saudí, Emiratos Árabes, también es común una deficiencia de vitamina D, debido a la vestimenta o a la presencia de una piel más oscura [20].

Dentro de Europa, las estadísticas difieren de unos países a otros. En los países nórdicos, paradójicamente, hay menor prevalencia de déficit de vitamina D, probablemente por mayor consumo de pescado (equivalentes a casi 400 UI de vitamina D al día), y al hábito de aprovechar al máximo la exposición solar junto con una pigmentación cutánea más clara en comparación con los países del sur de Europa. Aun así, en la mayor parte de países europeos, los niveles de vitamina D continúan siendo insuficientes [51].

España cumple la casuística europea ya que, aunque posea una climatología aparentemente favorable, los niveles inadecuados de 25(OH)D se explican porque la síntesis endógena no es capaz de compensar el escaso aporte dietético (la mayor parte de España se sitúa por encima del paralelo 35º N, donde la capacidad de producción cutánea de vitamina D en los meses poco soleados es escasa) [13].

A nivel mundial, el déficit de vitamina D es un problema generalizado en todos los grupos de edad, sobre todo en países del sudeste asiático y oriente medio. Los principales factores que contribuyen a niveles bajos de vitamina D son la edad avanzada, sexo femenino, latitudes más altas, estación invernal, pigmentación cutánea más oscura, menor exposición solar, hábitos de alimentación y la ausencia de suplementación con vitamina D [51,52].

4.2.5.3.2 Factores contribuyentes a niveles bajos de vitamina D

Conceptualmente, las enfermedades clínicas relacionadas con la vitamina D pueden ser consecuencia de: a) disponibilidad alterada de vitamina D; b) alteración en la conversión de

INTRODUCCIÓN

vitamina D₃ a 25(OH)D₃; c) alteración en la conversión de 25(OH)D₃ a 1 α ,25(OH)₂D₃ y/o 24R,25(OH)₂D₃; y e) otras condiciones de relación incierta con la vitamina D. Por lo tanto, el clínico, nutricionista y el bioquímico se enfrentan con un problema en cuanto al diagnóstico, para detectar los parámetros de hipersensibilidad, antagonismo o resistencia (incluyendo aberraciones genéticas) a la vitamina D o a uno de sus metabolitos, así como la identificación de trastornos del metabolismo que pueda dar problemas en la producción y/o entrega de la forma activa 1 α ,25(OH)₂D₃ [20,41]. A continuación, se detallan algunos de estos factores.

Síntesis cutánea reducida [10,13,20]:

- Exposición a la radiación UVB [10]: la cantidad de UVB efectiva que alcanza la superficie de la tierra está influenciada por numerosos factores como la capa de ozono, la atmósfera, contaminantes, aerosoles, oxígeno y nitrógeno. Además, se ha observado que un aumento a la exposición solar y unos niveles elevados de 25(OH)D están asociados a un descenso en el riesgo de cáncer [20].
- La latitud geográfica, el momento del día y del año [10]: de lo que depende el ángulo solar cenit, determinando la incisión de los rayos UVB en un punto y tiempo concretos.
- Las prendas ligeras orgánicas como el algodón, dejan pasar más UVB que los materiales sintéticos como el nylon.
- Las cremas de protección solar contribuyen a que alcancen menores niveles de UVB a la piel. El factor solar de protección (FSP) reduce la síntesis de vitamina D₃ un 92,5%, y el FSP 15 un 99%.
- Las pieles oscuras contienen mayor cantidad de melanina que, en comparación con las personas menos pigmentadas, necesitan de mayor tiempo de exposición para generar una misma cantidad de vitamina D₃.
- Con la edad, también hay una disminución de 7-dehidrocolesterol presente en la piel, que de media puede suponer en una persona de 77-88 años en un 65% menos frente a una de 21-29 años.
- La temperatura cutánea: debido a que la conversión de previtamina D₃ a vitamina D₃ es un proceso de isomerización dependiente de la temperatura, siendo la tasa de isomerización directamente proporcional a la temperatura de la piel. A 37°C, la vida media para dicha conversión en la piel humana disminuye 2,5 horas. A su vez, la temperatura de la piel depende de la perfusión sanguínea, actividad metabólica, conductividad termal, insolación, temperatura ambiente, tasa de flujo del aire y humedad [10].
- Los pacientes con colgajos de piel para las quemaduras presentan una marcada reducción de la síntesis cutánea.

Biodisponibilidad reducida:

- Malabsorción [10,20]: reducción en la absorción de grasa, fibrosis quística, celiaquía, enfermedad de Whipple, enfermedad de Crohn, cirugía de bypass digestiva, fármacos que reducen la absorción de colesterol.

INTRODUCCIÓN

- Obesidad (IMC >30) [10,13]: la explicación radica en que la grasa del cuerpo secuestra la vitamina D.
- Ingesta insuficiente de vitamina D [13].

Catabolismo aumentado [13,20]:

- Anticonvulsivantes, glucocorticoides, terapia antiretroviral de gran actividad (tratamiento para el SIDA) y fármacos anti-rechazo: se unen al esteroide y al receptor xenobiótico o al receptor de pregnano, activan la destrucción de 25(OH)D y $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ al transformarse en el ácido calcitrico inactivo.

Lactancia [20]:

- Debido al escaso contenido de vitamina D en la leche materna humana. Aumenta el riesgo de deficiencia de vitamina D cuando se utiliza sólo leche materna como fuente alimentaria.

Descenso en la síntesis de 25(OH)D [10,20]:

- Insuficiencia hepática leve a moderada: causa malabsorción de vitamina D, pero es posible la producción de 25(OH)D.
- Disfunción hepática $\geq 90\%$: impide la síntesis de suficiente 25(OH)D.

Aumento de la pérdida urinaria de 25(OH)D [20]:

- Síndrome nefrótico: pérdida de 25(OH)D unida a DBP a través de la orina.

Descenso de la síntesis de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [10,20]:

- Enfermedad renal crónica
 - o Estadios 2 y 3 (tasa estimada de filtración glomerular TEFG, 31-89 ml/min/1,73m²).
 - o La hiperfosfatemia aumenta FGF-23, que disminuye la actividad de la 25-hidroxivitamina D-1 α -hidroxilasa, causando descenso en la excreción fraccional del fósforo y descenso en los niveles séricos de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.
 - o Estadios 4 y 5 (TEFG < 30 ml/min/1,73m²).
 - o Incapacidad de producir cantidades adecuadas de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, causando hipocalcemia, hiperparatiroidismo secundario y enfermedad ósea.

Trastornos hereditarios (raquitismo) [10,20]: debido a diversas mutaciones genéticas.

Trastornos adquiridos [20]:

- Osteomalacia inducida por tumor.
- Hiperparatiroidismo.
- Enfermedades granulomatosas, sarcoidosis, tuberculosis.
- Linfomas.

4.2.5.3.3 Consecuencias de niveles bajos de vitamina D

En la Tabla 6 se resume las aportaciones de la vitamina D para una buena salud. Como ya se ha comentado, la vitamina D tiene más roles en el organismo además de la homeostasis en el sistema del calcio. La unión de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ con VDR genera respuestas biológicas en distintos sistemas que incluyen: el inmune, el páncreas y el metabolismo de la glucosa y grasa, el sistema cardiovascular, muscular y cerebral, el tracto gastrointestinal y la microbiota; así como en el ciclo celular [9,11,20,28,30,53,54]. Por tanto, el déficit de vitamina D estará asociado a enfermedades por alteración del funcionamiento de cada sistema.

4.2.5.4 Toxicidad por vitamina D

La intoxicación por vitamina D es extremadamente rara, pero puede deberse a una ingesta inadvertida o intencionada de grandes dosis. La excesiva exposición solar no causa toxicidad de vitamina D. Sin embargo, aumenta el riesgo de cáncer de piel, por lo que debería de evitarse. El aumento de los niveles de $25(\text{OH})\text{D}$ séricos incrementa la absorción intestinal de calcio y la resorción ósea, causando hipercalcemia, hipercalciuria e hiperpotasemia; cuyos efectos incluyen vómitos, dolor, fiebre, anorexia y pérdida de peso. En algunos casos pueden resultar en fallo renal (formación de cálculos renales) y paro cardíaco [30,31,45,47].

El nivel de toxicidad no se ha definido, aunque hay un amplio rango que varía desde los >80 ng/ml a >100 ng/ml [30]. Dosis mayores de 250 $\mu\text{g}/\text{d}$ (50.000 UI/d), incrementan los niveles de $25(\text{OH})\text{D}$ en más de 150 ng/ml. Sin embargo, dosis de 10.000 UI/D durante 5 meses, no causan toxicidad [20]. La Unión Europea establece los niveles tolerables en 25 $\mu\text{g}/\text{d}$ para los niños ≤ 10 años y 50 $\mu\text{g}/\text{d}$ a partir de los 11 años y adultos. El IOM considera que la ingesta de 100 $\mu\text{g}/\text{d}$ es segura para la mayoría de la población [47], aunque estas dosis podrían poner en riesgo de hipercalciuria e hipercalcemia en algunos grupos de la población. El grupo británico de expertos en vitaminas y minerales propusieron que una suplementación de 25 $\mu\text{g}/\text{d}$ no parece que cause efectos adversos si se consume durante un largo periodo de tiempo [31]. En general, es improbable que una persona desarrolle efectos adversos (salvo alergia) por la vitamina D si las dosis son inferiores a 20.000 UI/d y los niveles de $25(\text{OH})\text{D}$ se encuentren por debajo de 100 ng/ml [55].

INTRODUCCIÓN

Tabla 6. Resumen de las funciones de la vitamina D en el organismo, la respuesta biológica y enfermedad asociada.

| SISTEMA FISIOLÓGICO | RESPUESTA BIOLÓGICA | ENFERMEDAD ASOCIADA |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Todas las células | - Regulación del ciclo celular - Inhibición proliferación celular | Cáncer de próstata, mama, colon, leucemia |
| Homeostasis del calcio | - Absorción intestinal de calcio - Remodelamiento óseo celular | Raquitismo, osteomalacia, osteoporosis |
| Sistema Inmune Innato Adaptativo | - Estímulo de síntesis de péptidos antimicrobianos - Función de células dendríticas y T | ↑ Prevalencia de infección (tuberculosis) ↑ Enf. Autoinmunes (DM1, EM, EII, psoriasis) |
| Células β pancreáticas | - Facilita secreción insulina celular | Tolerancia alterada a la glucosa y DM2 |
| Cardiovascular | - Regulación SRAA, coagulación, fibrinólisis, función muscular | HTA, ↑ riesgo cardiovascular y trombogénesis |
| Músculo | - Promueve su adecuado desarrollo - Mejora la fuerza muscular | Miopatías, ↑ de caídas |
| Cerebro | - Regulación del ciclo celular - Inhibición proliferación celular | Déficit intraútero produciría problemas en el desarrollo (esquizofrenia, depresión) |
| Pulmón | - Niveles de 25(OH)D >35ng/ml aumentan el VEF ₁ 176 ml | Enfermedades pulmonares sibilantes en niños de mujeres con deficiencia de vitamina D en el embarazo |
| Tracto gastrointestinal (microbiota) | - Regula la respuesta inmune - Control de enfermedades inflamatorias | ECAV, Enfermedades autoinmunes, EHNOH, neurológicas, infecciosas, metabólicas y cáncer |

(* ↑: aumento; Enf.: enfermedades; DM1: diabetes mellitus tipo1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EM: esclerosis múltiple; SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona; ECAV: enfermedad cardiovascular; EHNOH: enfermedad hepática no alcohólica; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; HTA: hipertensión arterial; VEF₁: volumen espiratorio forzado en un segundo).

A continuación (Tabla 7), se exponen los diferentes límites superiores tolerables de vitamina D según organismos europeos y estadounidenses.

INTRODUCCIÓN

Tabla 7. Límites superiores tolerables de vitamina D en Europa y Estados Unidos [31].

| EFSA Niveles máximos tolerables de ingesta µg/día (UI/día) | | IOM Niveles máximos tolerables de ingesta µg/día (UI/día) | |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 0-12 meses | 25 (1.000) | 0-6 meses | 25 (1.000) |
| 1-10 años | 50 (2.000) | 7-12 meses | 37,5 (1.500) |
| 11 años a adulto | 100 (4.000) | 1-3 años | 62,5 (2.500) |
| | | 4-8 años | 75 (3.000) |
| | | 9 años a adulto | 100 (4.000) |

EFSA: European Foods Safety Authority; IOM: Institute of Medicine; SCF: Scientific Committee of Food. Fuente: IOM 2011.

Los pacientes con enfermedades granulomatosas son más sensibles a niveles de 25(OH)D >30 ng/ml debido a la producción de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ por los macrófagos, lo que causa hipercalciuria e hipercalcemia. Sin embargo, en estos pacientes los niveles de 25(OH)D necesitan mantenerse en niveles de 20 a 30 ng/ml para prevenir la deficiencia de vitamina D y el hiperparatiroidismo secundario [20].

Finalmente, habría que considerar los suplementos de calcio cuando se añaden con vitamina D; ya que varios estudios concluyen que un no hay efecto beneficioso en el riesgo de fracturas cuando la ingesta de vitamina D es suficiente [47].

4.3 SÍNDROME METABÓLICO

4.3.1 *Introducción*

En 1923, Kylin describe la asociación entre HTA, hiperglucemia e hiperuricemia; en 1936, Himsworth define la resistencia insulínica (RI) como “una respuesta pobre a la insulina exógena en pacientes diabéticos obesos” [56,57]. Tras la segunda guerra mundial, Vague observó que la obesidad tipo androide estaba más frecuentemente asociado a dislipemia, intolerancia a la glucosa y enfermedad cardiovascular. En 1980, Albrink hace énfasis en la relación entre obesidad, hipertrigliceridemia e HTA. Pero no es hasta 1988, cuando Reaven acuña el término “Síndrome X”, en el que destaca la importancia de la RI como desencadenante de la hiperinsulinemia compensadora, intolerancia hidratarbonada (IHC), DM2, HTA, dislipemia y enfermedad cardiovascular (ECAV). Desde entonces, se han utilizado distintos nombres para denominar esta agrupación de factores de riesgos metabólicos y cardiovasculares: síndrome metabólico, el cuarteto de la muerte, síndrome plurimetabólico, síndrome de resistencia insulínica y síndrome dismetabólico [1,56].

El término síndrome metabólico (SM) es el más extendido y aceptado para describir la agrupación de factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) que se relacionan con alteraciones metabólicas, identificando a aquellas personas con mayor riesgo de desarrollar ECAV o DM2 [1]. Este concepto es útil para poder realizar un manejo integrador, diagnóstico y tratamiento de un grupo de enfermedades como son la obesidad, IHC, diabetes, dislipemia, gota e HTA que se desarrolla en base a una susceptibilidad genética combinada con una sobrealimentación e inactividad física. La aparición del fenotipo de SM está provocado por una ganancia de peso, particularmente un aumento en el acúmulo de la grasa intraabdominal que se traduce en un aumento del perímetro abdominal [58].

4.3.2 *Criterios diagnósticos*

Varios grupos de expertos han intentado unificar la definición de SM (Tablas 8 y 9). Las más aceptadas son las propuestas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) [59], Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia Insulínica (EGIR) [60], el Programa para la Educación Nacional del Colesterol - Tercer Panel de Tratamiento en Adultos (NCEP ATP III) [61], “*American Association of Clinical Endocrinologists*” (AACE) [62] y la Federación Internacional de Diabetes (IDF) [1].

4.3.2.1 Definición OMS

Con la pandemia de enfermedades que estaban asociados al SM y tras las publicaciones de Reaven (entre otros), un grupo de la OMS publicó por primera vez una definición y los límites para los componentes del SM [1,57].

En la definición de la OMS, se asume la RI como una de las causas fundamentales para el desarrollo del SM. Por tanto, es necesario el diagnóstico previo de RI, IHC o DM. Además, precisan al menos dos criterios más para el diagnóstico de SM [59].

4.3.2.2 Definición EGIR

Tras la publicación del informe de la OMS, el EGIR sugiere una versión modificada en la que no requiere la medición de la RI (*clamp* euglucémico), por lo que es más sencillo de aplicar. Establece el uso de los niveles de insulina en ayunas para estimar la RI y la alteración de la glucosa en ayunas [60].

4.3.2.3 Definición NCEP ATP III

Esta definición forma parte de un programa educativo para la prevención de la ECAV. Se diseñó para facilitar el diagnóstico en la práctica clínica y difiere de las dos anteriores porque no incluye la medida de la RI como componente necesario, y no distingue los distintos grados de alteración en la glucemia. Según los criterios de la ATP III, el SM se diagnostica con la presencia de tres o más de los cinco componentes que proponen. Estos componentes son: obesidad central (medida a través de la circunferencia abdominal), hipertrigliceridemia, disminución de los niveles colesterol HDL (cHDL), elevación de la presión arterial y alteración de la glucemia basal en ayunas [61].

4.3.2.4 Definición AACE

La AACE publicó un documento acerca de su actitud antes el síndrome de resistencia insulínica, en el que enumera una serie de alteraciones que lo identifican. Entre ellos se encuentran los niveles elevados de triglicéridos (TG), disminución de los niveles cHDL, elevación de la presión arterial y alteraciones de la glucemia en ayunas y tras sobrecarga de glucosa. Además, consideran otros factores que incrementan las probabilidades de padecer este síndrome: ECAV; enfermedad hepática no alcohólica (EHNOH), obesidad o sobrepeso,

INTRODUCCIÓN

antecedentes familiares de DM2, HTA o ECAV; síndrome de ovario poliquístico (SOP), *acantosis nigricans*, edad >40 años, etnias no caucásicas susceptibles de desarrollar DM2, historia previa de diabetes gestacional o intolerancia a la glucosa y un estilo de vida sedentaria. Por tanto, la AACE no establece una definición específica del síndrome, y su diagnóstico se basa en el juicio clínico [62].

Tabla 8. Criterios diagnósticos de SM según diferentes grupos de expertos.

| | OMS | EGIR | NCEP ATP III | AACE |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Intolerancia a la glucosa, DM y/o RI junto con dos más de los siguientes: | RI más dos de los siguientes: | Tres o más de los siguientes: | ECAV, HTA, SOP, EHNOH, <i>acantosis nigricans</i> , antecedentes familiares de DM2. Etnia no caucásica, sedentarismo, edad >40 |
| Glucemia en ayunas | | ≥6,1mmol (110mg/dl) pero no diabético | ≥5,6mmol/l (100mg/dl) | 6,1-6,9 mmol/l (110-125mg/dl) Tras 2 horas de sobrecarga de glucosa: 7,8-11,1mmol/l (140-200mg/dl) |
| Presión arterial | ≥140/90 mmHg | ≥140/90 mmHg | ≥130/≥85 mmHg | ≥130/≥85 mmHg |
| Triglicéridos | ≥1,7 nmol/l (150mg/dl) | >2,0 mmol (148mg/dl) o en tratamiento | ≥ 1,7 mmol/l (150mg/dl) | ≥ 1,7 mmol/l (150mg/dl) |
| HDL colesterol | Hombres: <0,9mmol/l (35mg/dl) Mujeres: <1,0mmol/l (39mg/dl) | <1,0mmol/l (39mg/dl) o en tratamiento | Hombres: <1,03mmol/l (40mg/dl) Mujeres: > 1,29 mmol (50mg/dl) | Hombres: <1,03mmol/l (40mg/dl) Mujeres: > 1,29 mmol (50mg/dl) |
| Obesidad | Hombres: ratio cintura-cadera >0,90 Mujeres: ratio >0,85 y/o IMC: >30 | Hombres: perímetro abdominal ≥94cm Mujeres: ≥80cm | Hombres: perímetro abdominal >102cm Mujeres: >88cm | IMC >25kg/m ² o perímetro abdominal en Hombres: >102cm Mujeres: >89 |
| Microalbuminuria | Tasa excreción de albúmina urinaria ≥20µg/min o ratio albúmina: creatinina ≥30mg/g | | | |

4.3.2.5 Definición IDF

La primera definición de la IDF en 2006 tenía como objetivo elaborar una herramienta diagnóstica sencilla para facilitar la comprensión del SM, y centrarse en aquellas personas que se beneficiarían de una reducción el riesgo cardiovascular. Se basa en la definición de la ATP III, reconociendo la RI como componente fundamental del SM. Sin embargo, no consideran esencial la medida de la RI, ya que es difícil de realizar de forma rutinaria, mientras que la obesidad abdominal es mucho más fácil de medir [1].

La principal diferencia en los criterios diagnósticos según diferentes organizaciones, se debe a la medida de la obesidad central. En 2009 se aceptó y publicó una definición unificada por la IDF y la AHA/NHLBI (*“American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute”*) [63] (Tabla 9). Se acordó que no debería de existir ningún componente obligatorio, pero la medida de la cintura debería de continuar siendo una herramienta de cribado preliminar útil. La presencia de tres hallazgos anómalos (sobre un máximo de cinco) calificaría a una persona con SM. Además, se debería de emplear un conjunto de cortes para todos los componentes excepto para la circunferencia abdominal, para el cual se necesitarían más investigaciones. Mientras tanto, se pueden utilizar puntos de corte nacionales o regionales [63].

Tabla 9. Criterios diagnósticos de SM unificado IDF y AHA/NHLBI.

| Medida | Puntos de corte |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Incremento del perímetro de la cintura | Hombres: > 102 cm Mujeres: > 88 cm |
| Elevación de los TG o tratamiento farmacológico por elevación de los TG | ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) |
| Disminución del cHDL o tratamiento farmacológico para disminuir las concentraciones de cHDL | Hombres: <40 mg/dl (0,9 mmol/l) Mujeres: <50 mg/dl (1,1 mmol/l) |
| Elevación de la presión arterial o tratamiento farmacológico de HTA | Sistólica ≥ 130 mmHg y/o Diastólica ≥ 85 mmHg |
| Elevación de la glucemia en ayunas o tratamiento farmacológico de la hiperglucemia | ≥ 100 mg/dl |

Como se puede observar, los criterios diagnósticos y los límites de corte han ido cambiando a medida que han ido surgiendo nuevas publicaciones e investigaciones epidemiológicas, con el objetivo de guiar a los clínicos para diagnosticar a las personas que están en alto riesgo de desarrollar ECAV y DM. Sin embargo, los diferentes fenotipos de SM no tienen el mismo significado que los FRCV. Por ello, los rasgos del SM no se pueden utilizar para reemplazar las puntuaciones de riesgo establecidas como las escalas de Framingham, PROCAM o UK-PDS [57].

4.3.3 Etiopatogenia

4.3.3.1 Epigenética

En las últimas décadas, se han realizado numerosas investigaciones con el objetivo de estudiar la etiología del SM. Sin embargo, los mecanismos exactos por los que se origina siguen sin estar claramente definidos [64–67]. Esto se debe a que el SM es una patología compleja, en la que están involucrados tanto factores genéticos como ambientales. Por tanto, estos síntomas que componen el SM son poligénicos y de etiología multifactorial, involucrando interacciones gen-gen y gen-ambiente, y la epigenética. Cada vez hay más evidencia de la importancia de las interacciones entre múltiples genes y factores ambientales para determinar el riesgo individual de varias enfermedades. Pero es muy difícil localizar y encontrar los genes involucrados para el desarrollo del SM. El mapeo genético constituye sólo el primer paso para el pleno conocimiento de la fisiología y la aplicación clínica de estos resultados. De esta forma, sería necesaria la identificación de aquellos individuos y poblaciones predispuestas y con más riesgo de desarrollar los distintos componentes del SM [64].

En 1940, Waddington describió por primera vez el concepto de epigenética como “las interacciones causales entre los genes y sus productos, los cuales dan lugar al fenotipo” [68]. Debido a que el genoma es estable química y evolutivamente, la capacidad del medio para influir o promover enfermedades, generalmente no involucra mutaciones del ADN. Hoy en día, la epigenética consiste en todas las alteraciones heredables en la expresión genética o fenotipo celulares, como los factores ambientales, sin que exista un cambio en la secuencia del ADN [55,68,69].

No todos los individuos desarrollan SM. Aunque la presencia de factores genéticos está bien establecida tanto para los componentes del SM como para la composición corporal, se estima que los factores genéticos contribuyen en una variación observada del 30-40% del IMC y cerca de 70% en la variabilidad de la distribución grasa [65].

4.3.3.2 Genotipo y fenotipo ahorrador

La evolución biológica durante millones de años ha originado el diseño del organismo humano actual, regido a través de los genes. La mayor parte del genoma humano se formó antes de la evolución agrícola, cuando existía mayor escasez de alimentos. En este sentido, se ha descrito el modelo de los genes ahorradores pleiotrópicos. Los genes pleiotrópicos tratan de mutaciones en los genes que favorecen la supervivencia y fecundidad del individuo en etapas reproductivas de la vida, pero que, a edades más tardías, dichos genes empezaban a ejercer efectos perjudiciales. Debido a la selección natural hace cientos de miles de años, los individuos no solían llegar a etapas avanzadas, por lo que se habrían beneficiado de los efectos beneficiosos previa a su muerte [66].

El genotipo ahorrador ha permitido durante la evolución humana obtener y retener la energía (almacenamiento de grasa en época de abundancia) para poder utilizarlas en periodos de escasez y necesidad. Sin embargo, el estilo de vida actual y el ambiente que nos rodea caracterizado por la abundancia de alimentos calóricos y una vida sedentaria, ha cambiado de forma mucho más rápida que nuestro genoma, por lo que lo que antes suponía ventajas evolutivas, hoy supone una de las principales causas del aumento de la incidencia y prevalencia del SM [66].

Por tanto, los genes pleiotrópicos ahorradores contribuirían al desarrollo del SM y RI, debido a una discrepancia de la programación genética inicial que era beneficiosa para el individuo (“genoma Paleolítico” o “genotipo ahorrador”) y el “fenotipo ahorrador”. Actualmente, seguimos portando aquellos genes, pero expuestos a los cambios ambientales, alimentarios y aumento de la esperanza de vida de hoy en día [64,66,70].

4.3.3.3 Nutrigenómica y nutrigenética

El cambio de los hábitos alimenticios desde la comida natural a través de la caza y recolección (mayor actividad física y exposición al aire libre) a una dieta alta en grasa, azúcares y sales está relacionado con el genoma nutricional. La genética nutricional estudia los mecanismos que tiene la dieta para el desarrollo de enfermedades como el SM y las enfermedades cardiovasculares [68], combinando la nutrigenómica (que trata a los alimentos como el mayor factor ambiental en la interacción gen-ambiente) y la nutrigenética (que estudia las diferencias individuales en la reacción a los alimentos basados en factores genéticos) [67,71]. Sin embargo, también hay que considerar otros factores ambientales importantes ya mencionados, tales como el estrés, disminución de la actividad física, etc. Por tanto, los cambios evolutivos no se deben sólo a las mutaciones en la secuencia de ADN, sino también a la adaptación al medio [64,70].

4.3.3.4 Herencia transgeneracional epigenética

Recientemente se ha introducido el concepto de herencia transgeneracional epigenética [70,72], que se define como “la transmisión de la línea germinal (óvulo o espermatozoide) de información epigenética entre generaciones en ausencia de exposición ambiental o manipulaciones genéticas”. En el novedoso experimento realizado por Yao et al. [73], demostraron que el estrés gestacional promovía la herencia transgeneracional epigenética de riesgo de nacimientos prematuros y disminución del desarrollo cerebral en las estirpes postnatales a través de tres generaciones. Supone el primer concepto de que un estrés ancestral, especialmente durante la gestación, podría influir en la etiología de las enfermedades para las futuras generaciones. También existen estresantes nutricionales como elevadas cantidades de sal, grasa, conservantes, etc., que pueden promover la herencia transgeneracional epigenética y el desarrollo anormal del organismo y por tanto, de la enfermedad [64,67,74].

Otro factor a tener en cuenta es que las exposiciones ambientales durante un momento crítico del desarrollo pueden alterar la actividad genómica asociada a la diferenciación celular. De esta forma, se produce una programación alterada y el perfil de expresión genética podría promover una fisiología anormal y enfermedades en las etapas tardías del adulto [75]. Se conoce que en las etapas tempranas de la vida (periodo fetal y perinatal), son críticas para el desarrollo de enfermedades, ya que el desarrollo cerebral se produce durante el primer trimestre, mientras que los sistemas musculoesquelético, endocrino y cardiovascular se desarrollan en los últimos trimestres, pudiendo resultar en una morfología corporal desproporcionada, diabetes y ECAV [65]. Por ello, los cambios en la nutrición materna (tanto desnutrición o sobre-nutrición) podrían dar lugar a una nutrición fetal anormal, que influiría de forma directa o indirecta en el crecimiento y maduración de los distintos órganos y el desarrollo de SM [64,76].

La hipótesis del “fenotipo ahorrador” propone que una nutrición materna pobre durante el embarazo, resulta en un aumento del riesgo de SM y enfermedades cardiovasculares, ya que debido a una baja ingesta de proteínas, grasas y carbohidratos, se reduce la metilación del ADN y además, el feto se adaptaría a una situación de escasez desde el inicio de su existencia, y esta programación dejaría su huella para las etapas posteriores de su vida [64,65,77].

En la situación de sobre-nutrición durante el embarazo, se ha observado en el modelo de rata que la exposición a una dieta rica en grasas, aumentaba el peso y los niveles de insulina, glucosa y triglicéridos en plasma. Además, se alteraba la calidad de la leche con un aumento de proteínas, colesterol, triglicéridos y leptina, pudiendo desencadenar obesidad en etapas posteriores de la vida, incluso se ha observado que el déficit de vitamina D en la madre, promovería el desarrollo de SM en la descendencia (Figura 5) [64,78].

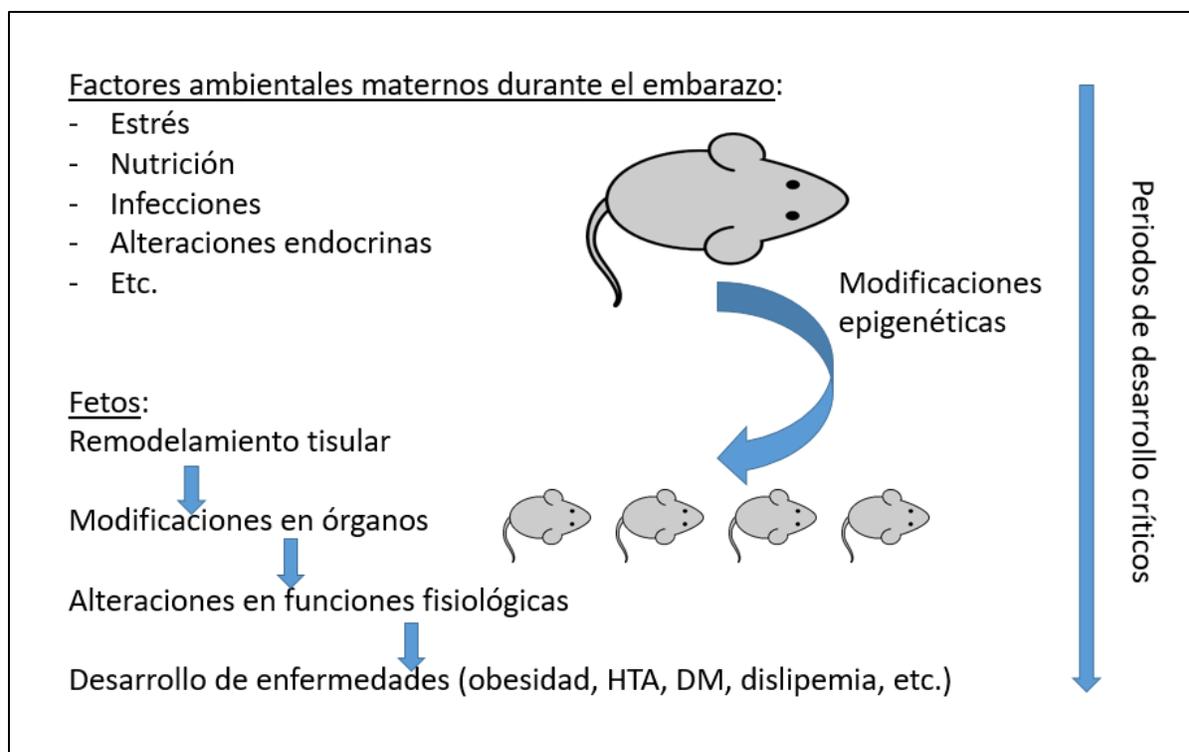


Figura 5. Efecto de factores ambientales en el origen neonatal de la enfermedad. Los cambios en el ambiente materno tienen un impacto en el desarrollo del embrión y del feto a través de modificaciones en los tejidos y órganos. Adaptado: Kunes et al. [64].

Los factores del estilo de vida y la dieta influyen fuertemente sobre la regulación epigenética de productos clave de los genes del metabolismo energético como la leptina, el receptor de insulina, TNF- α , y sintetasa de ácidos grasos. Algunos efectos epigenéticos pueden formarse intraútero y durante la vida temprana postnatal, que dan forma al fenotipo metabólico y el riesgo de enfermedades en la vida adulta y a través de las generaciones [78,79].

En resumen, el SM constituye un conjunto de enfermedades que derivan en un aumento de la morbimortalidad cardiovascular. El SM es un fenotipo progresivo caracterizado por RI, obesidad abdominal, HTA, dislipemia o DM2 [64]. Como ya se ha comentado, el SM está estrechamente relacionado con un estilo de vida “occidentalizado”, caracterizado principalmente por el sedentarismo, exceso de alimentos calóricos y el estrés [65,66]. Y aunque existen numerosos estudios que sugieren el importante papel del medio en la etiología de la enfermedad, los mecanismos exactos siguen sin ser bien conocidos [64,78].

4.3.4 Epidemiología

4.3.4.1 Prevalencia de SM

El SM es un problema de salud estrechamente unido al estilo de vida occidental, que se extiende en una era de globalización que ha promovido factores predisponentes incluyendo la obesidad y estilo de vida sedentaria que están aumentando en muchos países [80,81]. Existe una relativamente alta prevalencia de SM en todo el mundo. Esta prevalencia parece aumentar debido al incremento en paralelo de la prevalencia de la obesidad. La probabilidad de un mayor incremento del SM puede ser anticipado debido a las proyecciones de una mayor prevalencia de la obesidad en el futuro [82].

La prevalencia del SM no está influenciada solamente por el exceso de peso, sino también por la predisposición étnica, de género, de edad, de raza y de factores ambientales; por ello, la prevalencia tiene grandes variaciones en las diferentes sociedades [81].

Sin embargo, debe considerarse que la determinación de la prevalencia del SM en las diferentes regiones depende de los criterios de definición. La mayoría de los trabajos han usado las definiciones de NCEP del SM. En algunos casos, la definición de NCEP ha sido ajustada para las diferencias de la circunferencia abdominal en los distintos grupos de población. Uno de los principales temas sin resolver para la definición del SM es la apropiada circunferencia abdominal, que es mayor en NCEP que en IDF. Esto podría conducir a una mayor prevalencia del SM con la definición de IDF. En algunos trabajos esto es cierto, pero en otros, las diferencias son menores de las que cabría esperar [82].

Entre 1988 y 1994, los datos de NHANES mostraron que el 28% de la población estadounidense tenía SM según los criterios de NCEP, similar a la prevalencia para Canadá, habiéndose incrementado al 34% entre 1999-2004. La prevalencia del síndrome está fuertemente relacionada con la edad. Según la NCEP, en Estados Unidos (EEUU) los individuos mayores de 20 años tienen SM el 25,2% de los hombres y el 29% de las mujeres [81]. A los 70 años de edad, la prevalencia del SM aumentó al 42% entre los hombres y mujeres americanos [58,82].

Estos resultados no son fáciles de comparar con aquellos obtenidos de los estudios europeos debido a la diferente metodología empleada. En Europa, la prevalencia entre los individuos de 40 a 55 años es del 7 al 36% en los hombres y del 5 al 22% en las mujeres según la definición de la OMS. La prevalencia del SM es alta en Hispanoamérica, Oriente Medio e India, mientras que es relativamente baja en China. Sin embargo, para un mismo grado de obesidad, los asiáticos tienen más anormalidades metabólicas que los europeos. El SM suele ser más frecuente en los hombres que en las mujeres de poblaciones europeas y chinas, pero es más frecuente en las mujeres de Oriente Medio, Sudeste Asiático e Hispanoamérica. La prevalencia también es significativa en niños y adolescentes de países desarrollados [80,82]. Los asiáticos

tienen una predisposición étnica al SM, y es de especial interés en las poblaciones de Oriente Medio, que en el año 2020 experimentan la mayor carga mundial de diabetes [81].

Cada uno de los factores de riesgo metabólico (obesidad abdominal, elevación de los TG, niveles bajos de cHDL, aumento de la presión arterial y elevación de glucemia) ocurre en un tercio de la población de EEUU [82]. Y cada componente del SM aumenta el riesgo de ECV, DM y mortalidad por todas las causas. Además, los individuos con SM tienen cinco veces más de probabilidades de desarrollar DM2 [81].

Parece que la prevalencia del SM continuará en ascenso en el futuro, dadas las tendencias persistentes en el aumento de la obesidad, especialmente entre la gente joven. La epidemia de la obesidad y el SM tendrán un mayor impacto en el futuro del riesgo cardiovascular, tanto a corto plazo (riesgo a 10 años) como a largo plazo (durante la vida). A medida que la población envejece, y la inactividad y sobrepeso se convierten en la norma en todo el mundo, es probable que el SM se hará más frecuente en las personas mayores [58].

Por tanto, el SM es un problema de salud emergente tanto a nivel público como individual. Debido a que los programas para la prevención primaria de enfermedades no transmisibles hacen énfasis en la evaluación y manejo apropiados de los factores de riesgo, la adecuada recopilación de información fiable acerca de la prevalencia del SM en varias poblaciones puede ser muy efectiva en la planificación y uso de estrategias preventivas para estas enfermedades [81].

4.3.4.2 Prevalencia de ECAV

A menudo, la presencia de ECAV se acompaña de factores de riesgo cardiometabólicos que incluye el SM. El SM ha mostrado promover el desarrollo de DM y ECAV, así como la mortalidad relacionada con la ECAV [58]. El SM es un factor de riesgo múltiple para la ECAV aterosclerótica [82]. Mediante la evaluación del SM en conjunto con la puntuación del riesgo de Framingham, la gravedad de enfermedad coronaria cardíaca podría ser estimada en individuos con factores de riesgo adicionales. La NCEP (*National Cholesterol Education Program*) sugirió que la clasificación de estos individuos según el riesgo absoluto de 10 años, con la categoría de muy alto riesgo a aquellos con ECAV o DM2 (la diabetes se clasifica con un equivalente de riesgo de enfermedad coronaria) independientemente de la presencia o ausencia de otros factores de riesgo. Estas “categorías de riesgo” proporcionan una indicación valiosa para la intensidad del tratamiento de los individuos [58].

La ECAV por sí sola supone más del 30% de todas las muertes y del 10% de la carga mundial de morbilidad. En EEUU, cerca de un millón de americanos mueren por ECAV cada año, y casi el 54% de esos fallecimientos se deben a la enfermedad coronaria. Además, los síndromes coronarios agudos suponen una importante causa de hospitalización [80].

A pesar de ello, la mortalidad debido a la enfermedad coronaria y ECAV está disminuyendo en los EEUU, así como en otros países desarrollados. Este descenso se debe a la disminución del hábito tabáquico, colesterol sérico y la presión arterial desde 1950 a 1970. Desde los años 90, se ha enlentecido este proceso relacionándolo con las pocas mejoras en el uso del tabaco, inactividad física y tensión arterial; y a un aumento en la obesidad y DM2. Además, la incidencia de hospitalización por infarto de miocardio ha cambiado poco y la mortalidad hospitalaria ha disminuido más que la mortalidad extrahospitalaria. Estos hallazgos sugieren que la mejora en los factores de riesgo cardiovascular son críticos para mantener el descenso en la mortalidad de la ECAV [80].

Es previsible que la prevalencia del SM y ECAV aumenten de forma drástica, paralelamente a la epidemia global de la obesidad. El SM dobla el riesgo de ECAV, pero dado que sus componentes son reversibles, el diagnóstico del SM ofrece un abordaje efectivo en el tratamiento, especialmente para el manejo del peso [58].

4.3.5 Fisiopatología del SM

4.3.5.1 Determinantes genéticos y ambientales

Una hipótesis común describe la susceptibilidad metabólica como un factor central para el desarrollo del SM. Como se ha descrito anteriormente en este trabajo, esta susceptibilidad metabólica está determinada por la variabilidad poligénica de individuos y las interacciones gen-ambiente. Un estilo de vida sedentario con disminución en la actividad física y dieta calórica alta resulta en la adquisición de grasa corporal, sobrepeso y obesidad, lo que hace que un individuo susceptible esté en alto riesgo de desarrollar SM y consecuencias cardiovasculares. En el estudio del genoma se han identificado muchas variantes genéticas que podrían contribuir al desarrollo del SM.

Los mecanismos genéticos que están ganando aceptación en la fisiopatología del SM son: la regulación transcripcional y post-transcripcional de la expresión genética por microARNs y las modificaciones epigenéticas como la metilación del ADN [83]. A pesar de esta compleja fisiopatología, hay que tener en cuenta el fuerte impacto del estilo de vida y el ambiente que llevan a la regulación epigenética como es la metilación de los nucleótidos de ADN y la modificación de las proteínas histona que rodean la doble hélice de ADN. Estos mecanismos, como claves reguladoras de la expresión de genes, pueden explicar la variación interindividual de fenotipos. Además de la regulación heredable del epigenoma, también hay evidencias de la modificación de los genes relacionados con el estilo de vida en la vida adulta [57].

Los factores ambientales que determinan la aparición del SM incluye el estilo de vida sedentario, el estrés psicosocial, las dietas hipercalóricas, edad, sexo, el hábito tabáquico, etc. [56,57,84].

En definitiva, existen numerosos factores genéticos y ambientales que contribuyen al desarrollo tanto de enfermedades metabólicas como cardiovasculares (Figura 6). Por tanto, recientemente se ha acuñado el término síndrome metabólico-vascular para describir este concepto [57].

4.3.5.2 Marcadores fisiopatológicos

4.3.5.2.1 Resistencia a la insulina

Hay que distinguir entre RI y SM, ya que el término SM describe las consecuencias clínicas de la RI y la hiperinsulinemia compensadora. La RI se refiere a la capacidad disminuida de la insulina para llevar a cabo sus acciones biológicas en los tejidos diana (músculo esquelético, hígado y tejido adiposo), reduciendo el aclaramiento de la glucosa en plasma [56].

La RI varía entre los distintos órganos, dando lugar a las distintas manifestaciones clínicas de la RI. Las células beta del páncreas aumentan la secreción de insulina para intentar mejorar la captación de la glucosa hacia las células, produciéndose hiperinsulinemia. Al inicio puede alcanzar la normoglucemia, pero si se mantiene dicha situación, este mecanismo compensador se irá deteriorando, produciendo IHC y DM2. Además, la glucotoxicidad derivada de la hiperglucemia aumentará el potencial aterogénico, produciendo otros cuadros como la obesidad, dislipemia, HTA o ECAV [56,58,65].

Los mecanismos que producen RI son variados y complejos. Se clasifican en alteración a varios niveles, a nivel prerreceptor, a nivel de la unión insulina-receptor y a nivel post-receptor, siendo este último los más frecuentes. Estos defectos post-receptor incluyen alteraciones en la actividad del receptor de la insulina y en los mecanismos metabólicos dentro de las células del músculo esquelético, además del papel de las adipocitoquinas que se detallarán más adelante en el apartado 1.2.5.2.3 [56,58,65].

La medición de la RI en vivo fue introducida por Fronzo et al. con la técnica del “*clamp*” de la glucosa en 1979. Con esta técnica se pudo demostrar que 5 rasgos del SM y ECAV estaban asociadas a hiperinsulinemia y RI [57].

Desde la introducción del concepto de síndrome X, numerosos estudios han demostrado que la RI es el factor clave asociado con las anomalías aterogénicas que incluyen un estado típico de dislipemia aterogénica, perfil protrombótico y un estado de inflamación crónico (Figura 6). Además, la RI podría contribuir también a una elevación de la presión arterial y alteración de la glucemia, que en individuos genéticamente susceptibles podrían desembocar a HTA y DM2 [84].

Algunos nexos entre los componentes del SM se relacionan con la RI, aunque alrededor de un tercio de los pacientes con SM tienen una sensibilidad a la insulina normal [58,65].

INTRODUCCIÓN

La RI y el SM son rasgos metabólicos complejos y son factores de riesgo claves para el desarrollo de ECAV. Son el resultado de una interacción del ambiente y factores genéticos, pero la extensión completa de su campo genético sigue incompleta. Se han identificado variaciones genéticas asociadas a la patogénesis de estas condiciones involucradas tanto en el metabolismo de la glucosa como en el lipídico [85].

En relación con la hipótesis del genotipo ahorrador [56], basada en el estilo de vida cazador y nómada de las tribus ancestrales, este genotipo conseguiría una máxima eficiencia metabólica, ya que al ser insulinoresistente, almacenaría nutrientes en tiempos de abundancia y aguantaría mejor las épocas de escasez. Sin embargo, con el estilo de vida actual sedentario con abundancia de alimentos, el sistema se descompensaría en los individuos portadores de este genotipo, produciendo hiperinsulinemia y RI, desembocando en el resto de las manifestaciones del SM.

Existen pruebas de que un estilo de vida saludable puede revertir la RI, atenuando los componentes del SM y reduciendo el riesgo de ECAV, independientemente del genotipo de cada sujeto [56].

Actualmente, existen numerosas evidencias de que la activación crónica de bajo grado del sistema inmune predice el desarrollo de RI, SM y DM2. Las citoquinas inflamatorias están involucradas en la inducción de disfunción endotelial y RI [57]. La disminución de la acción insulínica se debe a una alteración en la señal de transducción de la insulina, que activará las vías IKK β -NF-kB. El conocimiento de cómo interaccionan las vías metabólicas con las inflamatorias definirá, en el futuro, los objetivos terapéuticos. Las evidencias actuales sobre la eficacia de los fármacos antiinflamatorios son el primer paso en el desarrollo de fármacos que bloqueen la RI y que puedan ser útiles en el tratamiento de la RI, SM y DM2 [86].

4.3.5.2.2 Obesidad

Los cambios socioeconómicos, fuentes de alimentación y el drástico descenso de la actividad física tras la segunda revolución industrial a mediados del siglo XIX, han resultado en una pandemia de la obesidad. Por tanto, la obesidad se reconoció como el impulsor del desarrollo del SM con RI y lipólisis alterada del tejido adiposo [57]. Desde que se describiera hace unos 250 años la obesidad androide, se han realizado numerosos estudios que reflejan la importancia de la obesidad abdominal y tejido adiposo visceral como factor determinante de RI, DM2, dislipemia, HTA y morbimortalidad cardiovascular [56].

El inicio de la obesidad abdominal se debe a la alteración en la función normal del tejido adiposo con un descenso en la captación de la glucosa, aumento del almacenamiento de grasa, así como un aumento de los ácidos grasos libres (AGL) en la circulación, que tienen efectos cardiotóxicos y disminuyen la producción de vasodilatadores endoteliales [57]. En la DM2 y en la obesidad, el aumento de las concentraciones de ácidos grasos libres contribuyen al desarrollo y

INTRODUCCIÓN

mantenimiento de la RI [56]. Por tanto, las alteraciones del tejido adiposo asociadas a la obesidad serían claves para el desarrollo de sus distintas manifestaciones [87].

Pero no toda la grasa corporal es igual. La grasa intraabdominal visceral se diferencia de la subcutánea tanto morfológica como funcionalmente. El aumento de la grasa visceral se reconoce fácilmente por presentar una silueta en forma de manzana [65]. La grasa intraabdominal tiene su origen en el tejido pardo adiposo (sobre todo el omental y retroperitoneal). Los adipocitos viscerales son más pequeños y activos, sometiendo al hígado a concentraciones más altas de AGL; exhibe mayor densidad mitocondrial y de tasas de lipólisis y glicólisis que el tejido adiposo blanco subcutáneo. La grasa intraabdominal parece estar involucrada en una rápida distribución y recambio de AGL a otros órganos. Las complicaciones metabólicas surgen cuando la grasa abdominal se convierte en un almacenamiento adiposo [58,65].

Se piensa que las grandes cantidades de AGL liberados por la grasa abdominal metabólicamente activa, a través del sistema portal al hígado, pudiera interferir en el aclaramiento hepático de la insulina [58,65].

Se ha sugerido que la RI es la conexión entre este aumento del tejido adiposo y las morbilidades asociadas con el SM. Las dos hipótesis que explicarían este hecho son la existencia de adipocitoquinas, y la limitada capacidad de almacenamiento del tejido adiposo en los pacientes con SM, por lo que el exceso de grasa se acumula en otros órganos, provocando una respuesta tóxica denominada lipotoxicidad [87].

La infiltración por macrófagos del tejido adiposo en el hígado resulta en hiperglucemia, hiperinsulinemia y dislipemia. En el contexto de la obesidad y SM, la infiltración de macrófagos en el tejido blanco adiposo conduce a un aumento de la lipólisis, a través de las citoquinas, como la interleucina 6 (IL-6), dirigiendo los ácidos grasos y glicerol al hígado. Aquí, la presencia de glicerol y ácidos grasos favorece la gluconeogénesis, promoviendo la hiperglucemia en ayuno y postprandial al aumentar el contenido hepático de acetil-CoA, activando la piruvato carboxilasa resultando en un aumento de la conversión de glicerol a glucosa. Además, en el paciente obeso existe un aumento en la movilización de ácidos grasos libres. Esto provoca que en el músculo aumente el consumo y oxidación de ácidos grasos, mientras disminuye el consumo de glucosa. El aumento de la lipólisis en el tejido adiposo estimula la síntesis hepática de triglicéridos y la hiperlipidemia debido al aumento de la esterificación de ácidos grasos. Estos mecanismos fomentan un ambiente de exceso de hiperglucemia postprandial y dislipemia, potenciando más la secreción de insulina e IHC, las piedras angulares del SM [56,57].

Las terapias que disminuyen el almacenamiento de lípidos ectópico y la lipólisis de tejido blanco adiposo inducida por macrófagos serán capaces de revertir algunas de las causas de DM2 y SM [57].

Los PPARs (*"Peroxisome Proliferators Activated Receptors"*) son factores de transcripción clave para inducir los cambios necesarios en la expresión de genes para adaptarse a cambios en

los flujos de nutrientes y mantener el equilibrio energético. Se han identificado tres isoformas de PPARs: el PPAR α que se expresa en tejidos con capacidad para la oxidación de ácidos grasos e intervienen en procesos metabólicos claves como la respuesta metabólica al ayuno facilitando la lipólisis, oxidación de ácidos grasos y producción endógena de glucosa. El PPAR γ se expresa mayoritariamente en el tejido adiposo y regula diversas funciones anabólicas, tales como la adipogénesis, promoviendo el acúmulo de grasa y mejora de la sensibilidad a la insulina. Finalmente, el PPAR δ se expresa en múltiples órganos y participa en el programa de oxidación de ácidos grasos. En definitiva, los PPARs son considerados como moléculas clave para la intervención terapéutica de las distintas manifestaciones del SM [87].

Diversos grupos de investigación independientes han demostrado que los adultos tienen un tejido adiposo pardo metabólicamente activo. Su capacidad para oxidar ácidos grasos y glucosa sin la producción de ATP contribuye al gasto energético y la homeostasis de la glucosa. Además de este tejido adiposo pardo clásico, se han identificado depósitos específicos de adipocitos pardos inducibles dentro de los depósitos de tejido blanco adiposo, llamados adipocitos beige o brillantes. Las células beige pueden ser inducidas por el frío y por un amplio espectro de hormonas. Una variante del tejido adiposo beige está asociado a la obesidad. Estos datos aumentan la posibilidad de termogénesis en el tejido adiposo como una diana terapéutica para el tratamiento de enfermedades metabólicas [57].

Además de estos efectos sistémicos de la obesidad visceral, existe una discapacidad local de la función cardiaca y vascular por el **tejido adiposo perivascular disfuncional (TAPV)**. Bajo condiciones normales, el TAPV produce diferentes citoquinas y hormonas que contribuyen a la relajación vascular. En los obesos, la masa de TAPV aumenta, al igual que la adiposa visceral, y sus efectos vasodilatadores disminuyen [57,88].

4.3.5.2.3 Adipocitoquinas

La hipótesis para un nexo causal entre el desarrollo de los diferentes rasgos del SM y la aterosclerosis es el grado de **inflamación crónica** baja, particularmente en el tejido adiposo disfuncionante. El tejido adiposo secreta adipocitoquinas [56,57,86,89], hormonas con efectos autocrinos y moduladores de otros tejidos sensibles a la insulina. En la obesidad, el tejido adiposo se infiltra por los macrófagos, que influye en la producción de citoquinas. Existe una intensa comunicación entre las células inmunes, macrófagos y adipocitos en la generación de una respuesta inflamatoria [57].

El tejido adiposo visceral es un órgano endocrino activo que secreta una amplia gama de adipocitoquinas [56]. En el tejido adiposo disfuncionante, existe un aumento en la liberación de citoquinas proinflamatorias:

- Interleucina 6 [90]: citoquina multifuncional que induce RI a nivel muscular, estimula el sistema nervioso central y simpático, aumenta la expresión de angiotensinógeno

INTRODUCCIÓN

produciendo HTA. Induce la síntesis de fibrinógeno, contribuyendo a una mayor viscosidad de la sangre. La concentración de IL-6 está relacionado con los marcadores de respuesta de fase aguda como la PCR que en los pacientes con sobrepeso y obesidad aumentan el riesgo de desarrollar DM2 y ECAV.

- Factor de necrosis tumoral α (TNF- α): que promueve la RI en distintos tejidos.
- Resistina: hormona que parece aumentar la RI y su acción puede ser modulada mediante los receptores nucleares PPAR- γ .
- Proteína quimio-atrayente de monocitos 1 o proteína C reactiva (PCR).

Por otra parte, hay una disminución de la liberación de citoquinas antiinflamatorias como son [90]:

- Adiponectina: que aumenta la oxidación de ácidos grasos en el músculo, disminuye la producción hepática de glucosa y promueve la pérdida de peso, promoviendo una mejora de la sensibilidad a la insulina y favoreciendo el metabolismo lipídico.
- Leptina [91]: Protege frente a la pérdida de peso en momentos de escasa ingesta. Produce una respuesta adaptativa a la inanición más que actuar como señal saciante, ya que niveles elevados de leptina no produce hiporexia.
- Interleucina 10 [90]: que inhibe la función de otras interleucinas proinflamatorias e inhibe la función de los macrófagos.

El factor de transcripción nuclear NF-kB [89] tiene un papel central para mantener el círculo que comprenden el estado proinflamatorio, la RI y el daño vascular. Se trata de un factor celular muy ubicuo, y que se induce por la acción de varias citoquinas como el TNF- α y la obesidad. A su vez, NF-kB es capaz de aumentar la síntesis de más citoquinas y sus receptores.

4.3.5.2.4 Dislipemia aterogénica

En la obesidad, existe un aumento de TG, disminución de lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y aumento de lipoproteínas de baja (cLDL) y muy baja densidad (cVLDL), siendo las cLDL pequeñas y densas muy aterogénicas. Varios estudios describen que las personas con altas concentraciones de estas partículas tienen riesgo aumentado de padecer ECAV [58,65]. Las concentraciones de cLDL pequeñas y densas también están aumentados en los individuos con mayor circunferencia abdominal. El mecanismo está relacionado con una acumulación excesiva de grasa intraabdominal. La elevación de colesterol total y cLDL se debe principalmente al consumo de grasas saturadas y no tanto a la ganancia de peso y obesidad [65].

Las alteraciones de las cVLDL son consecuencia de la hiperproducción de TG en el hígado del obeso androide. En la obesidad abdominal, la RI potencia la lipólisis de dicha grasa tanto en estado postprandial como de ayuno. Esto da lugar a un aumento de producción de AGL que por vía portal llegan al hígado para que allí se resinteticen TG. Éstos, tras unirse a apoproteínas, salen a la circulación en forma de cVLDL que, a diferencia de una persona sin RI, son más grandes y con

INTRODUCCIÓN

mayor carga de TG, por lo que cuando llegan al hígado, la pérdida de TG no es completa y la cLDL nacen con una carga anormal de TG que, posteriormente, cuando se pierde por acción de la enzima lipoproteinlipasa, da lugar a unas cLDL pequeñas y densas más aterogénicas por la facilidad con que se oxidan y modifican, teniéndose que metabolizar por la vía del macrófago [58,65,92].

Cuando existe infección o inflamación, el TNF- α aumenta los niveles de triglicéridos a través de la producción de lipoproteínas cVLDL [90].

4.3.5.2.5 [HTA](#)

Muchos individuos hipertensos tienen intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia. Sin embargo, la relación entre RI e HTA no parece ser directa, ya que el control de la HTA no mejora la intolerancia a la glucosa ni la hiperinsulinemia, y la HTA no se observa en pacientes con insulinoma. La RI e hiperinsulinemia podrían causar HTA directamente por medio de un aumento en la actividad catecolaminérgica, independientemente de la concentración de la glucosa plasmática [58,65].

Por otra parte, la obesidad contribuye a la HTA e hiperinsulinemia, mientras que la reducción de peso normalmente mejora ambas. Las personas con sobrepeso y obesas necesitan ingerir más calorías para evitar la pérdida de peso, el consumo de su alimento extra conlleva un mayor consumo de sodio, ya que la sal se añade a muchas comidas. El aumento en la concentración de la insulina podría también elevar la presión arterial de forma aguda a través de la reabsorción de sodio mediado por el riñón. Sin embargo, la hiperinsulinemia probablemente no aumente la presión arterial en el SM [58,65,93].

4.3.5.2.6 [Ateroesclerosis y sistema inmune](#)

La aterosclerosis también se debe a un proceso inflamatorio crónico. En las fases iniciales, la respuesta de las partículas LDL a la lesión del vaso determina que los leucocitos se adhieran a dicho vaso. A medida que avanza este daño, los monocitos se convierten en macrófagos que, a su vez, se transforman en células espumosas y, progresivamente, empieza la formación de estrías grasas [90].

Tanto en los macrófagos como en los adipocitos, se expresan numerosos genes que codifican factores de transcripción, citoquinas, moléculas inflamatorias, transportadores de ácidos grasos y receptores “basura” (“scavengers”) para actuar en defensa de la infección, de ahí la relevancia de las funciones ya mencionadas del tejido adiposo [90].

La RI y ECAV comparten mecanismos fisiopatológicos, concretamente la activación del sistema inmune innato (SII). El SII es la primera línea de defensa del organismo compuesta por

las diferentes barreras (mucosas, tejido adiposo) y componentes no linfoides como los macrófagos y polimorfonucleares. En la fase aguda, el sistema aumenta los distintos reactantes de fase aguda y citoquinas en respuesta a las infecciones y traumatismo. Así, el SII trata de eliminar los agentes infecciosos, reparar los tejidos dañados y mediante el desarrollo de RI, optimizar los recursos energéticos para asegurarlos en los tejido y órganos más vitales (cerebro y el sistema retículo endotelial) cuyo metabolismo de la glucosa no depende de la insulina.

De esta forma y como se ha mencionado previamente, el fenotipo ahorrador habría evolucionado hacia una genética que favorezca a aquellos que mejor se defienden de los procesos infecciosos y periodos de escasez. Esta ventaja evolutiva que supone una mayor respuesta inflamatoria, mediante la hipersecreción de citoquinas proinflamatorias o disminución de las antiinflamatorias, causa que los estados de inflamación crónica como la RI y obesidad se asocien a ECAV [54,86].

4.3.5.2.7 Microbiota intestinal

La obesidad y DM2 están caracterizadas por una reducción en la diversidad microbiótica intestinal fecal que está unido a un aumento de la inflamación y disminución de la sensibilidad insulínica, así como su papel como inmunomodulador para mantener la microbiota intestinal y el desarrollo de enfermedad hepática no alcohólica (EHNOH) (Figura 6) [54,94]. Además, recientes estudios han demostrado que el estilo de vida moderna caracterizado por el consumo de dietas altas en grasas, endulzantes artificiales y otras modificaciones dietéticas altera la microbiota intestinal, resultando en inflamación intestinal y desarrollo de SM. El potencial terapéutico de trasplante fecal alogénico de donantes sin SM en teoría podría mejorar la sensibilidad a la insulina [57,94].

INTRODUCCIÓN

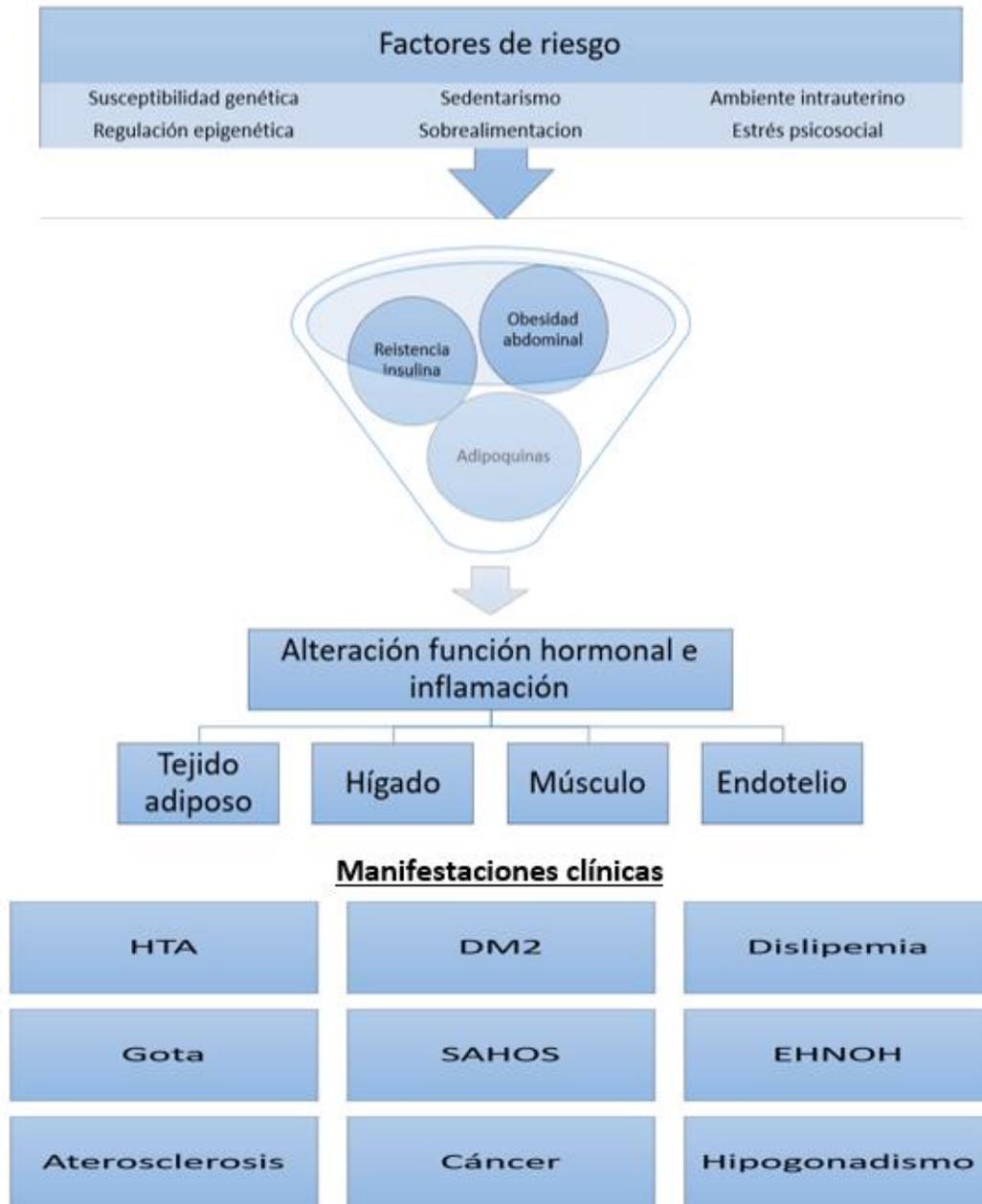


Figura 6. Esquema simplificado de las causas y consecuencias del SM.

4.3.6 *SM en las etapas vitales*

4.3.6.1 Infancia

En 2010, se estimó que más de 40 millones de niños menores de 5 años tenían sobrepeso, y la obesidad infantil marca la obesidad en la adolescencia y en el periodo adulto. El sobrepeso y la obesidad infantil no son problemas relacionados solamente con los países desarrollados, sino que también está experimentando un aumento en países en desarrollo, sobre todo en áreas urbanas, con cerca de 35 millones de niños con sobrepeso en éstos últimos, y 8 millones en los países desarrollados [95].

Se ha sugerido la existencia de RI en niños recién nacidos de bajo peso debido a malnutrición intrauterina que puede determinar el desarrollo de SM en la vida adulta. También en la pubertad se produce una RI fisiológica que podría acelerar el desarrollo de la aterogénesis [56].

Existe evidencia epidemiológica que indica que un bajo peso al nacimiento está fuertemente asociado a un riesgo aumentado de desarrollar enfermedades en la edad adulta incluyendo DM2, HTA y otras ECAV. Estas asociaciones involucran procesos epigenéticos que modifican el fenotipo de una descendencia y reflejan respuestas en el desarrollo del feto y/o niño basados en el ambiente [69,96].

El tiempo de inicio y la gravedad de la enfermedad en la vida adulta está determinado por la obesidad y la inactividad física [58]. Los efectos de la alimentación y el ejercicio físico juegan un papel primordial en el mantenimiento de la salud y en el desarrollo de enfermedades incluyendo la ECAV. Por tanto, una buena alimentación y el ejercicio pueden alterar de forma favorable la presencia de los factores de riesgo asociados. Este conocimiento y la forma de cómo afecta al feto, al recién nacido y al individuo a lo largo de su vida, podría conducir a mayores beneficios en la salud [69].

4.3.6.2 Gestación

Se distinguen dos fases en la gestación, una temprana (0-20ª semanas) y otra tardía (20ª-40ª semanas). En la fase temprana hay un aumento de la actividad de las células beta pancreáticas por acción de los estrógenos y la progesterona, que conlleva a una hipersecreción insulínica. Se produce un estado de anabolismo materno en el que aumentan los depósitos de glucógeno hepático, disminuye la liberación hepática de glucosa y aumentan las reservas de triglicéridos maternos a la vez que desciende la lipólisis [56].

En la segunda fase, hay una mayor secreción de insulina para compensar el incremento de la RI. Esto favorece la aparición de IHC, con descenso de glucógeno hepático y aumento de la

INTRODUCCIÓN

liberación hepática de glucosa. El lactógeno placentario es clave para el desarrollo de la RI en esta fase, así como otros factores como el cortisol, prolactina y progesterona maternos, variante de hormona de crecimiento de origen placentario, insulinasas placentarias, déficit de cromo y de vitamina B₆. El aumento de los niveles de AGL interfiere en la utilización periférica de la insulina. Esta fase del embarazo se caracteriza por un catabolismo lipídico con aumento de la lipólisis y elevación plasmática de AGL y glicerol [56].

La hipertrigliceridemia materna alcanza los niveles máximos al final de la gestación para la lactogénesis. Durante la gestación normal, la presencia de una RI “fisiológica” materna es un mecanismo adaptativo para proporcionar glucosa y otros nutrientes al desarrollo fetal [56].

Es especialmente preocupante el aumento de la prevalencia de la obesidad en las mujeres en edad de reproducción, ya que no solo tiene implicaciones en su salud, sino también sobre la salud de sus descendientes, aunque los mecanismos responsables no se han establecido completamente [95,97]. La evidencia muestra que el estado de nutrición materna (tanto la desnutrición como la sobrealimentación) puede influir en el estado epigenético del genoma fetal y alterar la nutrición fetal y estado endocrino, resultando en adaptaciones del desarrollo, denominado “**programación fetal o gestacional**”. Aunque este mecanismo adaptativo promueve la supervivencia de los embriones y fetos, da lugar a una amplia gama de problemas de salud considerables en la descendencia afectada [74,95,96]. En un estudio reciente con ratones, se observó que la programación materna de la enfermedad metabólica puede ser transmitida a través de la línea germinal femenina y la transferencia de mitocondrias de oocitos aberrantes a las generaciones posteriores contribuyendo a aumentar el riesgo para el desarrollo de RI [97].

En base a las hipótesis del fenotipo ahorrador y de la programación, se ha sugerido que la mala nutrición intraútero y en los primeros estadios de la vida tienen un efecto adverso en la estructura y función de órganos vitales, provocando obesidad y SM [58,96]. Debido a que los sistemas endocrino y cardiovascular se desarrollan tardíamente en el feto, se afectan más gravemente por el déficit de nutrientes en los últimos trimestres [58].

Además de la dieta y el estado de nutrición materno, durante el periodo de gestación existen otras influencias de las características maternas que incluyen la obesidad, composición corporal, niveles de estrés y de ejercicio que pueden resultar en cambios programados en la estructura orgánica, respuestas celulares y expresión de genes que afectan el metabolismo y fisiología de los descendientes y promover la obesidad y la DM en el niño [69,96]. Por otra parte, el ejercicio materno puede mejorar la aparición de obesidad y DM en la descendencia. Unas medidas adecuadas de salud perinatal pueden servir para alterar de forma favorable la epidemia mundial de obesidad y DM [69].

En la placenta, la regulación de la expresión de genes impresos implica principalmente la metilación de las histonas, que parece ser independiente de la metilación del ADN. El nivel de metilación del ADN es más bajo en la placenta que en los tejidos somáticos. Este hecho podría explicar la mayor labilidad epigenética de genes impresos placentarios a factores ambientales. Los genes impresos pueden afectar al crecimiento de la placenta, la capacidad de transporte de

nutrientes a través de la placenta y a la regulación de las interacciones entre diferentes tipos de células con interfaces feto-maternas en la placenta, modulando las necesidades nutricionales del feto, principalmente a través del control del crecimiento fetal. Uno de los determinantes del tamaño de la placenta es el gen impreso IGF-2, que codifica la proteína IGF-2, cuya modificación podría causar retraso en el crecimiento intrauterino [70].

4.3.6.3 Menopausia

La menopausia es el periodo final de la vida fértil en la mujer. Supone una serie de cambios hormonales que darán lugar a varios problemas que afectan al ámbito bioquímico, psíquico y fenotípico, incluyendo sobrepeso y eventualmente obesidad [92]. La insuficiencia ovárica que afecta a la vía germinal y hormonal, conduce a la principal alteración hormonal en la menopausia, que es una caída significativa en la producción de los niveles de estrógenos (80%), siendo criterio diagnóstico el descenso de estradiol >150 pmol/l asociado a un aumento de la FSH >15 UI/l en una mujer con amenorrea de más de un año [92,98,99].

También descienden hormonas como la dehidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), hormona de crecimiento (GH), IGF-1 y melatonina. Aumentan la concentración plasmática y los pulsos de LHRH (hormona liberadora de hormona luteinizante o de hormona gonadotrópica) y gonadotrofinas. Mientras disminuye la producción de estrógenos, la producción de andrógenos se mantiene a partir de las células tecales, lo que confiere un cierto estado de androgenización de la mujer. Esta “relativa” suficiencia de andrógenos parece ser independiente de la menopausia y está relacionada al proceso natural del envejecimiento. El tejido adiposo contribuye a la restauración parcial de esta alteración de hormonas esteroideas a través de la aromatización de andrógenos suprarrenales débiles (DHEAS), en andrógenos y/o estrógenos más activos [92,99].

Se sugiere que la mayor prevalencia de SM en mujeres postmenopáusicas se debe más a la transición a la menopausia que a la postmenopausia. Muchos de los cambios en el SM durante la transición menopáusica se han atribuido al efecto de los niveles decrecientes de estradiol en la transición entre el hábito corporal ginecoide y androide [92,100].

En la menopausia, aumenta el tejido adiposo y disminuye la del tejido magro. Durante la transición menopáusica, las mujeres pre y posmenopáusicas, a igualdad de IMC, poseen un porcentaje de grasa corporal similar, pero no así su **distribución**. La mujer premenopáusica tiene mayor proporción de grasa subcutánea que visceral, mientras que en la posmenopáusica esta relación se invierte. Las mujeres posmenopáusicas tienden a experimentar una ganancia de peso acelerada durante los primeros años de la disminución de estrógeno [98]. Además, mantienen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al perímetro de cadera, el índice cintura/cadera y el cociente área visceral/área subcutánea en relación con la mujer premenopáusica [92,99]. Por tanto, las mujeres postmenopáusicas tienen mayor proporción de

grasa intraabdominal, lo que determina la aparición de RI, DM2 y SM, y aumenta su riesgo de padecer ECAV [92,98–100].

Tras varios estudios, parece ser que el efecto del descenso de estrógenos en la masa grasa visceral puede ser menos significativo que la tendencia total hacia la ganancia de peso con el **envejecimiento** [92,100]. El descenso de la masa magra y metabolismo basal con la edad, facilita la aparición de un balance energético positivo que lleva al sobrepeso. También influye el aumento de la ingesta e incluso su cualidad (relación entre hidratos de carbono y grasas). Los estrógenos se han relacionado con sustancias reguladoras del apetito. Tanto en las mujeres pre como posmenopáusicas, los niveles de leptina son más elevados que en el hombre, lo que coincide con su mayor grado de adiposidad. Por otra parte, existe un descenso de la lipólisis del tejido adiposo, más relacionado con la propia menopausia o envejecimiento que con el acúmulo de grasa propio de la obesidad [92,99].

Otras alteraciones relacionadas con la edad son más controvertidas como con la disminución de la producción de DHEA y GH. A la DHEA se le han atribuido propiedades como hormona anti-obesidad, anti-diabetes o anti-arteriosclerosis. Sin embargo, su administración en mujeres menopáusicas no ha logrado prevenir la obesidad abdominal ni mejorar de forma significativa el metabolismo hidrocarbonado o lipídico. En cuanto a la GH, que tiene actividad lipolítica contribuyendo a la distribución corporal de la grasa, sus niveles van decreciendo con la edad, de forma independiente de la menopausia [92].

El momento de la transición menopáusica podría ser importante para iniciar algunas medidas como la dieta, ejercicio y medicación para sensibilizar la insulina para enlentecer el ritmo de progresión de la gravedad del SM y disminuir el riesgo de ECAV en el futuro [92,100].

Durante la menopausia, el perfil lipídico pasa a ser más aterogénico. Aumentan los niveles plasmáticos de TG, colesterol total, lipoproteína (a) y cLDL, especialmente las cLDL pequeñas y densas que son más aterogénicas. Los cambios en la concentración de cHDL y la composición de las partículas cHDL han sido sujeto de controversia. Algunos autores afirman que existe un descenso de cHDL en mujeres postmenopáusicas, mientras que otros no encuentran cambios o incluso aumenta [98,99].

La incidencia de ECAV, que es la causa principal de muerte entre las mujeres, aumenta sustancialmente después de la menopausia. Los estrógenos tienen un efecto beneficioso protector frente a ECAV, el cual se pierde con la menopausia, equiparando el riesgo de ECAV al del hombre [92,99].

Los estrógenos ejercen un papel cardioprotector mediante diferentes mecanismos: acciones directas sobre la pared vascular (aumento de la dilatación vascular, inhibición de la respuesta a la lesión vascular), la mejora en el perfil lipídico y la sensibilidad a la insulina y la deposición periférica mejorada de grasa. El papel de los andrógenos en la patogénesis de la ECAV en las mujeres todavía no se ha aclarado y los resultados de los estudios epidemiológicos son contrastantes.

INTRODUCCIÓN

Aún sigue en debate si la menopausia tiene una contribución causal en el empeoramiento del perfil metabólico que es independiente del envejecimiento cronológico [98]. Los cambios proaterogénicos en los perfiles lipídicos y de apolipoproteínas parecen estar específicamente relacionadas con el envejecimiento ovárico; los cambios desfavorables en otros factores de riesgo cardiovascular pueden estar más influenciados por el envejecimiento cronológico [99].

Además de los cambios registrados mencionados tras la menopausia, existen otros que también están relacionadas de forma estable con el SM: el aumento de inhibidor del activador de plasminógeno-1 y activador de plasminógeno tisular, así como el aumento de los marcadores proinflamatorios [99].

4.3.6.4 Vejez

El envejecimiento de la población contribuye al aumento de la prevalencia del SM, debido al aumento de la obesidad, DM2 y ECAV. El progresivo envejecimiento de la población en países desarrollados está reflejado en un aumento en el número de personas que padecen de enfermedades inflamatorias crónicas relacionadas con la edad como el SM, DM2, enfermedades cardiopulmonares, cáncer, osteoporosis, artrosis y demencia. La heterogeneidad en el envejecimiento biológico, la edad cronológica y enfermedades asociadas con el envejecimiento se han atribuido a diferentes factores genéticos y ambientales que están estrechamente unidos a factores socioeconómicos [69,101]. Se estima que para el año 2030, habrá 8,3 mil millones de personas en el mundo, con un 13% mayores de 65 años [79].

Los principales mediadores biológicos del SM relacionados con la edad incluyen la obesidad sarcopénica, RI con acumulación de grasa ectópica, alteraciones en el metabolismo del magnesio, inflamación sistémica e hipotalámica, acortamiento de los telómeros, marcados epigenéticos y alteraciones en el ritmo circadiano [56,79]. También hay que considerar otros procesos a nivel celular que incluyen el daño oxidativo, disfunción de la mitocondria, cambio en varios circuitos neuronales y alteración de la apoptosis [69].

La composición corporal experimenta cambios con la edad, con aumento de la masa grasa (especialmente intraabdominal) y sarcopenia (disminución de la masa muscular, calidad y fuerza). Esto afecta en la locomoción y estado funcional. La grasa tiende a acumularse también dentro del músculo esquelético y el hígado. La sarcopenia se ha asociado a alteraciones metabólicas, riesgo cardiovascular, incapacidad física y mortalidad [79].

Estudios con resonancia magnética indican un papel principal de la acumulación ectópica grasa en músculo e hígado para la patogénesis de la RI, con RI muscular que promueve la enfermedad de hígado graso no alcohólico. Esta RI inducida por grasa ectópica supone un exceso de energía intracelular en forma de diacilglicerol, lo que lleva a la activación de proteín quinasa muscular y hepática, con la consecuente alteración en la señalización de la insulina. Esto podría aclarar la RI asociada a la obesidad, envejecimiento y la intolerancia a la glucosa o DM2 y la reversión de la RI o DM tras la pérdida de peso [56,79].

INTRODUCCIÓN

El término “**inflammaging**” se refiere a una inflamación sistémica crónica de bajo grado asociado al envejecimiento fisiológico y la inmunosenescencia. El “inflammaging” está relacionado con fragilidad y morbimortalidad en ancianos, que podría contribuir a la sarcopenia y sus consecuencias [79,101]. Sin embargo, se desconoce hasta qué punto el “inflammaging” está controlado por eventos epigenéticos en la vida temprana. Hoy en día, se cree que la dieta tiene más influencia tanto en el desarrollo como en la prevención de enfermedades relacionadas con la edad [101].

El acortamiento de la longitud de los telómeros leucocitarios (aLT) es un marcador celular de la edad biológica. El envejecimiento celular podría tener un papel en las enfermedades relacionadas con la edad a través de sus efectos metabólicos. Existe una asociación significativa del aLT con cHDL, circunferencia abdominal, TG, glucemia en ayunas, la presencia y número de componentes del SM. El aLT también está asociado de forma significativa a la incidencia de ECAV independientemente de los factores de riesgo convencionales. Datos del estudio PREDIMED (Proyecto sobre Prevención con Dieta Mediterránea) mostraron una mejora del peso corporal, IMC, circunferencia abdominal y ratio cadera/altura asociada a un aumento de la longitud de los telómeros tras 5 años de dieta mediterránea [79].

La inestabilidad genómica y el SM son componentes de un fenotipo envejecido. Existen evidencias de que la integridad del genoma celular y la función metabólica pueden estar influenciados por la luz durante la noche y está asociada a la supresión de producción de melatonina circadiana. El SM y los eventos cardiovasculares se han asociado fuertemente a trastornos en el ciclo circadiano a nivel central y periférico [79].

La epigenética parece tener un papel importante en los posibles mecanismos del envejecimiento [69]. Los cambios epigenéticos asociados a la edad involucran alteraciones en los patrones de metilación del ADN, modificación de histonas, y remodelamiento de la cromatina [69,79]. Estos cambios también tienen un papel nutricional mayor para contribuir a la longevidad [69]. Existe un aumento en la literatura científica que revela la existencia de interacciones complejas entre los componentes alimentarios y la epigenética que influyen en el fenotipo “inflammaging”, y por tanto, podrían proteger o predisponer a un individuo a muchas enfermedades relacionadas con la edad [101].

La mayoría de los fitoquímicos dietéticos y los macro y micronutrientes modulan el estrés oxidativo y la señalización inflamatoria y regulan las vías metabólicas y bioenergéticas que pueden ser traducidas a patrones epigenéticos estables de la expresión de genes. De esta forma, las intervenciones en la dieta diseñados para un envejecimiento sano, se han convertido en un tema candente en la investigación epigenómica nutricional [101].

Existen evidencias que muestran que las dietas con alto contenido en magnesio están asociados a una reducción de RI, SM y DM2. El magnesio sérico tiene una correlación independiente del rendimiento muscular en personas mayores, que podrían relacionar el papel del magnesio en la homeostasis de la glucosa muscular/insulina con el riesgo de sarcopenia e incapacidad en los ancianos [79].

INTRODUCCIÓN

Además de una adecuada alimentación e ingesta calórica, las intervenciones en los cambios de vida que incluyen el ejercicio, podría ofrecer beneficios en el envejecimiento y contribuir a disminuir el desarrollo de ECAV [69,79].

En conclusión, los trastornos del “inflammaging” así como el estilo de vida y la dieta revelan una gran complejidad de cambios epigenéticos durante toda la vida. Para evitar o revertir alteraciones genéticas adversas asociadas a enfermedades multifactoriales del envejecimiento, los abordajes combinados terapéuticos y/o nutricionales serán necesarios para modular las distintas clases de modificadores de la cromatina. Las investigaciones futuras necesitan evaluar la dosis y ventana de exposición óptima durante la gestación intraútero, en los primeros años de vida, prepubertad y la vida adulta para especificar la composición de la dieta para obtener los máximos beneficios epigenéticos contra el “inflammaging” y mejorar la calidad de vida de la población [101].

4.3.7 Tratamiento

Es probable que los factores de riesgo existan mucho antes de que se expresen los síntomas del SM y ECAV, por lo que se debería dar un mayor énfasis a la prevención del riesgo en individuos presintomáticos. Los individuos en riesgo podrían ser identificados a través de los antecedentes familiares [58]. Las personas con un IMC en el límite alto de la normalidad están en un riesgo aumentado de desarrollar SM. El mantenimiento de un IMC 21-22 kg/m² es óptimo para aquellos con riesgo genético. Sin embargo, una pérdida modesta del peso del 5-10% ha mostrado un beneficio sustancial en todos los factores de riesgo metabólicos en personas con sobrepeso [58].

Es necesario un tratamiento individualizado de los distintos componentes del SM como prerrequisito para la mejora de los resultados cardiovasculares [57]. Desde un punto de vista clínico de la DM2 y ECAV, se pueden considerar como la base del estado prodiabético y proaterogénico del SM. Hasta ahora, la mejor evidencia para la prevención de los factores de riesgo modificables del SM deriva de los cambios en la alimentación para reducir el sobrepeso y RI y aumentar la actividad física. Hoy en día existe mucha evidencia de que una intervención efectiva en el cambio de vida, puede reducir la incidencia de DM2 alrededor del 50% [57].

El objetivo en el manejo del SM se focaliza en los **cambios del estilo de vida** como la ingesta diaria de cinco porciones de fruta y verdura y una reducción en el consumo regular de alcohol para revertir los factores de riesgo modificables de la enfermedad aterosclerótica y prevenir complicaciones en la salud como las enfermedades hepáticas y el cáncer. **Dejar de fumar** también es muy importante no sólo para estos individuos, sino también para su descendencia para evitar el CIR y modificaciones epigenéticas adversas que conduzcan a la obesidad en la etapa adulta [58,69].

Con el fin de prevenir o reducir el riesgo de ECAV a largo plazo, las intervenciones preventivas deberían iniciarse en aquellos individuos diagnosticados de SM, focalizándose en el

control del peso para reducir la acumulación excesiva de grasa central. Empezar el tratamiento únicamente sobre la base de un aumento del perímetro abdominal es perfectamente razonable, sin esperar a que se desarrollen el resto de los componentes del SM [58].

La **actividad física regular y la pérdida de peso** modesta parece prevenir más características del SM y puede incluso revertir todos sus componentes, reduciendo así su prevalencia e incidencia, así como la prevención de casos nuevos de diabetes [58]. Hay evidencias para recomendar la pérdida de peso en pacientes con aumento de circunferencia abdominal, independientemente de la presencia de otros componentes. Los cambios del estilo de vida también son efectivas en la reducción del riesgo de desarrollar diabetes en personas con IHC [58]. El ejercicio resulta en un aumento de radicales libres y al mismo tiempo mejora la capacidad antioxidativa. La modulación epigenética puede ocurrir en tejidos cardiovasculares, incluso si están asociados indirectamente con el ejercicio. Hay evidencia que apoya que la actividad física podría modificar el genoma funcional en los lechos vasculares cardiacos y periféricos [69].

Los **aminoácidos** [74] como la glicina, histidina, metionina y serina juegan un papel clave en la metilación del ADN. Esto es importante en cuanto a la alimentación maternal para la programación fetal. Por tanto, estos nutrientes y sus vías metabólicas podrían ser de interés en el tratamiento dietético del SM y para mejorar la salud y bienestar de la descendencia.

Los compuestos que implican el metabolismo de un carbono, como la metionina, betaina, folato y **vitamina B₁₂** inducen a la metilación e influyen en la expresión de genes diana. Se ha relacionado la deficiencia de vitamina B₁₂ maternal con obesidad y diabetes gestacional. La suplementación de folato materno ha demostrado reducir el riesgo de SM en niños nepalíes. Por otra parte, el déficit de vitamina B₁₂ maternal y suplementación con folato se han asociado a RI en la descendencia a los 6 años de edad. La suplementación durante la gestación podría contribuir al fenotipo obeso en la descendencia durante la edad adulta debido a los efectos epigenéticos en los mecanismos hipotalámicos que regulan la ingesta de alimentos, que pueden ser revertidos al aumentar el contenido de folato en la dieta de los hijos. Las enfermedades crónicas que pueden aparecer en la edad adulta debido a desequilibrios en la dieta materna, podrían ser revertidos parcialmente con suplementación de donantes *metil* en la vida adulta [67].

Los **minerales** también han demostrado ejercer diferentes efectos aumentando el riesgo o protegiendo de la obesidad, aterosclerosis o RI. Sólo el magnesio se ha ligado a la epigenética. De esta forma, un estado bajo de magnesio se ha asociado a condiciones patológicas diversas caracterizadas por estrés inflamatorio crónico como la aterosclerosis, HTA, osteoporosis, DM y obesidad [67].

Los **fitoquímicos** son compuestos procedentes de plantas que parecen ser cruciales para alcanzar un balance entre la dieta y salud. Diversos componentes polifenólicos, como el resveratrol, catequinas del té, y flavonoides, que se encuentran comúnmente en vegetales, frutas y zumos derivados de plantas, ejercen propiedades cardioprotectoras, neuroprotectoras, quimiopreventivas y antiinflamatorias. Los mecanismos propuestos por los que los fitoquímicos ejercen sus beneficios son: 1) actividad antioxidante directa o aumento en la expresión de

proteínas antioxidantes; 2) atenuación de la señal de estrés de retículo endoplásmico; 3) bloqueo de citoquinas proinflamatorias; 4) bloqueo de factores de transcripción relacionadas con enfermedades metabólicas; 5) inducción de la expresión de genes metabólicos; y 6) activación de factores de transcripción que antagonizan la inflamación. Los polifenoles y otros componentes de las plantas están considerados potenciales agentes terapéuticos para tratar la inflamación mediada por la obesidad y el estrés oxidativo, así como otras enfermedades relacionadas con el SM incluyendo DM2, aterosclerosis e HTA [101]. Sólo la genisteína se ha relacionado directamente con cambios epigenéticos, logrando desencadenar la maquinaria antiinflamatoria y mejorar algunos de los síntomas del SM [67].

4.3.7.1 Tratamiento médico farmacológico

El tratamiento farmacológico está dirigido a los factores de riesgo principales. Se han demostrado que numerosos medicamentos mejoran más de un componente del SM y puede ayudar en la comprensión de las alteraciones bioquímicas subyacentes [58].

En general, la pérdida de peso a través de la dieta y del estilo de vida más fármacos que reducen la obesidad, resultan en mejoras en todos los FRCV del SM. Algunos medicamentos, a través de su modo de acción, tienen efectos independientes para mejorar el beneficio de la pérdida de peso (por ejemplo: orlistat en el descenso de lípidos, liraglutida en la disminución de la presión sanguínea y de la glucemia). En algunos casos, el fármaco podría atenuar ligeramente el beneficio cardiovascular de la pérdida de peso (por ejemplo, la pérdida de peso con bupropion, o con sibutramina, que reduce la presión sanguínea, pero en menor medida que para la misma cantidad de peso si se pudiera alcanzar sin el fármaco) [57,58].

El uso de **antidiabéticos orales** (ADOs) ha demostrado prevenir la progresión de la IHC y glucemia alterada en ayunas en DM2 como la metformina [57]. La acarbosa tiene efectos pleiotrópicos significativos en la presión arterial elevada. Reduce significativamente el peso corporal, la hiperinsulinemia postprandial, los biomarcadores de inflamación y la hipertrigliceridemia, así como la incidencia de IAM y eventos cardiovasculares [57]. Otros ADOs también mejoran los componentes del SM como el inhibidor SGLT2 (iSGLT2: co-transportador 2 de sodio-glucosa), la empagliflozina [102] y los agonistas PPAR γ (tiazolidindionas) [58].

El perfil lipídico característico del SM junto con el alto riesgo de desarrollar ECAV, proporciona una base fisiopatológica racional para el uso de **estatinas** como primera línea de tratamiento, reduciendo los eventos cardiovasculares y con un efecto beneficioso en la presión arterial [57]. El efecto pleiotrópico de las estatinas [103] reside no sólo en su capacidad de inhibir la síntesis del colesterol, sino también de otros productos derivados del mevalonato (como los isoprenoides) que desempeñan una función importante en el transporte transmembrana, modificación de proteínas, mortalidad celular y respuesta inflamatoria.

INTRODUCCIÓN

Los **fibratos** han demostrado reducir los eventos cardiovasculares en pacientes con SM y DM2 cuando se añaden a la terapia con estatinas. Sin embargo, esta combinación de tratamientos puede aumentar la tasa de miopatía y riesgo de rabiomilosis [57].

Otros medicamentos como la ezetimiba (inhibidor de la absorción intestinal de colesterol) también puede mejorar rasgos del SM, o el anticuerpo humanizado contra la subtilisin/kexin proproteínconvertasa tipo 9 (PCSK9) puede reducir significativamente el colesterol LDL en combinación con estatinas. Sin embargo, la mejora cardiovascular con ezetimiba se ha visto restringida en pacientes con síndrome coronario agudo y todavía faltan resultados en relación a los eventos cardiovasculares con los inhibidores PCSK9 [57].

Se ha demostrado un mayor beneficio de la prevención con **anticoagulantes** en el SM y pacientes diabéticos [57]. Esto se debe al elevado riesgo de factores aterotrombogénicos, relacionados con cambios en la coagulación celular y humoral que implica la activación de la agregación plaquetaria, alteración en la fibrinólisis y aumento de factores de la cascada de la coagulación. La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda clopidogrel en grupos de muy alto riesgo con DM2 y SM. Las altas puntuaciones para el riesgo de ictus y embolismo sistémico resultan en una indicación para terapia anticoagulante con antagonistas de vitamina K (cumarinas) o anticoagulantes directos orales (apixaban, dabigatran, rivaroxaban). El ácido acetil salicílico (**AAS**) se utiliza ampliamente para la prevención primaria y secundaria en la DM2. Sin embargo, recientes publicaciones han revelado un impacto no significativo en la mortalidad debido a un aumento de sangrados [57].

Las guías internacionales recomiendan una presión arterial sistólica <140 mmHg y una presión arterial diastólica <90 mmHg dependiendo de la edad, riesgo individual y comorbilidades. Para alcanzar este objetivo, existen 4 clases de **antihipertensivos** [57] recomendados de primera línea: los IECA, bloqueantes de los canales de calcio, betabloqueantes y diuréticos. Cada uno tiene efectos metabólicos diferentes que deberían ser considerados en los pacientes con SM. En general, se prefieren los IECA y bloqueantes de los canales de calcio para el tratamiento de la HTA en el SM, ya que no influyen en la sensibilidad a la insulina o peso corporal de forma negativa.

4.3.7.2 Tratamiento quirúrgico

La cirugía bariátrica ofrece una alternativa cuando el tratamiento médico de la obesidad es ineficaz, un combinando con cambios intensivos en el estilo de vida, especialmente en la pérdida de peso a largo plazo. Sin embargo, no se ha demostrado que la cirugía bariátrica funcione bien en personas que han fracasado en un abordaje dietético y farmacológico. Las personas que han fracasado con uno de los abordajes, tienden a fallar con otros [58].

Existen guías claras para considerar a aquellos individuos que deberían someterse a cirugía bariátrica para reducir la ingesta o absorción de calorías. Hoy en día existen varios procedimientos quirúrgicos como la banda gástrica, gastrectomía en *sleeve* y *bypass* gástrico. Los

INTRODUCCIÓN

criterios requeridos para la cirugía bariátrica son un IMC por encima de 40 ó 35-40 kg/m² asociado a alguna comorbilidad significativa (por ejemplo, apnea del sueño, DM2 o HTA) que pudieran mejorar con la pérdida de peso. Normalmente, se requiere que el individuo haya tomado medidas no quirúrgicas apropiadas, pero que haya fallado en alcanzar pérdida de peso clínicamente beneficioso al menos durante seis meses, para llegar en condiciones adecuadas para la anestesia y cirugía [58].

La cirugía bariátrica se ha considerado una cirugía “metabólica” debido a sus efectos favorables del SM. Se ha utilizado cuando no es suficiente el uso de tratamiento médico junto con las modificaciones del estilo de vida para mantener una pérdida de peso suficiente, un adecuado control glucémico. Otros efectos de la cirugía bariátrica son el descenso de la presión arterial sistólica y diastólica y mejora del perfil lipídico. Sin embargo, estas técnicas invasivas no están exentas de riesgo, lo que incluye la necesidad de suplementos de micronutrientes o el riesgo adicional de los procedimientos quirúrgicos [57].

4.4 Vitamina D y factores de riesgo del Síndrome Metabólico

Algunas investigaciones implican al déficit de vitamina D en la causa y fenotipo del SM. Existe una confusión considerable alrededor de la asociación entre vitamina D y el SM, sus componentes, ECAV y mortalidad. El mecanismo por el que la hipovitaminosis D parece ser un factor de riesgo para los componentes del SM y sus consecuencias no está claro. Sin embargo, no está dilucidada la naturaleza de esta relación en los distintos subgrupos (sexo, edad, etnia...) [19,20,104].

Si bien se acepta que la obesidad central y la RI son factores fundamentales del SM, siguen sin estar claros la escala temporal y las interrelaciones entre éstos y otros factores que llevan a un individuo a ser diagnosticado de SM con el consiguiente aumento de riesgo de ECAV. Una vez que el individuo desarrolla SM, la combinación de los factores de riesgo conduce a un aumento del riesgo de ECAV y morbimortalidad [104].

Hay estudios que muestran una mayor tasa de prevalencia de SM en los meses de invierno que en verano. En un metaanálisis que estudiaba la asociación entre las concentraciones séricas de 25(OH)D y mortalidad encontraron que las concentraciones de 25(OH)D eran mayores en verano y en hombres. El quintil más bajo de 25(OH)D estaba asociado con un aumento en la mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular y mortalidad por cáncer [105]. En otro estudio se observó un descenso progresivo en la incidencia de SM a través de los incrementos de los quintiles de concentración de 25(OH)D, una relación inversa significativa entre las altas concentraciones de 25(OH)D e hipertrigliceridemia, hiperglucemia, obesidad abdominal y colesterol total [106]. Aunque los resultados son inconsistentes, ya que en otros estudios se ha informado de, incluso, mayor RI y elevadas concentraciones de TG en verano, otros en invierno y otros sin variación estacional significativa [104].

Los riesgos asociados con la variación de niveles de hipovitaminosis y los beneficios de la sustitución con vitamina D son desconocidos. Es confuso si existe algún beneficio en el tratamiento de sustitución con vitamina D, ya que los ensayos clínicos han sido contradictorios. Tanto en estudios clínicos como de intervención, se ha observado que el SM y la mortalidad están asociadas con déficit de vitamina D. Esto sugiere que incluso un descenso modesto del riesgo de ECAV tras la suplementación con vitamina D se traduciría en beneficios sustanciales generalizados. Debido al modesto precio de los suplementos y su relativa seguridad, los costes de los beneficios podrían estar a favor de la suplementación con vitamina D [104]. Aunque faltan ensayos clínicos controlados aleatorizados a largo plazo para poder recomendar la suplementación de vitamina D, así como las dosis precisas para la prevención y tratamiento del SM en los individuos con niveles bajos de 25(OH)D [104–106].

4.4.1 *Vitamina D y sensibilidad a la insulina*

Las células pancreáticas también poseen VDR, por lo que el déficit de vitamina D, disminuiría la síntesis y secreción de insulina, ya que el calcitriol regula los genes involucrados en estos procesos. La deficiencia crónica de vitamina D causa hiperparatiroidismo secundario, aumento de la RI y alteración en la función celular pancreática, permitiendo el desarrollo de SM y DM [40,107].

Además, la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ actúa como un inmunomodulador, reduciendo la producción de citoquinas y proliferación linfocítica los cuales están implicados en la destrucción de las células beta pancreáticas y el desarrollo de DM1 [11,108].

Numerosos estudios han demostrado que los niveles bajos de vitamina D están asociados a un mayor riesgo de desarrollo de diabetes, y que la suplementación a corto plazo con colecalciferol, podría mejorar la función de las células beta pancreáticas, con un efecto de atenuación en el aumento de la hemoglobina glicada (HbA1C). Además, también se ha demostrado una relación inversa entre $25(\text{OH})\text{D}$ y HbA1C [11,20,40,43,106,109]. Sin embargo, hay estudios contradictorios en los que la suplementación con vitamina D_3 no reduce el riesgo de desarrollo de diabetes a largo plazo [40,43,110]. Por tanto, los datos no apoyan una relación directa entre causa y efecto, por lo que se necesitarían más estudios.

La suplementación con vitamina D_3 en pacientes con sobrepeso u obesos con prediabetes mejora la insuficiencia de vitamina D, la secreción de insulina y su sensibilidad. Se ha observado que la deficiencia de vitamina D en las primeras etapas de la vida aumenta la expresión de DM1 en ratones diabéticos no obesos. Este hecho enfatiza la importancia del control del déficit de vitamina D en la niñez para reducir la incidencia de DM1 a edades más tardías en individuos que están predispuestos genéticamente [106].

4.4.2 *Vitamina D y obesidad*

La obesidad y sus comorbilidades asociadas, especialmente la HTA, dislipemia y la IHC o RI, constituyen factores de riesgo independientes para la ECAV [108,111,112].

Los receptores de vitamina D también están presentes en adipocitos que hacen al tejido adiposo más sensible a la vitamina D (106). Sin embargo, la obesidad resulta en niveles bajos de vitamina D. Cada unidad de incremento en el IMC se asocia a un descenso del 1,15% de vitamina D, existiendo una relación inversa entre las concentraciones de $25(\text{OH})\text{D}$ con la circunferencia abdominal. Los niveles séricos de vitamina D por debajo de 59 nmol/l, se han asociado con alta grasa corporal y descenso de la sensibilidad a la insulina [106]. Otras investigaciones no han identificado efectos significativos del estado de la vitamina D y la obesidad [106].

Existen varios estudios donde se demuestra este descenso de la biodisponibilidad de la vitamina D tanto de producción endógena como la exógena debido al mayor secuestro de la vitamina D en el tejido adiposo y la dilución volumétrica [10,113,114]. De todas formas, el efecto de la vitamina D en los adipocitos y adipocitoquinas es incierto [115].

Una de las posibles razones por las que existen niveles más bajos de vitamina D durante la obesidad, puede ser la **menor ingesta** de la misma, menor exposición a la luz solar y menor absorción intestinal en pacientes que se han sometido a cirugía bariátrica [106].

Según el estudio NHANES III, la asociación entre vitamina D y obesidad se debe más a la **exposición solar y a las actividades** al aire libre, relacionándolo con un estilo de vida sedentaria [115]. La población del estudio NHANES ajustada por edad, es la única que muestra una relación en el descenso de los niveles de vitamina D a lo largo del tiempo con un aumento en la tasa de índice de masa corporal (IMC) en ese periodo [19].

En estudios de intervención, se ha observado una reducción significativa de la masa grasa corporal tras la suplementación con vitamina D, y una mayor eficiencia de la vitamina D para disminuir complicaciones de la obesidad en comparación con el ejercicio físico [106].

Varios estudios [111,112] examinan los efectos de la vitamina D en la mejora de los factores de riesgo cardiovascular en obesos, concluyendo que son necesarios estudios a gran escala, a dosis farmacológicamente relevantes y por un periodo de tiempo suficiente para llegar a conclusiones definitivas.

4.4.3 Vitamina D y dislipemia

Estudios observacionales indican la relación entre la deficiencia de vitamina D con estrés oxidativo y bajos niveles de cHDL, altos niveles de TG y apolipoproteína E (apoE) [106].

A medida que aumenta la concentración de vitamina D, desciende la incidencia de SM. Se ha observado una relación inversa entre las concentraciones más elevadas de vitamina D sérica e hipertrigliceridemia, hiperglucemia, obesidad abdominal, colesterol total y ratio colesterol total/ cHDL; y una relación positiva de vitamina D con cHDL. En estudios realizados con niños y adolescentes con bajos niveles de vitamina D, se ha demostrado que bajos niveles de vitamina D están asociados a concentraciones más altas de glucosa plasmática y niveles menores de cHDL, por lo que estos niños estarían más predispuestos a desarrollar DM2 y enfermedades cardiometabólicas a lo largo de su vida [106].

En un reciente metaanálisis, se ha mostrado que no existe un efecto significativo de la suplementación de vitamina D en los factores de riesgo cardiovasculares estudiados, salvo en un incremento aislado en cHDL [116].

En un estudio realizado con individuos con hipercolesterolemia familiar, se observó que la insuficiencia de vitamina D estaba relacionado con dislipemia aterogénica. Además, el tratamiento de la dislipemia mejoraba los niveles de vitamina D a través de un mecanismo desconocido [106,117]. Aunque existen ensayos clínicos que no muestran datos consistentes y significantes entre los efectos de la vitamina D y los lípidos en sangre, por lo que sugieren la necesidad de más estudios para esclarecer este punto [106,108].

4.4.4 Vitamina D e HTA

Los pacientes hipertensos con déficit de vitamina D tienen un riesgo multiplicado por dos para padecer eventos cardiovasculares, incluyendo infarto de miocardio, angina, ictus, claudicación intermitente e insuficiencia cardíaca [107].

Las propiedades antihipertensivas de la vitamina D incluyen la supresión del SRAA, efectos renoprotectores antiproteínúricos e antiinflamatorios, efectos directos en las células endoteliales y metabolismo del calcio, inhibición del crecimiento de células musculares lisas vasculares, prevención de hiperparatiroidismo secundario, y efectos beneficiosos en factores de riesgo cardiovasculares comunes. Los estudios observacionales sugieren que el déficit de vitamina D está asociado a HTA, pero los ensayos clínicos aleatorizados no arrojan resultados concluyentes [107].

Existe una correlación negativa entre los niveles de vitamina D y la tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD), sobre todo en personas por encima de los 50 años de edad. Así mismo, el déficit de vitamina D incrementa el de 3 a 6 veces el riesgo de desarrollar HTA [106].

Los niveles elevados de **PTH** indican una deficiencia de vitamina D y están asociados a hipertrofia miocárdica e HTA [106].

Dosis bajas de vitamina D se han asociado a un aumento en la prevalencia de HTA, aunque existe evidencia contradictoria acerca de si el aumento de la vitamina D, estaría asociado a una disminución del riesgo de HTA [11,115]. En estudios clínicos se ha demostrado que existe una relación inversa entre la concentración plasmática de vitamina D y la tensión arterial o actividad de la renina tanto en individuos normotensos como hipertensos [107].

La vitamina D afecta también a la rigidez aórtica y vascular con el envejecimiento. La activación del SRAA y la síntesis de angiotensina II aumenta el tono vascular y la rigidez arterial, con el consiguiente desarrollo de la HTA [107].

Se han observado contradicciones en relación de la vitamina D y la exposición a las **radiaciones UVB**, ya que, en algunos grupos, un aumento de dicha exposición (tres veces a la semana durante tres meses) aumentaba las concentraciones de vitamina D (aproximadamente 180%) recuperando a niveles normales de tensión arterial (reducción sistólica como diastólica en

6 mmHg); mientras que en otros no se daba este hecho, y los pacientes seguían siendo hipertensos. El mecanismo exacto se desconoce, pero parece ser debido a la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [4,20,107]. La susceptibilidad en el reconocimiento genético de VDR específicas puede relacionarse también con la fisiopatología de la HTA [40].

Varios estudios de intervención realizados con **suplementación de vitamina D** han demostrado disminuir de forma significativa el riesgo de desarrollar HTA [106]. No todos los estudios han demostrado bajar la tensión arterial (TA) con los efectos de la vitamina D [107]. En otros, la administración de vitamina D resultó en una reducción significativa de la concentración de renina y aldosterona en plasma, pero no se encontraron diferencias en la presión arterial [106].

La profilaxis con vitamina D durante la infancia no se ha visto que influya en los niveles de TA en la temprana adolescencia [118]. El déficit de vitamina D también parece estar involucrado en la hipotensión ortostática en las personas mayores, contribuyendo a caídas, fracturas, ECAV y mortalidad [119]. En un estudio de mujeres postmenopáusicas, no se encontraron reducción en la TA con suplementos de vitamina D probablemente debido a que la dosis era insuficiente como para producir esta disminución [120].

4.4.5 *Vitamina D y enfermedades cardiovasculares*

La ECAV supone un problema público sanitario, ya que es la causa principal de muerte e incapacidad en todo el mundo [111]. Ya hemos descrito que el papel de la vitamina D no se circunscribe sólo a su papel para la homeostasis del calcio, sino que está implicado en muchas otras enfermedades. Se ha observado en diversos estudios que bajos niveles de vitamina D séricos estarían relacionados con un incremento del riesgo cardiovascular [11,39,47,55,121–124].

Varios estudios han encontrado una relación inversamente proporcional entre los niveles bajos de vitamina D y el aumento de la mortalidad cardiovascular por todas las causas [19,40]. Sin embargo, hay debate en este aspecto, puesto que en otros estudios no se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre los bajos niveles de vitamina D y el aumento de la mortalidad y morbilidad cardiovascular [125,126].

En el estudio de Framingham, los pacientes con deficiencia severa de vitamina D sin previo diagnóstico de ECAV, desarrollaron su primer evento cardiovascular a los 5 años de seguimiento en comparación con aquellos sujetos con cifras más elevadas de vitamina D [40].

El estudio NHANES III [127] demostró un aumento de la mortalidad por todas las causas cuando la vitamina D desciende a <30 ng/ml, especialmente en mujeres, y un pico de protección frente a la mortalidad en niveles de vitamina D entre 35-40 ng/ml [115].

INTRODUCCIÓN

En 1981 se publicó por primera vez la relación inversa entre la incidencia de **radiación UV** con la mortalidad de ECAV, sugiriendo un papel de la radiación solar con los factores de riesgo cardiovascular [106].

Grandes estudios epidemiológicos han subrayado el déficit de vitamina D como marcador de riesgo cardiovascular, promoviendo aterosclerosis acelerada y los consiguientes eventos cardiovasculares [107,115].

Se han encontrado receptores de vitamina D en la pared vascular, sugiriendo el papel del estado de la vitamina D en la patogénesis de la **enfermedad vascular**. El déficit de vitamina D resultaría en una adaptación alterada de la respuesta inmune y un medio inflamatorio que promovería la disfunción vascular y RI [107].

La vitamina D ejerce su función en los miocitos cardiacos, células musculares lisas y células endoteliales aórticas. Las acciones vasculares fisiológicas de la vitamina D incluyen la inhibición de **procesos proaterogénicos** y **calcificación arterial** de la pared íntima y media, la liberación de citoquinas **proinflamatorias** y moléculas de adhesión, migración y proliferación de células musculares lisas vasculares [107].

Está demostrado que este metabolito activo estimula la actividad de la calcio-ATPasa y la captación de calcio en los miocitos y células lisas vasculares. De esta forma, la vitamina D inhibe la proliferación vascular de células musculares lisas [107,124]. La vitamina D reduce la calcificación vascular al inhibir la formación de proteínas morfogénicas de hueso, así que un estado pobre de vitamina D contribuye a la calcificación vascular que agrava el riesgo de ECAV [106] y aumenta la rigidez vascular [107]. Los niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) se han asociado a un aumento en los eventos cardiovasculares [20]. Asimismo, una dosis de 500 UI/d de vitamina D en pacientes críticos resultó en un descenso de PCR en más del 25%.

La concentración aumentada de vitamina D en plasma se ha asociado a diversos **factores cardiometabólicos**, aumentando la adiponectina y cHDL, y un descenso de la glucemia, RI, PCR y TAS [106].

En cuanto a los estudios de intervención con **suplementación de vitamina D**, existen datos contradictorios. Algunos afirman una reducción significativa de la tasa de mortalidad para ECAV, disminuyendo los niveles de TNF- α y aumento de la citoquina antiinflamatoria IL-10. Debido a que la suplementación con vitamina D frecuentemente se asocia a la ingesta de calcio, es difícil concluir si es la ingesta de calcio o vitamina D el que está asociado al descenso de la incidencia del riesgo de ECAV. Otros no encuentran asociación entre la suplementación de vitamina D y calcio en los FRCV. Y también se ha asociado descenso de ECAV en hombres pero no en mujeres o no han demostrado cambios significativos en cuanto a la presión arterial, colesterol y niveles de glucosa [106].

4.4.5.1 Vitamina D y aterosclerosis

El déficit de vitamina D se ha asociado a una mayor rigidez vascular, que es un predictor conocido de la mortalidad y morbilidad cardiovascular y un marcador subclínico de aterosclerosis [107].

La vitamina D suprime la **inflamación** por medio de varios mecanismos, incluyendo las vías de inhibición de la prostaglandina y ciclooxigenasa, citoquinas antiinflamatorias, disminución de moléculas de adhesión inducidas por citoquinas, reducción de metaloproteasas de la matriz, y a través de una regulación negativa del SRAA. La disfunción endotelial debido a la activación del SRAA asociada al déficit de vitamina D supone el inicio de la formación de la placa aterogénica, mediante vasoconstricción, aumento de la permeabilidad endotelial y rigidez arterial, agregación plaquetaria, adhesión leucocitaria, generación de citoquinas y aterosclerosis [106,124]. Esta disfunción está asociada al factor nuclear proinflamatorio kB [107]. Por tanto, una deficiencia de vitamina D estimula una inflamación vascular y sistémica, produciendo aterogénesis [40,107,115].

El efecto vasoprotector de la vitamina D también podría estar mediada por el aumento en la producción de **óxido nítrico**, que inhibe la captación de colesterol por macrófagos y formación de células espumosas y reduce la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales [40,106].

Otros efectos antiateroescleróticos de la vitamina D incluyen disminución de la proliferación y migración de las células musculares lisas vasculares, supresión de la activación endotelial activada por la inflamación, por la actividad antioxidante que inhibe la peroxidación lipídica y el transporte de cHDL [106,107].

4.4.5.2 Vitamina D y enfermedad coronaria

El déficit de vitamina D está asociado a una prevalencia aumentada de enfermedad coronaria con resultados adversos considerando los efecto proaterogénicos, proinflamatorios, alteración en la perfusión coronaria y remodelamiento cardiaco [107].

En pacientes con coronarias normales o casi normales, se ha encontrado una fuerte asociación entre el déficit de vitamina D y el **flujo coronario** enlentecido, disfunción endotelial y aterosclerosis subclínica. Se han encontrado niveles bajos de vitamina D unidos a proteína en los supervivientes de infarto agudo de miocardio (IAM) a edad temprana, correlacionados estadísticamente con el número de arterias coronarias afectadas [107].

El déficit de vitamina D está asociado a enfermedad coronaria e **IAM**. El estado de vitamina D es un factor pronóstico para eventos adversos mayores postinfarto, como son las

hospitalizaciones por fallo cardiaco, IAM recurrentes, reestenosis tras intervención coronaria percutánea o muerte. Se ha encontrado una asociación moderada significativa entre las concentraciones circulantes de vitamina D y el riesgo de mortalidad por todas las causas, especialmente muerte debidas a enfermedad coronaria [107]. Por otra parte, el aumento de la mortalidad coronaria observada en los meses de invierno se sugirió estar relacionado con niveles inadecuados de vitamina D [11].

En un estudio prospectivo realizado por Giovannuci et al., concluyeron que bajos niveles de vitamina D estaban asociados a un mayor riesgo de IAM, incluso tras controlar factores asociados con la enfermedad coronaria [123].

Las mayores cantidades de **calcio** en las arterias coronarias, aumento del volumen medio de las plaquetas (por aumenta el estrés oxidativo y permite la liberación de plaquetas inmaduras y activadas desde la médula ósea) influyen en un aumento en la rigidez vascular [107]. Las propiedades antiinflamatorias cardioprotectoras de la **vitamina D** en el sistema vascular están apoyadas al observar que la suplementación a corto plazo con vitamina D tiene un efecto en las citoquinas inflamatorias tras IAM, al reducir las moléculas de adhesión de la célula vascular, PCR e IL-6 [128]. Pero al igual que como ocurriera con la HTA, existe información contradictoria acerca de si el aumento de vitamina D mediante suplementos estaría relacionado con un descenso de IAM y enfermedad coronaria isquémica [11].

4.4.5.3 Vitamina D e insuficiencia cardiaca

Se ha observado que la deficiencia de vitamina D estaría asociada a insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) [20,106]. Esto se debe a que el corazón y los vasos sanguíneos también constituyen tejidos diana de la vitamina D, y expresan VDR y 1α -hidroxilasa. Se ha publicado que los ratones con alteraciones para VDR y 1α -hidroxilasa desarrollan ICC a pesar de niveles normales de calcio. La hiperactivación del SRAA parece ser una vía mediadora debido a que disminuye las anomalías cardiacas en modelos animales. El aumento de la expresión de VDR en la hipertrofia miocárdica apoya el papel de la vitamina D en la muerte miocárdica. La activación de VDR promueve el flujo de calcio cardiaco, induciendo de esta forma a una rápida relajación de los cardiomiocitos, que podrían mejorar la función diastólica del corazón. Además, la regulación del recambio de la matriz extracelular cardiaca con la ayuda de la vitamina D podría ser importante para mantener la salud cardiaca. Se ha observado un descenso significativo en los niveles aumentados de metaloproteasas de la matriz tras suplementación con vitamina D en adultos con déficit de vitamina D [106].

La mayoría de los pacientes con ICC tienen deficiencia de vitamina D, debido a la menor exposición solar, movilización dificultosa o actividades al aire libre, factores nutricionales y malabsorción de la vitamina D debido al edema intestinal en fallo cardiaco derecho grave y

comorbilidades, como la obesidad y fallo renal y hepático. El hiperparatiroidismo secundario debido a la hipocalcemia, se eleva en los pacientes con ICC debido a cardiomiopatía isquémica o dilatada [107].

La señalización de vitamina D juega un papel cardioprotector importante tras el infarto de miocardio a través de mecanismos antiinflamatorios, antifibróticos y antiapoptóticos. En los estudios en pacientes con ICC y deficiencia de vitamina D, no existen datos en la mejora de los resultados con la suplementación de vitamina D, a pesar de la reducción de los marcadores de inflamación y niveles de PTH, [107].

4.4.5.4 Vitamina D y enfermedad renal

La enzima 25(OH)D-1 α -hidroxilasa produce la mayor parte de la 1 α ,25(OH)₂D₃ circulante en los túbulos renales. Por tanto, una enfermedad renal puede afectar de forma significativa el nivel de vitamina D. En la enfermedad renal crónica (ERC), el aclaramiento de la creatinina se relaciona de forma positiva con los niveles de 1 α ,25(OH)₂D₃ séricos. A medida que la enfermedad progresa, disminuye la tasa de filtración glomerular, por lo que se traduce en un descenso en los niveles de 1 α ,25(OH)₂D₃, hasta que dichos niveles son normalmente indetectables en los estadios finales de la enfermedad [10].

La regulación renal de la actividad de la 25(OH)D-1 α -hidroxilasa se realiza a través la síntesis enzimática inducida por PTH y por estimulación directa de la actividad enzimática por PTH e hipofosfatemia. La alteración de la función renal secundaria a la ERC resulta en retención de fósforo. Esta hiperfosfatemia es un potente inhibidor de la actividad de la 25(OH)D-1 α -hidroxilasa. La pérdida de masa renal funcionante también resulta en niveles bajos de esta enzima y el consiguiente déficit de 1 α ,25(OH)₂D₃ circulante. Además, en la proteinuria en rango nefrótico también puede haber un descenso en los niveles de 1 α ,25(OH)₂D₃ debido a la pérdida directa de DBP por la orina [40]. El daño renal que falla en convertir la 25(OH)D en 1,25(OH)D₂ resulta en una deficiencia de vitamina D grave e hiperparatiroidismo secundario que conduce a alteraciones de la presión sanguínea, contractilidad cardíaca, hipertrofia cardíaca y fallo cardíaco [106]. Las calcificaciones urémicas vasculares se asocian a una rigidez arterial y disminución en la vasodilatación [107].

La mortalidad, debido principalmente a causas cardiovasculares, está asociada a bajos niveles de vitamina D y altos niveles de PTH en pacientes con ERC [107]. Los pacientes con déficit grave de vitamina D < 10ng/ml con ECAV establecida y enfermedad renal en estadios terminales, tienen un riesgo de 3 a 5 veces superior de muerte cardíaca súbita o fallo cardíaco que aquellos con niveles óptimos de vitamina D [106]. Sin embargo, se observó que los pacientes en diálisis que están en riesgo de déficit de vitamina D, no mejoraron la presión arterial, rigidez arterial ni función cardíaca tras suplementación con calcitriol [107].

4.4.5.5 Vitamina D y accidente cerebrovascular

El déficit de vitamina D resulta en un aumento del 50% de accidente cerebrovascular (ACEV) fatal [106]. Estudios epidemiológicos han mostrado que la deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo independiente para el ACEV. Se han descrito acciones neuroprotectoras de la vitamina D, que podrían reducir el deterioro cognitivo en pacientes que han sufrido ACEV, y sus efectos neuromusculares y osteoprotectores podrían mejorar su movilidad [107].

Por otra parte, existe un gran número de estudios experimentales que demuestran la influencia de la vitamina D en la mayoría de los factores de riesgo y mecanismos moleculares asociados a ACEV, sugiriendo que debería considerarse su uso a nivel clínico para la prevención del inicio, progresión y gravedad de estas enfermedades [129–131].

Existen varios estudios con gran tamaño muestral en los que se observa un incremento de episodios de ictus isquémico en aquellos pacientes con bajas concentraciones de vitamina D [40,132]. En otros, la suplementación con vitamina D para la prevención y tratamiento de ACEV no ha confirmado que la vitamina D reduzca la incidencia de ACEV en la población general [108,133]. Otros trabajos han demostrado mejoría en los resultados tras ACEV en aquellos pacientes que tomaron suplementos de vitamina D, concluyendo que el cribado del déficit de vitamina D en pacientes que han sufrido ictus es esencial, y la reposición de vitamina D mejorarían los resultados tras ACEV [134,135].

Por ello, se necesitan más estudios para establecer si la suplementación de vitamina D reduciría el riesgo de ACEV en la población general [40]. Aunque la alta prevalencia de déficit de vitamina D en pacientes con HTA y ACEV, asociados a patología musculoesquelética podría justificar la evaluación, prevención y tratamiento de la deficiencia de vitamina D en estos pacientes [108]. Esto se debe a la inconsistencia en los resultados de distintos ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis: limitaciones metodológicas, que incluyen poblaciones heterogéneas, dosis diferentes de vitamina D con o sin calcio, duración del tratamiento y diferentes niveles de vitamina D basales. Aun así, esto podría representar una nueva aproximación para limitar el impacto de la ECEV, siendo necesario un estudio más exhaustivo de los beneficios de la suplementación de vitamina D a nivel cerebrovascular [136].

5 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

5.1 Hipótesis de trabajo

5.1.1 *Hipótesis principal*

La hipótesis principal de trabajo en este estudio, consiste en que los pacientes que acuden a consulta de endocrinología en un hospital de tercer nivel de la Comunidad de Madrid con niveles bajos de vitamina D, presentan una mayor prevalencia de SM. Para ello, se ha establecido que se cumpliría la hipótesis nula si la prevalencia de los pacientes con niveles bajos de vitamina D y SM no muestra diferencias significativas respecto a aquellos pacientes con niveles de vitamina D normales y con SM.

5.1.2 *Hipótesis secundarias*

- a. Los pacientes con niveles bajos de vitamina D pueden presentar una alteración de los marcadores fisiopatológicos del SM.
- b. El tratamiento con suplementos de vitamina D optimiza los niveles de vitamina D de forma adecuada.
- c. En los individuos que acuden a dicha consulta, la estacionalidad influye en los niveles de vitamina D.
- d. El estado de malnutrición está relacionado con niveles bajos de vitamina D.
- e. La presencia de unos niveles bajos de vitamina D están asociados con la existencia de enfermedades cardiovasculares. Se aceptaría la hipótesis nula si la prevalencia de niveles bajos de vitamina D no muestra diferencias significativas respecto a la prevalencia de enfermedades cardiovasculares en dicha población de estudio.

5.2 Objetivos que se desean alcanzar

5.2.1 *Objetivo principal*

Determinar la prevalencia de los pacientes con niveles bajos de vitamina D y SM que acuden a consulta de endocrinología de un hospital de tercer nivel de la Comunidad de Madrid.

5.2.2 *Objetivos secundarios*

- a. Estudiar la prevalencia de los marcadores fisiopatológicos del SM en los pacientes con niveles bajos de vitamina D.
- b. Determinar la cantidad de vitamina D suplementaria que es administrada a la población a estudio y sus respectivos niveles de vitamina D séricos.
- c. Determinar los niveles plasmáticos de vitamina D de acuerdo con los distintos meses del año en dicha población.
- d. Detectar la prevalencia de individuos con malnutrición en la muestra y sus respectivos niveles de vitamina D séricos.
- e. Evaluar la prevalencia de enfermedades cardiovasculares en la población a estudio.

6 MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo transversal de los pacientes que acuden a la consulta del Servicio de Endocrinología del Hospital Ramón y Cajal, que disponen de estudios clínicos y paraclínicos de SM, factores de riesgo cardiovascular y niveles de vitamina D séricos. Se han recogido datos comprendidos entre marzo 2015 hasta mayo 2017. Para ello se ha obtenido la autorización del Comité de Ética e Investigación de la Universidad de Alcalá de Henares.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años, tanto hombres como mujeres.

Criterios de exclusión

- Edad < 18 años.

6.2 Variables estudiadas

6.2.1 *Variables demográficas*

Se registra sexo del paciente (hombre o mujer).

La edad se calcula en años, a través de la diferencia entre la fecha en la que se recoge la muestra analítica y la fecha de nacimiento.

6.2.2 *Variables antropométricas*

Se registran las diferentes medidas antropométricas reflejadas en la historia clínica del paciente en el momento de la extracción analítica.

- Peso: expresado en kilogramos (kg).
- Talla: expresado en metros (m)
- IMC: Calculado a través de la fórmula la fórmula de Quetelet: $IMC = \text{peso [kg]} / \text{estatura [m}^2\text{]}$
- Perímetro de la cintura (cm)
- Perímetro de la cadera (cm)

Se han seguido los criterios SEEDO (Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad) [137] para definir la obesidad en grados según el IMC en adultos (Tabla 10).

Tabla 10. Criterios de clasificación de la obesidad según SEEDO.

| | |
|-------------------------------|-----------|
| Bajo peso | < 18,5 |
| Normopeso | 18,5-24,9 |
| Sobrepeso | |
| grado I | 25,0-26,9 |
| grado II (preobesidad) | 27,0-29,9 |
| Obesidad | |
| tipo I | 30,0-34,9 |
| tipo II | 35,0-39,9 |
| tipo III (mórbida) | 40,0-49,9 |
| tipo IV (extrema) | ≥ 50 |

6.2.3 Variables cualitativas

Se han considerado las distintas enfermedades que estén registradas en la historia clínica del paciente incluyendo: antecedentes de consumo de tabaco y/o alcohol, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), infarto coronario previo, episodios de angina, insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), revascularización coronaria, presencia de enfermedad cerebrovascular (ECEV), enfermedad renal, enfermedad vascular periférica, retinopatía, síndrome de ovario poliquístico, enfermedad hepática no alcohólica, cáncer, osteoporosis, infecciones concomitantes, enfermedades autoinmunes y psiquiátricas.

Para el diagnóstico de SM, se han utilizado los criterios de la definición unificada por la IDF y la AHA/NHLBI ATP-III [63]. La presencia de 3 de los 5 criterios que se recogen a continuación constituye un diagnóstico de SM (Tabla 11).

Tabla 11. Criterios diagnósticos de SM unificado según IDF y la AHA/NHLBI.

| Medida | Puntos de corte |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Incremento del perímetro de la cintura | Hombres: > 102 cm Mujeres: > 88 cm |
| Elevación de los TG o tratamiento farmacológico por elevación de los TG | ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) |
| Disminución del cHDL o tratamiento farmacológico para disminuir las concentraciones de cHDL | Hombres: <40 mg/dl (0,9 mmol/l) Mujeres: <50 mg/dl (1,1 mmol/l) |
| Elevación de la presión arterial o tratamiento farmacológico de HTA | Sistólica ≥ 130 mmHg y/o Diastólica ≥ 85 mmHg |
| Elevación de la glucemia en ayunas o tratamiento farmacológico de la hiperglucemia | ≥ 100 mg/dl |

Además, se anota la toma o no de medicación antihipertensiva (IECA/ARA II, diurético, calcio antagonistas, beta y alfabetabloqueantes), diabética (metformina, antidiabéticos orales, insulina e iSGLT2/iGLP1), fibratos, estatinas y/o ezetimiba, ácido acetilsalicílico y/o anticoagulantes orales, tratamiento con calcio y vitamina D.

En relación con el tratamiento con suplementos de vitamina D, se han registrado la dosis (UI y microgramos) y tiempo de tratamiento (en días) con ergocalciferol/colecalciferol. Estos datos han sido extraídos de forma retrospectiva según lo evolucionado en la historia clínica del paciente durante las visitas de control a la consulta. Los niveles de vitamina D extraídos coincidían en fecha con el tratamiento recibido hasta el momento.

El estado de malnutrición se ha determinado mediante la herramienta de cribado CONUT (índice de control nutricional) [138], que es un método sencillo y automatizable, basado en tres parámetros analíticos: albúmina, linfocitos totales y colesterol total (Tabla 12).

MATERIAL Y MÉTODOS

Tabla 12. Valoración del estado de malnutrición para adultos según CONUT.

| Parámetro | Normal | Leve | Moderado | Grave |
|---------------------------------------|--------|-----------|-----------|--------|
| Albúmina (g/dl) | ≥3,50 | 3,00-3,49 | 2,50-2,99 | <2,50 |
| Rango | (0) | (2) | (4) | (6) |
| Total linfocitos/μl | ≥1600 | 1200-1599 | 800-1199 | <800 |
| Rango | (0) | (1) | (2) | (3) |
| Colesterol total (mg/dl) | ≥180 | 140-179 | 100-139 | <100 |
| Rango | (0) | (1) | (2) | (3) |
| Puntuación total (CONUT score) | (0-1) | (2-4) | (5-8) | (9-12) |

6.2.4 Variables bioquímicas

Se han recogido datos de diferentes variables bioquímicas que pudieran estar relacionadas con los diferentes FRCV, perfil hepático, renal, hormonal, metabólico, inflamatorio y hemostático (Tabla 13). Cabe especificar que la técnica bioquímica para determinar los niveles séricos de vitamina D en el laboratorio del Hospital Ramón y Cajal fue el inmunoensayo por electroquimioluminiscencia, de Abbott.

Tabla 13. Variables bioquímicas.

| BIOQUÍMICA GENERAL | Unidad de medida | Valores en rango de normalidad |
|------------------------------------------------|------------------|--------------------------------|
| Glucosa | mg/dl | (70 - 110) |
| Creatinina | mg/dl | (0,30 - 1,10) |
| Tasa de Filtración Glomerular (TFG) | ml/min | (65,00 - 150,00) |
| Ácido Úrico | mg/dl | (2,6 - 6,0) |
| Calcio | mg/dl | (8,7 - 10,3) |
| Albúmina | g/dl | (3,5 - 5,0) |
| Proteínas Totales | g/dl | (6,4 - 8,3) |
| Bilirrubina Total | mg/dl | (0,20 - 1,20) |
| AST/GOT (aspartato aminotransferasa) | U/L | (4 - 50) |
| ALT/GPT (alanina aspartato transferasa) | U/L | (5 - 40) |

MATERIAL Y MÉTODOS

| | | |
|----------------------------------------------|---------------------|---------------------|
| Gamma-Glutamiltransferasa (GGT) | U/L | (7 - 30) |
| LDH (lactato deshidrogenasa) | U/L | (140 - 240) |
| Fosfatasa Alcalina | U/L | (42 - 141) |
| Colesterol | mg/dl | Recomendable < 200 |
| HDL Colesterol | mg/dl | > 35 |
| LDL Colesterol | mg/dl | < 130 |
| Triglicéridos | mg/dl | (25 - 200) |
| BIOQUÍMICA ESPECIAL | | |
| Hemoglobina Glicada | % | (4,0 - 6,0) |
| HbA1C | mmol/mol | (20 - 42) |
| Factores de Riesgo Cardiovascular Emergentes | | |
| Apolipoproteína A1 | mg/dl | (95,0 - 186,0) |
| Apolipoproteína B | mg/dl | (49,0 - 173,0) |
| Lipoproteína (a) | mg/dl | < 30 mg/dL |
| Homocisteína en plasma | uM/l | (5,0 - 12,0) |
| ANEMIAS | | |
| Hierro | ug/dl | (50 - 170) |
| Transferrina | mg/dl | (200 - 360) |
| Saturacion de Transferrina calculada | % | (15,0 - 50,0) |
| Vitamina B₁₂ | pg/ml | (180,00 - 914,00) |
| Ferritina | ng/ml | (15,00 - 200,00) |
| Acido Fólico | ng/ml | (3,90 - 23,90) |
| UNIDAD ÓSEA | | |
| Parathormona | pg/ml | (12,0 - 65,0) |
| CURVAS | | |
| Insulina | uUI/ml | (3,0 - 27,0) |
| Péptido C | ng/ml | (0,80 - 5,20) |
| VITAMINA D | | |
| 25 Hidroxi Vitamina D₃ | ng/ml | (20,0 - 80,0) |
| PRUEBAS REUMÁTICAS | | |
| Proteína C Reactiva | mg/l | (0,00 - 5,00) |
| HEMOGRAMA | | |
| Hemoglobina | g/dl | (12,0 - 18,0) |
| Hematocrito | % | (36,0 - 48,0) |
| Volumen Corpuscular Medio (VCM) | fl | (82,0 - 98,0) |
| Plaquetas | 10 ³ /μl | (140,0 - 450,0) |
| COAGULACION | | |
| Tiempo de Protrombina | segundos | (9,70 - 12,60) |
| Actividad Protrombina | % | (76,0 - 128,0) |
| I.N.R. | | (0,86 - 1,13) |
| Tiempo de Cefalina | segundos | (25,0 - 40,0) |
| Fibrinógeno derivado | mg/dl | (150,0 - 400,0) |
| ESTUDIO FERTILIDAD | | |

MATERIAL Y MÉTODOS

| | | |
|-------------------------------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hormona Folículo estimulante (FSH) | mUI/mL | Hombres: 0,95 – 11,95 Mujeres: F.Folicular: 3,03 – 8,08 Pdo Ovulatorio: 2,55 – 16,69 F.Lutea: 1,38 – 5,47 Menopausia: 26,72 – 133,41 |
| Hormona Luteinizante (LH) | mUI/mL | Hombres: 1,14 – 8,75 Mujeres: F.Folicular: 2,39 – 6,60 Pdo Ovulatorio: 9,06 – 74,2 F.Lutea: 0,9 – 9,3 Menopausia: 10,4 – 64,57 |
| Estradiol | pg/ml | Hombres: 11 - 44 Mujeres: F.Folicular: 21 - 251 Pdo Ovulatorio: 38 - 649 F.Lutea: 21 - 312 Menopausia: 10 - 28 |
| Progesterona | ng/ml | Hombres: <0,1 – 0,2 Mujeres: F. Folicular: <0,1 – 0,3 F. Lutea: 1,2 – 15,9 Menopausia: < 0,1 – 0,2 |
| ESTUDIO PROSTÁTICO | | |
| Antígeno Prostático Específico (PSA) | ng/ml | < 4 ng/ml |
| HORMONAS | | |
| Prolactina | ng/ml | (3,5 - 19,4) |
| Delta 4 Androstendiona Basal | ng/ml | (0,60 - 3,70) |
| Testosterona Basal | ng/100ml | (252,7 - 803,2) |
| DHEA Sulfato | ng/ml | |
| Cortisol en Suero | ug/ml | (3,70 - 19,40) |
| Somatomedina C (IGF-I) | ng/ml | (55,00 - 201,00) |
| Globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) | nmol/l | (13,0 - 71,0) |
| Hormona adrenocorticotropa (ACTH) | pg/ml | (5,00 - 46,00) |
| GH | ng/ml | (0,05 - 6,00) |
| ESTUDIO HORMONAS TIROIDEAS | | |
| Tirotropina (TSH) | uUI/ml | (0,350 - 4,950) |
| Calcitonina | pg/ml | (0,00 - 5,30) |

Los niveles vitamina D se han estratificado de la siguiente forma (Tabla 14):

Tabla 14. Categorización según los niveles de vitamina D.

| | |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------|
| DEFICIENCIA | valores inferiores a 20 ng/ml (50 nmol/l) |
| INSUFICIENCIA | niveles entre 20 y 30 ng/ml (50 a 75 nmol/l) |
| ÓPTIMOS | son aquellos que están por encima de 30 ng/ml (75 nmol/l) |
| LÍMITES INTOXICACIÓN | se consideran por encima de 150 ng/ml (375 nmol/l) |

El cálculo de la RI mediante HOMA se ha realizado a través de la siguiente fórmula:

$$\text{Insulinemia basal (mU/ml)} \times \text{glucemia plasmática (mg/dl)} / 405$$

Considerándose para su evaluación los siguientes intervalos (Tabla 15):

Tabla 15. Valores e interpretación del cálculo de la RI mediante HOMA.

| Puntaje | Interpretación |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Valores inferiores 1,96 | Sin resistencia a la insulina |
| Valores de 1,96 a 3 | Sospecha de resistencia a la insulina y requiere más estudios |
| Valores superiores a 3 | Resistencia a la insulina |

6.3 Análisis estadístico

De acuerdo con la literatura [139], se asume que la prevalencia de déficit de vitamina D en la población de estudio será del 55%. Por tanto, aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral, se precisan 123 sujetos en el grupo de pacientes de déficit y 100 en el grupo de pacientes sin déficit, para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre la proporción de casos con SM, que para el grupo de déficit se espera sea del 44% y para el grupo de no déficit del 26%.

Para el análisis descriptivo se han utilizado frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, así como la media y desviación estándar (DE) o la mediana y el rango intercuartílico para las variables cuantitativas.

Para analizar la asociación entre las variables cualitativas se ha utilizado la prueba chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. Para estudiar la relación entre variables cuantitativas y variables cualitativas dicotómicas se ha empleado la prueba t-test o el test no paramétrico de Wilcoxon, y para analizar la relación entre variables cuantitativas con variable cualitativa politómica, el análisis de la varianza con las comparaciones múltiples de Scheffe, o el test no paramétrico de Kruskal-Wallis.

Se han estudiado los factores asociados a niveles bajos de Vitamina D, tanto considerando niveles <20 vs. ≥ 20 , como niveles ≤ 30 vs. >30 , mediante el modelo de regresión logística. Para ello, en primer lugar, se han realizado los análisis univariantes para comprobar la asociación individual de cada uno de los factores con los niveles bajos de vitamina D. A continuación, se han planteado los análisis multivariantes, considerando como posibles variables independientes del modelo aquellas con $p < 0,10$ en los análisis univariantes. En el modelo multivariante final únicamente se han mantenido las que obtengan una $p < 0,05$. Los datos se han presentado mediante odds ratio (OR) junto con el intervalo de confianza del 95%. La capacidad predictiva del modelo se ha evaluado mediante el área bajo la curva ROC (AUC) [140].

Se ha considerado un resultado significativo para $p < 0,05$. Todos los análisis se han realizado mediante el programa SAS System for Windows, versión 9.2 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

7 RESULTADOS

7.1 Variables demográficas

En el estudio se han incluido un total de 234 pacientes. De los cuales, 124 han sido mujeres (52,99% del total de la muestra) y 110 hombres (47,01%) (Figura 7).

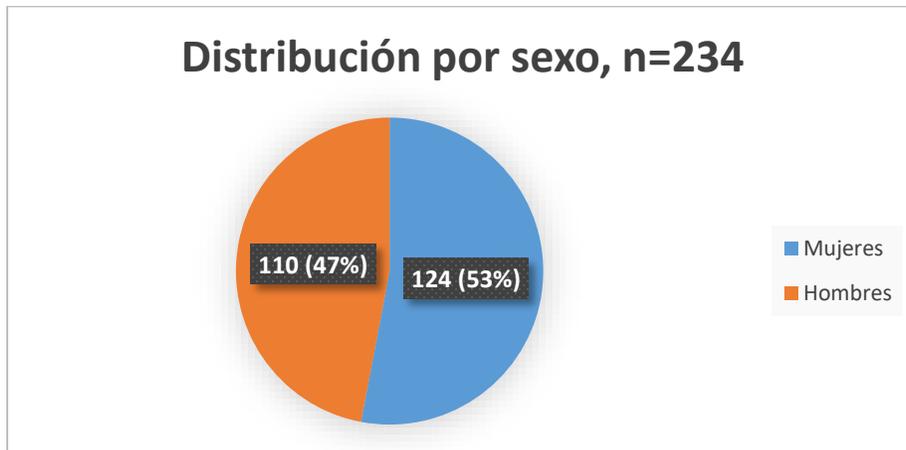


Figura 7. Distribución por sexo.

La media de edad ha sido de 58,70 años, con una DE \pm 13,38. La edad mínima ha sido de 21 años, y la máxima de 95 años. La mediana ha sido 59, el primer cuartil 51,40 y el tercer cuartil 68,27 (Figura 8).

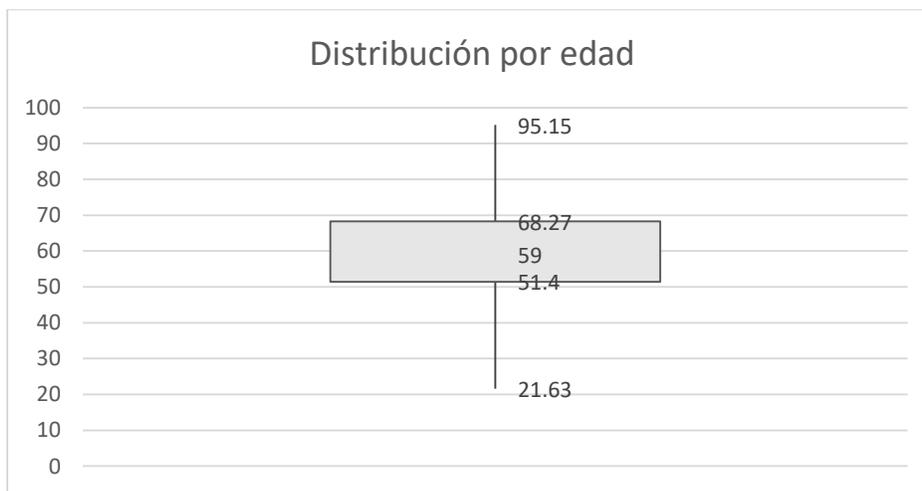


Figura 8. Distribución por edad.

7.2 Niveles de vitamina D

En la Tabla 16 se muestran los niveles de vitamina D encontrados en el presente estudio. Los niveles de vitamina D han sido determinados en todos los sujetos.

Tabla 16. Niveles de vitamina D en la muestra.

| NIVELES DE VITAMINA D (ng/ml) | |
|--------------------------------------|-------------------|
| Media \pm DE | 22,34 \pm 12,99 |
| Mediana | 20 |
| Cuartil inferior | 13 |
| Cuartil superior | 27 |
| Valor mínimo | 5 |
| Valor máximo | 89,1 |

Los niveles de vitamina D en grado déficit (inferiores a 20 ng/ml) están presentes en 115 pacientes (49,15%). La insuficiencia de niveles de vitamina D (entre 20 y 30 ng/ml) se describen en 73 pacientes (31,20%). Finalmente, 46 pacientes (19,66%) presentan niveles óptimos de dicha vitamina (Figura 9).

Si se distribuye el estado nutricional en vitamina D, según el sexo y edad (Tabla 17) se observa que las mujeres son las que presentan mayores déficits, especialmente a edades inferiores a 60 años.

RESULTADOS

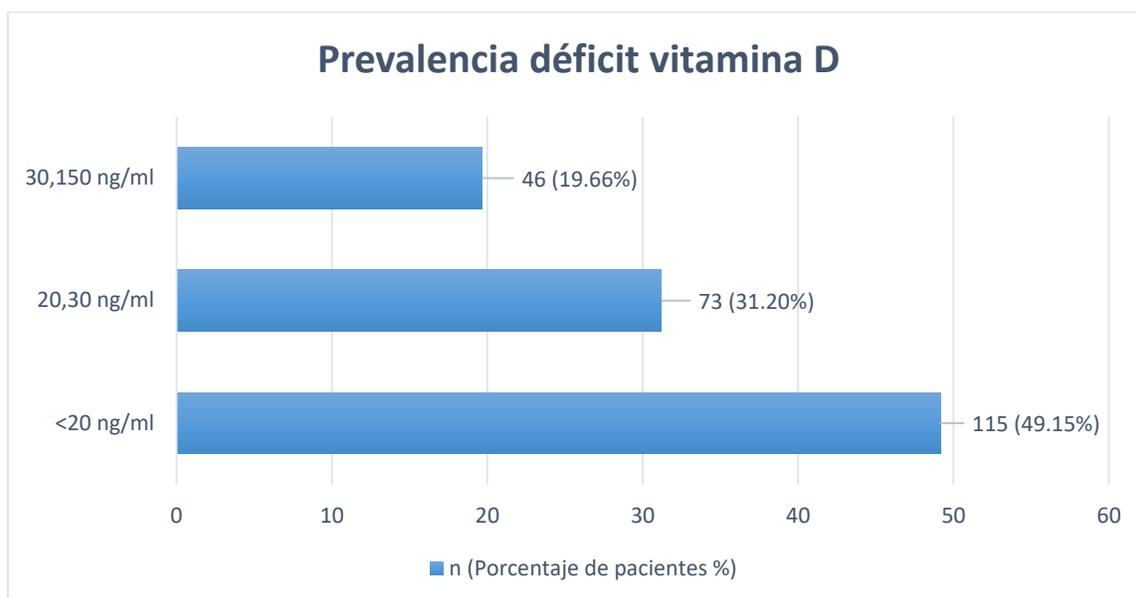


Figura 9. Prevalencia de los distintos niveles de vitamina D.

Tabla 17. Prevalencia de vitamina D categorizada según sexo y edad.

| Niveles Vit.D n (%) | <20 ng/ml | 20-30 ng/ml | >30 ng/ml | p |
|-------------------------|---------------|---------------|---------------|--------|
| Sexo | | | | 0,8664 |
| Hombres | 55 (50) | 35 (31,82) | 20 (18,18) | |
| Mujeres | 60 (48,39) | 38 (30,65) | 26 (20,97) | |
| Edad, n (%) | | | | 0,9621 |
| <60 años | 62 (50) | 38 (30,65) | 24 (19,35) | |
| ≥60 años | 53 (48,18) | 35 (31,82) | 22 (20) | |
| Media ± DE | 58,57 ± 13,82 | 58,62 ± 12,23 | 59,14 ± 14,29 | 0,9683 |
| Mediana | 58,53 | 59,66 | 59,63 | |
| Cuartil inferior | 52,19 | 51,40 | 51,14 | |
| Cuartil superior | 65,93 | 69,15 | 67,79 | |

RESULTADOS

7.2.1 Variables bioquímicas

En este apartado se exponen la media, desviación estándar, mediana, cuartil inferior y superior de las variables bioquímicas estudiadas, siendo N en número de individuos (Tabla 18).

Tabla 18. Frecuencia y niveles de las variables bioquímicas.

| VARIABLES BIOQUÍMICAS | Unidades | N | Media | DE | Mediana | Q1 | Q3 |
|--------------------------------------|----------|-----|--------|-------|---------|------|-------|
| Glucosa | mg/dl | 232 | 117,79 | 48,41 | 101,50 | 89 | 128,5 |
| Creatinina | mg/dl | 233 | 0,86 | 0,24 | 0,80 | 0,72 | 0,91 |
| TFG | ml/min | 233 | 82,97 | 17,81 | 83,58 | 74,5 | 93,74 |
| Ácido Úrico | mg/dl | 233 | 5,36 | 1,44 | 5,30 | 4,30 | 6,10 |
| Calcio | mg/dl | 232 | 9,46 | 0,66 | 9,40 | 9,10 | 9,80 |
| Albúmina | g/dl | 99 | 3,95 | 0,40 | 3,90 | 3,70 | 4,10 |
| Proteínas Totales | g/dl | 230 | 7,04 | 0,60 | 7,05 | 6,80 | 7,30 |
| Bilirrubina Total | mg/dl | 202 | 0,99 | 2,34 | 0,63 | 0,45 | 0,83 |
| AST/GOT | U/L | 232 | 20,87 | 8,25 | 19 | 16 | 24 |
| ALT/GPT | U/L | 230 | 22,99 | 13,86 | 19 | 15 | 27 |
| GGT | U/L | 200 | 30,12 | 32,54 | 22 | 16 | 33 |
| LDH | U/L | 200 | 182,68 | 34,50 | 182 | 157 | 198 |
| Fosfatasa Alcalina | U/L | 200 | 76,59 | 24,98 | 72 | 57 | 89 |
| Colesterol | mg/dl | 233 | 186,43 | 39,36 | 185 | 159 | 211 |
| HDL Colesterol | mg/dl | 213 | 52,83 | 19,72 | 50 | 42 | 61 |
| LDL Colesterol | mg/dl | 209 | 111,30 | 31,64 | 110 | 87 | 134 |
| Triglicéridos | mg/dl | 229 | 125,19 | 73,92 | 104 | 74 | 153 |
| HbA1C | % | 185 | 6,39 | 1,47 | 5,80 | 5,50 | 6,90 |
| Homocisteína en plasma | uM/l | 98 | 12,97 | 7,05 | 11,30 | 9,10 | 14 |
| Hierro | ug/dl | 106 | 88,39 | 30,76 | 86,50 | 67 | 109 |
| Transferrina | mg/dl | 99 | 262,74 | 39,48 | 261 | 240 | 283 |
| Saturación de Transferrina calculada | % | 95 | 27,35 | 10,26 | 25,50 | 20,6 | 33,70 |
| Vitamina B ₁₂ | pg/ml | 47 | 368,40 | 151,1 | 324 | 275 | 428 |
| Ferritina | ng/ml | 112 | 106,55 | 93,98 | 79,19 | 43,0 | 142,8 |
| Ácido Fólico | ng/ml | 100 | 8,14 | 4,03 | 7,65 | 5,30 | 9,75 |
| Parathormona | pg/ml | 201 | 72,33 | 37,25 | 67,40 | 48 | 85,60 |
| Insulina | uUI/ml | 55 | 10,72 | 7,88 | 8,70 | 5,20 | 13,60 |
| 25 Hidroxi Vitamina D ₃ | ng/ml | 234 | 22,34 | 12,99 | 20 | 13 | 27 |
| Proteína C Reactiva | mg/l | 100 | 5,19 | 7,37 | 271 | 1,83 | 5,34 |

RESULTADOS

| | | | | | | | |
|---------------------------|---------------------|-----|--------|-------|--------|-----------|-------|
| Hemoglobina | g/dl | 132 | 14,73 | 1,50 | 14,60 | 13,6 0 | 15,80 |
| Hematocrito | % | 132 | 44,05 | 4,41 | 44,15 | 40,8 5 | 46,75 |
| VCM | fl | 132 | 92,08 | 5,05 | 92,35 | 89,4 0 | 95,15 |
| Plaquetas | 10 ³ /μl | 132 | 232,44 | 66,75 | 230 | 193, 5 | 271,5 |
| FSH | mUI/mL | 103 | 19,85 | 25,37 | 6,37 | 3,40 | 30,48 |
| LH | mUI/mL | 103 | 10,43 | 10,69 | 5,50 | 2,83 | 14,75 |
| Estradiol | pg/ml | 95 | 35,57 | 58,91 | 22 | 12 | 32 |
| PSA | ng/ml | 72 | 1,63 | 1,71 | 0,92 | 0,48 | 2,23 |
| Prolactina | ng/ml | 57 | 14,06 | 19,89 | 8,60 | 5,90 | 13,30 |
| Testosterona Basal | ng/100ml | 95 | 433,81 | 244 | 425,90 | 287, 5 | 615,3 |
| DHEA Sulfato | ng/ml | 85 | 1043,8 | 800,5 | 758 | 459 | 1540 |
| TSH | uUI/ml | 216 | 3,01 | 6,62 | 1,73 | 1,07 | 2,84 |

7.2.2 Vitamina D y estacionalidad

Para valorar la prevalencia de los distintos niveles de vitamina D en relación a los meses del año, se han dividido en trimestres (Tabla 19). En los datos analizados, durante los meses de diciembre, enero y febrero, se detectan los niveles más bajos de vitamina D: 71,43% si vitamina <20 ng/ml; 25,71% entre 20-30 ng/ml y 2,86% si niveles >30 ng/ml. A medida que transcurren los meses, aumenta la proporción de sujetos con niveles >30 ng/ml, alcanzando la máxima diferencia durante los meses de septiembre, octubre y noviembre: 26,67% en niveles de vitamina <20 ng/ml; 37,33% entre 20-30 ng/ml y 36% en los niveles >30 ng/ml; encontrándose diferencias estadísticamente significativas $p > 0,001$.

Se ha analizado la relación entre los niveles de vitamina D categorizados y meses, controlando si han recibido o no suplementos de vitamina D (Tablas 20 y 21). En ambos casos sigue habiendo relación entre los niveles de vitamina D y la estacionalidad. Es decir, aunque no se haya recibido tratamiento con suplementos de vitamina D, la relación entre dichos niveles y los meses sigue siendo estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Tabla 19. Niveles de vitamina D a lo largo de los meses.

| Meses | Diciembre- Enero- Febrero (Dic-En- Feb) | Marzo- Abril- Mayo (Mar-Abr- May) | Junio- Julio- Agosto (Jun-Jul- Ago) | Septiembre- Octubre- Noviembre (Sep-Oct- Nov) | p |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------|
| Vit. D grupos, n (%) | | | | | <0,001 |
| < 20 ng/ml | 25 (71,43) | 48 (73,85) | 22 (37,29) | 20 (26,67) | |
| 20 – 30 ng/ml | 9 (25,71) | 10 (15,38) | 26 (44,07) | 28 (37,33) | |
| >30 ng/ml | 1 (2,86) | 7 (10,77) | 11 (18,64) | 27 (36) | |

Tabla 20. Niveles de vitamina D según la estacionalidad en los individuos que NO han recibido suplementos de vitamina D.

| Meses | Dic-En-Feb | Mar-Abr- May | Jun-Jul-Ago | Sep-Oct- Nov | p |
|-----------------------------|------------|-----------------|-------------|-----------------|---------|
| Vit. D grupos, n (%) | | | | | <0,0001 |
| < 20 ng/ml | 18 (69,23) | 36 (72,00) | 22 (42,31) | 14 (25,00) | |
| 20 – 30 ng/ml | 8 (30,77) | 10 (20,00) | 23 (44,23) | 25 (44,64) | |
| >30 ng/ml | 0 (0,00) | 4 (8,00) | 7 (13,46) | 17 (30,36) | |

Tabla 21. Niveles de vitamina D según la estacionalidad en los individuos que Sí han recibido suplementos de vitamina D.

| Meses | Dic-En-Feb | Mar-Abr- May | Jun-Jul-Ago | Sep-Oct- Nov | p |
|----------------------------|------------|-----------------|-------------|-----------------|--------|
| Vit D grupos, n (%) | | | | | 0,0008 |
| < 20 ng/ml | 7 (88,78) | 12 (80,00) | 0 (0,00) | 6 (31,58) | |
| 20 – 30 ng/ml | 1 (11,11) | 0 (0,00) | 3 (42,86) | 3 (15,79) | |
| >30 ng/ml | 1 (11,11) | 3 (20,00) | 4 (57,14) | 10 (52,63) | |

7.2.3 Malnutrición y vitamina D

De toda la muestra, solo se ha podido estudiar el estado de nutrición en 78 pacientes según los criterios CONUT (Tabla 22). De estos pacientes, 44 (56,41%) tienen niveles de vitamina D <20. Se ha detectado malnutrición leve en 16 pacientes (20,51%), de los cuales la mitad de ellos tienen niveles de vitamina D <20 ng/ml. Se ha detectado un único caso con malnutrición moderada, el cual presenta niveles de vitamina D <20 ng/ml. Sin embargo, no se ha encontrado relación entre los niveles de vitamina D y la malnutrición ($p=0,8165$).

Tabla 22. Relación entre los niveles de malnutrición y vitamina D.

| Malnutrición | Normal (n=61) | Leve (n=16) | Moderada (n=1;) | Total (n=78) | p |
|---------------------|------------------|----------------|--------------------|-----------------|--------|
| Vit D grupos, n (%) | | | | | 0,8165 |
| < 20 ng/ml | 35 (57,38) | 8 (50,00) | 1 (100) | 44 (56,41) | |
| 20 – 30 ng/ml | 19 (31,15) | 5 (31,25) | 0 (0) | 24 (30,77) | |
| >30 ng/ml | 7 (11,48) | 3 (18,75) | 0 (0) | 10 (12,82) | |

7.3 Variables antropométricas

En la Figura 10 se representa el número de personas (n) en cada categoría de IMC: Bajo peso (n=2), normopeso (n=69), sobrepeso grado I (n=37) y II (n=45), y obesidad grados I (58), II (n=16) y obesidad mórbida (n=7). Para el análisis de datos posteriores, se han reagrupado en tres categorías generales: bajo peso con normopeso (n=72 con una representación del 30,34%), los diferentes grados de sobrepeso (n=82 siendo el 35,04% del total de la muestra) y de obesidad (n=81 representando el 34,62%).

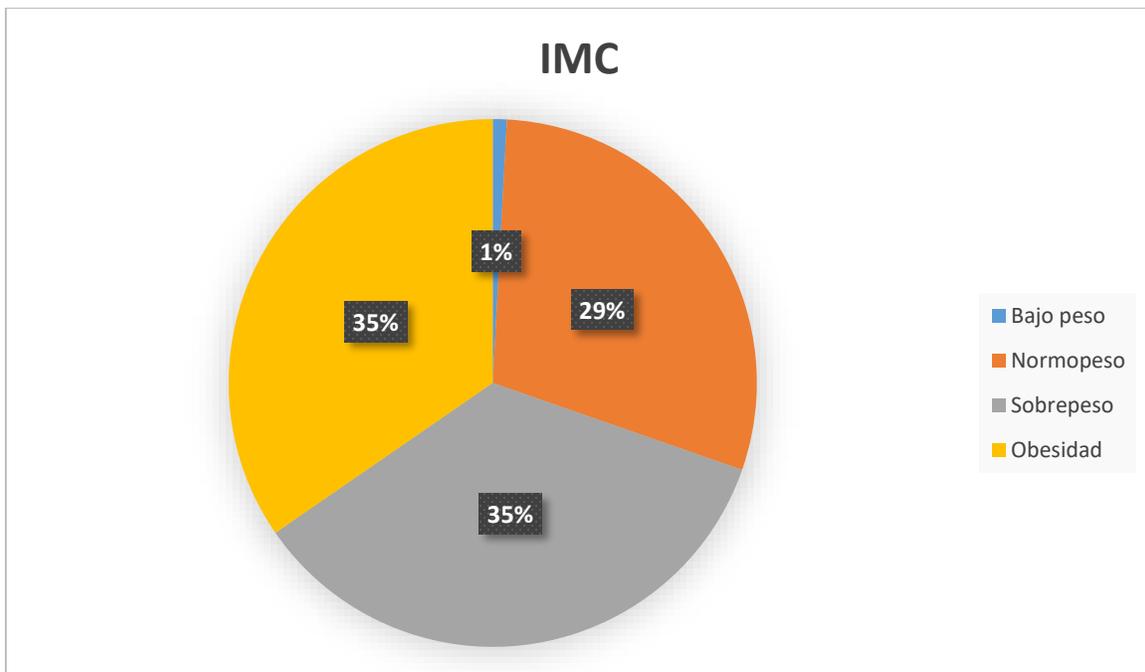


Figura 10. Categorización IMC.

La media del perímetro de la cintura ha sido de 93,15 cm con una DE ± 16 , siendo el valor máximo de 138 cm y el mínimo de 58 cm. La mediana ha sido 90, el primer cuartil 82 y el tercero 104 (Figura 11).

RESULTADOS

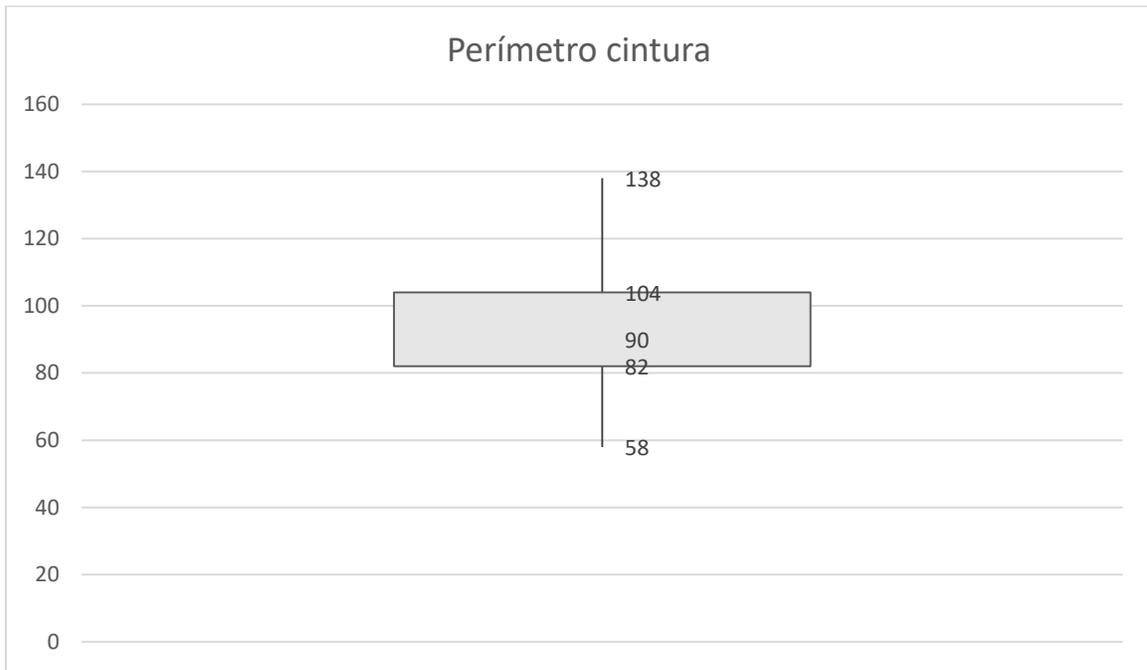


Figura 11. Medidas perímetro de la cintura.

Tan solo 27 pacientes tenían registrado en su historia clínica los datos de TAS y TAD, de los cuales la TAS media ha sido 136,89 mmHg con una $DE \pm 19$, valor máximo de 170,00 y mínimo de 106,00 mmHg. La TAD media ha sido 79,63 con una $DE \pm 12,18$, valor máximo de 112,00 y mínimo 56,00 mmHg.

7.4 Prevalencia SM

Del total de la muestra estudiada, 126 personas cumplen los criterios de SM, representando el 53,85% de la misma. El número de pacientes sin SM desciende a 108 lo que supone el 46,15% del total (Figura 12).

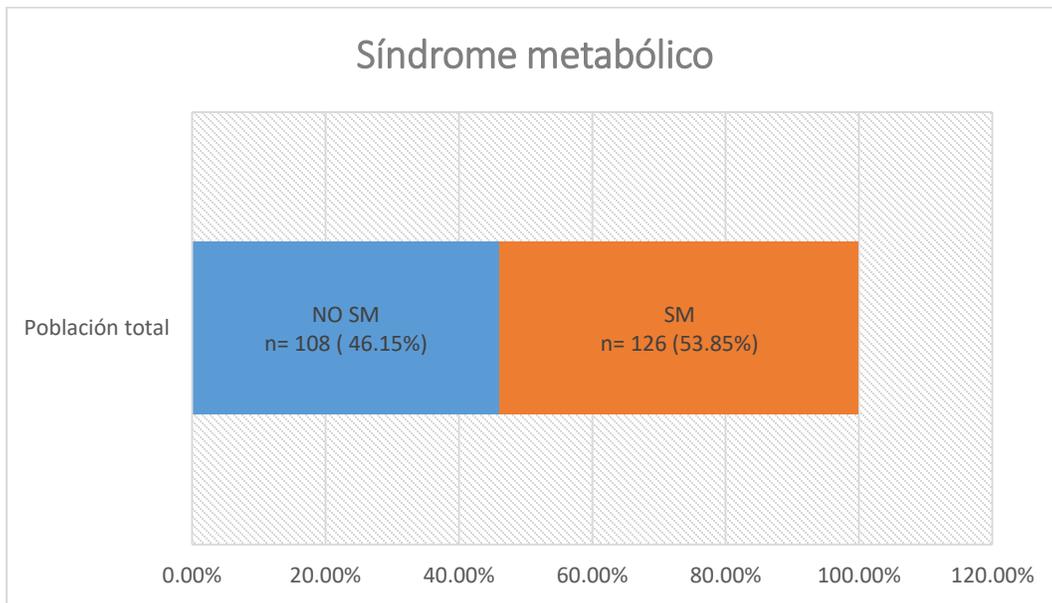


Figura 12. Prevalencia SM en la población de estudio.

Los criterios de SM obtenidos se representan en la Figura 13 y Tabla 23. Respecto al número de estos criterios cumplidos se recogen en la Figura 14.

RESULTADOS

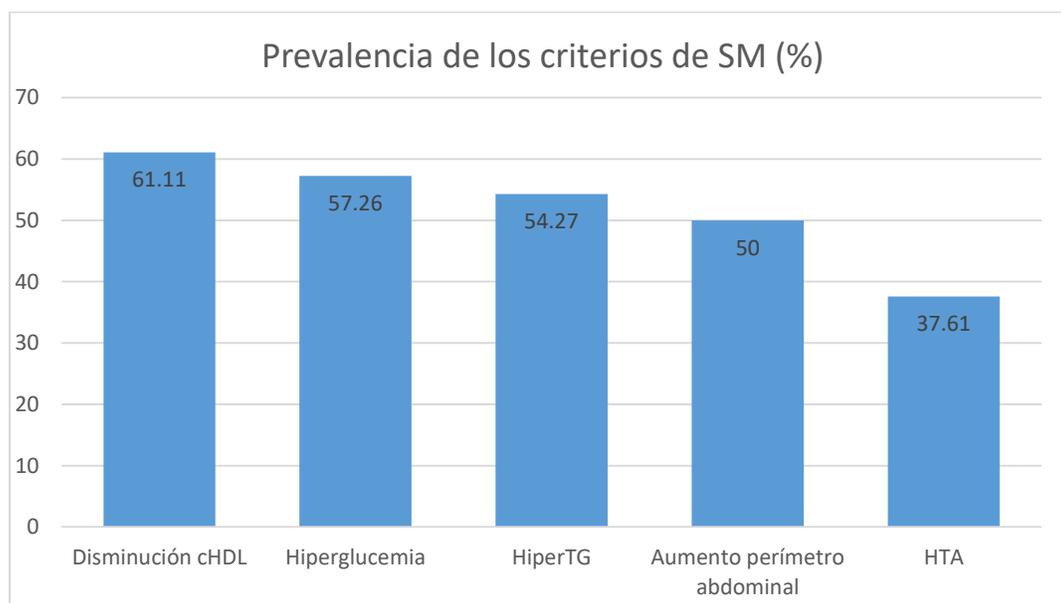


Figura 13. Prevalencia de los criterios de SM en la muestra.

Tabla 23. Prevalencia de los criterios de SM en la muestra.

| Criterios SM, n (%) | NO | SÍ |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|
| 1. Incremento del perímetro de la cintura | 117 (50) | 117 (50) |
| 2. Elevación de los TG o tratamiento farmacológico por elevación de los TG | 107 (45,73) | 127 (54,27) |
| 3. Disminución del cHDL o tratamiento farmacológico para disminuir las concentraciones de cHDL | 91 (38,89) | 143 (61,11) |
| 4. Elevación de la presión arterial o tratamiento farmacológico de HTA | 146 (62,39) | 88 (37,61) |
| 5. Elevación de la glucemia en ayunas o tratamiento farmacológico de la hiperglucemia | 100 (42,74) | 134 (57,26) |

RESULTADOS

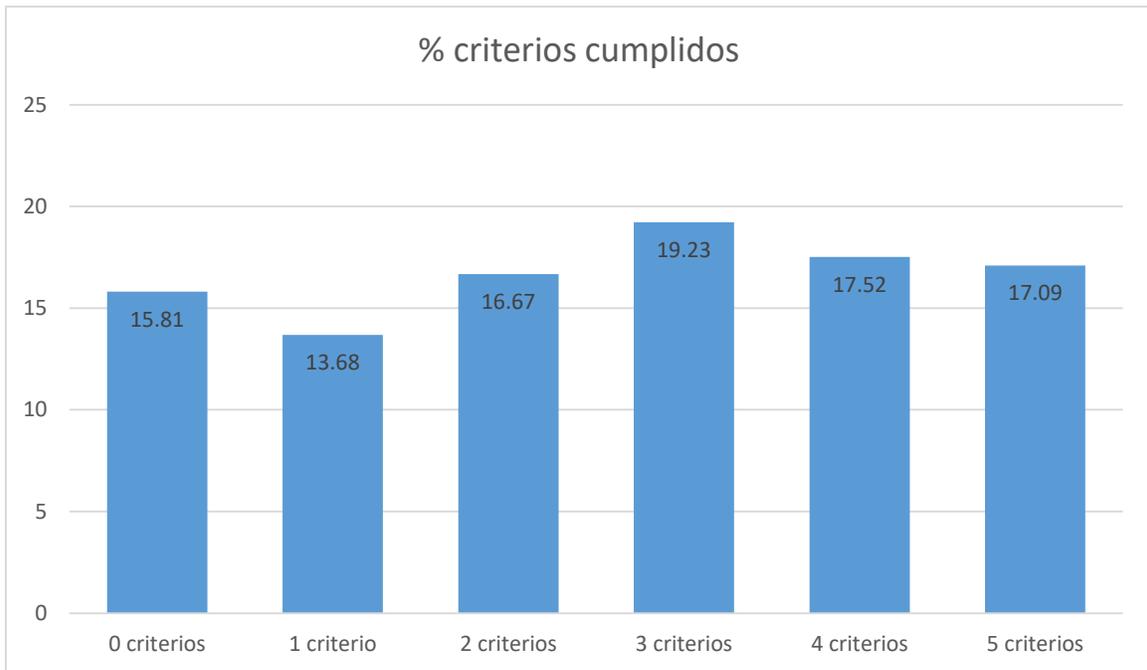


Figura 14. Prevalencia de criterios en los que se basa en diagnóstico de SM.

Tabla 24. Prevalencia SM según sexo y edad.

| Sexo, n (%) | SM | | p |
|------------------|---------------|------------|---------|
| | NO | SÍ | |
| Hombres | 30 (27,27) | 80 (72,73) | <0,0001 |
| Mujeres | 78 (62,90) | 46 (37,10) | |
| Edad, n (%) | NO | SÍ | <0,0001 |
| <60 años | 77 (62,10) | 47 (37,90) | |
| ≥60 años | 31 (28,18) | 79 (71,82) | |
| Media ± DE | 53,97 ± 14,10 | 62,75 | <0,0001 |
| Mediana | 53,56 | 62,85 | |
| Cuartil inferior | 44,89 | 56,40 | |
| Cuartil superior | 62,66 | 69,66 | |

7.5 Factores de riesgo cardiovascular y otras enfermedades

En la siguiente tabla se exponen la frecuencia y su correspondiente porcentaje representado en el total de la muestra del consumo de tabaco y alcohol, dividido en tres categorías: consumo activo, negativo o previo (Tabla 25).

Tabla 25. Hábitos de consumo tabaco y alcohol.

| | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) |
|---------------------------|----------------|----------------|
| Consumo de tabaco | | |
| - No | 164 | 71 |
| - Sí | 35 | 15,15 |
| - Previo | 32 | 13,85 |
| Consumo de alcohol | | |
| - No | 192 | 82,05 |
| - Sí | 13 | 5,56 |
| - Previo | 29 | 12,39 |

En la Tabla 26 quedan reflejados la presencia o no de las siguientes enfermedades: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, SAOS, infarto coronario previo, episodios de angina, revascularización coronaria, ICC, ECEV, enfermedad renal, enfermedad vascular periférica, retinopatía, síndrome de ovario poliquístico (SOP), enfermedad hepática no alcohólica, cáncer, osteoporosis, infecciones concomitantes, enfermedades autoinmunes y psiquiátricas.

Tabla 26. Frecuencia de las enfermedades analizadas.

| | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) |
|--------------------------|----------------|----------------|
| HTA | | |
| - No | 148 | 63,52 |
| - Sí | 85 | 36,48 |
| Diabetes Mellitus | | |
| - No | 147 | 62,82 |
| - Sí | 87 | 37,18 |
| Dislipemia | | |
| - No | 126 | 53,85 |
| - Sí | 108 | 46,15 |

RESULTADOS

| | | |
|---------------------------------------|-----|-------|
| SAOS | | |
| - No | 218 | 93,97 |
| - Sí | 14 | 6,03 |
| IAM | | |
| - No | 220 | 94,02 |
| - Sí | 14 | 5,98 |
| Angina | | |
| - No | 219 | 93,59 |
| - Sí | 15 | 6,41 |
| Revascularización coronaria | | |
| - No | 221 | 94,44 |
| - Sí | 13 | 5,56 |
| ICC | | |
| - No | 223 | 95,30 |
| - Sí | 11 | 4,70 |
| ECEV | | |
| - No | 223 | 95,30 |
| - Sí | 11 | 4,70 |
| Enfermedad renal | | |
| - No | 214 | 91,45 |
| - Sí | 20 | 8,55 |
| Enfermedad vascular periférica | | |
| - No | 221 | 94,44 |
| - Sí | 13 | 5,56 |
| Retinopatía | | |
| - No | 223 | 95,30 |
| - Sí | 11 | 4,70 |
| SOP | | |
| - No | 234 | 100 |
| Hepatopatía no alcohólica | | |
| - No | 232 | 99,15 |
| - Sí | 2 | 0,85 |
| Cáncer | | |
| - No | 217 | 92,74 |
| - Sí | 17 | 7,26 |
| Osteoporosis | | |
| - No | 222 | 94,87 |
| - Sí | 12 | 5,13 |
| Enfermedad infecciosa | | |
| - No | 233 | 99,57 |

RESULTADOS

| | | |
|--------------------------------|-----|-------|
| - Sí | 1 | 0,43 |
| Enfermedad autoinmune | | |
| - No | 225 | 96,15 |
| - Sí | 9 | 3,85 |
| Enfermedad psiquiátrica | | |
| - No | 215 | 91,88 |
| - Sí | 19 | 8,12 |

7.6 Relación entre vitamina D y SM

En la Tabla 27, se puede observar que al considerar la vitamina D como variable continua, el valor medio de la vitamina es mayor entre los individuos sin SM que en los que están diagnosticados de SM (24,35 vs. 20,62), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0310$). En cuanto a los resultados de la regresión logística, se puede observar que según aumentan los niveles séricos de la vitamina D disminuye la probabilidad de SM de forma significativa ($OR=0,98$; $p=0,0319$). En cuanto a los resultados de la vitamina D categorizada, el porcentaje de SM aumenta según disminuye el nivel de la vitamina D: 41,30% entre los de vitamina D >30 ng/ml; 53,42% entre los de vitamina D entre 20 y 30 ng/ml, y 59,13% entre los de vitamina D <20 ng/ml. En relación a los resultados de la regresión logística, también se observa como el riesgo de SM aumenta según disminuyen los niveles de la vitamina D, encontrándose diferencias significativas en los de vitamina D <20 ng/ml con respecto a los de >30 ng/ml ($OR=2,06$; $p=0,0420$).

Tabla 27. Relación entre el contenido sérico de la vitamina D y el síndrome metabólico.

| | No SM | Sí SM | p | OR (IC 95%) | p |
|-----------------------------|---------------|---------------|--------|--------------------|--------|
| Vit. D, media (DE) | 24,35 (13,93) | 20,62 (11,91) | 0,0310 | 0,98 (0,96 – 0,99) | 0,0319 |
| Vit. D grupos, n (%) | | | 0,1219 | | |
| < 20 ng/ml | 47 (40,87) | 68 (59,13) | | 2,06 (1,03 – 4,12) | 0,0420 |
| 20 – 30 ng/ml | 34 (46,58) | 39 (53,42) | | 1,63 (0,77 – 3,44) | 0,1990 |
| >30 ng/ml | 27 (58,70) | 19 (41,30) | | Ref. | |

DE = Desviación estándar; OR = Odds ratio; IC = Intervalo de confianza; Ref. = Grupo de referencia.

RESULTADOS

Tabla 28. Relación criterios SM según los niveles de vitamina D categorizada.

| Niveles Vitamina D (ng/ml) | <20 ^a | 20-30 ^b | >30 ^c | p |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|---------|
| Criterios SM, n (%) | | | | |
| 1. Incremento del perímetro de la cintura | 71 (61,74) ^c | 35 (47,95) ^c | 11 (23,91) ^{a,b} | <0,0001 |
| 2. Elevación de los TG o tratamiento farmacológico por elevación de los TG | 66 (57,39) | 39 (53,42) | 22 (47,83) | 0,5374 |
| 3. Disminución del cHDL o tratamiento farmacológico para disminuir las concentraciones de cHDL | 76 (66,09) | 44 (60,27) | 23 (50) | 0,1645 |
| 4. Elevación de la presión arterial o tratamiento farmacológico de HTA | 46 (40,00) | 26 (35,62) | 16 (34,78) | 0,7557 |
| 5. Elevación de la glucemia en ayunas o tratamiento farmacológico de la hiperglucemia | 65 (56,52) | 48 (65,75) | 21 (45,65) | 0,0949 |

^{abc} Los superíndices indican las comparaciones múltiples de Scheffe entre grupos.

7.6.1 Vitamina D y enfermedades cardiovasculares

Dado que los niveles de vitamina se han asociado a enfermedades cardiovasculares, en este epígrafe se han analizado algunos de los factores de riesgo como el tabaquismo y el alcoholismo. No se ha encontrado relación estadísticamente significativa en ninguno de los dos casos según los distintos niveles de vitamina D, ni en función del consumo actual, consumo previo o del no consumo de dichos productos (Tabla 29).

Tabla 29. Relación entre consumo de tabaco y alcohol según los distintos niveles de vitamina D.

| Vit. D grupos (ng/ml) | < 20 | 20-30 | >30 | p |
|-------------------------------|------------|------------|------------|--------|
| Hábitos tóxicos, n (%) | | | | |
| Tabaco | | | | 0,4476 |
| - No | 74 (65,49) | 56 (76,71) | 34 (75,56) | |
| - Sí | 20 (17,70) | 10 (13,70) | 5 (11,11) | |
| - Previo | 19 (16,81) | 7 (9,59) | 6 (13,33) | |
| Alcohol | | | | 0,9512 |
| - No | 93 (80,87) | 62 (84,93) | 37 (80,43) | |
| - Sí | 7 (6,09) | 3 (4,11) | 3 (6,52) | |
| - Previo | 15 (13,04) | 8 (10,96) | 6 (13,04) | |

En cuanto a la relación de los niveles de vitamina D con la presencia de enfermedades cardiovasculares (Tabla 30), se observan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Se puede observar que el porcentaje de individuos con DM aumenta en aquellos que tienen niveles bajos de vitamina D. El 21,74% de los pacientes presentan niveles mayores de 30 ng/ml, si dichos niveles se encuentran entre 20-30 ng/ml, hay un 46,58% de pacientes con DM, y si son inferiores a 20 ng/ml, el porcentaje de pacientes supone un 37,39%. Por tanto, hay una mayor probabilidad de tener DM con niveles de vitamina D comprendidos entre 20-30 ng/ml ($p=0,024$).

También se han encontrado diferencias significativas en el grupo pacientes que padecen SAOS ($p=0,0419$): a menor niveles de vitamina D, mayor es el porcentaje de individuos con SAOS, no habiéndose registrado ninguno entre los de vitamina D >30 ng/ml; 4,17% entre los de vitamina D entre 20 y 30 ng/ml, y 9,65% entre los de vitamina D <20 ng/ml.

RESULTADOS

Por otra parte, los niveles de vitamina D <20 ng/ml muestran una mayor probabilidad (10,43%) de padecer IAM ($p=0,0183$), siendo un 1,37% en individuos que presentan niveles comprendidos entre 20-30 ng/ml y 2,17% para niveles superiores a 30 ng/ml. No se han observado pacientes revascularizados con niveles de vitamina D superiores a 30 ng/ml, pero sí en los niveles inferiores, con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,056$): niveles <20 ng/ml, suponen el 10,43% de este grupo de deficiencia y los que tienen niveles insuficientes entre 20-30 ng/ml representan el 1,37%.

Con la presencia de osteoporosis también se han encontrado diferencias significativas ($p=0,006$) con una probabilidad más elevada de padecerla (17,39%) en pacientes con niveles superiores a 30 ng/ml; 2,74% si los niveles de vitamina D se encuentran entre 20-30 ng/ml y un 1,74% si dichos niveles están por debajo de 20 ng/ml.

Además, el porcentaje de enfermedades psiquiátricas aumenta en el grupo de individuos con niveles de vitamina D <20 ng/ml respecto a los otros ($p=0,03$), siendo un 12,17% entre los de vitamina D <20 ng/ml; 1,37% entre los de vitamina D entre 20 y 30 ng/ml, y 8,70% entre los de vitamina D >30 ng/ml.

Por último, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los distintos niveles de vitamina D y la presencia del resto de enfermedades estudiadas ($p >0,05$): HTA, dislipemia, angina, ICC, ECEV, enfermedad renal, enfermedad vascular periférica, retinopatía, SOP, hepatopatía no alcohólica, cáncer, infecciones y enfermedades autoinmunes.

Tabla 30. Frecuencia de enfermedades cardiovasculares en relación a los distintos niveles de vitamina D.

| Vit. D grupos (ng/ml) | < 20^a (n=115) | 20-30^b (n=73) | >30^c (n=46) | p |
|------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------|
| ECAV, n (%) | | | | |
| HTA | | | | 0,7284 |
| - No | 70 (61,40) | 49 (67,12) | 29 (63,04) | |
| - Sí | 44 (38,60) | 24 (32,88) | 17 (36,96) | |
| Diabetes Mellitus | | | | 0,0240 |
| - No | 72 (62,61) | 39 (53,42) | 36 (78,26) | |
| - Sí | 43 (37,39) | 34 (46,58) ^c | 10 (21,74) ^b | |
| Dislipemia | | | | 0,4776 |
| - No | 58 (50,43) | 40 (54,79) | 28 (60,87) | |
| - Sí | 57 (49,57) | 33 (45,21) | 18 (39,13) | |

RESULTADOS

| | | | | |
|---------------------------------------|-----------|---------------------------|-----------------------|--------------------|
| SAOS | | | | 0,0419 |
| - | No | 103 (90,35) | 69 (95,83) | 43 (100) |
| - | Sí | 11 (9,65) ^c | 3 (4,17) | 0 (0) ^a |
| IAM | | | | 0,0183 |
| - | No | 103 (89,57) | 72 (98,63) | 45 (97,83) |
| - | Sí | 12 (10,43) ^b | 1 (1,37) ^a | 1 (2,17) |
| Angina | | | | 0,3732 |
| - | No | 105 (91,30) | 70 (95,89) | 44 (95,65) |
| - | Sí | 10 (8,70) | 3 (4,11) | 2 (4,35) |
| Revascularización | | | | 0,0056 |
| - | No | 103 (89,57) | 72 (98,63) | 46 (100) |
| - | Sí | 12 (10,43) ^{b,c} | 1 (1,37) ^a | 0 (0) ^a |
| ICC | | | | 0,9307 |
| - | No | 110 (96,65) | 69 (94,52) | 44 (95,65) |
| - | Sí | 5 (4,35) | 4 (5,48) | 2 (4,35) |
| ECEV | | | | 0,0671 |
| - | No | 106 (92,17) | 71 (97,26) | 46 (100) |
| - | Sí | 9 (7,83) | 2 (2,74) | 0 (0) |
| Enfermedad renal | | | | 0,8094 |
| - | No | 104 (90,43) | 68 (93,15) | 42 (91,30) |
| - | Sí | 11 (9,57) | 5 (6,85) | 4 (8,70) |
| Enfermedad vascular periférica | | | | 0,1184 |
| - | No | 105 (91,30) | 71 (97,26) | 45 (97,83) |
| - | Sí | 10 (8,70) | 2 (2,74) | 1 (2,17) |
| Retinopatía | | | | 0,6627 |
| - | No | 109 (94,78) | 69 (94,52) | 45 (97,83) |
| - | Sí | 6 (5,22) | 4 (5,48) | 1 (2,17) |
| SOP | | | | |
| - | No | 115 (100) | 73 (100) | 46 (100) |
| Hepatopatía no alcohólica | | | | 0,3521 |
| - | No | 113 (98,26) | 73 (100) | 46 (100) |

RESULTADOS

| | | | | |
|--------------------------------|-------------------------|-----------------------|--------------------------|--------|
| - Sí | 2 (1,74) | 0 (0) | 0 (0) | |
| Cáncer | | | | 0,6933 |
| - No | 105 (91,30) | 69 (94,52) | 43 (93,48) | |
| - Sí | 10 (8,70) | 4 (5,48) | 3 (6,52) | |
| Osteoporosis | | | | 0,0006 |
| - No | 113 (98,26) | 71 (97,26) | 38 (82,61) | |
| - Sí | 2 (1,74) ^c | 2 (2,74) ^c | 8 (17,39) ^{a,b} | |
| Infecciones | | | | 0,1284 |
| - No | 115 (100) | 73 (100) | 45 (97,83) | |
| - Sí | 0 (0) | 0 (0) | 1 (2,17) | |
| Enfermedad autoinmune | | | | 0,5559 |
| - No | 111 (96,52) | 71 (97,26) | 43 (93,48) | |
| - Sí | 4 (3,48) | 2 (2,74) | 3 (6,52) | |
| Enfermedad psiquiátrica | | | | 0,0300 |
| - No | 101 (8,83) | 72 (98,63) | 42 (91,30) | |
| - Sí | 14 (12,17) ^b | 1 (1,37) ^a | 4 (8,70) | |

^{abc} Los superíndices indican las comparaciones múltiples de Scheffe entre grupos.

7.6.2 Vitamina D y marcadores fisiopatológicos del SM

El cálculo de HOMA solamente se ha podido realizar en 54 pacientes, distribuidos según los niveles de vitamina de en: niveles <20 ng/ml donde se encuentran la mayor parte de ellos (n=23) con diferencias estadísticamente significativas (p= 0,0396); 18 pacientes están en el grupo con niveles entre 20-30 ng/ml y 13 con niveles mayores de 30 ng/ml. Es decir, hay mayor probabilidad de tener RI medida a través de HOMA con la presencia de niveles de vitamina D <20 ng/ml, y esta probabilidad desciende a medida que aumentan los niveles de vitamina. Sin embargo, al estratificar los valores de HOMA, no se ha encontrado relación entre los niveles de HOMA y los de vitamina D (Tabla 31).

La Hb glicada estaba registrada en 185 pacientes. En este caso, hay una mayor probabilidad de presentar valores de Hb glicada >6 cuanto menores son los niveles de vitamina D de forma significativa (p= 0,0344). Siendo un 41,11% aquellos pacientes con niveles de vitamina <20 ng/ml y Hb glicada >6, frente a un 18,92% de los que presentan niveles de vitamina >30 ng/ml (Tabla 31).

Tabla 31. Niveles HOMA y Hb glicada según los grupos de vitamina D.

| Vit. D grupos (ng/ml) | < 20 | 20-30 | >30 | n | p |
|----------------------------------------------|------------|------------|-----------|-----|--------|
| Marcadores fisiopatológicos y niveles | | | | | |
| HOMA | 23 | 18 | 13 | 54 | 0,0396 |
| • <1,96 | 10 (43,48) | 4 (22,22) | 9 (69,23) | | 0,1305 |
| • 1,96-3 | 4 (17,39) | 6 (33,33) | 1 (7,69) | | |
| • >3 | 9 (39,13) | 8 (44,44) | 3 (23,08) | | |
| Hb glicada | 90 | 58 | 37 | 185 | 0,0344 |
| • >6 | 37 (41,11) | 25 (43,10) | 7 (18,92) | 69 | |

Se ha realizado un estudio comparando todas las variables cuantitativas y cualitativas entre los distintos grupos de vitamina D. En las variables cuantitativas, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas (p <0,05) en los grupos con niveles

RESULTADOS

bajos de vitamina D y niveles normales para las siguientes variables: FAL, cHDL, Hb glicada, ferritina, perímetro de la cintura y HOMA (Tabla 32).

Tabla 32. Comparación de las variables cuantitativas entre grupos de Vitamina D.

| Grupos de Vitamina D | <20 ng/ml ^a (n = 115) | | 20-30 ng/ml ^b (n = 73) | | >30 ng/ml ^c (n = 46) | | p |
|--------------------------------|-------------------------------------|--------|--------------------------------------|-------|------------------------------------|-------|--------|
| | Media | DE | Media | DE | Media | DE | |
| Variables cuantitativas | | | | | | | |
| Fosfatasa alcalina (U/L) | 81,17 ^c | 26,77 | 75,16 | 23,70 | 67,21 ^a | 19,22 | 0,0134 |
| Colesterol total (mg/dl) | 184,19 | 39,28 | 187,26 | 33,64 | 190,74 | 47,53 | 0,8868 |
| HDL colesterol (mg/dl) | 50,75 ^c | 12,56 | 51,39 ^c | 21,26 | 60,75 ^{a,b} | 29,05 | 0,0209 |
| LDL colesterol (mg/dl) | 108,74 | 31,36 | 112,44 | 28,20 | 116,18 | 37,54 | 0,6801 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 125,65 | 77,46 | 130,03 | 73,68 | 116,38 | 65,49 | 0,5124 |
| Hb Glicada (%) | 6,48 ^c | 1,55 | 6,54 ^c | 1,50 | 5,95 ^{a,b} | 1,18 | 0,0260 |
| Ferritina (ng/ml) | 121,20 ^c | 106,30 | 105,65 ^c | 83,90 | 63,50 ^{a,b} | 52,33 | 0,0479 |
| Perímetro de cintura (cm) | 95,10 ^c | 16,34 | 93,64 | 16,81 | 87,52 ^a | 12,40 | 0,0171 |
| HOMA | 2,62 | 1,47 | 4,30 ^c | 3,09 | 2,35 ^b | 1,74 | 0,0396 |
| Glucosa (mg/dl) | 113,07 | 48,97 | 126,30 | 55,27 | 108,96 | 31,69 | 0,0834 |
| Creatinina (mg/dl) | 0,84 | 0,23 | 0,91 | 0,28 | 0,83 | 0,19 | 0,1286 |
| TFG (ml/min) | 84,70 | 17,69 | 80,14 | 19,24 | 83,10 | 15,43 | 0,4062 |
| Ácido Úrico (mg/dl) | 5,28 | 1,45 | 5,35 | 1,43 | 5,57 | 1,44 | 0,5314 |
| Calcio (mg/dl) | 9,40 | 0,78 | 9,45 | 0,48 | 9,62 | 0,54 | 0,1511 |
| Albúmina (g/dl) | 3,96 | 0,47 | 3,89 | 0,26 | 4,00 | 0,36 | 0,4431 |
| Proteínas totales (g/dl) | 6,99 | 0,74 | 7,11 | 0,36 | 7,06 | 0,47 | 0,4709 |
| Bilirrubina total (mg/dl) | 1,03 | 2,53 | 0,71 | 0,48 | 1,31 | 3,38 | 0,2367 |
| AST/GOT (U/L) | 20,36 | 7,99 | 21,56 | 8,39 | 21,07 | 8,78 | 0,4951 |
| ALT/GPT (U/L) | 21,92 | 12,11 | 24,74 | 15,91 | 22,89 | 14,54 | 0,3318 |
| GGT (U/L) | 30,54 | 29,00 | 32,18 | 44,10 | 25,77 | 15,12 | 0,6930 |
| LDH (U/L) | 181,97 | 35,15 | 188,06 | 35,51 | 175,90 | 30,45 | 0,3017 |
| Homocisteína en plasma (uM/l) | 12,75 | 6,78 | 13,07 | 6,28 | 13,40 | 9,50 | 0,3403 |
| Hierro (ug/dl) | 88,02 | 31,21 | 86,23 | 28,72 | 95,27 | 35,26 | 0,7358 |
| Transferrina (mg/dl) | 260,34 | 44,23 | 261,74 | 27,62 | 273,79 | 47,17 | 0,8002 |

RESULTADOS

| | | | | | | | |
|-------------------------------------------------|--------|--------|---------|--------|--------|--------|--------|
| Saturación de Transferrina calculada (%) | 27,86 | 11,05 | 26,28 | 8,80 | 28,33 | 11,44 | 0,7686 |
| Vitamina B₁₂ (pg/ml) | 354,46 | 119,19 | 345,17 | 155,22 | 439,67 | 215,91 | 0,5820 |
| Ácido fólico (ng/ml) | 7,74 | 4,04 | 8,13 | 2,74 | 9,48 | 5,82 | 0,4822 |
| Parathormona (pg/ml) | 74,94 | 37,29 | 69,37 | 33,46 | 70,08 | 43,02 | 0,3867 |
| Insulina (uUI/ml) | 9,70 | 4,69 | 13,35 | 10,13 | 8,67 | 8,21 | 0,0908 |
| Proteína C Reactiva (mg/l) | 5,50 | 7,66 | 5,99 | 8,49 | 2,67 | 2,10 | 0,1094 |
| Hemoglobina (g/dl) | 14,74 | 1,64 | 14,85 | 1,30 | 14,48 | 1,42 | 0,4409 |
| Hematocrito (%) | 44,19 | 4,84 | 44,38 | 3,57 | 43,10 | 4,51 | 0,2943 |
| VCM (fl) | 91,94 | 4,51 | 91,97 | 5,89 | 92,69 | 5,00 | 0,9937 |
| Plaquetas (10³/μl) | 235,74 | 72,89 | 232,86 | 59,26 | 222,63 | 63,02 | 0,5153 |
| FSH (mUI/ml) | 19,14 | 24,85 | 15,47 | 23,03 | 31,37 | 29,94 | 0,1599 |
| LH (mUI/ml) | 10,53 | 11,22 | 8,65 | 9,06 | 14,26 | 12,05 | 0,2008 |
| Estradiol (pg/ml) | 45,80 | 79,89 | 28,83 | 32,00 | 22,19 | 23,04 | 0,2251 |
| PSA (ng/ml) | 1,28 | 1,46 | 1,81 | 1,56 | 2,32 | 2,63 | 0,2119 |
| Prolactina (ng/ml) | 11,75 | 14,35 | 19,74 | 30,10 | 10,74 | 6,96 | 0,8511 |
| Testosterona Basal (ng/100ml) | 434,68 | 251,38 | 449,78 | 214,84 | 395,94 | 290,55 | 0,7679 |
| DHEA Sulfato (ng/ml) | 972,49 | 752,23 | 1050,83 | 722,10 | 1225,6 | 1065,3 | 0,7603 |
| TSH (uUI/ml) | 3,55 | 7,75 | 2,83 | 6,57 | 1,89 | 1,39 | 0,3699 |

^{abc} Los superíndices indican las comparaciones múltiples de Scheffe entre grupos.

En el análisis del IMC y vitamina D, primero se ha realizado según la clasificación de la SEEDO (Tabla 33). Posteriormente, dada la baja frecuencia en algunos subgrupos, se han reorganizado de la siguiente forma: peso insuficiente y normopeso, sobrepeso y obesidad (Tabla 34). En cualquiera de los dos estudios, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0513$ en el primer análisis, y $p=0,0816$ en el segundo).

RESULTADOS

Tabla 33. IMC y niveles de vitamina D.

| Vit D grupos (ng/ml) | < 20 | 20-30 | > 30 | total | p |
|--------------------------|-------------|------------|------------|-------|--------|
| IMC, n (%) | | | | | 0,0513 |
| Peso insuficiente | 1 (0,87) | 0 (0) | 1 (2,17) | 2 | |
| Normopeso | 31 (26,96) | 22 (30,14) | 16 (34,78) | 69 | |
| Sobrepeso | | | | | |
| - Tipo I | 14 (12,17) | 14 (19,18) | 9 (19,57) | 37 | |
| - Tipo II | 26 (22,61) | 7 (9,59) | 12 (26,09) | 45 | |
| Obesidad | | | | | |
| - Tipo I | 31 (26,96) | 19 (26,03) | 8 (17,39) | 58 | |
| - Tipo II | 9 (7,83) | 7 (9,59) | 0 (0) | 16 | |
| - Tipo III | 3 (2,61) | 4 (5,48) | 0 (0) | 7 | |
| Total | 115 (49,15) | 73 (31,20) | 46 (19,66) | | |

Tabla 34. IMC reagrupados y niveles de vitamina D.

| Vit D grupos (ng/ml) | < 20 | 20-30 | > 30 | total | p |
|--------------------------------------|-------------|------------|------------|-------|--------|
| IMC, n (%) | | | | | 0,0816 |
| Peso insuficiente + Normopeso | 32 (27,83) | 22 (30,14) | 17 (36,96) | 71 | |
| Sobrepeso | 40 (34,78) | 21 (28,77) | 21 (45,65) | 82 | |
| Obesidad | 43 (37,99) | 30 (41,10) | 8 (17,39) | 81 | |
| Total | 115 (49,15) | 73 (31,20) | 46(19,66) | | |

RESULTADOS

Al analizar el perímetro de la cintura en función de los niveles de vitamina D, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre el grupo con mayores niveles de vitamina D y los más bajos (Tabla 35). El incremento del perímetro de la cintura se define según los criterios de SM unificado según IDF y la AHA/NHLBI, en el que los hombres presentan un perímetro abdominal >102 cm y las mujeres > 88 cm.

Tabla 35. Incremento de perímetro de la cintura según niveles de vitamina D.

| Vit D grupos (ng/ml) | < 20 ^a | [20-30] ^b | (30-150) ^c | total | p |
|-----------------------------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|-------|--------|
| Frecuencia, n (%) | | | | | |
| Incremento perímetro cintura | 71 (61,74) ^c | 35 (47,95) | 11 (23,91) ^a | 117 | <0,001 |

^{abc} Los superíndices indican las comparaciones múltiples de Scheffe entre grupos

7.7 Tratamientos farmacológicos y suplementos con vitamina D

Se ha observado que 50 pacientes (es decir, el 21,37% de la muestra) han recibido tratamiento con suplementos de vitamina D. En la Figura 15 se representa el porcentaje de pacientes que reciben suplementos de vitamina D en relación con las dosis, frecuencia y duración del tratamiento recibido.

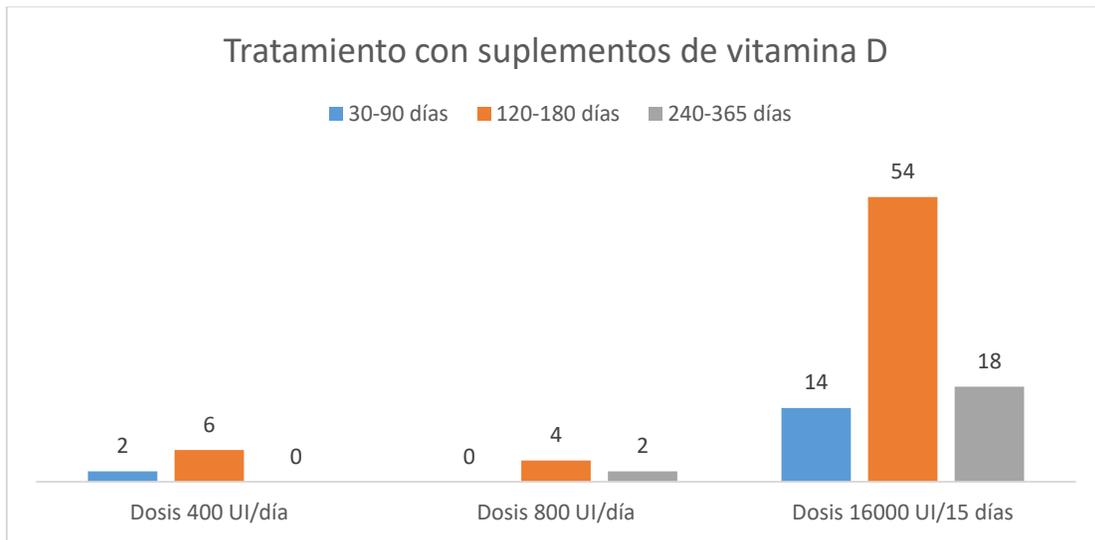


Figura 15. Porcentaje de pacientes que reciben tratamiento con suplementos de vitamina D en relación con su posología y duración.

Además, los pacientes en estudio podían estar recibiendo otros tipos de tratamientos concomitantes. A continuación, se describe el número y porcentaje de pacientes que reciben tratamiento antihipertensivo (Tabla 36), desglosado en IECA/ARAII, calcio antagonistas, alfa y beta bloqueantes.

RESULTADOS

Tabla 36. Tratamiento antihipertensivo recibido.

| | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) |
|----------------------------|----------------|----------------|
| IECA/ARAI | | |
| - No | 163 | 69,66 |
| - Sí | 71 | 30,34 |
| Calcio antagonistas | | |
| - No | 199 | 85,04 |
| - Sí | 35 | 14,96 |
| Beta bloqueantes | | |
| - No | 213 | 91,03 |
| - Sí | 21 | 8,97 |
| Alfa bloqueantes | | |
| - No | 233 | 99,57 |
| - Sí | 1 | 0,43 |

En la siguiente Tabla 37, se recoge el número de pacientes que recibe alguna combinación de los tratamientos anteriores o ninguno de ellos.

Tabla 37. Tratamiento antihipertensivo recibido agrupado.

| Tratamiento antihipertensivo | | |
|-------------------------------------|----------------|----------------|
| | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) |
| No | 151 | 64,53 |
| Sí | 83 | 35,47 |

La frecuencia en cuanto al tratamiento hipolipemiente (estatinas y/o ezetimiba, fibratos) quedan reflejados en la Tabla 38, al igual que cuando se utilizaba alguna combinación de medicación hipolipemiente (Tabla 39).

Tabla 38. Tratamiento hipolipemiente recibido.

| | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) |
|------------------------------|----------------|----------------|
| Estatinas ± Ezetimiba | | |
| - No | 143 | 61,11 |
| - Sí | 91 | 38,99 |
| Fibratos | | |
| - No | 221 | 94,44 |
| - Sí | 13 | 5,56 |

RESULTADOS

Tabla 39. Tratamiento hipolipemiante recibido agrupado.

| Tratamiento hipolipemiante | | |
|-----------------------------------|----------------|----------------|
| | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) |
| No | 135 | 57,69 |
| Sí | 99 | 42,31 |

Siguiendo el esquema de los tratamientos previos, la Tabla 40 muestra las distintas medicaciones antidiabéticas analizadas y más abajo la frecuencia de la combinación de dichas medicaciones (Tabla 41).

Tabla 40. Tratamiento antidiabético recibido.

| | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) |
|----------------------|----------------|----------------|
| Metformina | | |
| - No | 211 | 90,17 |
| - Sí | 23 | 9,83 |
| ADO | | |
| - No | 166 | 70,94 |
| - Sí | 68 | 29,06 |
| Más de 3 ADOs | | |
| - No | 204 | 87,18 |
| - Sí | 30 | 12,82 |
| Insulina | | |
| - No | 174 | 74,36 |
| - Sí | 60 | 25,64 |
| iSGLT2/iGLP1 | | |
| - No | 190 | 81,20 |
| - Sí | 44 | 18,80 |

Tabla 41. Tratamiento antidiabético recibido agrupado.

| Tratamiento antidiabético | | |
|----------------------------------|----------------|----------------|
| | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) |
| No | 152 | 64,96 |
| Sí | 82 | 35,04 |

RESULTADOS

También se presenta el número de pacientes que reciben tratamiento antiagregante y/o anticoagulante (Tabla 42).

Tabla 42. Tratamiento antiagregante recibido.

| Antiagregantes/Anticoagulantes orales | | |
|----------------------------------------------|----------------|----------------|
| | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) |
| No | 186 | 79,49 |
| Sí | 48 | 20,51 |

El tratamiento suplementario con calcio lo han recibido 10 pacientes de la muestra estudiada (Tabla 43).

Tabla 43. Tratamiento suplementario con calcio.

| Calcio | | |
|---------------|----------------|----------------|
| | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) |
| No | 223 | 78,63 |
| Sí | 10 | 4,29 |

Se ha realizado un análisis para relacionar la prevalencia de los pacientes que reciben diferentes tratamientos médicos y los niveles de vitamina D (Tabla 44). Se observa que hay diferencias estadísticas en la relación entre los niveles séricos de vitamina D y los diferentes tipos de tratamientos recibidos, excepto el tratamiento con calcio, aunque roza la significación estadística ($p=0,0513$). Los tratamientos que presentan mayores diferencias son los que reciben suplementos de vitamina D y antidiabéticos, con una p valor 0,0007 y 0,0081, respectivamente. En cuanto a la suplementación con vitamina D, se detecta que hay un mayor porcentaje de pacientes que reciben suplementos de vitamina D con niveles adecuados de vitamina: 39,13% de pacientes con niveles de vitamina D >30 respecto a 21,74% con niveles de vitamina D <20 ng/ml y 9,59% con niveles de vitamina D entre 20-30 ng/ml, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Para detectar la razón de estas diferencias, se han realizado análisis en relación con la dosis recibida, duración de la suplementación, sexo y edad (Tablas 45, 46 y 47).

En relación con el tratamiento con antidiabéticos, la prevalencia de recibir dicho tratamiento es mayor en los pacientes con niveles bajos de vitamina D que con niveles normales de vitamina D (35,65% en el grupo de déficit y 45,21% para el grupo de insuficiencia, frente a 8% en el grupo con niveles adecuados).

RESULTADOS

Tabla 44. Relación entre niveles de vitamina D y tratamiento médico recibido.

| Vit D grupos (ng/ml) | < 20 ^a | 20-30 ^b | > 30 ^c | total | p |
|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|-------|--------|
| Frecuencia, n (%) | | | | | |
| Tto* con calcio | 2 (1,74) ^c | 1 (1,39) ^c | 7 (15,22) ^{a,b} | 10 | 0,0513 |
| Tto* con vitamina D | 25 (21,74) ^b | 7 (9,59) ^{a,c} | 18 (39,13) ^{a,b} | 50 | 0,0007 |
| Tto* con hipolipemiantes | 58 (50,43) ^b | 25 (34,25) ^a | 16 (34,78) | 99 | 0,0468 |
| Tto* con antidiabéticos | 41 (35,65) ^c | 33 (45,21) ^c | 8 (17,39) ^{a,b} | 82 | 0,0081 |
| Tto* con AAS/ACO | 31 (26,86) ^c | 12 (16,44) | 5 (10,87) ^a | 48 | 0,0430 |

*Tto: tratamiento. ^{abc} Los superíndices indican las comparaciones múltiples de Scheffe entre grupos

En la población estudiada, 50 individuos se encontraban en tratamiento complementario con vitamina D. En la Tabla 45 quedan reflejados la relación entre el tratamiento recibido y la duración del mismo, con los niveles de vitamina D como variable continua y categórica. En cualquiera de los casos, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en relación con los diferentes esquemas (p=0,3992).

RESULTADOS

Tabla 45. Relación vitamina D y tratamiento suplementario de vitamina D.

| Dosis vitamina D | 400 UI/d | | 800 UI/d | | 16000 UI/15días | | p |
|---------------------------|----------------------------|---------------|----------|---------|-----------------|---------------|---------------|
| Duración días | 30-60 | 120-180 | 120-180 | 240-365 | 30-90 | 120-180 | 240-365 |
| Vit. D, continua | Niveles de vitamina D | | | | | | 0,3992 |
| - media ± DE | 25,40 | 25,33 ± 16,26 | 13 | 13 | 36,71 ± 86 | 20,60 ± 15,50 | 33,33 ± 21,04 |
| - Mediana | 25,40 | 31 | 13 | 15 | 38 | 13 | 36 |
| - Cuartil inferior | 25,40 | 7 | 13 | 15 | 25 | 12 | 12 |
| - Cuartil superior | 25,40 | 38 | 13 | 15 | 53 | 29 | 46 |
| Vit. D grupos | Número de pacientes, n (%) | | | | | | 0,0988 |
| < 20 ng/ml | 0 | 1 (33,33) | 2 (100) | 1 (100) | 1 (14,29) | 17 (62,96) | 3 (33,33) |
| 20 – 30 ng/ml | 1 (100) | 0 | 0 | 0 | 1 (14,29) | 4 (14,81) | 1 (11,11) |
| >30 ng/ml | 0 | 2 (66,67) | 0 | 0 | 5 (71,43) | 6 (22,22) | 5 (55,56) |

RESULTADOS

También se ha estudiado la relación entre grupos de vitamina D y sexo, para el tratamiento con suplementos de vitamina D. Para niveles de vitamina D <20 ng/ml, no han recibido tratamiento 49 hombres (89,9% de los varones) y 41 mujeres (lo que representa el 68,33% de las mismas) por lo que hay un mayor porcentaje de mujeres en tratamiento, siendo de 19 (31,67%) frente a 6 varones (10,91%). Además, el mayor número de los pacientes con niveles de vitamina D <20 ng/ml han recibido dosis más altas con diferencia estadística ($p=0,0195$). En cuanto al grupo con niveles entre 20-30 ng/ml, el número de hombres sin tratamiento ha sido de 34 (el 97,14% de ellos) y el de mujeres 32 (84,21%); por lo que también hay más mujeres bajo tratamiento que hombres, pero sin diferencias significativas ($p=0,1645$). Finalmente, para el grupo con niveles de vitamina D >30 ng/ml, las mujeres que no han recibido tratamiento han sido 12 (46,15% de ellas dentro de este grupo) y el de hombres ha ascendido a 16 (80%), no detectándose diferencias con $p=0,0526$ (Tabla 46).

Tabla 46. Análisis comparativo entre grupos de vitamina D y sexo en relación con suplementos de vitamina D.

| Vit. D grupos | < 20 ng/ml | | | [20-30] ng/ml | | | (30-150] ng/ml | | |
|---------------|-------------|-------------|---------------|---------------|-----|--------------|----------------|-----|---------------|
| | Dosis UI/d | | | | | | | | |
| Sexo n (%) | 400 | 800 | 16000* | 400 | 800 | 16000* | 400 | 800 | 16000* |
| Mujer | 1 (1,57) | 1 (1,57) | 17 (28,33) | 1 (2,63) | 0 | 5 (13,16) | 2 (7,69) | 0 | 12 (46,15) |
| Hombre | 0 | 2 (3,64) | 4 (7,27) | 0 | 0 | 1 (2,86) | 0 | 0 | 4 (20) |
| p | 0,0195 | | | 0,1645 | | | 0,0526 | | |

*En este caso cada 15 días (el resto de dosis son diarios).

También se ha realizado un estudio comparativo para detectar diferencias en relación con la edad (<60 y ≥60 años), sin encontrar hallazgos significativos como se muestra en la Tabla 47.

RESULTADOS

Tabla 47. Análisis comparativo entre grupos de vitamina D y edad en relación con suplementos de vitamina D.

| Vit. D grupos | < 20 ng/ml | | | 20-30 ng/ml | | | > 30 ng/ml | | |
|---------------|-------------|-------------|---------------|-------------|-----|-------------|-------------|-----|--------------|
| | Dosis UI/d | | | | | | | | |
| Edad n (%) | 400 | 800 | 16000* | 400 | 800 | 16000* | 400 | 800 | 16000* |
| <60 años | 0 | 2 (3,23) | 13 (20,97) | 0 | 0 | 3 (7,89) | 0 | 0 | 7 (29,17) |
| ≥60 años | 1 (1,89) | 1 (1,89) | 8 (15,09) | 1 (2,86) | 0 | 3 (8,57) | 2 (9,09) | 0 | 9 (40,91) |
| p | 0,5704 | | | 0,5709 | | | 0,1777 | | |

*En este caso cada 15 días (el resto de dosis son diarios).

7.8 Análisis multivariante

Para estudiar aquellos factores que pudieran estar asociados a niveles bajos de vitamina D, y su relación con el SM, se ha realizado un análisis multivariante.

En el primer análisis se puede observar que las variables que finalmente se asocian de forma significativa con niveles de vitamina D <20 ng/ml son aquellos pacientes con revascularización cardiaca y la presencia enfermedad cerebrovascular (ECEV) (Tabla 48). Concretamente aquellos con revascularización, tienen 13,69 veces más probabilidades de tener contenidos séricos de vitamina D <20 ng/ml que los no revascularizados (p= 0,0128). En cuanto al antecedente de ECEV, dichos pacientes tienen 4,94 veces más de probabilidad de presentar niveles de vitamina D <20 ng/ml que los que no la tienen (p= 0,0461). De este análisis, cabe destacar como limitación a los pocos casos que hay, el amplio intervalo de confianza para el OR, probablemente debido a los pocos casos registrados (13 en el caso de los revascularizados, lo que supone el 5,56% del total de la muestra; y 11 en el de las ECEV).

Tabla 48. Análisis multivariante para establecer la relación de los diferentes factores con la vitamina D <20 ng/ml.

| Factores asociados a vitamina D <20 ng/ml | | |
|-----------------------------------------------------|------------------------|--------|
| | OR (IC 95%) | p |
| Revascularización | | |
| - No | Ref. | |
| - Sí | 13,699 (1,743-107,649) | 0,0128 |
| ECEV | | |
| - No | Ref. | |
| - Si | 4,940 (1,028-23,735) | 0,0461 |
| AUC | 0,575 | |

OR = Odds ratio; IC = Intervalo de confianza; Ref. = Grupo de referencia; AUC = Área bajo la curva ROC

RESULTADOS

En el análisis multivariante para los niveles de vitamina D iguales o inferiores a 30 ng/ml, muestran que la presencia de DM e IMC en grado de obesidad son las variables asociadas de manera independiente a dichos niveles, y que finalmente quedan como significativas $p < 0,05$ (Tabla 49). Padecer DM, aumenta el riesgo de presentar niveles de vitamina D ≤ 30 ng/ml (OR= 2,174; IC 95%= 1,005-4,705). Lo mismo sucede con el hecho de ser obeso (OR= 2,679; IC 95%= 1,171-6,130).

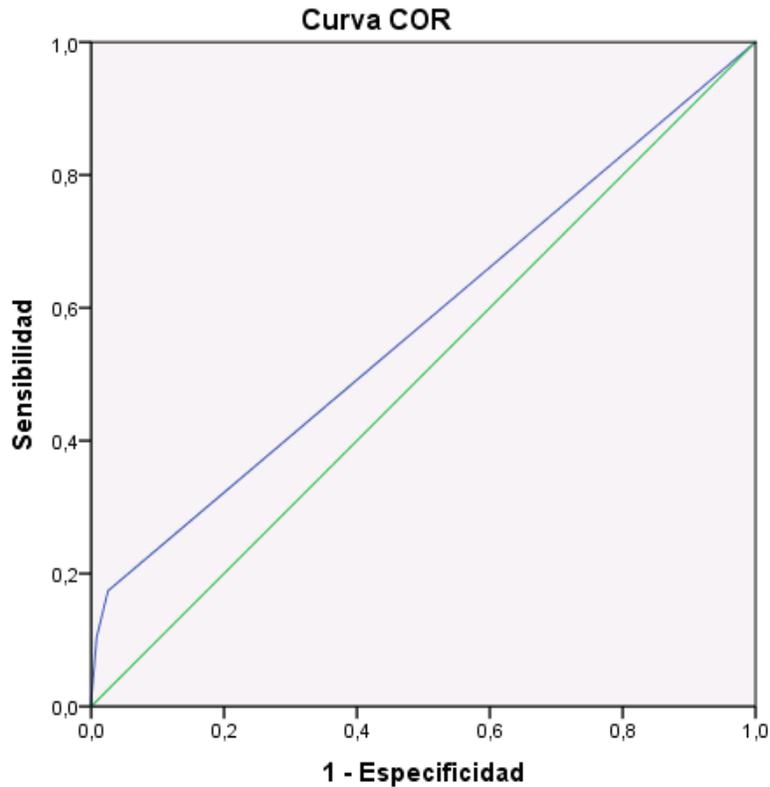
Tabla 49. Análisis multivariante para establecer la relación de los diferentes factores con la vitamina D ≤ 30 ng/ml.

| Factores asociados a vitamina D ≤ 30 ng/ml | | |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------|--------|
| | OR (IC 95%) | p |
| DM | | |
| - No | Ref. | |
| - Sí | 2,174 (1,005-4,705) | 0,0486 |
| IMC obesidad | | |
| - No | Ref. | |
| - Si | 2,679 (1,171-6,130) | 0,0196 |
| AUC | 0,649 | |

OR = Odds ratio; IC = Intervalo de confianza; Ref. = Grupo de referencia; AUC = Área bajo la curva ROC

A continuación, se exponen las diferentes curvas ROC del análisis multivariante (Figuras 16 y 17).

Figura 16. Curva ROC: Modelo para Vit. D <20 ng/ml con Revascularización coronaria + ECEV



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Área bajo la curva

Variables de resultado de prueba: Probabilidad Estimada

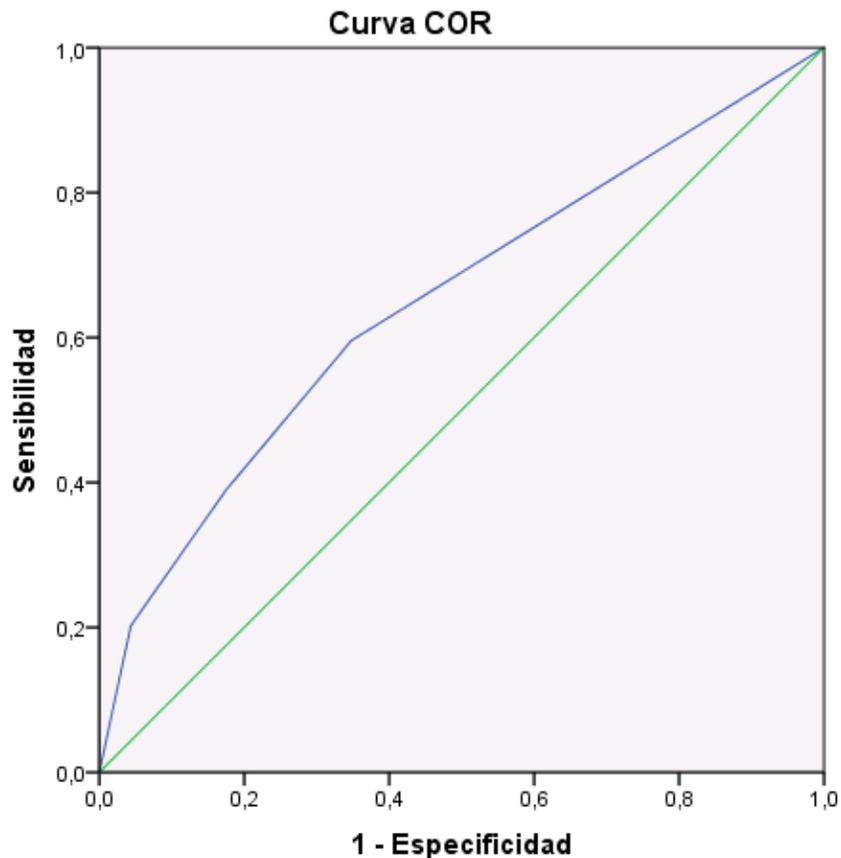
| Área | Error estándar ^a | Significación asintótica ^b | 95% de intervalo de confianza asintótico | |
|-------|-----------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|-----------------|
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| 0,575 | 0,037 | 0,047 | 0,502 | 0,648 |

Las variables de resultado de prueba: Estimated Probability tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Figura 17. Curva ROC: Modelo para Vit. D ≤ 30 ng/ml con DM + Obesidad



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Área bajo la curva

Variables de resultado de prueba: Probabilidad Estimada

| Área | Error estándar ^a | Significación asintótica ^b | 95% de intervalo de confianza asintótico | |
|-------|-----------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|-----------------|
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| 0,649 | 0,042 | 0,002 | 0,567 | 0,731 |

Las variables de resultado de prueba: Estimated Probability tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

8 DISCUSIÓN

8.1 Prevalencia niveles bajos de vitamina D

El total de la muestra corresponde a 234 pacientes que acudieron a una consulta de endocrinología del Hospital Ramón y Cajal entre marzo 2015 y mayo 2017. La distribución según el sexo ha sido 124 mujeres (52,99% del total) y 110 hombres (47,01%). En cuanto a la edad, la media ha sido 58,70 años, con una DE $\pm 13,38$.

La media de los niveles de vitamina D analizados en la muestra ha resultado 22,34 ng/ml con una DE $\pm 12,99$; una mediana de 20, siendo similar a otros estudios en la población española con medianas de 22,46 ng/ml [141].

En esta población, el 49,15% de los pacientes han presentado niveles de vitamina D < 20 ng/ml. En el estudio NHANES 2005-2006, la prevalencia general en la población estadounidense estudiada fue de 41,6%, con la mayor tasa en raza negra e hispánicos [50].

La tasa global en Europa con vitamina D < 20 ng/ml es de 40,4% [142], cifra inferior que en la muestra estudiada, que asciende a 49,15% que, a su vez, es menor que en otros estudios más locales, como el 56,1% en Madrid [139]. España cumple la casuística europea, ya que aunque posee una climatología aparentemente favorable, los niveles inadecuados de 25(OH)D se explican porque la síntesis endógena no es capaz de compensar el escaso aporte dietético (la mayor parte de España se sitúa por encima del paralelo 35º N (Madrid a 40,41º N), donde la capacidad de producción cutánea de vitamina D en los meses poco soleados es escasa [13].

En nuestro estudio, se observa que en los meses de invierno se concentra la mayor prevalencia de niveles de vitamina D < 20 ng/ml (71,43%) descendiendo a casi la mitad en los meses de verano (37,29%), descenso estadísticamente significativo. Esta tendencia coincide con los datos a nivel europeo [142] y nacional [141], en los que hay mayor presencia de niveles bajos de vitamina D en los meses invernales y menor en los estivales.

Estos bajos niveles de vitamina D, especialmente en invierno, tienden a ser contrarrestados con la utilización de suplementos de esta vitamina. Por ello, las mayores cifras de suplementación se observan en pacientes con concentraciones séricas inferiores a 20 ng/ml y, especialmente, entre las mujeres con cifras 28,33% frente al 7,27% de los hombres, existiendo diferencias estadísticamente significativa $p=0,0195$. En los pacientes con niveles de vitamina D > 30 ng/ml suplementadas, un 46,15% eran mujeres y 20% de hombres que recibían las mismas dosis que en el grupo anterior (aunque con un valor $p=0,0526$ límite a la significación estadística). La explicación del hecho de que a mismas dosis haya grupos con niveles bajos y otros con niveles adecuados, es la duración del tratamiento, siendo hasta de 365 días en el grupo con niveles adecuados y 180 en el de déficit. En los trabajos publicados de NHANES 1988 al 2006, los niveles de vitamina D habían disminuido de forma significativa. Los factores que hubieran contribuido a este descenso se han atribuido a cambios en el IMC, la ingesta de lácteos y la protección solar

DISCUSIÓN

[143]. Sin embargo, dicha tendencia cambia a partir de NHANES 2007, con un aumento de los niveles de vitamina D, en gran medida por el aumento de las dosis de suplementos de vitamina D. Aunque no se ha establecido la dosis exacta de vitamina D necesaria, sí que hay evidencia de que esta suplementación coincide con los aumentos de niveles de vitamina D [144]. La mayor prevalencia de mujeres con niveles bajos de vitamina D está en línea con lo publicado en los estudios previos [143,144]. Por lo tanto, en la muestra estudiada podría ser un indicador de suplementación insuficiente y la necesidad de un mayor aporte vitamínico [41,45,110].

En nuestro estudio, 56,41% de los pacientes en los que se ha analizado el estado de malnutrición según los criterios CONUT [138], ha presentado niveles séricos de vitamina D <20ng/ml, y además, dentro del grupo de los individuos con malnutrición leve (20,51%), la mitad de estos pacientes han mostrado niveles de vitamina D <20 ng/ml. Sin embargo, no se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de vitamina D y la malnutrición ($p=0,8165$).

La prevalencia de la malnutrición depende de la situación geográfica, distribución de la edad y condiciones de vida de la población estudiada. En un estudio retrospectivo utilizando la evaluación nutricional MNA (*“Mini Nutritional Assessment”*) que incluía varios países europeos, Estados Unidos y Sudáfrica, la prevalencia de malnutrición de 22,8% entre 4.507 personas de avanzada edad (media de edad 82,3 años en varones y 75,2 en mujeres). Las tasas más altas se encontraban en el ámbito de la rehabilitación (50,5%) y las más bajas en el ámbito comunitario (5,8%). Alrededor de un tercio de los adultos mayores hospitalizados (38,7%) se encontraban malnutridos [145]. En la revisión sistemática y metaanálisis llevado a cabo por Cereda et al. [146] sobre el estado de la malnutrición en varios centros de salud europeos, se observó que las tasas fueron de 6% en pacientes ambulatorios, 22% dentro del ámbito hospitalario, 17,5% en residencias, 28,7% en pacientes que precisan cuidados crónicos y 29,4% en los cuidados de rehabilitación. Este trabajo concluyó que, aunque el nivel de dependencia parece ser un factor importante, la heterogeneidad en los resultados de los estudios individuales no se ha podido explicar; por lo que la causa-efecto de la relación entre el estado nutricional y el nivel de dependencia requiere mayor investigación. En nuestro trabajo, se ha detectado un 20,51% de pacientes con malnutrición leve, porcentaje similar al primer estudio que se ha comentado en este párrafo en la población de mayor edad, y más cercano al 22% hospitalario hallado en el metaanálisis realizado por Cereda et al. que el 6% de pacientes ambulatorios. El pequeño tamaño muestral en comparación con los otros estudios puede contribuir a estas diferencias, así como el uso de las distintas herramientas para la detección de la malnutrición entre los diferentes estudios.

En un reciente estudio [147] se ha observado que el déficit de vitamina D es altamente prevalente en la población de pacientes malnutridos hospitalizados (58,2%; $n= 482$), y está asociado a una mayor mortalidad (entre 23,1% a 29,9%), sobre todo cuando no reciben tratamiento con vitamina D. Estos hallazgos sugieren que estos pacientes podrían beneficiarse de un cribado de niveles séricos de vitamina D y su suplementación en caso de deficiencia.

DISCUSIÓN

La inclusión de parámetros objetivos como el CONUT (cifra de albúmina, total de linfocitos y colesterol total) son de utilidad como herramientas de cribado, aunque no siempre se puede disponer de dichos datos. No existe un marcador nutricional único que pueda predecir o diagnosticar la malnutrición, sino que deben tenerse en cuenta otras condiciones como son el estado de salud, social y clínico, la antropometría, hábitos alimentarios y los análisis bioquímicos, todo ello en relación de la situación específica del individuo (edad, tipo de enfermedad, hospitalización o institucionalización). Por tanto, es recomendable adaptar las distintas herramientas disponibles para el cribado de la malnutrición con el estado concreto del paciente estudiado [148].

8.2 Prevalencia SM

El total de pacientes con SM en la muestra estudiada ha sido 126, es decir, el 53,85% del total. Este porcentaje es mayor que el 36,1% encontrada en otros estudios de la Comunidad de Madrid, en pacientes que acuden a un centro de salud [139] y la prevalencia española, en general, que se estima en un 31% o en un 22,7%, según los diferentes estudios realizados a nivel nacional [149,150]. En poblaciones más jóvenes, la tasa de SM puede llegar a descender hasta alcanzar el 7,5% [151] y aumentar hasta máximos de 58,2% en poblaciones urbanas de Murcia, siguiendo los criterios modificados de la IDF [152]. A nivel europeo, la prevalencia de SM también varía, como el 38,4% observado en Portugal [153].

La prevalencia de SM según sus distintos componentes varía según los distintos países y sexo [149,154]. En España, la combinación más frecuente incluye alteración de la glucemia, elevación de la presión arterial y perímetro abdominal.

Para el diagnóstico del SM, nos hemos basado en los criterios diagnósticos de SM unificado IDF y AHA/NHLBI [155]. El parámetro más prevalente ha sido la disminución del cHDL (61,11%), en segundo lugar, la elevación de la glucemia (57,26%), los TG (54,27%), el incremento del perímetro de la cintura (50%) y, en último lugar, la elevación de la presión arterial (37,61%). Estos datos contrastan con la mayor prevalencia del criterio de aumento del perímetro abdominal (65,5%), seguido del aumento de TG (49%), HTA (29,8%), hiperglucemia (23,5%) y siendo el menos prevalente el cHDL (23,1%) [139]. En el estudio DARIOS [149], se observó que la obesidad abdominal y el descenso de cHDL eran los factores más frecuentes en mujeres, mientras que la elevación de la glucemia y TG predominaba entre los hombres. Por otro lado, en un estudio reciente que analiza población de 60 años o más, el déficit de vitamina D era más frecuente en mujeres y presentaban un aumento del IMC, perímetro abdominal, triglicéridos, resistencia insulínica y TNF- α [156]. Esta diferencia podría atribuirse a una disminución de estrógenos y sus efectos en el metabolismo lipídico y de la glucosa, así como la distribución grasa. Otra razón pudiera ser los diferentes modelos del fenotipo estudiado frente a los de otros estudios. Por ello, parece razonable que en los futuros estudios se consideren las diferencias en cuanto al sexo en relación a los parámetros del SM.

El 19,33% de los pacientes con SM diagnosticados según los criterios armonizados de la IDF, cumplían tres de los cinco criterios. En cuanto a la presencia de cuatro o cinco criterios, la prevalencia ha sido de 15,52% y 17,09%, datos superiores a los recogidos de forma ambulatoria [139]. En el estudio llevado a cabo por Pott-Junior et al. [156], observaron que el número de individuos con déficit de vitamina D eran más propensos a tener SM, pero no un mayor número de componentes del SM. Además, esta relación parecía estar más estrechamente asociada a la distribución grasa y a la resistencia insulínica.

DISCUSIÓN

De los pacientes con SM, el 72,73% eran hombres, y el 37,10% mujeres, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). El mayor porcentaje de varones con SM también se ha encontrado en otros estudios [139,149,150,152]. En cuanto a la edad de los pacientes con SM, el 37,90% tenían < 60 años, frente a un 71,82% con ≥ 60 años ($p < 0,0001$). Esta tendencia de una mayor prevalencia en pacientes con más edad coincide con trabajos encontrados en la literatura [139,150,152].

La prevalencia de obesidad en el estudio ha sido de 34,62%, de DM 37,18%, de HTA 36,48% y de dislipemia 46,15%, porcentajes superiores a los hallados en otros estudios en los que se incluye una media de edad menor a dicha muestra, pero que siguen la misma tendencia, siendo la dislipemia, obesidad e HTA las enfermedades más frecuentes en ambos estudios [151]. Por lo que la presencia de estos FRCV es frecuente tanto en población trabajadora como de mayor edad.

En los últimos años, ha aumentado el interés por comprobar si un estilo de vida y dietas saludables pueden disminuir el riesgo de desarrollar SM [157,158]. En el estudio PREDIMED [158], la disminución del perímetro abdominal y el descenso de la glucemia en ayunas fueron los parámetros que más se beneficiaron de una dieta mediterránea. En nuestro estudio, la alteración de la glucemia es el segundo factor más frecuente dentro de los criterios de SM, por lo que una dieta de estas características podría reducir los riesgos de hiperglucemia en aquellos pacientes con elevado riesgo cardiovascular.

El SM está estrechamente relacionado con la aparición de ECAV. En el estudio MESYAS [159], los componentes del SM que se asociaban de forma estadísticamente significativa a un aumento de riesgo de padecer ECAV fueron la presencia de hipertrigliceridemia, hiperglucemia y disminución de cHDL. Por lo tanto, en nuestra muestra, el abordaje terapéutico dirigido a estos componentes podría suponer grandes beneficios para reducir la ECAV, ya que también constituyen los componentes más prevalentes.

8.3 Relación entre vitamina D y SM

En este estudio, los pacientes con SM han presentado valores medios de vitamina D significativamente más bajos que aquellos que no tenían SM: 20,62 ng/ml frente a 24,35 ng/ml respectivamente, con una $p=0,0310$. Según disminuyen los niveles de vitamina D, aumenta la probabilidad de tener SM de forma significativa ($OR=0,98$, $p=0,0319$). Además, el riesgo de tener SM aumenta cuando los niveles séricos de vitamina D son <20 ng/ml ($OR=2,06$, $p=0,0420$).

Los niveles de vitamina D <20 ng/ml se asocian con aquellos pacientes con SM en un 59,13% frente a los que no sufren SM, 40,87%. Esta tendencia de mayor presencia de sujetos con SM en individuos deficitarios en vitamina D se confirma con otros trabajos recientes [139,156]. En nuestro caso, el porcentaje de personas que no presentaban SM con niveles de vitamina D >30 ng/ml ha sido mayor que los que sí padecían SM, 58,70% frente al 41,30% respectivamente. Así pues, los niveles adecuados de vitamina D estarían asociados a una menor prevalencia de SM, al igual que constatan recientes estudios [160].

Al relacionar los distintos criterios de SM según los niveles de vitamina D, se observa que el incremento del perímetro de la cintura ha sido el factor con mayor prevalencia (61,74%) en individuos con niveles de vitamina D <20 ng/ml respecto al resto de grupos: niveles entre 20-30 ng/ml (prevalencia de 47,95%) y >30 ng/ml (23,91%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). No se encuentran más diferencias en el resto de criterios de SM, si bien es cierto que, a menores niveles de vitamina D, aumenta la prevalencia de los individuos de presentar dichos criterios. Por tanto, el número de individuos con incremento del perímetro abdominal, aumenta a medida que descienden los niveles de vitamina D.

En cuanto al cHDL, se observan niveles más altos en el grupo con vitamina D en rango de la normalidad respecto al resto de grupos ($p < 0,05$), siendo la media de 60,75 mg/dl en el primero y en el resto 51,39 mg/dl (en el grupo de vitamina D entre 20-30 ng/ml) y 50,75 mg/dl (vitamina D <20 ng/ml). En el estudio de Pott-Junior et al. [156], la obesidad abdominal también resultó ser el criterio que más prevalecía en los individuos con niveles de vitamina D <20 ng/ml ($p=0,001$), además de la HTA y disminución de cHDL ($p=0,01$ y $p=0,03$ respectivamente). Los individuos con déficit de vitamina D eran más propensos a presentar SM, pero no mostraron un mayor número de criterios. Niveles bajos de vitamina D se han relacionado de forma inversa también con SM y sus componentes como la elevación de la presión arterial y triglicéridos en otros trabajos [153].

Nuestros resultados también coinciden con el estudio de Acosta Cedeño et al. [161], en el cual se encontró una correlación inversa significativa ($p=0,039$) entre el aumento de la circunferencia de cintura en mujeres y los niveles de vitamina D. Ellos además encontraron una asociación positiva significativa ($p=0,015$) entre los niveles de TAD en personas con HTA sistodiastólica y niveles de vitamina D.

DISCUSIÓN

En otro estudio con adultos estadounidenses, se observó que los individuos con niveles séricos de vitamina D ≥ 30 ng/ml tenían un descenso del perímetro de la cintura ($p < 0,0001$) y mayores niveles de colesterol HDL ($p < 0,0001$) comparados con aquellos con niveles de vitamina D < 12 ng/ml [160]. Incluso comparando con un estudio que incluían adultos de etnia china [162], se observó que la prevalencia de obesidad central en el grupo con niveles de vitamina D < 20 ng/ml fue mayor que en el resto de grupos ($p < 0,05$). Además, hubo una asociación entre los niveles de vitamina D y factores de riesgo metabólicos como el perímetro abdominal, TAS, TAD, niveles de TG y ácido úrico sérico [162]. Por tanto, la asociación del incremento del perímetro de la cintura y niveles disminuidos de vitamina D indica que esta variable está asociado con la hipovitaminosis D.

En una revisión sistemática [163], los resultados obtenidos apoyan la hipótesis de un efecto causal en el que niveles altos de vitamina D favorecen un mejor perfil lipídico y una incidencia menor de SM, aunque son necesarios más estudios para establecer una relación causal apropiada. Se observó un aumento de cHDL, disminución de TG, perímetro abdominal, glucemia sérica y baja prevalencia de SM en concentraciones mayores de vitamina D.

8.4 Relación entre vitamina D los marcadores fisiopatológicos del SM y de la ECAV

8.4.1 *Vitamina D y DM*

Tras realizar el análisis univariante de los marcadores fisiopatológicos de DM, resistencia insulínica y HbA1c se observa que están asociados con niveles bajos de vitamina D.

Al analizar la relación entre la RI y los niveles de vitamina D, se ha encontrado menores niveles de resistencia insulínica en el grupo de vitamina D con niveles >30 ng/ml frente a los que tenían niveles de vitamina D entre 20-30 ng/ml (media de 2,35 frente a 4,30 respectivamente) de forma estadísticamente significativa; al igual que en un estudio del año 2020, en los que también han visto esta relación en adultos estadounidenses [160]. Estos hallazgos denotan la importancia de considerar los niveles de vitamina D como un factor que influye en el desarrollo de resistencia insulínica.

Al analizar los niveles de Hb glicada y su relación con los niveles de vitamina D, se han encontrado diferencias significativas ($p= 0,0344$). Por lo que existe una mayor probabilidad de presentar niveles alterados de Hb glicada (> 6) cuanto más bajos son los niveles de vitamina D, hasta un 41,11% de sujetos con vitamina D <20 ng/ml; en comparación con un 18,92% en aquellos con vitamina D >30 ng/ml. Esta tendencia coincide con estudios actuales, en los que niveles de vitamina D >30 ng/ml están asociados a disminución de biomarcadores involucrados en el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas [160].

En cuanto a la prevalencia de DM, también se encuentran diferencias significativas en pacientes con niveles de vitamina D >30 ng/ml, siendo un 21,74% de DM frente a un 46,58% de aquellos con niveles de vitamina D entre 20-30 ng/ml, y de un 37,39% en niveles inferiores a 20 ng/ml. Según un trabajo integrado en el programa NHANES 2001-2006, realizado con adultos estadounidenses, la prevalencia de SM y DM en pacientes con niveles de vitamina D ≥ 30 ng/ml también fue significativamente menor comparados con aquellos individuos con niveles <12 ng/ml [160]. Por tanto, unos niveles de vitamina D superiores a 30 ng/ml podrán estar relacionados con una menor incidencia de SM y DM.

En una revisión sistemática posterior [164], el riesgo relativo para la reducción de DM2 fue más del 50% ($RR= 0,66$; $IC95\%= 0,61-0,73$) cuando se compararon los niveles más altos frente a los más bajos de vitamina D. Además, encontraron una asociación inversa entre los niveles de vitamina D y la probabilidad de padecer DM2, sugiriendo que los niveles óptimos estarían situados por encima de 30 ng/ml ya que, por encima de dichos valores, el beneficio de tener niveles más altos de vitamina D pierde eficacia. Este punto de corte coincidiría con los límites encontrados en nuestro estudio.

DISCUSIÓN

Es cierto que estudios experimentales han mostrado el importante papel de la vitamina D en cuanto a la secreción de insulina inducida por la glucosa, mejora de la RI y funciones antiinflamatorias. Además, estudios epidemiológicos también han puesto de manifiesto que niveles bajos de vitamina D están asociados a un mayor riesgo de RI y DM2. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la mayoría de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados se han realizado en individuos sanos o prediabéticos, y hay pocos estudios de este tipo que hayan demostrado efectos moderados de la vitamina D en el control glucémico y RI. Por tanto, habría que destacar que la evidencia científica actual es insuficiente para recomendar la suplementación con vitamina D para la prevención o tratamiento de DM2 [43,163,165].

Desde el punto de vista fisiopatológico, las personas diabéticas podrían responder de forma diferente a la suplementación con vitamina D, dependiendo de sus genotipos en el VDR [166]. La RI, DM2, HTA, metabolismo lipídico anormal, obesidad y el descenso de los niveles de vitamina D desempeñan un importante papel como factores de riesgo para el desarrollo de ECAV. Por una parte, la vitamina D regula la expresión de genes inmunes y genes apoptóticos, que protege del daño inmunológico de las células B pancreáticas y, al mismo tiempo, reduce la apoptosis de dichas células. Por otra parte, la vitamina D regula la secreción de insulina al reducir la concentración de calcio en las células B. También regula la expresión del receptor de insulina, la sensibilidad de la insulina al transporte de glucosa y la mejora de la sensibilidad a la insulina [12]. Esta teoría se ve reflejada en un metaanálisis [167] que incluye varios estudios demostrando una reducción de DM en el grupo de vitamina D basal más elevado en comparación con aquellos con los niveles más bajos, al igual que una mejoría de la RI y de la secreción de insulina. Estos datos también coinciden con nuestros resultados, en los que se han encontrado una mayor prevalencia de DM y RI en los grupos con niveles menores de vitamina D.

En el metaanálisis de 2019 realizado por Valer-Martinez et al. [168], se demostró una fuerte asociación inversa de los niveles de vitamina D con el tejido adiposo subcutáneo y visceral, pero no hubo relación significativa con medidas de peso corporal como el IMC. Los estudios sí que mostraron una relación inversa entre la RI y factores de riesgo cardiovascular. En nuestro estudio, la relación entre hipovitaminosis e IMC tampoco resultó estadísticamente significativa, si bien es cierto que dicha diferencia rozaba el límite ($p=0,0513$) en el análisis univariante, siendo significativo tras realizar el análisis multivariante junto con la presencia de DM como factores de riesgo para tener niveles de vitamina D ≤ 30 ng/ml.

La suplementación con vitamina D y calcio ha probado ser eficaz para mejorar el perfil glucémico (HbA1c, HOMA) y lipídico (cHDL) en pacientes con niveles bajos de vitamina D y DM2 [43,163,166,169]. En nuestro estudio, los niveles bajos de vitamina D han estado asociados de forma significativa con DM2, un aumento de la HbA1c, cHDL y RI determinada por HOMA en comparación con niveles de vitamina D adecuados. Por tanto, los suplementos con vitamina D y calcio podrían mejorar los niveles glucémicos y lipídicos. Sin embargo, siguen siendo motivo de investigación las dosis adecuadas tanto de vitamina como de calcio en estos pacientes. La dosis de suplementos debería ser acorde al grado de hipovitaminosis para garantizar un tratamiento eficaz.

DISCUSIÓN

En otro metaanálisis, la suplementación de vitamina D en pacientes con DM también mejoraron los niveles de HbA1c, RI e insulina en pacientes en tratamiento durante menos de 6 meses, pero no hubo efecto entre aquellos con tratamiento a largo plazo [170]. En nuestro estudio, la prevalencia de pacientes con niveles de vitamina D adecuados ha sido superior tras estar en tratamiento con las mayores dosis presentes en la muestra (16.000 UI/15 días) durante más de 240 días. Estas diferencias podrían explicarse por la escasez de estudios a largo plazo en el metaanálisis y tampoco incluyeron las variaciones de las distintas posologías, ya que podrían generar heterogeneidad e inconsistencia. Sin embargo, en el metaanálisis llevado a cabo por Li et al., la suplementación con vitamina D produjo mejores resultados en la reducción de la RI, no así con los niveles de HbA1c ni insulina; pero sí que se encontraron efectos positivos significativos en algunos subgrupos [171]. Estos efectos beneficiosos de la suplementación con vitamina D se describieron en dosis mayores de 2.000 UI/día, aunque como se ha comentado reiteradamente, las dosis adecuadas para alcanzar beneficios extra-esqueléticos sigue siendo incierta, ya que se han descrito dosis mínimas de 4.000 para que sea eficaz [172]. En cuanto a la duración del tratamiento, también existe controversia. En este metaanálisis [171] los efectos de la suplementación con vitamina D se manifestaron en periodos menores a 3 meses. Otros estudios [163] encontraron que suplementaciones de mayor duración estaban asociados a reducciones en el control glucémico, posiblemente debido a la vida media de 2-3 meses de la HbA1c. Otra explicación para estas diferencias puede ser la diferencia en dosis. La media de las dosis de los estudios que incluían subgrupos con cortos periodos de tiempo fue mucho mayor que aquellos de mayor duración (3.000 frente 1.833 UI/día). Además, el empeoramiento debido a la propia evolución de la DM2 podría atenuar los efectos en intervenciones a largo tiempo. Se puede considerar que una mayor frecuencia de dosis es efectiva para conseguir beneficios de la suplementación con vitamina D, ya que estudios con una inyección única y bajas dosis no han mostrado eficacia [163].

La mayoría de los estudios realizados tienen sus limitaciones [163], ya que utilizan dosis diarias comprendidas entre: inferiores a 2.000 UI a superiores a 5.000 UI de vitamina D₂ o D₃. Las limitaciones más importantes fueron el pequeño tamaño muestral y la heterogeneidad en relación a la etnia y a los niveles basales. Esto pone de manifiesto la necesidad de ensayos clínicos controlados aleatorizados mayores, con un tiempo de seguimiento a largo plazo y con diferentes dosis, así como estudios que comparen la eficacia de la suplementación con vitamina D₂ y D₃ en condiciones más similares, si bien es cierto que parece que la vitamina D₃ es más eficaz para elevar los niveles séricos de vitamina D [163].

En la Declaración de consenso de la 2ª Conferencia Internacional sobre Controversias en Vitamina D publicada recientemente [166], se concluye que las dosis diarias equivalentes que se están utilizando en los ensayos clínicos actuales, varían de 2.000-4.000 UI y todos tienen como objetivo primario conseguir una concentración sérica de vitamina D de 36-40 ng/ml para los beneficios extra esqueléticos en relación con la DM2.

8.4.2 *Vitamina D y enfermedades cardiovasculares*

En la población general, las ECAV son una de las causas principales de mortalidad, atribuyéndose 17,92 millones de muertes anualmente. Por ello, es importante entender los beneficios económicos y de la salud pública que supondría realizar programas de prevención como primera intervención en la ECAV [173].

En nuestro estudio, el IAM se ha asociado de forma significativa a niveles de vitamina D <20 ng/ml. Este dato coincide con el estudio REGARDS, en el que niveles bajos de vitamina D estaban relacionados con un mayor riesgo de ECAV, aunque a diferencia de estudios anteriores, esta asociación no se modificaba según la etnia [174].

Existe cierta controversia si los niveles bajos de vitamina D son una causa relacionada con el desarrollo de ECAV y hasta qué punto está relacionado con la mortalidad por ECAV. Nuestro estudio no permite establecer relación causal entre la mortalidad por ECAV y vitamina D, pero basándonos en la literatura expuesta [163,175,176], la medición de los niveles de vitamina D podría ser un marcador de riesgo cardiovascular, integrado dentro del contexto del SM como el perfil lipídico, la obesidad central y la RI; aunque al mismo tiempo poco modificable, puesto que una parte del mecanismo de acción de la vitamina D sería dependiente de los polimorfismos genéticos.

Otra de las limitaciones de nuestro estudio es que no se ha podido recoger la actividad física ni el comportamiento dietético de la población, al no estar recogido en las historias clínicas como componentes habituales en las revisiones de los pacientes. La relación entre la vitamina D y la actividad física debería considerarse en el estudio de los FRCV [177].

Los estudios de asociación y datos experimentales de la última década, han obtenido la evidencia de que los pacientes con enfermedad arterial coronaria tienen concentraciones bajas de vitamina D además de que, los pacientes con niveles bajos de vitamina D tienen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores [163,173,178]. El déficit de vitamina D desencadena un proceso de inflamación tanto de la grasa epicárdica como de la pared vascular, aumentando la respuesta inflamatoria que es perjudicial para la progresión de la enfermedad coronaria y la fragilidad de la placa de ateroma. A nivel arteriolar, las concentraciones de vitamina D afectan la contracción de la capa muscular, y su déficit aumenta la rigidez vascular. A nivel molecular, la vitamina D ha demostrado reducir el estrés oxidativo en el miocardio de los animales que fueron alimentados con una dieta rica en grasa. De esta forma, se ha generado una hipótesis que une el déficit de vitamina D con la patogénesis de la ECAV, y propone a la vitamina D como un candidato para la prevención primaria de la ECAV [173].

En pacientes dislipémicos, los niveles de vitamina D séricos demostraron estar relacionados de forma inversa con los niveles de colesterol total, cLDL, TG y homocisteína; y ser un factor independiente positivo para cHDL. Por tanto, la vitamina D podría ejercer un papel protector frente a las ECAV [179]. Por tanto, como la dislipemia es un factor de riesgo para las ECAV y la vitamina D tiene una relación inversa con estos niveles lipídicos, la suplementación con

DISCUSIÓN

vitamina D podría ejercer un papel protector en este sentido. Aunque en nuestro estudio el perfil lipídico no ha mostrado relaciones estadísticamente significativas con los niveles de vitamina D, sí se ha observado con el IAM, por lo que este grupo de pacientes también se podrían beneficiar de una suplementación con vitamina D.

La aterosclerosis y formación de trombos son factores de riesgo para el IAM. En esta patogénesis, la inflamación es primordial [163,167,178]. El déficit de vitamina D está asociado a mayor inflamación, citoquinas proinflamatorias y aterosclerosis, por lo tanto, reforzaría la teoría de la eficacia de la suplementación con vitamina D en la reducción de estos factores y así, disminuir el riesgo de IAM. Esto se debe a que la vitamina D tiene funciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras, especialmente regulando la actividad de las células inmunológicas como la IL6-1, IL-6- IL8 y TNF- α , y moduladores importantes en el proceso de síntesis de procesos inflamatorios que se unen a VDR, como el factor nuclear NF-Kb, reduciendo la expresión de estos factores y por tanto, disminuyendo la actividad inflamatoria [12]. Sin embargo, se necesitan más estudios de investigación para elucidar el papel de la vitamina D como marcador de las ECAV y en la patogénesis de la aterosclerosis y el IAM, puesto que los estudios no han manifestado asociación entre los niveles de vitamina D, marcadores inflamatorios ni pacientes con síndrome coronario agudo [178].

También se han sugerido otros mecanismos a través de los cuales la vitamina D contribuye a la salud cardiovascular al suprimir genes involucrados en la producción de renina, y de esta forma regulando el SRAA. El déficit de vitamina D induce el depósito de calcio en los vasos y tejidos blandos, lo que activaría también el SRAA [163].

En estudios observacionales previos [180,181], se ha demostrado que tanto niveles bajos como altos de vitamina D estaban asociados a ECAV, ictus, y mortalidad por IAM de una forma no lineal, sino con una forma de curva J invertida, con el máximo riesgo cardiovascular en los niveles más bajos. El déficit de vitamina D y la mortalidad por ECAV no ha podido establecerse como causal, posiblemente porque el déficit de vitamina D podría ser una consecuencia de las ECAV que conduce a disminuir los niveles plasmáticos de vitamina D, más que ser una causa de dichas ECAV. Es decir, el déficit de vitamina D podría ser un factor de riesgo indirecto, que causa resultados fatales de la enfermedad relacionados con los efectos inmunosupresores y marcadores inflamatorios, más que ser una causa directa de mortalidad [163]. En el estudio LURIC [182] se observó que en los pacientes con SM, los niveles óptimos de vitamina D disminuían la mortalidad por ECAV, aunque se abogan por más estudios de intervención para comprobar que los suplementos de vitamina D sirvan para reducir la mortalidad en estos individuos.

El estudio MESA [176] pone en manifiesto que la proteína de unión a vitamina D, principal transportador de la vitamina D, está asociado a un riesgo aumentado de ECAV independientemente de los niveles de vitamina D. Como ocurriera con la suplementación de vitamina D en la DM, los polimorfismos o variaciones genéticas en VDR podrían ser un predictor positivo para el IAM. Aunque el mecanismo funcional de este polimorfismo todavía no se conoce, y la asociación con DM2 es reciente, se necesitarían estudios mendelianos de confirmación [163,178,183].

DISCUSIÓN

Los estudios y evidencias actuales no son adecuados para establecer una relación causativa entre el déficit de vitamina D y la mortalidad por ECAV, ya que los resultados son contradictorios. Así en una revisión sistemática y metaanálisis [163] han concluido que la suplementación con vitamina D reduce la mortalidad en ancianos; aunque es necesario mayor investigación en relación a la dosis óptima y la duración necesaria. Las dosis de vitamina D₃ que se emplean como suplementos varían desde 10 a 6.000 IU/día, y de vitamina D₂ de 208 a 4.500 UI/día. En otro metaanálisis, también observaron que un descenso de los niveles de vitamina D estaba asociado a un mayor riesgo de mortalidad por ECAV en personas mayores [167]. Por el contrario, en el estudio realizado por Scragg et al. [184] se concluye que no hay efecto de la suplementación con vitamina D en la ECAV. Sin embargo, sí que se ha detectado un aumento de cálculos renales cuando hay una combinación en el tratamiento con vitamina D y calcio [185]. El riesgo aumentado de cálculos renales no se ha objetivado en otros ensayos, posiblemente porque los otros estudios han sido de menor duración y la dosis de calcio en este estudio excedían los 2 gramos por día, ya que permitían a los participantes continuar con sus dosis suplementarios de calcio de forma habitual.

En el ensayo clínico VITAL [175], se concluyó que la suplementación con colecalciferol no reduce la incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores (IAM, ictus, mortalidad por causa cardiovascular) ni la mortalidad por todas las causas comparado con placebo. En otro estudio [186], la vitamina D estaba asociada de forma inversa con la mortalidad, pero no se explicaba por la asociación con la ECAV. Esta asociación parecía estar causada por una relación inversa con la mortalidad causada por enfermedades digestivas, endocrinas, metabólicas, nutricionales y respiratorias. En una reciente revisión [187], se concluye que la suplementación con vitamina D no está asociada de forma estadísticamente significativa a una menor mortalidad por ECAV en comparación con placebo, aunque sí que se observó en análisis de subgrupos que la mortalidad por todas la causas fue significativamente menor en los ensayos que incluían la vitamina D₃ respecto a la suplementación con vitamina D₂. Tampoco se ha encontrado que la suplementación con vitamina D mejorara el perfil lipídico en pacientes con fallo cardíaco avanzado [188].

En los pacientes con ERC, la mortalidad debida sobre todo a causas cardiovasculares, está asociada a niveles bajos de vitamina D y altos de PTH [107]. El deterioro de la función renal conlleva a una disminución de calcitriol y alteración en la homeostasis de calcio, fósforo y PTH. La Sociedad Española de Nefrología [189] aconseja la normalización de los niveles altos de fósforo, al igual que la de los niveles de calcidiol, debido a su importante asociación con la mortalidad. En nuestro estudio, no hemos encontrado relaciones estadísticamente significativas entre dichos parámetros con los distintos niveles de vitamina D, probablemente debido a que la mayor parte de la muestra presentaba valores dentro del rango de la normalidad. Además, aquellos con déficit grave de vitamina D con ECAV establecida y ERC terminal tienen hasta 5 veces más de probabilidad para fallecer por muerte cardíaca súbita o insuficiencia cardíaca respecto a los que tienen niveles adecuados de vitamina D [106]. Sin embargo, también existe controversia en la eficacia de la suplementación de vitamina D para disminuir la mortalidad en pacientes con ERC, con estudios que muestran su beneficio [189], frente a otros en los que no se observó

DISCUSIÓN

mejoría de la presión arterial, rigidez arterial ni función cardiaca en los pacientes en estado de diálisis [107]. Cabe preguntarse si la vitamina D pudiera tener beneficio antes de llegar a estadios terminales de la ERC o incluso antes de su desarrollo. El continuo cardiorrenal [190] hace referencia a un abordaje preventivo y temprano para evitar un daño futuro en el corazón y riñón que dé lugar a futuros acontecimientos cardiovasculares adversos, pudiendo paliar el inicio de los daños a través de la suplementación de vitamina D, ya que el órgano encargado de sintetizar el calcitriol no ejerce de forma adecuada su función, habría una causa efecto directa.

Aun así, el efecto beneficioso de la suplementación con vitamina D en las ECAV sigue siendo no concluyente y necesita de mayor investigación para establecer la causalidad, minimizar la variabilidad genética, armonizar los niveles basales de vitamina D y focalizarse en grupos específicos.

A la vista de los datos aportados por la literatura, parece necesarios estudios randomizados mendelianos para esclarecer si los niveles bajos de vitamina D son una causa o un factor reversible para prevenir la ECAV y la mortalidad.

La vitamina D podría ser considerada como un factor presente al inicio, durante el desarrollo de ECAV y hasta llegar a las últimas consecuencias como las complicaciones y mortalidad por ECAV, aunque quedaría por determinar en qué medida o grado estaría implicada, al igual que está reconocido para los FRCV ya establecidos: dislipemia, DM, HTA, obesidad y tabaquismo, responsables de más de la mitad de la mortalidad por ECAV [191]. En este sentido, la vitamina D tendría su importancia tanto a nivel de prevención primaria, como secundaria. Sin olvidar la importancia en la prevención primaria del control del perfil lipídico, concretamente del cLDL [192]. Los niveles bajos de vitamina D están relacionados con la presencia del SM, y el SM nos sirve para detectar a aquellos pacientes con riesgo de desarrollar futuras complicaciones derivadas de la ECAV. Los niveles de vitamina D nos pueden orientar para ponernos en alerta en la detección de una posible situación metabólica que desencadene el desarrollo de SM y, por tanto, derivar a una ECAV establecida. También podría servir de guía una vez establecido el SM y ECAV, como marcador de la gravedad de la enfermedad y posible desencadenante a una muerte por ECAV. Cuanto más bajo sea el nivel de vitamina D, más agresivo debería ser el tratamiento de la ECAV, junto con una optimización de los niveles de vitamina. Esto siempre y cuando no se haya llegado a un punto de “no retorno” en la evolución de la ECAV, en el cual, el papel de la vitamina D sería el menor de los factores incluyentes. Desafortunadamente, la suplementación por vitamina D sigue siendo motivo de controversia, debido a su dudoso beneficio en cuanto al desarrollo de ECAV y mortalidad. Esto refuerza la hipótesis de que la vitamina D no sería un factor determinante de forma aislada, pero sí dentro de un contexto de enfermedad metabólica, proinflamatoria, e incluso con cierta predisposición genética.

8.4.3 Vitamina D y SAOS

En nuestro estudio, la presencia de SAOS en pacientes con niveles séricos de vitamina D <20 ng/ml fue menor frente a los que tenían niveles >30 ng/ml, (9,65% versus a ninguno hallado en el segundo grupo), con diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,0419$). En un trabajo en el que comparaban los niveles de vitamina D según la presencia de SM y sus componentes en pacientes con SAOS, observaron que los pacientes que tenían SAOS y SM presentaban niveles de vitamina D inferiores que aquellos sin SM [193]. Estos datos sugieren una mayor prevalencia de niveles bajos de vitamina D en esta población. Si consideramos la asociación de SAOS con SM y la asociación de ambas con déficit de vitamina D y el desarrollo de ECAV, la evaluación de niveles de vitamina D y suplementación con vitamina D en pacientes SAOS con SM podrían ser clínicamente beneficiosos. Aunque serían necesarios más estudios para determinar la relación y los mecanismos patogénicos de los niveles bajos de vitamina D en individuos con SAOS y SM.

8.4.4 Niveles bajos de vitamina D en relación con la enfermedad cardiovascular (ECAV) y la enfermedad cerebrovascular (ECEV)

El déficit de vitamina D se ha relacionado con la progresión de la aterosclerosis y eventos tromboticos agudos. En el estudio realizado por Verdoia et al., observaron que los niveles más bajos de vitamina D estaban relacionados con la revascularización coronaria percutánea de la arteria coronaria descendente anterior o bypass de infarto venoso, tratamiento de bifurcaciones y pérdida de colaterales, e inversamente con stents. Sin embargo, los niveles más bajos de vitamina D no influyeron en el riesgo de IAM periprocedimiento o daño miocárdico [194].

En otro estudio [195] que analizaba pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y en pacientes revascularizados con edad mayor o igual a 60 años, se ha observado una tendencia a la disminución de los episodios cardiovasculares mayores adversos a los 3 meses cuando recibían suplementos de calcifediol. Estos episodios incluyen: angina inestable, ingreso por ICC, muerte por causa cardiovascular, IAM no mortal, necesidad de revascularización miocárdica o ictus. Niveles de vitamina D ≤ 20 ng/ml, se asociaron a un mayor número de dichos episodios, por lo que restablecer los niveles normales de vitamina D puede conllevar a la salud cardiovascular, además de mejorar el estado óseo, ya que el déficit de vitamina D conllevar a un hiperparatiroidismo secundario. Por tanto, el déficit de vitamina D estaría asociado al desarrollo de episodios cardiovasculares mayores. Estos hallazgos coinciden con nuestro estudio para los eventos de revascularización coronaria y ECEV como factores relacionados con la presencia de niveles de vitamina D <20 ng/ml. Por contraste, en un estudio realizado sobre población japonesa, observaron que la ingesta de suplementos de vitamina D se relacionaba inversamente con el riesgo de mortalidad en el conjunto de ictus, especialmente aquellos con hemorragia intraparenquimatosa, pero no para la ECAV [196].

DISCUSIÓN

En el estudio Rotterdam, encontraron asociación entre los niveles de vitamina D y la prevalencia de ictus. Solo aquellos con niveles de vitamina D <12 ng/ml estuvieron asociados con ECEV. Estos datos sugieren que unos niveles bajos de vitamina D no conducen a mayor riesgo de ictus, sino que son una consecuencia de ictus [197].

La evidencia para la asociación entre los niveles de vitamina D y el ictus isquémico todavía sigue siendo controvertida. No se ha encontrado relación entre los niveles de vitamina D y la incidencia de ictus en algunos estudios, pero sí que se ha observado que los niveles bajos de vitamina D podrían ser factor de riesgo para ictus, especialmente en aquellos pacientes predispuesto con aumento de DBP, por lo que tendrían una menor biodisponibilidad de vitamina D [163].

Por tanto, existe una evidencia sólida, que muestra que los niveles bajos de vitamina D están asociados a un riesgo aumentado de ECAV, incluyendo DM2, HTA, IAM, enfermedad coronaria, y ECEV. Los estudios controlados randomizados o metaanálisis no han conseguido demostrar de forma clara el beneficio de la suplementación con vitamina D. Sin embargo, estos últimos trabajos se ven afectados por las limitaciones metodológicas y, por tanto, todavía no queda claro si el déficit de vitamina D juega un papel causal en el desarrollo de ECAV, o más bien es un marcador de un mal estado de salud en las enfermedades crónicas.

8.4.5 Niveles bajos de vitamina D en relación con DM y obesidad

La prevalencia de obesidad está aumentando rápidamente a nivel mundial. En nuestra población estudiada, el porcentaje de obesidad supone el 34,62% de la muestra y según el informe más reciente [173], 603,7 millones de adultos son obesos y aproximadamente 4 millones de muertes se atribuirían cada año a la obesidad y sus complicaciones, siendo la mayoría debido a motivos cardiovasculares. Nuestros datos se acercan a la prevalencia de obesidad realizada en el estudio IBERICAN en población española [198], la cual fue de 35,7%. Además, en este estudio, los obesos presentaban, en comparación con los no obesos, mayor prevalencia de FRCAV (como HTA, dislipemia, y DM), lesión subclínica de órgano diana y ECAV.

El IMC en nuestro estudio se sitúa al límite de la significación estadística $p=0,0513$. Sin embargo, al realizar el análisis multivariante, sí que constituye un factor de riesgo asociado a niveles de vitamina D ≤ 30 ng/ml cuando hay presencia de DM y obesidad. El déficit de vitamina D ha mostrado asociación con obesidad y una mayor resistencia a la insulina [156,168].

Ya se ha comentado los efectos potenciales de la vitamina D en la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina en el apartado 8.4.1 de este trabajo. La RI mediada mediante HOMA fue estadísticamente significativa, con una relación negativa con los niveles de vitamina D, es decir, una menor RI se asociaba a mayores niveles de vitamina D. En contraposición, en el estudio CoLaus en pacientes sanos, el riesgo de RI no estaba asociado a los niveles de vitamina D

DISCUSIÓN

[199]. Otro estudio llevado a cabo por Mousa et al. [200] tampoco encontró relación entre la vitamina D y los marcadores de RI tras ser ajustado por marcadores de la adiposidad (incluyendo el IMC y/o el porcentaje de grasa corporal). Esto indicaría que la asociación entre el déficit de vitamina D y el grado de RI en individuos obesos podría estar mediada en gran parte por el aumento de peso y los cambios en la composición corporal. Estos hallazgos contrastan con los encontrados en nuestro estudio, en el que la presencia de obesidad de forma aislada no ha resultado ser estadísticamente significativa, pero sí cuando se asocia a DM. El modesto tamaño muestral de nuestro estudio, en comparación con el mayor tamaño muestral que incluyen a más de 3.800 pacientes, puede haber sido una de las causas del límite de la diferencia estadística para demostrar que la obesidad por sí sola estuviera relacionada con el déficit de vitamina D.

En el análisis multivariante realizado en el presente estudio, se ha detectado que la presencia de DM y obesidad están relacionadas de forma estadísticamente significativa a niveles de vitamina D iguales o inferiores a 30 ng/ml. Padecer DM, aumenta el riesgo de presentar niveles de vitamina D ≤ 30 ng/ml (OR= 2,174; IC= 1,005-4,705), al igual que ocurre con ser obeso (OR= 2,679; IC= 1,171-6,130).

En el metaanálisis realizado por Song et al., encontraron que niveles de vitamina D ≥ 20 ng/ml estaban asociados a menor riesgo de padecer DM, siendo el riesgo relativo para el desarrollo de DM de 0,62 (IC= 0,54-0,70) cuando se comparan los niveles más altos frente a los más bajos [201]. Si los comparamos con nuestros datos, tenemos un amplio intervalo de confianza para el OR, verosímilmente debido a nuestra baja casuística. En lo que sí parece coincidir, es que hay una relación inversa entre niveles de vitamina D y el riesgo de desarrollar DM2, así como la necesidad de realizar estudios con mayor potencia para probar estimaciones más precisas de esta asociación.

En otro estudio [50] que incluía individuos del programa NHANES, también se asociaron como factores de riesgo para tener niveles de vitamina D ≤ 20 ng/ml: no pertenecer a una raza blanca, bajo nivel de estudios, obesidad, bajos niveles de cHDL, estado de salud deficiente y la no ingesta diaria de lácteos.

Respecto al perfil lipídico, en nuestro estudio el cHDL ha sido el parámetro con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, siendo mayor en los individuos con niveles de vitamina D >30 ng/ml (media de 60,75 mg/dl con una DE $\pm 29,05$), en comparación con niveles más bajos: 50,75 mg/dl DE $\pm 12,56$ en el grupo de vitamina D <20 ng/ml y 51,39 mg/dl DE $\pm 21,26$ en el grupo de vitamina D entre 20-30 ng/ml; con una $p= 0,0209$. En el resto de variables lipídicas, no se ha encontrado diferencias. En contraste, un estudio realizado en población indígena en Malasia [202] no ha podido encontrar asociación entre los niveles de vitamina D y los parámetros lipídicos; aunque los niveles subóptimos de vitamina D fueron relativamente bajos en esta población: siendo el 24,9% con niveles de vitamina D entre 20-30 ng/ml y 1,4% en aquellos por debajo de 20 ng/ml, la prevalencia de obesidad y perfil lipídico alterado era relativamente alta. En el trabajo de Sarmiento-Rubiano et al. se observó que el déficit de vitamina D estaba relacionado con niveles menores de HDL en mujeres posmenopáusicas, como uno de los

DISCUSIÓN

marcadores del SM [203]. Este resultado coincide con el nuestro ya que, dentro de los marcadores del SM, la disminución de cHDL era el factor más prevalente.

El cHDL tiene varias propiedades potencialmente antiaterogénicas [204]. La más conocida es su capacidad para eliminar el colesterol de las células a través de un transporte inverso del colesterol a través de los macrófagos en la pared arterial. También inhibe la oxidación de cLDL, promueve la reparación y mejora la función endotelial, posee propiedades antitrombóticas y antiinflamatorias, e inhibe la unión de los monocitos al endotelio. Como ocurre con la vitamina D, ha aumentado el interés de estas propiedades cardioprotectoras para aumentar los niveles de cHDL. Sin embargo, dada la heterogeneidad de estas partículas y la cantidad de subpoblaciones de cHDL que afectan a su funcionalidad, serán necesarios más estudios que ayuden a comprender dichas funciones e identificar aquellas subpoblaciones que puedan servir como diana terapéutica para reducir el daño cardiovascular.

Se ha estudiado que el colesterol no HDL (colesterol total menos cHDL) es un mejor predictor de ECAV que solo cLDL, cHDL o el colesterol total, independientemente de los niveles de vitamina D [205]. La ingesta inadecuada de vitamina D y su alta prevalencia se ha relacionado con niveles bajos de cHDL y déficit e insuficiencia de vitamina D [206], por lo que sería necesario el desarrollo de medidas específicas nutricionales así como programas de educación para estimular y facilitar el acceso a las fuentes de alimentos con vitamina D, como los productos lácteos y el pescado.

La dislipemia es un problema importante de salud que se debe principalmente a la dieta y el estilo de vida. Se han propuesto dos mecanismos por los que la vitamina D regularía el metabolismo lipídico [202,207]. El primero sugiere que la vitamina D actuaría como un inhibidor endógeno de las proteínas de unión a elementos reguladores de esterol (de sus siglas en inglés: SREBPs) que son necesarias para la síntesis y captación de colesterol y ácidos grasos en el organismo. La activación de las SREBPs aumenta la expresión de genes que crean enzimas necesarias para sintetizar lípidos. Como la vitamina D podría impedir la activación de las SREBPs, la vitamina D podría, de esta forma, controlar la producción de lípidos. El otro mecanismo sugiere que el déficit de vitamina D podría aumentar la concentración de colesterol plasmático al promover la biosíntesis hepática de colesterol, en lugar de reducir su catabolismo, el cual está involucrado en la reducción de la actividad transcripcional de VDR [208]. Si bien es cierto que no queda claro si estos mecanismos subyacentes varían según el sexo, la adiposidad y el perfil lipídico.

El nexo de unión fisiopatológico entre el déficit de vitamina D y la obesidad es compleja. La vitamina D se almacena en el tejido adiposo, y en los pacientes obesos, su biodisponibilidad para la conversión a metabolitos activos se pierde. De esta forma, el músculo podría actuar como otro reservorio de vitamina D en obesos, quienes tienen un aumento adaptativo de su masa corporal magra. Además, la composición de los ácidos grasos en el tejido adiposo y no solo la cantidad de grasa ingerida podría ejercer un importante papel en la respuesta de las hidroxilasas y en la determinación de la disponibilidad de la forma activa de la vitamina D. En relación con la

DISCUSIÓN

síntesis endógena de la vitamina D, un aumento del IMC resulta en un descenso de la síntesis de colecalciferol para la misma exposición a la radiación UVB, siempre que el resto de los factores, como el área expuesta, permanezcan estables. A pesar de esto, las personas obesas presentaban una menor exposición a la luz solar y actividad al aire libre, lo que disminuía aún más la biosíntesis de vitamina D [173].

Por otra parte, se ha identificado la expresión de ARN mensajero de VDR en el tejido adiposo visceral y en el subcutáneo tanto en obesos como en no obesos. La expresión de VDR en el tejido adiposo visceral era mayor en obesos, sin diferencias de expresión en el tejido adiposo superficial [208]. La vitamina D ejerce su función al modular la distribución del tejido adiposo y su actividad. Este hecho se confirma ante la existencia de VDR en los preadipocitos [209], adipocitos que se encuentran tanto en el tejido adiposo subcutáneo como visceral. Por tanto, los ligandos VDR podrían ser considerados como un potencial tratamiento antiinflamatorio para la obesidad asociado a complicaciones metabólicas. Estudios recientes sugieren que la vitamina D estaría involucrada en la diferenciación adipogénica, lipogénesis, lipólisis intracelular y capacidad oxidativa del tejido adiposo [208], ejerciendo este efecto protector en individuos obesos al reducir la inflamación sistémica [166]. Sin embargo, la mayoría de estos trabajos se basan en resultados *in vitro* y animales. Por tanto, existiría una brecha entre los datos disponibles de estudios *in vitro* utilizando modelos celulares animales y humanos y estudios de intervención controlados en seres humanos.

Las correlaciones inversas entre los niveles de vitamina D y peso, IMC y perímetro abdominal, se han detectado en adultos obesos y con sobrepeso en diferentes poblaciones. Los niveles bajos de vitamina D (con una media de 29,36 ng/ml) en pacientes obesos también se han observado en estudios cubanos, siendo el 62,5 % de personas obesas las que presentaron deficiencia de vitamina D [161].

Los menores niveles de vitamina D circulantes en obesos podrían explicarse por una captación aumentada y secuestro de la vitamina D por el tejido adiposo, y un aumento del volumen de distribución [208]. Como resultado, la reducción de tejido adiposo se ha considerado como una medida para aumentar los niveles de vitamina D en el torrente sanguíneo. En el estudio llevado a cabo por Gangloff et al. [210] observaron que una dieta hipocalórica combinada con ejercicio físico, aumentó los niveles de vitamina D plasmáticos tras un año en individuos obesos, lo que estuvo relacionado con una pérdida de tejido adiposo visceral, sugiriendo el papel de la reducción de la adiposidad en el manejo del déficit de vitamina D asociado a obesidad. No sólo medidas higiénicas han mostrado esta relación entre la adiposidad y los niveles de vitamina D, sino que la cirugía como el *bypass* gástrico también ha mostrado una elevación aguda de niveles de vitamina D (que disminuyeron al mes de la intervención), reforzando la hipótesis del papel del tejido adiposo como almacén de vitamina D y su liberación tras la pérdida de peso [211]. Por otra parte, una revisión sistemática y metaanálisis proporcionaron pruebas inconsistentes en relación a los niveles de vitamina D y el tejido adiposo, al mostrar que las medidas para la pérdida de peso sólo producían mejorías aisladas en los niveles de vitamina D [212]. A raíz de lo expuesto, la

DISCUSIÓN

asociación entre la obesidad y los niveles bajos de vitamina D podrían ser debidos a una aumento en la adiposidad que llevara a unas concentraciones subóptimas de vitamina D circulante, pero no exclusivamente explicada por un aumento en el secuestro o dilución por una mayor cantidad de tejido adiposo. En este sentido, el tejido adiposo sería disfuncionante, ya que no produciría un aumento de la liberación de vitamina D en respuesta al estímulo de catecolaminas, lo que producía una acumulación en el tejido adiposo subcutáneo en obesos [213].

Existen pruebas recientes que asocian el déficit de vitamina D con la progresión de la EHNOH, lo que ha llevado a la hipótesis que la vitamina D pudiera tener un efecto protector, controlando la inflamación hepática, con descenso de la expresión hepática del ARN mensajero de la resistina, IL-6 y TNF- α [166]. Los pacientes obesos tienen un riesgo aumentado de esteatosis hepática y EHNOH, disminuyendo de esta manera, la formación de vitamina D en el hígado. Incluso se ha observado que los pacientes con EHNOH tenían un riesgo aumentado de déficit de vitamina D, que se correlacionaba de forma positiva con la gravedad de la enfermedad [173].

En el año 2019 se realizó una revisión para estudiar los posibles beneficios de la suplementación con vitamina D₃ en pacientes obesos. Incluyeron estudios in vitro, modelos animales, estudios observacionales y ensayos clínicos [112]. Este grupo de trabajo propone el uso de vitamina D₃ como tratamiento para proteger frente a las enfermedades cardiometabólicas en este grupo de pacientes, ya que mejorarían la calidad de vida y supervivencia. Indican que la dosis de mantenimiento de 1.000-5.000 UI de vitamina D al día necesaria para mantener niveles plasmáticos entre 30-50 ng/ml es coste-efectiva y los efectos adversos son limitados. Sin embargo, concluyen que son necesarios más estudios para determinar la cantidad diaria correcta para pacientes con aumento de factores de riesgo metabólico y gravedad de las enfermedades cardiometabólicas. Si bien es cierto que la Sociedad Americana de Endocrinología recomienda la suplementación con 6.000-10.000 IU/día para prevenir el déficit de vitamina D en pacientes obesos [168]. En nuestro estudio, el porcentaje de personas que recibieron una dosis equivalente a 1.066 UI/día y niveles de vitamina D >30 ng/ml era mayor que los que tenían niveles más bajos (55,56%, frente a 11,11% si los niveles se situaban entre 20-30% o 33,33% en rango de <20 ng/ml), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, los ensayos clínicos han mostrado resultados inconsistentes. En un reciente metaanálisis, se observó que la vitamina D sérica está inversamente asociado al IMC, pero el análisis de los ensayos clínicos aleatorizados no apoyaban la hipótesis que la suplementación con vitamina D aumentara la pérdida de grasa corporal [166].

Otros metaanálisis del mismo año tampoco pudieron definir la eficacia clínica potencial de los suplementos con vitamina D para la pérdida de peso, siendo necesarios más estudios para confirmar la validez de estos hallazgos y definir los mecanismos potenciales subyacentes [43,166,168,214].

Varios estudios [111,112,114] examinan los efectos de la vitamina D para la mejora de los factores de riesgo cardiovascular en obesos, concluyendo que son necesarios estudios a gran

DISCUSIÓN

escala, a dosis farmacológicamente relevantes y por un periodo de tiempo suficiente, para llegar a conclusiones definitivas, y de esta forma desarrollar programas de estrategia de salud pública.

Por tanto, a raíz de estos hallazgos, podríamos pensar que la ECAV ocurre en respuesta a una condición subyacente que empeora por el déficit de vitamina D, sobre todo por la falta de su capacidad para contrarrestar el estrés oxidativo. Hay una fuerte evidencia que apoya a la obesidad como posible factor de confusión subyacente debido a su alta prevalencia y su efecto deletéreo tanto en los niveles de vitamina D como en la mortalidad cardiovascular [173]. Nuestro estudio al ser de tipo descriptivo transversal, tiene sus limitaciones, y una de ellas son los factores de confusión. Esta limitación es un común denominador de los trabajos publicados en la literatura, ya que los resultados de estudios longitudinales prospectivos observacionales indican que la obesidad puede ser un probable factor de confusión, razón por la cual la vitamina D no sería eficaz en la prevención de ECAV.

8.5 Limitaciones del estudio

El estudio fue iniciado durante el desarrollo de la especialidad MIR en el Hospital Ramón y Cajal. Mi traslado a Bilbao para ejercer mi especialidad de Anestesiología y Reanimación ha dificultado el trabajo de campo y dilatado el desarrollo y finalización de este proyecto.

Las historias clínicas se encontraban en formato papel y guardadas en el archivo general del hospital. La solicitud de las mismas era limitada y programada desde la distancia. El diseño descriptivo transversal de nuestro estudio no ha permitido la recogida de datos que nos parecían importantes como la actividad física y los hábitos dietéticos al no estar reflejados en las historias.

8.6 Bondades del estudio

Hay pocos estudios dentro de nuestro ámbito poblacional sobre el posible papel de la vitamina D como marcador para la prevención de ECAV. Hemos podido corroborar la relación existente entre la vitamina D y el SM, y su implicación en los pacientes con ECAV.

Aunque debido al modesto tamaño de la nuestra no se puede determinar el papel de la vitamina D en términos de mortalidad cardiovascular, sí que se puede considerar que puede servir como marcador coadyuvante en aquellos pacientes en riesgo de desarrollar una posible ECAV como prevención primaria, sin olvidar la necesidad de realizar una adecuada anamnesis, exploración física y medidas higiénico dietéticas. Estas medidas incluidas dentro de un protocolo para el estudio de pacientes con riesgo cardiovascular, podrían contribuir a una reducción del desarrollo de complicaciones derivadas de las ECAV.

9 CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La población estudiada presenta una deficiencia generalizada de vitamina D, deficiencia que depende de factores como sexo, edad, estacionalidad, así como de la presencia de diversas enfermedades cardiovasculares y sus marcadores fisiopatológicos.
2. Existe una relación entre la presencia de niveles bajos de vitamina D y el SM, rechazando de esta forma la hipótesis nula. Casi la mitad de la muestra (el 49%) presentaba déficit de vitamina D y el 53% tenía SM. Los pacientes con SM presentaban valores medios de vitamina D significativamente más bajos que aquellos que no tenían SM.
3. Los suplementos de vitamina D son prescritos, principalmente, cuando los niveles de vitamina D son <20 ng/ml, prescripción 4 veces más frecuente en mujeres que en hombres.
4. La estacionalidad juega un papel importante en los niveles de vitamina D. El déficit de vitamina D (<20 ng/ml) presenta una prevalencia casi del doble en invierno que en verano. La suplementación con vitamina D no ha modificado esta diferencia.
5. Dado que las fuentes alimentarias contribuyen de forma importante al mantenimiento de los niveles de vitamina D, podemos sospechar que el estado nutricional influye en dichos niveles. La muestra de pacientes ambulatorios estudiada no nos ha permitido demostrar la relación entre la malnutrición y el déficit de vitamina D. Es posible que un mayor tamaño muestral pudiera confirmar esta hipótesis.
6. La obesidad central está relacionada con la hipovitaminosis D, ya que el perímetro de la cintura ha sido el factor con mayor prevalencia (61%) en individuos con niveles de vitamina D <20 ng/ml respecto al resto de grupos. Confirmamos la relación entre adiposidad y el déficit de vitamina D.
7. El fenotipo del SM en nuestro trabajo muestra como factores más prevalentes por orden de frecuencia: la disminución del cHDL, seguido por la elevación de la glucemia, los TG, el incremento del perímetro de la cintura y la elevación de la presión arterial. Por lo que el abordaje terapéutico y nutricional de estos componentes junto con una elevación de la vitamina D supondrían una disminución en la prevalencia del SM.

CONCLUSIONES

8. Los niveles de cHDL están relacionados de forma positiva con los de vitamina D. Este hallazgo nos hace pensar si el aumento de los niveles de cHDL favorecerían el aumento de los niveles de vitamina D o viceversa, además de la importancia que tendría la dieta para contribuir en este nivel. Debido a las características de nuestro estudio, no hemos podido realizar este análisis, por lo que sería necesarios estudios que aclarasen esta correlación.
9. La asociación del déficit de vitamina D con la adiposidad y marcadores del metabolismo de la diabetes (RI, control metabólico, etc.) lleva a deducir que la suplementación con vitamina D podría contribuir a la prevención de la obesidad y la diabetes.
10. El déficit de vitamina D se relaciona con una mayor prevalencia de IAM. La relación de la revascularización coronaria y enfermedad cerebrovascular con el déficit de vitamina D hace pensar y refuerza la hipótesis de que la suplementación con vitamina D podría influir de forma positiva en la ocurrencia de estos eventos.
11. El diseño descriptivo transversal de nuestro estudio no ha permitido establecer algunas relaciones causales, ya que no es posible conocer si fue primero la existencia del factor de riesgo o lo fue la enfermedad, pero sí hemos podido cumplir los objetivos principales planteados.

10 BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Alberti K, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabet Med.* 2006;23:469–80. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x
2. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(1):1–25. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.052
3. IUPAC-IUB joint commission on biochemical nomenclature (JCBN). Nomenclature of vitamin D recommendations 1981. *Eur J Chem.* 1982;124(1):223–7.
4. Holick MF. Vitamin D : importance in the prevention of cancers , type 1 diabetes , heart disease,and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:362–71.
5. Nelson DL, Cox MM. Principles of Biochemistry. In: Schultz L, Moran S, Tontono M, editors. *Principles of Biochemistry.* 6ª. New York; 2013. p. 373–4. <http://www.mdpi.com/1996-1073/2/3/556/>
6. Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5387–91. doi: 10.1210/jc.2004-0360
7. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr.* 1998;68(4):854–8.
8. Norman AW. From vitamin D to hormone D: Fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):491S-499S. doi: 88/2/491S [pii]
9. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62(3):265–81. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02226.x
10. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin d status. *Acta Derm Venereol.* 2011;91(2):115–24. doi: 10.2340/00015555-0980
11. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(3):353–73. <http://dx.doi.org/10.4065/81.3.353>
12. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* 2016;96(1):365–408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015
13. Quesada Gómez J, Sosa Henríquez M. Nutrición y osteoporosis. Calcio y vitamina D. *Rev Osteoporos y Metab Miner.* 2011;3(4):165–82.
14. Henry HL. Regulation of vitamin D metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(4):531–41. doi: 10.1016/j.beem.2011.05.003
15. Masvidal Aliberch RM, Ortigosa Gómez S, Baraza Mendoza MC, Garcia-Algar O. Vitamina D: fisiopatología y aplicabilidad clínica en pediatría. *An Pediatría.* 2012;77(4):279.e1-

BIBLIOGRAFÍA

- 279.e10. doi: 10.1016/j.anpedi.2012.05.019
16. Borrajo Guadarrama E. Importancia del calcio en patología endocrinológica. *An Españoles Pediatría*. 2001;54(1):45–57.
 17. Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, Nielson CM, Adams JS, Hewison M. Vitamin D and DBP: The free hormone hypothesis revisited. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144(PART A):132–7. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.012
 18. Saccone D, Asani F, Bornman L. Regulation of the vitamin D receptor gene by environment, genetics and epigenetics. *Gene*. 2015;561(2):171–80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2015.02.024>
 19. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):471–8. doi: 10.1210/jc.2009-1773
 20. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266–81. doi: 10.1056/NEJMra070553
 21. Norman AW. Minireview: Vitamin D receptor: New assignments for an already busy receptor. *Endocrinology*. 2006;147(12):5542–8. doi: 10.1210/en.2006-0946
 22. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH) $_2$ vitamin D $_3$: Genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(4):543–59. doi: 10.1016/j.beem.2011.05.010
 23. Hii CS, Ferrante A. The non-genomic actions of vitamin D. *Nutrients*. 2016;8(3):1–14. doi: 10.3390/nu8030135
 24. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh JC, et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int*. 2013;92(2):77–98. doi: 10.1007/s00223-012-9619-0
 25. Pike JW, Meyer MB, Watanuki M, Kim S, Zella LA, Fretz JA, et al. Perspectives on mechanisms of gene regulation by 1,25-dihydroxyvitamin D $_3$ and its receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103(3–5):389–95. doi: 10.1016/j.molcel.2007.05.041.A
 26. Lee C. Controversial Effects of Vitamin D and Related Genes on Viral Infections, Pathogenesis, and Treatment Outcomes. *Nutrients*. 2020;12(962):1–29. doi: 10.3390/nu12040962
 27. Glendenning P. Measuring vitamin D. *Aust Prescr*. 2015;38(1):12–5.
 28. Wimalawansa SJ. Non-musculoskeletal benefits of vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:60–81. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.09.016
 29. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Thomsen J, et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Intern Med*. 2000;247(2):260–8. doi: 10.1046/j.1365-2796.2000.00595.x
 30. Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low Vitamin D Status: Definition, Prevalence,

BIBLIOGRAFÍA

- Consequences, and Correction. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38:45–59. doi: 10.1016/j.rdc.2012.03.006
31. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull.* 2014;39(4):322–50. doi: 10.1111/nbu.12108
 32. Garabédian M, Menn S, Nguyen TM, Ruiz JC, Callens A, Uhlich J. Prévention de la carence en vitamine D chez l'enfant et l'adolescent. I. Proposition et argumentaire pour l'utilisation d'un abaque décisionnel. *Arch Pediatr.* 1999;6(9):990–1000. doi: 10.1016/S0929-693X(99)80595-8
 33. Ovesen L, Brot C, Jakobsen J. Food contents and biological activity of 25-hydroxyvitamin D: A vitamin D metabolite to be reckoned with? *Ann Nutr Metab.* 2003;47(3–4):107–13. doi: 10.1159/000070031
 34. Jakobsen J, Saxholt E. Vitamin D metabolites in bovine milk and butter. *J Food Compos Anal.* 2009;22(5):472–8. doi: 10.1016/j.jfca.2009.01.010
 35. Bailey RL, Dodd KW, Goldman JA, Gahche JJ, Dwyer JT, Moshfegh AJ, et al. Estimation of Total Usual Calcium and Vitamin D Intakes in the United States. *J Nutr.* 2010;140:817–22. doi: 10.3945/jn.109.118539
 36. Webb A, Holick MF. The role of sunlight in the cutaneous production of vitamin D3. *Annu Rev Nutr.* 1988;8:375–99.
 37. Jakobsen J, Knuthsen P. Stability of vitamin D in foodstuffs during cooking. *Food Chem.* 2014;148:170–5.
 38. Ruiz Moreno E, Del Pozo de la Calle S, Cuadrado Vives C, Valero Gaspar T, Ávila Torres, José Manuel, Belmonte Cortés S, Varela Moreiras G. Encuesta de nutrición de la Comunidad de Madrid. *Fund Española la Nutr y Cons Sanid la Comunidad Madrid.* 2014;1–104.
 39. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Symposium: Vitamin D Insufficiency : A Significant Risk Factor in Chronic Diseases and Potential Disease-Specific Biomarkers of Vitamin D Sufficiency. *Vitamin D Intake: A Global Perspective of Current Status.* *J Nutr.* 2005;135:310–6.
 40. Alam U, Arul-Devah V, Javed S, Malik RA. Vitamin D and Diabetic Complications: True or False Prophet? *Diabetes Ther.* 2016;7(1):11–26. doi: 10.1007/s13300-016-0159-x
 41. Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, Ávila Rubio V, et al. Recommended vitamin D levels in the general population. *Endocrinol Diabetes y Nutr.* 2017;64(February):7–14. doi: 10.1016/j.endinu.2016.11.002
 42. Gómez De Tejada Romero M, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, Quesada Gómez J, Cancelo Hidalgo M, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y Sociedades afines.* *Rev Osteoporos Metab Min.* 2011;3(1):53–64.

BIBLIOGRAFÍA

43. Muñoz-Garach A, García-Fontana B, Muñoz-Torres M. Vitamin D status, calcium intake and risk of developing type 2 diabetes: An unresolved issue. *Nutrients*. 2019;11(3):1–17. doi: 10.3390/nu11030642
44. Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst RL, Armas LAG. Vitamin D3 is more potent than vitamin D2 in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3):447–52. doi: 10.1210/jc.2010-2230
45. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:125–35. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.021
46. Gasparri C, Perna S, Spadaccini D, Alalwan T, Girometta C, Infantino V, et al. Is vitamin D-fortified yogurt a value-added strategy for improving human health? A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Dairy Sci*. 2019;102(10):8587–603. doi: 10.3168/jds.2018-16046
47. Balvers MG, Brouwer-Brolsma EM, Endenburg S, de Groot LCM, Kok FJ, Gunnewiek JK. Recommended intakes of vitamin D to optimise health, associated circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations, and dosing regimens to treat deficiency: workshop report and overview of current literature. *J Nutr Sci*. 2015;4(e23):1–8. doi: 10.1017/jns.2015.10
48. Harrison M, Davidson J, Lu Z, Morris H, Schneider H, Glendenning P. Use and Interpretation of Vitamin D testing. *R Coll Pathol Australas*. 2013;1:1–7. doi: 10.1097/00001610-199611000-00007
49. Hollis BW. Assessment of vitamin D nutritional and hormonal status: What to measure and how to do it. *Calcif Tissue Int*. 1996;58(1):4–5. doi: 10.1007/s002239900002
50. Forrest KYZ, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res*. 2011;31(1):48–54. doi: 10.1016/j.nutres.2010.12.001
51. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*. 2009;20(11):1807–20. doi: 10.1007/s00198-009-0954-6
52. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144(PtA):138–45. doi: 10.1038/jid.2014.371
53. Norman AW, Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Exp Biol Med*. 2010;235:1034–45. doi: 10.1258/ebm.2010.010014
54. Malaguarnera L. Vitamin D and microbiota: Two sides of the same coin in the immunomodulatory aspects. *Int Immunopharmacol*. 2020;79(December 2019):1–17. doi: 10.1016/j.intimp.2019.106112
55. Wimalawansa SJ. Vitamin D and cardiovascular diseases: Causality. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:29–43. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.016

BIBLIOGRAFÍA

56. Becerra Fernández A, Lucio Pérez MJ, Zorita Pérez MJ, Martín-Lázaro JF. Resistencia insulínica: etiopatogenia y fisiopatología. In: Becerra Fernández A, editor. Manual para la atención primaria Síndrome Metabólico Obesidad, diabetes, resistencia insulínica y riesgo cardiovascular. Línea de comunicación; 2005. p. 7–21.
57. Hanefeld M, Pistrosch F, Bornstein SR, Birkenfeld AL. The metabolic vascular syndrome - guide to an individualized treatment. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17:5–17. <http://dx.doi.org/10.1007/s11154-016-9345-4>
58. Han TS, Lean ME. A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *J R Soc Med Cardiovasc Dis*. 2016;5:1–13. doi: 10.1177/2048004016633371
59. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World health Organization. 1999. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66040/1/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf
60. Balkau B CM. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999;16:442–3. doi: 10.1046/j.1464-5491.1999.00059.x
61. National Cholesterol Education Program (NCEP). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143–373.
62. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *EndocrPract*. 2003;9(3):237–52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12924350>
63. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2009;120(16):1640–5. doi: 10.1161/circulationaha.109.192644
64. Kuneš J, Vaněčková I, Mikulášková B, Behuliak M, Malínská L, Zicha J. Epigenetics and a new look on metabolic syndrome. *Physiol Res*. 2015;64(5):611–20.
65. Han TS, Lean ME. Metabolic syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2014;43(2):80–7. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.009
66. Campillo Álvarez JE. El síndrome metabólico: la perspectiva evolucionista. In: Becerra Fernández A, editor. Manual para la atención primaria Síndrome Metabólico Obesidad, diabetes, resistencia insulínica y riesgo cardiovascular. Línea de comunicación; 2005. p. 1–6.
67. Remely M, Lovrecic L, De La Garza AL, Migliore L, Peterlin B, Milagro FI, et al. Therapeutic perspectives of epigenetically active nutrients. *Br J Pharmacol*. 2015;172(11):2756–68. doi: 10.1111/bph.12854

BIBLIOGRAFÍA

68. Ordovas JM, Smith CE. Epigenetics and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(9):510–9. doi: 10.1038/nrcardio.2010.104.Epigenetics
69. Whayne TF. Epigenetics in the development, modification, and prevention of cardiovascular disease. *Mol Biol Rep*. 2015;42:765–76. doi: 10.1007/s11033-014-3727-z
70. Gallou-Kabani C, Junien C. Perspectives in Diabetes. Nutritional Epigenomics of Metabolic Syndrome. *New Perspective Against the Epidemic*. *Diabetes*. 2005;54(July):1899–906. doi: 10.2337/diabetes.54.7.1899
71. Ordovas JM, Mooser V. Nutrigenomics and nutrigenetics. *Curr Opin Lipidol*. 2004;15:101–8. doi: 10.1016/B978-012088393-6/50058-0
72. Skinner MK. Environmental stress and epigenetic transgenerational inheritance. *BMC Med*. 2014;12:153.
73. Yao Y, Robinson AM, Zucchi FCR, Robbins JC, Babenko O, Kovalchuk O, et al. Ancestral exposure to stress epigenetically programs preterm birth risk and adverse maternal and newborn outcomes. *BMC Med*. 2014;12(121):1–12. doi: 10.1186/s12916-014-0121-6
74. Ji Y, Wu Z, Dai Z, Sun K, Wang J, Wu G. Nutritional epigenetics with a focus on amino acids: Implications for the development and treatment of metabolic syndrome. *J Nutr Biochem*. 2016;27:1–8. doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.08.003
75. Skinner MK, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C. Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(4):214–22. doi: 10.1016/j.tem.2009.12.007.EPIGENETIC
76. Wang J, Wu Z, Li D, Li N, Dindot S V, Satterfield MC, et al. Nutrition, epigenetics, and metabolic syndrome. *Antioxidants Redox Signal*. 2012;17(2):282–300. doi: 10.1089/ars.2011.4381
77. Smith CJ, Ryckman KK. Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes, and metabolic syndrome. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2015;8:295–302. doi: 10.2147/DMSO.S61296
78. Zheng J, Liu X, Zheng B, Zheng Z, Zhang H, Zheng J, et al. Maternal 25-Hydroxyvitamin D Deficiency Promoted Metabolic Syndrome and Downregulated Nrf2/CBR1 Pathway in Offspring. *Front Pharmacol*. 2020;11(February):1–14. doi: 10.3389/fphar.2020.00097
79. Dominguez LJ, Barbagallo M. The biology of the metabolic syndrome and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19:5–11. doi: 10.1097/MCO.0000000000000243
80. Lorenzo C, Serrano Ríos M. Epidemiology of the Metabolic Syndrome. In: Serrano Ríos M, Caro JF, Carraro R, Gutiérrez Fuentes JA, editors. *The Metabolic Syndrome at the beginning of the XXIst century*. Elsevier; 2005. p. 109–29.
81. Amirkalali B, Fakhrzadeh H, Sharifi F, Kelishadi R, Zamani F, Asayesh H, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Components in the Iranian Adult Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran Red Crescent Med J*. 2015;17(12):e24723. doi:

BIBLIOGRAFÍA

- 10.5812/ircmj.24723
82. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(4):629–36. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.151092
 83. Sookoian S, Pirola CJ. Metabolic syndrome: From the genetics to the pathophysiology. *Curr Hypertens Rep.* 2011;13(2):149–57. doi: 10.1007/s11906-010-0164-9
 84. Després J-P, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, et al. Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome: Contribution to Global Cardiometabolic Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(6):1039–49. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.159228
 85. Brown AE, Walker M. Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *Curr Cardiol Rep.* 2016;18(8):75. doi: 10.1007/s11886-016-0755-4
 86. Fernández-Real JM, Ricart W. Chronic inflammatory hypothesis in the metabolic syndrome. In: Serrano Ríos M, Caro JF, Carraro R, Gutiérrez Fuentes JA, editors. *The Metabolic Syndrome at the beginning of the XXIst century.* Elsevier; 2005. p. 217–31.
 87. Medina-Gómez G, Gray S, Vidal-Puig A. Role of PPARs in the pathogenesis of the metabolic syndrome. In: Serrano Ríos M, Caro JF, Carraro R, Gutiérrez Fuentes JA, editors. *The Metabolic Syndrome at the beginning of the XXIst century.* Elsevier; 2005. p. 253–69.
 88. Payne GA, Borbouse L, Kumar S, Neeb Z, Alloosh M, Sturek M, et al. Epicardial perivascular adipose-derived leptin exacerbates coronary endothelial dysfunction in metabolic syndrome via a protein kinase C-Beta pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(9):1711–7. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.210070
 89. Luque-Ramírez M, Botella-Carretero JI. Marcadores proinflamatorios en la obesidad e insulinoresistencia. In: Becerra Fernández A, editor. *Manual para la atención primaria Síndrome Metabólico Obesidad, diabetes, resistencia insulínica y riesgo cardiovascular.* Línea de comunicación; 2005. p. 67–77.
 90. Fernández-Real JM. Síndrome metabólico y factores de riesgo cardiovascular emergentes. In: Becerra Fernández A, editor. *Manual para la atención primaria Síndrome Metabólico Obesidad, diabetes, resistencia insulínica y riesgo cardiovascular.* Línea de comunicación; 2005. p. 79–90.
 91. Peralta Watt M. Obesidad y genética. In: Becerra Fernández A, editor. *Manual para la atención primaria Síndrome Metabólico Obesidad, diabetes, resistencia insulínica y riesgo cardiovascular.* Línea de comunicación; 2005. p. 31–43.
 92. Tébar Massó FJ, García Prieto MD. Obesidad y menopausia. In: Becerra Fernández A, editor. *Manual para la atención primaria Síndrome Metabólico Obesidad, diabetes, resistencia insulínica y riesgo cardiovascular.* Línea de comunicación; 2005. p. 221–9.
 93. González Albarrán O, García Robles R. Obesidad e hipertensión arterial. In: Becerra Fernández A, editor. *Manual para la atención primaria Síndrome Metabólico Obesidad, diabetes, resistencia insulínica y riesgo cardiovascular.* Línea de comunicación; 2005. p.

BIBLIOGRAFÍA

- 271–6.
94. Remely M, Aumueller E, Jahn D, Hippe B, Brath H, Haslberger AG, et al. Microbiota and epigenetic regulation of inflammatory mediators in type 2 diabetes and obesity. *Benef Microbes*. 2011;5(1):33–43. doi: 10.3920/BM2013.0063
 95. Rkhzay-Jaf J, O'Dowd JF, Stocker CJ. Maternal Obesity and the Fetal Origins of the Metabolic Syndrome. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2012;6(5):487–95. doi: 10.1007/s12170-012-0257-x
 96. Desai M, Jellyman JK, Ross MG. Epigenomics, gestational programming and risk of metabolic syndrome. *Int J Obes*. 2015;39:633–41. doi: 10.1038/ijo.2015.13
 97. Saben JL, Boudoures AL, Asghar Z, Thompson A, Drury A, Zhang W, et al. Maternal Metabolic Syndrome Programs Mitochondrial Dysfunction via Germline Changes across Three Generations. *Cell Rep*. 2016;16:1–8. doi: 10.1016/j.celrep.2016.05.065
 98. Fernandez M, Murillo A. Postmenopausal Women Have Higher HDL and Decreased Incidence of Low HDL than Premenopausal Women with Metabolic Syndrome. *Healthcare*. 2016;4(1):20. doi: 10.3390/healthcare4010020
 99. Vryonidou A, Paschou SA, Muscogiuri G, Orio F, Goulis DG. Mechanisms in endocrinology: Metabolic syndrome through the female life cycle. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(5):R153–63. doi: 10.1530/EJE-15-0275
 100. Gurka MJ, Vishnu A, Santen RJ, DeBoer MD. Progression of Metabolic Syndrome Severity During the Menopausal Transition. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(e003609):1–15. doi: 10.1161/JAHA.116.003609
 101. Szarc vel Szic K, Declerck K, Vidaković M, Vanden Berghe W. From inflammaging to healthy aging by dietary lifestyle choices: is epigenetics the key to personalized nutrition? *Clin Epigenetics*. 2015;7:33. doi: 10.1186/s13148-015-0068-2
 102. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
 103. Medina González L, Suárez Llanos JP, Bravo Álvarez P, Martín-Lázaro JF, Becerra Fernández A. Efectos pleiotrópicos de las estatinas. In: Becerra Fernández A, editor. *Manual para la atención primaria Síndrome Metabólico Obesidad, diabetes, resistencia insulínica y riesgo cardiovascular*. Línea de comunicación; 2005. p. 451–9.
 104. Strange RC, Shipman KE, Ramachandran S. Metabolic syndrome: A review of the role of vitamin D in mediating susceptibility and outcome. *World J Diabetes*. 2015;6(7):896–911. doi: 10.4239/wjd.v6.i7.896
 105. Schöttker B, Jorde R, Peasey A, Thorand B, Jansen EHJM, Groot L De, et al. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ*. 2014;348(June):g3656. doi:

BIBLIOGRAFÍA

- 10.1136/bmj.g3656
106. Prasad P, Kochhar A. Interplay of vitamin D and metabolic syndrome: A review. *Diabetes Metab Syndrom Clin Res Rev.* 2016;10(2):105–12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2015.02.014>
 107. Mozos I, Marginean O. Links between Vitamin D deficiency and cardiovascular diseases. *Biomed Res Int.* 2015;1–12. doi: 10.1155/2015/109275
 108. Kienreich K, Grubler M, Tomaschitz A, Schmid J, Verheyen N, Rutters F, et al. Vitamin D, arterial hypertension & cerebrovascular disease. *Indian J Med Res.* 2013;137(4):669–79.
 109. Sacerdote A, Dave P, Lokshin V, Bahtiyar G. Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, and Vitamin D. *Curr Diab Rep.* 2019;19(101):1–12. doi: 10.1007/s11892-019-1201-y
 110. Gröber U, Holick MF. Diabetes prevention: Vitamin D supplementation may not provide any protection if there is no evidence of deficiency! *Nutrients.* 2019;11(2651):1–5. doi: 10.3390/nu11112651
 111. Manousopoulou A, Al-Daghri NM, Garbis SD, Chrousos GP. Vitamin D and cardiovascular risk among adults with obesity: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(10):1113–26. doi: 10.1111/eci.12510
 112. Moukayed M, Grant WB. Linking the metabolic syndrome and obesity with vitamin D status: risks and opportunities for improving cardiometabolic health and well-being. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2019;12:1437–47. doi: 10.2147/DMSO.S176933
 113. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:690–3.
 114. Pourshahidi LK. Vitamin D and obesity: Current perspectives and future directions. *Proc Nutr Soc.* 2015;74(2):115–24. doi: 10.1017/S0029665114001578
 115. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors and the Serum Levels of 25-Hydroxyvitamin D in the United States. *Arch Intern Med.* 2007;167:1159–65.
 116. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, Fatourehchi MM, Alkatib AA, Almandoz JP, et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1931–42. doi: 10.1210/jc.2011-0398
 117. Minambres I, Sanchez-Quesada JL, Sanchez-Hernandez J, Rodriguez J, de Leiva A, Perez A. Vitamin D concentrations in familial combined hyperlipidemia: effects of lipid lowering treatment. *Diabetol Metab Syndr.* 2014;6(7):1–6. doi: 10.1186/1758-5996-6-7
 118. Dluholucký S, Frcova B, Hrubá F. Relation of blood pressure values in thirteen-years old adolescents to the mode of vitamin D prophylaxis during their infancy. *Neuro Endocrinol Lett.* 2013;34(6):518–22.
 119. McCarroll KG, Robinson DJ, Coughlan A, Healy M, Kenny RA, Cunningham C. Vitamin D and

BIBLIOGRAFÍA

- orthostatic hypotension. *Age Ageing*. 2012;41(6):810–3. doi: 10.1093/ageing/afs088
120. Margolis KL, Ray RM, Van Horn L, Manson JE, Allison MA, Black HR, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: The women’s health initiative randomized trial. *Hypertension*. 2008;52(5):847–55. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.114991
 121. Vacek JL, Vanga SR, Good M, Lai SM, Lakkireddy D, Howard PA. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *Am J Cardiol*. 2012;109(3):359–63. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.09.020
 122. Judd S, Tangpricha V. Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(4):503–11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127
 123. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Myocardial Infarction in Men. A prospective study. *Arch Intern Med*. 2008;168(11):1174–80. doi: 10.1001/archinte.168.11.1174.
 124. Kunadian V, Ford GA, Bawamia B, Qiu W, Manson JE. Vitamin D deficiency and coronary artery disease: A review of the evidence. *Am Heart J*. 2014;167(3):283–91. doi: 10.1016/j.ahj.2013.11.012
 125. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin d levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1629–37. doi: 10.1001/archinte.168.15.1629.25-hydroxyl
 126. Kilkinen A, Knekt P, Aro A, Rissanen H, Marniemi J, Heliövaara M, et al. Vitamin D status and the risk of cardiovascular disease death. *Am J Epidemiol*. 2009;170(8):1032–9. doi: 10.1093/aje/kwp227
 127. Kim DH, Sabour S, Sagar UN, Adams S, Whellan DJ. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol*. 2008;102(11):1540–4. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.06.067
 128. Arnon Y, Itzhaky D, Mosseri M, Barak V, Tzur B, Agmon-Levin N, et al. Vitamin D inflammatory cytokines and coronary events: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(2):236–47. doi: 10.1007/s12016-013-8356-0
 129. Bao GQ, Yu JY. Vitamin D3 promotes cerebral angiogenesis after cerebral infarction in rats by activating Shh signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(20):7069–77. doi: 10.26355/eurrev_201810_16179
 130. Feng C, Tang N, Huang H, Zhang G, Qi X, Shi F. 25-Hydroxy vitamin D level is associated with total MRI burden of cerebral small vessel disease in ischemic stroke patients. *Int J Neurosci*. 2019;129(1):49–54. doi: 10.1080/00207454.2018.1503182
 131. Evans MA, Kim HA, Ling YH, Uong S, Vinh A, De Silva TM, et al. Vitamin D3 Supplementation Reduces Subsequent Brain Injury and Inflammation Associated with Ischemic Stroke. *NeuroMolecular Med*. 2018;20(1):147–59. doi: 10.1007/s12017-018-8484-z

BIBLIOGRAFÍA

132. Zhou R, Wang M, Huang H, Li W, Hu Y, Wu T. Lower vitamin D status is associated with an increased risk of ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2018;10(277):1–12. doi: 10.3390/nu10030277
133. Larsson SC, Traylor M, Mishra A, Howson JMM, Michaëlsson K, Markus HS. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and ischemic stroke and its subtypes a Mendelian randomization study. *Stroke*. 2018;49(10):2508–11. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022242
134. Narasimhan S. Role of Vitamin D in the Outcome of Ischemic Stroke- A Randomized Controlled Trial. *J Clin Diagnostic Res*. 2017;11(2):6–10. doi: 10.7860/jcdr/2017/24299.9346
135. Shi H, Chen H, Zhang Y, Li J, Fu K, Xue W, et al. 25-Hydroxyvitamin D level, vitamin D intake, and risk of stroke: A dose–response meta-analysis. *Clin Nutr*. 2019;S0261-5614(19):33041–9. doi: 10.1016/j.clnu.2019.08.029.
136. Kim HA, Perrelli A, Ragni A, Retta F, De Silva TM, Sobey CG, et al. Vitamin D deficiency and the risk of cerebrovascular disease. *Antioxidants*. 2020;9(327):1–22. doi:10.3390/antiox9040327
137. Salas-Salvadó J, Rubio M, Barbany M, Moreno B, SEEDO. GC de la. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin*. 2007;128(5):184–96.
138. Ignacio De Ulíbarri J, González-Madroño A, De Villar NGP, González P, González B, Mancha A, et al. CONUT: A tool for Controlling Nutritional Status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp*. 2005;20(1):38–45. doi: 10.3305/nutr
139. Gradillas-García A, Álvarez J, Rubio JA, de Abajo FJ. Relationship between vitamin D deficiency and metabolic syndrome in adult population of the Community of Madrid. *Endocrinol y Nutr*. 2015;62(4):180–7. doi: 10.1016/j.endoen.2015.04.004
140. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143:29–36. doi: 10.2196/jmir.9160
141. González-Molero I, Morcillo S, Valdés S, Pérez-Valero V, Botas P, Delgado E, et al. Vitamin D deficiency in Spain: A population-based cohort study. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(3):321–8. doi: 10.1038/ejcn.2010.265
142. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: Pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103(4):1033–44. doi: 10.3945/ajcn.115.120873
143. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano F, Yetley EA. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 versus 2000-2004. *Am J Clin Nutr*. 2009;88(6):1519–27. doi: 10.3945/ajcn.2008.26182
144. Schleicher RL, Sternberg MR, Lacher DA, Sempos CT, Looker AC, Durazo-Arvizu RA, et al.

BIBLIOGRAFÍA

- The Vitamin D status of the US population from 1988 to 2010 using standardized serum concentrations of 25-hydroxyVitamin D shows recent modest increases. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(2):454–61. doi: 10.3945/ajcn.115.127985
145. Kaiser MJ, Bauer JM, Rámsch C, Uter W, Guigoz Y, Cederholm T, et al. Frequency of malnutrition in older adults: A multinational perspective using the mini nutritional assessment. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(9):1734–8. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.03016.x
 146. Cereda E, Pedrolli C, Klersy C, Bonardi C, Quarleri L, Cappello S, et al. Nutritional status in older persons according to healthcare setting: A systematic review and meta-analysis of prevalence data using MNA®. *Clin Nutr.* 2016;35(6):1282–90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.03.008>
 147. Merker M, Amsler A, Pereira R, Bolliger R, Tribolet P, Braun N, et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in malnourished inpatients and associated with higher mortality: A prospective cohort study. *Med (United States).* 2019;98(48):1–9.
 148. Sospedra I, Norte A, Martínez-Sanz JM, de Gomar E, Hurtado Sánchez JA, Cabañero-Martínez MJ. Undernutrition Risk Assessment in Elderly People: Available Tools in Clinical Practice. In: *Nutrition in Health and Disease - Our Challenges Now and Forthcoming Time.* InTech; 2018. p. 17.
 149. Fernández-Bergés D, Cabrera De León A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, et al. Metabolic syndrome in Spain: Prevalence and coronary risk associated with harmonized definition and who proposal. DARIOS study. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(3):241–8. doi: 10.1016/j.recesp.2011.10.015
 150. Guallar-Castillón P, Francisco Pérez R, López García E, León-Muñoz LM, Aguilera MT, Graciani A, et al. Síndrome metabólico en España en 2008-2010 : Estudio ENRICA. *Rev Española Cardiol.* 2014;67(5):367–73. doi: 10.1016/j.recesp.2013.08.014
 151. Ramón-Arbués E, Martínez-Abadía B, Gracia-Tabuenca T, Yuste-Gran C, Pellicer-García B, Juárez-Vela R, et al. Prevalencia de sobrepeso/obesidad y su asociación con diabetes, hipertensión, dislipemia y síndrome metabólico: estudio transversal de una muestra de trabajadores en Aragón, España. *Nutr Hosp.* 2018. doi: 10.20960/nh.1980
 152. Fernández-Ruiz VE, Paniagua-Urbano JA, Solé-Agustí M, Ruiz-Sánchez A, Gómez-Marín J. Prevalencia de síndrome metabólico y riesgo cardiovascular en un área urbana de Murcia. *Nutr Hosp.* 2014;30(5):1077–83. doi: 10.3305/nh.2014.30.5.7681
 153. Raposo L, Martins S, Ferreira D, Guimarães JT, Santos AC. Vitamin D, parathyroid hormone and metabolic syndrome - the PORMETS study. *BMC Endocr Disord.* 2017;17(1):1–10. doi: 10.1186/s12902-017-0221-3
 154. Scuteri A, Laurent S, Cucca F, Cockcroft J, Guimaraes Cunha P, Rodriguez Mañas L, et al. The Metabolic Syndrome across Europe- Different clusters of risk factors. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(4):486–91. doi: 10.1177/2047487314525529
 155. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleman JI, Donato KA, et al.

BIBLIOGRAFÍA

- Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2009;120(16):1640–5. doi: 10.1161/circulationaha.109.192644
156. Pott-Junior H, Nascimento CMC, Costa-Guarisco LP, Gomes GA de O, Gramani-Say K, Orlandi F de S, et al. Vitamin D deficient older adults are more prone to have metabolic syndrome, but not to a greater number of metabolic syndrome parameters. *Nutrients*. 2020;12(748):1–9. doi: 10.3390/nu12030748
 157. Garralda-Del-Villar M, Carlos-Chillerón S, Diaz-Gutierrez J, Ruiz-Canela M, Gea A, Martínez-González MA, et al. Healthy lifestyle and incidence of metabolic syndrome in the SUN cohort. *Nutrients*. 2019;11(65):1–15. doi: 10.3390/nu11010065
 158. Babio N, Toledo E, Estruch R, Ros E, Martínez-González MA, Castañer O, et al. Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *Cmaj*. 2014;186(17):E649–57. doi: 10.1503/cmaj.140764
 159. Laclaustra M, Ordoñez B, Leon M, Andres EM, Cordero A, Pascual-Calleja I, et al. Metabolic syndrome and coronary heart disease among Spanish male workers: A case-control study of MESYAS. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(6):510–6. doi: 10.1016/j.numecd.2010.09.009
 160. Ganji V, Tangpricha V, Zhang X. Serum Vitamin D Concentration ≥ 75 nmol/L Is Related to Decreased Cardiometabolic and Inflammatory Biomarkers, Metabolic Syndrome, and Diabetes; and Increased Cardiorespiratory Fitness in US Adults. *Nutrients*. 2020;12(730):1–18. doi: 10.3390/nu12030730
 161. Acosta Cedeño A, Barreto Puebla L-C, Díaz Socorro C, Domínguez Alonso E, Navarro Despaigne D, Cabrera Gámez M, et al. La vitamina D y su relación con algunos elementos del síndrome metabólico en población de edad mediana. *Rev Cuba Endocrinol*. 2017;28(2):1–13.
 162. Tian L-Q, Shi W-Q, Zhou Y, Zhang Y-W, Zhang M-L. The association serum vitamin D deficiency and metabolic risk factors in Chinese adults with prediabetes: A cross-sectional study. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2019;65:211–8. doi: 10.1186/s12902-019-0479-8
 163. Papandreou D, Hamid ZTN. The Role of Vitamin D in Diabetes and Cardiovascular Disease: An Updated Review of the Literature. *Dis Markers*. 2015;2015:1–15. doi: 10.1155/2015/580474
 164. Ekmekcioglu C, Haluza D, Kundi M. 25-hydroxyvitamin D status and risk for colorectal cancer and type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(2). doi: 10.3390/ijerph14020127
 165. Pilz S, Kienreich K, Rutters F, De Jongh R, Van Ballegooijen AJ, Grübler M, et al. Role of vitamin D in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2013;13:261–70. doi: 10.1007/s11892-012-0358-4
 166. Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bollerslev J, Bouillon R, Dawson-Hughes B, et al. Consensus

- statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(1):89–116. doi: 10.1007/s11154-019-09532-w
167. Yang J, Ou-Yang J, Huang J. Low serum vitamin D levels increase the mortality of cardiovascular disease in older adults. A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(34):e16733. doi: 10.1097/md.00000000000016733
 168. Valer-Martinez A, Martinez JA, Sayon-Orea C, Galvano F, Grosso G, Bes-Rastrollo M. Vitamin D and Cardio-Metabolic Risk Factors in Overweight Adults: An Overview of the Evidence. *Curr Pharm Des.* 2019;25(22):2407–20. doi: 10.2174/1381612825666190722103919
 169. Tabesh M, Azadbakht L, Faghihmani E, Tabesh M, Esmailzadeh A. Effects of calcium–vitamin D co-supplementation on metabolic profiles in vitamin D insufficient people with type 2 diabetes: A randomised controlled clinical trial. *Diabetologia.* 2014;57(10):2038–47. doi: 10.1007/s00125-014-3313-x
 170. Hu Z, Chen J, Sun X, Wang L, Wang A. Efficacy of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: A meta-analysis of interventional studies. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(14):e14970. doi: 10.1097/MD.00000000000014970
 171. Li X, Liu Y, Zheng Y, Wang P, Zhang Y. The effect of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2018;10(375):1–15. doi: 10.3390/nu10030375
 172. Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, Kimball SM. The effect of improved serum 25-hydroxyvitamin D status on glycemic control in diabetic patients: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3097–110. doi: 10.1210/jc.2017-01024
 173. Paschou SA, Kosmopoulos M, Nikas IP, Spartalis M, Kassi E, Goulis DG, et al. The impact of obesity on the association between vitamin D deficiency and cardiovascular disease. *Nutrients.* 2019;11(2458):1–11. doi: 10.3390/nu11102458
 174. Paul S, Judd SE, Howard VJ, Safford MS, Gutiérrez OM. Association of 25-hydroxyvitamin D with incident coronary heart disease in the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Am Heart J.* 2019;217:140–7.
 175. Manson JE, Cook NR, Lee I-M, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2019;380(1):33–44. doi: 10.1056/NEJMoa1809944
 176. Robinson-Cohen C, Zelnick LR, Hoofnagle AN, Lutsey PL, Burke G, Michos ED, et al. Associations of Vitamin D-binding globulin and bioavailable Vitamin D concentrations with coronary heart disease events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(8):3075–84. doi: 10.1210/jc.2017-00296
 177. Zittermann A, Börgermann J, Gummert JF, Pilz S. Future directions in vitamin D and cardiovascular research. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22(7):541–6. doi: 10.1016/j.numecd.2012.02.004

BIBLIOGRAFÍA

178. Rai V, Agrawal DK. Role of vitamin D in cardiovascular diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):1039–59. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.009
179. Glueck CJ, Jetty V, Rothschild M, Duhon G, Shah P, Prince M, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D and lipids, lipoprotein cholesterols, and homocysteine. *N Am J Med Sci.* 2016;8(7):284–90. doi: 10.4103/1947-2714.187137
180. Sempos CT, Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Yetley EA, Looker AC, Schleicher RL, et al. Is there a reverse J-shaped association between 25-hydroxyvitamin D and all-cause mortality? Results from the U.S. nationally representative NHANES. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(7):3001–9. doi: 10.1210/jc.2013-1333
181. Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, Tjønneland A, Olsen A, Halkjær J, et al. A reverse J-shaped association between serum 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular disease mortality: The CopD study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2339–46. doi: 10.1210/jc.2014-4551
182. Thomas GN, Hartaigh BÓ, Bosch JA, Pilz S, Loerbroks A, Kleber ME, et al. Vitamin D levels predict all-cause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome: The Ludwigshafen risk and cardiovascular health (LURIC) study. *Diabetes Care.* 2012;35(5):1158–64. doi: 10.2337/dc11-1714
183. Zostautiene I, Jorde R, Schirmer H, Mathiesen EB, Njølstad I, Løchen ML, et al. Genetic variations in the Vitamin D receptor predict type 2 diabetes and myocardial infarction in a community-based population: The Tromsø study. *PLoS One.* 2015;10(12):1–13. doi: 10.1371/journal.pone.0145359
184. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Sluyter J, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the vitamin D assessment study: A randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2(6):608–16. doi: 10.1001/jamacardio.2017.0175
185. Wallace RB, Wactawski-Wende J, O’Sullivan MJ, Larson JC, Cochrane B, Gass M, et al. Urinary tract stone occurrence in the Women’s Health Initiative (WHI) randomized clinical trial of calcium and vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(1):270–7. doi:10.3945/ajcn.110.003350
186. Skaaby T. The relationship of vitamin D status to risk of cardiovascular disease and mortality. *Dan Med J.* 2015;62(2):1–17.
187. Zhang Y, Fang F, Tang J, Jia L, Feng Y, Xu P, et al. Association between Vitamin D supplementation and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Br Med J.* 2019;366(14673):1–11. doi: 10.1136/bmj.l4673
188. Zittermann A, Ernst JB, Prokop S, Fuchs U, Dreier J, Kuhn J, et al. Daily supplementation with 4000 IU Vitamin D3 for three years does not modify cardiovascular risk markers in patients with advanced heart failure: The effect of Vitamin D on mortality in heart failure trial. *Ann Nutr Metab.* 2019;74(1):62–8. doi: 10.1159/000495662

BIBLIOGRAFÍA

189. Bover J, Egido J, Fernández-Giráldez E, Praga M, Solozábal-Campos C, Torregrosa J V., et al. Vitamina D, receptor de la vitamina D e importancia de su activación en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrologia*. 2015;35(1):28–41. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Sep.11796
190. Amair Maimi P, Arocha Rodulfo I. El continuo cardiorrenal: una propuesta para la prevención de las enfermedades cardiovasculares y renales. *Rev Colomb Nefrol*. 2020;7(1):1–30. doi: 10.1016/j.solener.2019.02.027
191. Patel SA, Winkel M, Ali MK, Narayan KMV, Mehta NK. Cardiovascular Mortality Associated With 5 Leading Risk Factors: National and State Preventable Fractions Estimated From Survey Data. *Ann Intern Med*. 2015;163(4):245–53. doi: 10.7326/M14-1753
192. Ballantyne CM, Grundy SM, Oberman A, Kreisberg RA, Havel RJ, Frost PH, et al. Hyperlipidemia : Diagnostic and Therapeutic Perspectives Primary Prevention of Coronary Heart Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(6):2089–112.
193. Archontogeorgis K, Nena E, Papanas N, Rizzo M, Voulgaris A, Xanthoudaki M, et al. Metabolic Syndrome and Vitamin D Levels in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2018;16(4):190–6. doi: 10.1089/met.2017.0181
194. Verdoia M, Ceccon C, Nardin M, Suryapranata H, De Luca G. Vitamin D deficiency and periprocedural myocardial infarction in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Cardiovasc Revascularization Med*. 2018;19(7):744–50. doi: 10.1016/j.carrev.2018.03.002
195. Navarro-Valverde C, Quesada-Gómez JM, Pérez-Cano R, Fernández-Palacín A, Pastor-Torres LF. Effect of calcifediol treatment on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome and percutaneous revascularization. *Med Clin (Barc)*. 2018;151(9):345–52. doi: 10.1016/j.medcli.2017.11.033
196. Sheerah HA, Eshak ES, Cui R, Imano H, Iso H, Tamakoshi A. Relationship between dietary Vitamin D and deaths from stroke and coronary heart disease the Japan collaborative cohort study. *Stroke*. 2018;49(2):454–7. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019417
197. Berghout BP, Fani L, Heshmatollah A, Koudstaal PJ, Ikram MA, Zillikens MC, et al. Vitamin D Status and Risk of Stroke: The Rotterdam Study. *Stroke*. 2019;50(9):2293–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025449
198. Cinza Sanjurjo S, Prieto Díaz M, Llisterri Caro JL, Barquilla García A, Rodríguez Padial L, Vidal Pérez R, et al. Prevalence of obesity and cardiovascular comorbidity associated in patients included in the IBERICAN study. *Semergen*. 2019;45(5):311–22. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2018.11.003>
199. Marques-Vidal P, Vollenweider P, Guessous I, Henry H, Boulat O, Waeber G, et al. Serum Vitamin D Concentrations Are Not Associated with Insulin Resistance in Swiss Adults. *J Nutr*. 2015;145(9):2117–22. doi: 10.3945/jn.115.211763
200. Mousa A, Naderpoor N, de Courten MPJ, Scragg R, de Courten B. 25-hydroxyvitamin D Is

BIBLIOGRAFÍA

- Associated With Adiposity and Cardiometabolic Risk Factors in a Predominantly Vitamin D-deficient and overweight/obese but Otherwise Healthy Cohort. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;173(Oct.):258–64. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.008
201. Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: A meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1422–8. doi: 10.2337/dc12-0962
 202. Yin Chua E, Mohd Shariff Z, Sulaiman N, Appannah G, Yaw Yong H. Associations of serum 25-hydroxyvitamin d with adiposity and at-risk lipid profile differ for indigenous (Orang asli) male and female adults of peninsular Malaysia. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(8):1–16. doi: 10.3390/ijerph17082855
 203. Sarmiento-Rubiano LA, Angarita Ruidiaz JA, Suarez Dávila HF, Suarez Rodríguez A, Rebolledo-Cobos RC, Becerra JE. Relationship between Serum Vitamin D Levels and HDL Cholesterol in Postmenopausal Women from Colombian Caribbean. *J Nutr Metab.* 2018;2018(9638317):1–7. doi: 10.1155/2018/9638317
 204. Rye KA, Bursill CA, Lambert G, Tabet F, Barter PJ. The metabolism and anti-atherogenic properties of HDL. *J Lipid Res.* 2009;50(SUPPL.):195–200. doi: 10.1194/jlr.R800034-JLR200
 205. Bahulikar A, Tickoo V, Phalgune D. Association of Non-HDL Cholesterol, Homocysteine and Vitamin D in Acute Coronary Syndrome. *J Assoc Physicians India.* 2018;66(8):22–5.
 206. De Santis Filgueiras M, Suhett LG, Silva MA, Rocha NP, De Novaes JF. Lower Vitamin D intake is associated with low hdl cholesterol and Vitamin D insufficiency/deficiency in brazilian children. *Public Health Nutr.* 2018;21(11):2004–12. doi: 10.1017/S1368980018000204
 207. Asano L, Watanabe M, Ryoden Y, Usuda K, Yamaguchi T, Khambu B, et al. Vitamin D Metabolite, 25-Hydroxyvitamin D, Regulates Lipid Metabolism by Inducing Degradation of SREBP/SCAP. *Cell Chem Biol.* 2017;24(2):207–17. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chembiol.2016.12.017>
 208. Pramono A, Jocken JWE, Blaak EE. Vitamin D deficiency in the aetiology of obesity-related insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(e3146):1–10. doi: 10.1002/dmrr.3146
 209. Zhu J, Bing C, Wilding JP. Vitamin D Receptor Ligands Attenuate the Inflammatory Profile of IL-1 β -stimulated Human White Preadipocytes via Modulating the NF- κ B and Unfolded Protein Response Pathways. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;503(2):1049–56.
 210. Gangloff A, Bergeron J, Pelletier-Beaumont E, Nazare JA, Smith J, Borel AL, et al. Effect of adipose tissue volume loss on circulating 25-hydroxyvitamin D levels: Results from a 1-year lifestyle intervention in viscerally obese men. *Int J Obes.* 2015;39(11):1638–43. doi: 10.1038/ijo.2015.118
 211. Lin E, Armstrong-Moore D, Liang Z, Sweeney JF, Torres WE, Ziegler TR, et al. Contribution of adipose tissue to plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations during weight loss following gastric bypass surgery. *Obesity.* 2011;19(3):588–94. doi: 10.1038/oby.2010.239

BIBLIOGRAFÍA

212. Mallard SR, Howe AS, Houghton LA. Vitamin D status and weight loss: A systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized controlled weight-loss trials. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(4):1151–9. doi: 10.3945/ajcn.116.136879
213. Di Nisio A, De Toni L, Sabovic I, Rocca MS, De Filippis V, Opocher G, et al. Impaired release of Vitamin D in dysfunctional adipose tissue: New cues on Vitamin D supplementation in obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(7):2564–74. doi: 10.1210/jc.2016-3591
214. Perna S. Is vitamin d supplementation useful for weight loss programs? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med.* 2019;55(368):1–9. bdoi: 10.3390/medicina55070368