

ARTÍCULO ORIGINAL

Asociación entre deficiencia de vitamina D y factores de riesgo cardiovascular en una población femenina

*Association between Vitamin D deficiency and cardiovascular risk factors in a female population*Castelbianchi, María Paula¹; Castro, Mara²; Pacheco Ana Belén²; Millozzi, Natalia Paola^{3*}¹Servicio de Laboratorio, Hospital Materno Provincial. Córdoba, Argentina²Servicio de Laboratorio, Hospital Tránsito Cáceres de Allende. Córdoba, Argentina.³Laboratorio Millozzi. Las Perdices, Córdoba.*Contacto: Millozzi, Natalia Paola. Laboratorio Millozzi, completar dirección postal [C.P. 5291] Las Perdices, Córdoba; natimillozzi@gmail.com

Resumen

Introducción: Se reconocieron, además de la función ósea, funciones pleiotrópicas de la vitamina D (Vit-D), vinculadas con enfermedades crónicas, entre ellas, la enfermedad cardiovascular (ECV). En Argentina, las ECV representan la principal causa de muerte. La gravedad de estas dependerá de los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) a los que se expone el paciente. Por ello, es importante realizar prevención controlando los FRCV para reducir la incidencia de enfermedades coronarias. Objetivos: a) Comparar parámetros bioquímicos y antropométricos entre los grupos con y sin déficit de Vit-D, en una población adulta femenina de un hospital de Córdoba; b) Evaluar la asociación entre deficiencia de Vit-D y cada factor de riesgo cardiovascular (FRCV). Materiales y métodos: Se incluyeron 252 mujeres, que se clasificaron de acuerdo con los niveles de Vit-D. Se determinaron perfil lipídico y parámetros antropométricos, y se los comparó con los valores de Vit-D. Resultados: Se encontraron diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los grupos con déficit y sin déficit de Vit-D en todos los parámetros bioquímicos y antropométricos, excepto la altura y el c-HDL. En el grupo con déficit de Vit-D, la diabetes *mellitus* tipo 2 fue el FRCV con mayor probabilidad de padecer un ECV [OR=5,85, $p < 0,019$], seguido por hipertensión arterial (HTA) [OR=5,80, $p = 0,0048$], obesidad [OR=2,359, $p = 0,003$], dislipemia [OR=3,29, $p < 0,0001$], edad [OR=2,72, $p = 0,0018$] e índice cintura/cadera (ICC) [OR=1,93, $p = 0,016$]. El tabaquismo resultó ser no significativo [OR=1,84, $p = 0,075$]. Conclusión: En pacientes con niveles de Vit-D inferiores a 30 ng/mL, se debería evaluar la presencia de FRCV como estrategia de prevención en la detección temprana de ECV.

Palabras clave: vitamina D; factores de riesgo cardiovascular; obesidad; dislipemia; diabetes; obesidad.

Abstract

Introduction: In addition to its role in bone health, Vitamin D (Vit-D) has been recognized for its pleiotropic functions, which are associated with chronic diseases, including Cardiovascular Disease (CVD). In Argentina, CVD is the leading cause of death. The severity of the condition depends on the cardiovascular risk factors (CVRFs) to which the patient is exposed. Therefore, prevention by controlling CVRFs is essential to reduce the incidence of coronary diseases. Objectives: a) to compare biochemical and anthropometric parameters between groups with and without Vit-D deficiency, in an adult female population from a hospital in Córdoba city (Argentina) and b) to evaluate the association between Vit-D deficiency with different CVRFs. Materials and Methods: A total of 252 women were included and classified according to their Vit-D levels. Lipid profile and anthropometric parameters were measured and compared with Vit-D values. Results: Significant differences ($p < 0.05$) were found between the group with and without Vit-D deficiency in all biochemical and anthropometric parameters except height and HDL-c. In the group with Vit-D deficiency, the CVRF with the highest likelihood of developing CVD was type 2 diabetes mellitus [OR=5.85, $p < 0.019$], followed by hypertension [OR=5.80, $p = 0.0048$], obesity [OR=2.359, $p = 0.003$], dyslipidemia [OR=3.29, $p < 0.0001$], age [OR=2.72, $p = 0.0018$], and waist-to-hip ratio [OR=1.93, $p = 0.016$]. Smoking was not a significant CVRF [OR=1.84, $p = 0.075$]. Conclusion: In patients with Vit-D levels below 30 ng/mL, the presence of CVRFs should be assessed as a preventive strategy for the early detection of CVD.

Keywords: Vitamin D, cardiovascular risk factors, dyslipidemia, obesity, diabetes, high blood pressure.

Introducción

La vitamina D (Vit-D) es una hormona esteroide liposoluble. Se produce en la piel a partir de la exposición al sol o se obtiene a partir de suplementos y/o alimentos que la contienen¹. Durante la exposición al sol, en los queratinocitos, el colesterol se transforma en 7-dehidrocolesterol, y este, en provitamina D3. Finalmente, la provitamina D3 se isomeriza a vitamina D3 o colecalciferol².

Para que la Vit-D adquiera actividad biológica, requiere de su activación, que implica dos pasos de hidroxilación, el primero en el hígado y el segundo en el riñón, que dan como resultado la formación de calcitriol o $1\alpha,25$ -dihidroxi-vitamina D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$]. Esta es la responsable de las acciones biológicas¹.

El 80-90% de la Vit-D se produce endógenamente, si la exposición al sol es adecuada, y solo el 10-20% se absorbe por ingestión. La producción endógena depende del tiempo de exposición a rayos ultravioleta B³, por lo tanto, sus concentraciones séricas varían durante las estaciones del año y alcanzan un pico a los 30-60 días de exposición máxima a la luz solar. Además, múltiples factores, como la pigmentación de la piel, etnia, edad, sexo, ciertas enfermedades y medicación influyen en su concentración³.

La síntesis de Vit-D depende de la concentración de melamina en la piel, ya que la melanina bloquea parte de la radiación ultravioleta. De esta manera, las personas de piel oscura experimentarán una síntesis más lenta que las de piel clara¹.

En adultos mayores, la capacidad de la piel para producir y absorber Vit-D está disminuida, y los riñones no la activan eficazmente, como sucede en personas jóvenes. Además, las personas mayores se encuentran confinadas en su casa y, por lo tanto, menos expuestas al sol¹.

Hay varios mecanismos que podrían explicar la asociación inversa entre el índice de masa corporal (IMC) y los niveles de Vit-D: inactividad física, dieta inadecuada y el secuestro de Vit-D al tejido graso, lo que reduce su biodisponibilidad en la circulación sistémica¹.

Existe una controversia sobre qué concentraciones de Vit-D se consideran deficientes o insuficientes⁴. En general, valores por debajo de 30 nmol/L se consideran asociados a mayor riesgo de raquitismo/osteomalacia, mientras que concentraciones entre 50 y 125 nmol/L parecen ser seguras para la salud esquelética. Pero, si consideramos 30 nmol/L como el umbral para hipovitaminosis D, la pregunta es si lo podremos aplicar con los métodos de laboratorio actualmente utilizados⁵.

La Vit-D y la hormona paratiroidea (PTH) son los principales reguladores de la homeostasis del calcio y juegan un papel importante en el metabolismo óseo¹. En investigaciones de laboratorio y estudios epidemiológicos, las acciones de la Vit-D han ganado más atención desde que se informó que múltiples tejidos y células expresan receptores de Vit-D, lo que sugiere su participación en la diferenciación celular/proliferación, secreción de hormonas y en el sistema inmunitario. La Vit-D regula más de 300 genes, lo que ha

permitido reconocer sus funciones pleiotrópicas, que están vinculadas con diversas enfermedades crónicas incluyendo síndrome metabólico y obesidad, intolerancia a la glucosa y diabetes *mellitus* tipo 1, dislipemias, hipertensión arterial (HTA), enfermedad cardiovascular (ECV), enfermedades autoinmunes e infecciosas y cáncer^{3, 5, 6}.

En el mundo y en Argentina, las ECV representan la principal causa de muerte debida, en su mayoría, a la aterosclerosis. La gravedad de esta condición dependerá, por una parte, del grado de exposición del paciente a factores de riesgo cardiovasculares (FRCV), como HTA, obesidad, tabaquismo, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) y dislipemia. y, por otra, del género, edad y genética⁷.

La ECV presenta diferencias entre hombres y mujeres⁸. Muchas mujeres desconocen su riesgo cardiovascular, ya que las manifestaciones clínicas suelen ser silentes. La prevención primaria es esencial en la práctica médica, con un enfoque en el control de los FRCV, para reducir la incidencia de enfermedades coronarias. Dado que el déficit de Vit-D es más común en mujeres, surge la necesidad de incorporar nuevos parámetros bioquímicos que faciliten una mejor detección del riesgo cardiovascular en esta población⁹.

Los objetivos del presente trabajo fueron: evaluar la asociación del déficit de Vit-D con los FRCV en una población femenina y realizar la comparación de los parámetros bioquímicos y antropométricos entre los grupos con y sin deficiencia de Vit-D en la población estudiada.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional, analítico, con caso-control, retrospectivo y transversal en una población femenina que asistió al Hospital Tránsito Cáceres de Allende de la provincia de Córdoba, Argentina, entre enero y diciembre de 2018, bajo el programa "Círculo de la mujer". Este trabajo fue aprobado por el Comité de Capacitación, Docencia e Investigación de la institución.

Tamaño muestral: al tratarse de un estudio retrospectivo observacional, se utilizó un muestreo no probabilístico por conveniencia. Se incluyeron todos los casos disponibles en la base de datos institucional que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión establecidos, correspondientes al período de enero a diciembre de 2018, por lo tanto, el tamaño muestral final estuvo determinado por la cantidad de registros completos y aptos para el análisis estadístico.

Criterios de inclusión: se incluyeron mujeres entre 18 y 70 años, con registros completos de historia clínica y laboratorio. Las pacientes tenían un ayuno de 12 h.

Criterios de exclusión: se excluyó a mujeres con suplementos de Vit-D, bifosfato y calcio; enfermedad renal; celiaquía; enfermedad inflamatoria intestinal; fibrosis quística; enfermedad hepática; hospitalizadas y embarazadas; menores de 18 años y mayores de 70 y aquellas de quienes no se hubiera calculado/medido algún parámetro clínico y/o bioquímico.

Muestra: se obtuvieron muestras de suero mediante venopunción, recolectadas en tubos sin anticoagulante.

Tabla I. Comparación de las variables cuantitativas en los grupos sin deficiencia de vitamina D y con deficiencia de vitamina D.

Variable cuantitativa	Sin deficiencia de VIT D (N=90)			Con deficiencia de VIT D (N=162)			
	Mediana	P (25)	P (75)	Mediana	P (25)	P (75)	p (2 colas)
Edad (años)	29,0	24,0	39,0	39,0	31,0	48,0	<0,0001
Peso (Kg)	64,0	58,0	72,0	80,0	67,0	92,0	<0,0001
Altura (m)	1,6	1,5	1,6	1,6	1,5	1,7	NS
IMC (Kg/m ²)	25,9	22,7	28,8	31,6	26,7	35,9	<0,0001
CC (cm)	82,5	76,0	90,0	95,0	85,0	105,0	<0,0001
CCAD (cm)	100,0	94,0	107,0	110,0	102,0	124,0	<0,0001
ICC	0,8	0,7	0,8	0,9	0,8	0,9	<0,05
CT (mg/dL)	159,0	136,0	184,0	185,0	161,0	203,0	<0,0001
cHDL (mg/dL)	55,5	47,0	62,0	51,5	45,0	60,0	NS
cLDL (mg/dL)	100,0	81,0	118,0	120,0	96,0	143,0	<0,0001
TG (mg/dL)	83,0	61,0	119,0	110,0	81,0	151,0	<0,0001
cNO-HDL (mg/dL)	106,5	88,0	128,0	129,0	104,0	153,0	<0,0001
VIT D (ng/mL)	32,2	25,3	35,4	19,6	15,3	23,7	<0,0001

► IMC, índice de masa corporal; CC, circunferencia de cadera cintura; CCAD, circunferencia de cadera; ICC, índice cintura/cadera; CT, colesterol total; cHDL, colesterol HDL; cLDL, colesterol LDL; TG, triglicéridos; cNO-HDL, colesterol NO-HDL; N, número de sujetos; VIT D, vitamina D. Los valores están expresados en mediana [P25-P75]. NS=no significativo. $p < 0,05$ se considera significativo.

Posteriormente, se centrifugaron a 3000 rpm durante 10 minutos, separándose el suero del paquete globular. Se excluyeron las muestras que presentaban hemólisis.

Se determinaron colesterol total (CT), Vit-D, triglicéridos (TG), colesterol-HDL (cHDL) y colesterol-LDL (cLDL). CT y TG se cuantificaron por el método enzimático/colorimétrico; cLDL y cHDL, por método homogéneo (Analizador Cobas c311- Roche®). La Vit-D se midió por inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (Analizador Cobas 411- Roche®).

El control de calidad analítica se ajustó al protocolo del laboratorio evaluando precisión (control de calidad interno) y exactitud (Programa de Aseguramiento Externo de la Calidad, ProgBA-CEMIC).

Además, se evaluaron parámetros antropométricos: índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura (CC: tomada con la paciente de pie, en espiración, medida en la parte más estrecha de la cintura), circunferencia de cadera (CCAD, medición a nivel de los trocánteres mayores, que, en general, coincide con la sínfisis pubiana; la paciente deberá estar de pie con los pies juntos) e índice cintura/cadera (ICC).

Las variables categóricas y cuantitativas a tener cuenta fueron: HTA (presión arterial sistólica >140 mm/Hg), DM2 (pacientes diagnosticadas previamente con DM2 e infor-

mada en su historia clínica, bajo tratamiento antidiabético o con valores de glucosa basal en ayuno ≥ 126 mg/dL, según la Guía ALAD 2019)⁶, tabaquismo (consumo ≥ 1 cigarrillo/día), dislipemia aterogénica (TG >150 mg/dL y HDL <40 mg/dL, según la Sociedad Europea de Cardiología y la European Atherosclerosis Society). De acuerdo con el criterio de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se consideró obesa a una paciente con IMC ≥ 30 Kg/m² y CC >88 cm; y se consideró un mayor riesgo de morbilidad un ICC $>0,85$.

Análisis estadístico: para el análisis de la población en estudio, se utilizó el programa InfoStat. Todas las pruebas se consideraron estadísticamente significativas con un $p < 0,05$.

La normalidad de la distribución de los datos se evaluó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas con distribución sesgada se informaron como *mediana* y *rango intercuartílico* (P25, P75), mientras que las variables cuantitativas con distribución normal se expresaron con *media* y *desviación estándar* (ds). Se utilizó la prueba de Mann Whitney para comparar las variables cuantitativas entre los grupos. Para las variables categóricas, se utilizó chi-cuadrado, y su efecto se analizó a través de razones de disparidad (OR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

Tabla II. Asociación entre el déficit de vitamina D y los FRCV.

FRCV	VIT D y FRCV		
	N (%)	OR (IC 95 %)	p-valor
Tabaquismo	55 (21%)	1,84 (0,94-3,60)	0,075
Obesidad: (IMC \geq 30 Kg/m ²)	110 (44%)	4,79 (2,66-8,63)	<0,0001
DM2	21 (8%)	5,85 (1,33-25,70)	0,019
HTA	30 (12%)	5,80 (1,70-19,70)	0,0048
Dislipemia	176 (70%)	3,29 (1,88-5,77)	<0,0001
Edad \geq 45 años	76 (30%)	2,72 (1,45-5,09)	0,0018
ICC \geq 0,85	105 (42%)	1,93 (1,13-3,31)	0,016

► N, número de pacientes; (%) porcentaje de pacientes; OR (IC 95%), Odds Ratio e intervalo de confianza 95%; FRCV, factores de riesgo cardiovascular; IMC, índice de masa corporal; DM2, diabetes mellitus tipo 2; HTA, hipertensión arterial; ICC, índice cintura/cadera; VIT D, vitamina D; NS, no significativo; p<0,05 se considera significativo.

Resultados

Se incluyeron, en principio, 350 pacientes, de las cuales 98 fueron excluidas por no cumplir con los criterios de inclusión. De las pacientes resultantes, 90 pertenecían al grupo sin déficit de Vit-D y 162, al grupo con déficit de Vit-D.

En la Tabla I, se puede observar la distribución de los parámetros bioquímicos y antropométricos y las características poblacionales de ambos grupos, expresados con sus respectivas medianas y su rango (P25, P75); también se muestran los resultados comparativos entre los grupos con y sin deficiencia de Vit-D. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en edad, peso, IMC, CC, CCAD, ICC, CT, cLDL, TG y cNO-HDL entre ambos grupos. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en c-HDL ni en altura.

En la Tabla II, se presentan los factores de riesgo con mayor influencia en la determinación del riesgo cardiovascular en el grupo con deficiencia de vitamina D. Se observó que la DM2 fue el factor de mayor riesgo, seguido de HTA, obesidad, dislipemia, edad e ICC. El tabaquismo fue el único factor de riesgo que no mostró asociación estadísticamente significativa.

Discusión

Los casos de deficiencia de Vit-D aumentaron de manera significativa en los últimos años¹⁰.

El Instituto de Medicina y la Sociedad Alemana de Nutrición recomendaron, basándose en la salud ósea, una concentración mínima de 20 ng/mL. Sin embargo, la mayoría de las directrices, incluso de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología, al analizar las relaciones entre Vit-D y riesgo de enfermedades no óseas, señalaron concentraciones por encima de 30 ng/mL que es el nivel más aceptado por la mayoría de los investigadores, tanto en el ámbito mundial como en nuestro país, ya que garantiza la

salud ósea y ofrece beneficios adicionales no clásicos de la Vit-D^{11,12}, por lo que, en este trabajo, se consideró hipovitaminosis a un valor de Vit-D por debajo de 30 ng/mL.

La deficiencia y/o insuficiencia de Vit-D aumenta el riesgo de hígado graso no alcohólico, DM2, resistencia a la insulina y síndrome metabólico, HTA, enfermedades renales y ECV debido a la activación de una cascada proinflamatoria, que puede resultar en aumento de rigidez arterial y disfunción endotelial¹³.

La OMS indica que, en las ECV, la principal causa radica en la aterosclerosis⁷. Esto puede deberse a una mayor producción de óxido nítrico, disminución del daño oxidativo y reducción de la expresión de interleucina 6¹³. Por este motivo, en este trabajo, se analizaron pacientes con y sin deficiencia de Vit-D y su asociación con cada uno de los FRCV.

El primer factor analizado fue la edad. Se observó que las pacientes con déficit de Vit-D eran las de mayor edad. Esto puede estar relacionado con la disminución de estrógenos en mujeres menopáusicas. Los estrógenos tienen un efecto cardioprotector: actúan reduciendo la actividad de lipoproteína-lipasa, inhibiendo el reclutamiento de células inflamatorias para el sitio de lesión (placa ateroma) y disminuyendo la captación y el metabolismo de la lipoproteína de baja densidad (LDL) en los macrófagos, lo que reduce la formación de células espumosas¹⁴. La abstinencia de estrógenos se reconoce como la principal causa de aumento de ECV en mujeres posmenopáusicas debido a la microremodelación de células cardíacas y endoteliales. Esos efectos dependen, en gran medida, de la presencia de receptores de estrógeno dentro del miocardio y el endotelio. Un nivel bajo de Vit-D puede promover críticamente alteraciones moleculares que conduzcan hacia una remodelación celular aberrante. Las mujeres, después de la menopausia, tienden a tener una

hipovitaminosis D pronunciada, que, junto con el hipoestrogenismo, parece permitir efectos negativos más relevantes sobre la salud del corazón.

La Vit-D también influye en la producción de estrógenos. Se ha observado que la deficiencia de Vit-D puede afectar la función de la enzima aromatasa, que convierte los andrógenos en estrógenos, lo que podría llevar a niveles más bajos de estrógeno.¹⁵ Es por ello que se sugiere que los niveles bajos de Vit-D en mujeres de mayor edad pueden deberse a la disminución de estrógenos.

Otros de los factores analizados fueron el peso, IMC, CC, CCAD e ICC, y se observaron valores más elevados en pacientes con deficiencia de Vit-D. La obesidad se describe como una acumulación de grasa excesiva y un peso corporal superior al 20% del peso ideal¹⁶. IMC es el más utilizado para evaluar obesidad, pero tiene limitaciones en personas con baja masa muscular o alto contenido adiposo; además, no distingue entre raza, género y edad. El ICC es importante en la evaluación de exceso de grasa abdominal, ya que es un indicador sin costo y fácil de aplicar, pero se altera con la menopausia y, cuando existe un aumento simultáneo de cintura y cadera, se mantendría constante⁷.

La Vit-D es liposoluble en grasa, y el tejido adiposo actúa como su reserva. En personas con obesidad, su deficiencia podría estar relacionada con su almacenamiento en adipocitos, lo que disminuye su biodisponibilidad^{16,17}. Esto, a su vez, puede activar el hipotálamo provocando aumento del apetito, elevando los niveles de PTH y disminuyendo la sensibilidad a la insulina¹⁷.

Otra teoría establece que el cambio de expresión del receptor de Vit-D (VDR) en el tejido adiposo es la principal causa del vínculo entre obesidad e insuficiencia de Vit-D. Como es producido por células de páncreas, tejido adiposo y músculo esquelético, el VDR regula la expresión de genes que gobiernan el equilibrio calcio/fosfato, la proliferación celular, la respuesta inmunológica, la tolerancia a glucosa y la sensibilidad a la insulina¹⁶.

Además, la deficiencia de Vit-D reduce el calcio intracelular, que inhibe la liberación de insulina de las células empeorando la tolerancia a la glucosa¹⁰.

La adiponectina es secretada por tejidos grasos de forma inversamente proporcional al peso corporal y al IMC. Podría representar un vínculo entre la deficiencia de Vit-D y la resistencia a la insulina, ya que la adiponectina tiene capacidades de sensibilización a la insulina en los tejidos y efectos moduladores en la gluconeogénesis. Además, sus sensores se encuentran en células pancreáticas. El metabolismo de adiponectina y glucosa está mediado por la osteocalcina, que se ve afectada por la Vit-D¹³. Esto explicaría el OR obtenido en este trabajo para DM2, que permite concluir la posible existencia de una asociación entre el déficit de Vit-D y el riesgo de padecer DM2.

Respecto del perfil lipídico, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con y sin deficiencia de Vit-D para CT, TG, c-LDL y cNO-HDL, pero no, en

los valores de c-HDL.

La hipertrofia de adipocitos conduce a la obesidad. Una investigación reveló que la Vit-D podría inhibir la adipogénesis y la acumulación de TG en los preadipocitos¹³. Niveles elevados de TG llevan a la aparición de LDL pequeñas y densas, que son más aterogénicas que partículas de LDL más grandes. La presencia de estas partículas lleva a que las dislipemias sean

infradiagnosticadas y, como consecuencia, infratratadas, ya que las pacientes pueden sufrir un evento cardiovascular aun con niveles de cLDL bajos⁷. Además, la deficiencia de Vit-D demostró afectar negativamente al transportador ABCA1 (*ATP-binding A1*), lo que interfiere con el flujo de colesterol hacia el exterior y favorece la formación de células espumosas¹⁰. Es por ello que niveles bajos de Vit-D pueden conducir a un aumento de niveles de CT, TG, c-LDL y c-NO-HDL y, por ende, aumentar el riesgo cardiovascular.

Al analizar los efectos de la Vit-D sobre la presión arterial, en un estudio realizado por Tabrizi *et al.*, los investigadores observaron que genera supresión de proliferación de células de músculo liso vascular^{13,18}. Además, se identificó su acción sobre receptores de cardiomiocitos y células musculares lisas de la pared vascular disminuyendo la formación de placas de ateroma y generando un efecto antiinflamatorio^{19,20}. Esto se debe a que la liberación excesiva de renina que se produce ante una deficiencia de Vit-D resulta en una mayor liberación de angiotensina II y endotelina-1, que son potentes vasoconstrictores. La angiotensina II activa el NADH oxidasa, aumenta la formación de especies reactivas de oxígeno, lo que lleva a contracción de células del músculo liso y contribuye a la HTA²¹ e hipertrofia del ventrículo izquierdo²². Por ello, los niveles de Vit-D están asociados inversamente a la presión arterial o a la actividad de la renina plasmática tanto en personas normotensas como hipertensas²³. Según diversos estudios, la HTA es más prevalente en mujeres; esto puede deberse a cambios hormonales en la menopausia²⁴.

Aunque en nuestro estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de Vit-D y consumo de tabaco, en otros estudios, se han observado asociaciones tanto en fumadores activos como pasivos. Esto puede deberse a una disminución en la producción cutánea de esta vitamina, especialmente en personas mayores, debido al envejecimiento de la piel²⁵.

Otros estudios han demostrado que la exposición al humo del tabaco también influye negativamente en la ingesta de alimentos que contienen Vit-D, ya que el humo del tabaco podría alterar el sabor de la comida. Además, se ha planteado la hipótesis de que el tabaquismo podría afectar la absorción intestinal de la Vit-D, aunque aún se requieren investigaciones experimentales.

Debido a la presencia de compuestos toxicológicamente dañinos, el humo es cancerígeno, neurotóxico y disruptor endócrino, lo cual podría contribuir a la deficiencia de Vit-D. Quizás, la falta de asociación en este trabajo pueda deberse

a respuestas poco precisas de las pacientes al ser consultadas sobre su consumo²⁶.

Es importante destacar que los FRCV afectan de manera diferente a hombres y mujeres, y más del 80% de las mujeres de edad media presenta uno o más FRCV²⁷. Se ha observado en diversos estudios que las mujeres entre 18 y 45 años presentan un mayor riesgo de padecer accidentes cerebrovasculares isquémicos²⁸⁻³⁰. Estos hallazgos sugieren el estudio de otros FRCV, como el uso de anticonceptivos, presencia de migrañas, problemas de fertilidad, complicaciones durante el embarazo (partos prematuros, preeclampsia y diabetes gestacional), entre otros³¹⁻³⁵.

En el 2011, la American Heart Association incluyó en su "Guía Prevención de Enfermedad Cardiovascular en la Mujer"³⁶ la identificación de nuevos factores de riesgo específicos para las mujeres. Además, en 2019, el Colegio Americano de Cardiología introdujo el concepto de factores de riesgo específicos de género (FREG) en su guía sobre prevención primaria de ECV. Estos FREG están asociados con un mayor riesgo de ECV aterosclerótica incidente en mujeres^{37,38}.

En conclusión, este trabajo destaca la asociación significativa de la deficiencia de Vit-D (< 30 ng/mL) con los FRCV en esta población y la importancia de incorporar la medición de Vit-D en mujeres que presenten al menos un FRCV, dado que podría ser de gran utilidad en la práctica clínica para la evaluar riesgo cardiovascular y como estrategia de prevención.

Agradecimientos

El siguiente agradecimiento corresponde a una de las autoras, María Paula Castelbianchi.

Este trabajo y la recolección de los datos fueron realizados durante mi residencia en Química Clínica en el Hospital Tránsito Cáceres de Allende, un lugar que recuerdo con mucho cariño y al que estoy muy agradecida por la formación recibida de todos sus profesionales. En especial, quiero agradecer al equipo del Laboratorio Central y al Laboratorio de Bacteriología y de Tuberculosis de la Provincia de Córdoba, ya que, sin su apoyo y colaboración, este trabajo no habría sido posible. Gracias a cada uno de ellos.

Conflicto de interés

Las autoras declaran no poseer conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

- Makris K, Sempos C, Cavalier E. The measurement of vitamin D metabolites: part I—metabolism of vitamin D and the measurement of 25-hydroxyvitamin D. *Adv Lab Med*.2020;19(2):81-96. Doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-019-00169-7>
- Talavera Ramirez Y, Ares RM, Pedrozo WR, Bonneau GA. Evaluación del déficit de vitamina D en mujeres adultas. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2019;56(4):18-25.
- Schramm S, Lahner H, Jöckel KH, Erbel R, Führer D, Moebus S. Impact of season and different vitamin D thresholds on prevalence of vitamin D deficiency in epidemiological cohorts—a note of caution. *Endocrine*.2017;56(3):658-66. Doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1292-7>
- Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Ebeling P, Lazaretti-Castro M, et al. Controversies in vitamin D: summary statement from an international conference. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(1):234–40. Doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01414>
- Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bollerslev J, Bouillon L, 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: <https://doi.org/10.1007/s11554-019-09532-w>
- Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. Edición 2019. *Rev ALAD*. 2019;9(Sup1):1-120. ISSN:2248-6518. https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf
- Castelbianchi MP; Castro M; Pacheco AB y cols. Valoración del Colesterol No-Hdl como indicador de riesgo cardiovascular en una población femenina. *Bioinforma Digital*.2020;1. <https://colegiobioquimicocba.org.ar/bioinforma>.
- Bairey Merz N, Bonow RO, Sopko G, Balaban RS, Cannon RO 3rd, Gordon D, et al. Women's ischemic syndrome evaluation. Current status and future research directions: Report of the National Heart, Lung and Blood Institute Workshop. *Circulation*.2004;109(6):e44–6. Doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000116205.96440.FE>
- Wang T. Vitamin D and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 2016;67:261-72. Doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-051214-025146>
- De Oliveira V, Muller Lara G Dutra Lourenço E, Boff BD, Zirbes Stauder G. Influencia de la vitamina D en la salud humana. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2014;48(3):329-37.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30. Doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- Sánchez A, Oliveri B, Mansur JL, Fradinger E, Mastaglia S. Guía de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología sobre diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. *Actual Osteol* [Internet]. 2015;11(2):151–71. Disponible en: <http://www.osteologia.org.ar>
- Tabrizi R, Akbari M, Lankarani KB, Heydari ST, Kolahdooz F, Asemi Z. The effects of vitamin D supplementation on endothelial activation among patients with metabolic syndrome and related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab (Lond)* 2018;15:85. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12986-018-0320-9>
- Gasbarrino K, Di Iorio D, Daskalopoulou SS. Importance of sex and gender in ischaemic stroke and carotid atherosclerotic disease. *Eur Heart J*. 2022;43:460–73. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab756>
- Crescioli C. El papel de los estrógenos y la vitamina D en la protección de los cardiomiocitos: una perspectiva femenina. *Biomoléculas*. 2021;11(12):1815. Doi: <https://doi.org/10.3390/biom11121815>
- Kauser H, Palakeel J, Ali M, Chaduvula P, Chhabra S, Lamsal S, et al. Factors showing the growing relation between vitamin D, metabolic syndrome, and obesity in the adult population: a systematic review. *Cureus*. 2022 Jul;14(7):e27335. Doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.27335>
- Oliveira R, Novaes J, Azeredo L, Candido AP, Leite I. Association of vitamin D insufficiency with adiposity and metabolic disorders in Brazilian adolescents. *Public Health Nutr*. 2014;17(4):787-94. Doi: <https://doi.org/10.1017/S1368980013001225>
- Arévalo C, Núñez M, Barcia R, Sarandria P, Miyazato M. Déficit de vitamina D en mujeres adultas de la ciudad de Buenos Aires. *Medicina* 2009;69:635-39.
- García Fernández E, Luca B. Patología de la Vitamina D. *Medicine [Programa de Formación Médica Continuada Acreditado]*. 2012;11(16):961-70. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(12\)70411-0](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(12)70411-0)
- Lupoli R, Vaccaro A, Ambrosino P, Poggio P, Amato M, Di Minno MND. Impact of vitamin D deficiency on subclinical carotid atherosclerosis: a pooled analysis of cohort studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2146-53. Doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00342>
- Araya Quesada Y, Wexler Goering L, Cubero Castillo E, Padrón Pereira C. Riesgo de niveles bajos de vitamina D en la población y cómo la fortificación de alimentos puede corregirlos. *Rev. Venez. Cienc. Tecnol*.

- Aliment 2017;8(2):148-77.
22. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2011;29(4):636-45. Doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834320f9>
 23. Emo Peters B, Araújo Martini L. Nutritional aspects of the prevention and treatment of osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54(2):179-85. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302010000200014>
 24. Zilberman JM. Menopausia: hipertensión arterial y enfermedad vascular. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2018;35(2):77-83. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2017.11.001>
 25. Ortega RM, Jiménez Ortega AI, Martínez García RM, Lorenzo Mora AM, Lozano-Estevan MC. Problemática nutricional en fumadores y fumadores pasivos. *Nutr Hosp.* 2021;38(2):31-34. Doi: <https://doi.org/10.20960/nh.3794>
 26. Mousavi SE, Amini H, Heydarpour P, Amini Chermahinig F, Godderis L. Air pollution, environmental chemicals, and smoking may trigger vitamin D deficiency: evidence and potential mechanisms. *Environ Int.* 2019;122:67–90. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.11.052>
 27. Kunstmann SF, Gainza DK. Enfermedad Cardiovascular en la Mujer: Fisiopatología, presentación clínica, factores de riesgo, terapia hormonal y pruebas diagnósticas. *Rev Med. Clin. Condes* 2015; 26(2) 127-32. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2015.04.001>
 28. Ekker MS, Verhoeven JI, Vaartjes I, Nieuwenhuizen K, Klijn CJM, de Leeuw FE. Stroke incidence in young adults according to age, subtype, sex, and time trends. *Neurology.* 2019;92:e2444–e2454. Doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007533>
 29. Leppert MH, Ho PM, Burke J, Madsen T, Kleindorfer D, Sillau S, et al. Young women had more strokes than young men in a large, United States claims sample. *Stroke.* 2020;51:3352–3355. Doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030803>
 30. Vyas MV, Silver FL, Austin PC, Yu AYX, Pequeno P, Fan J, et al. Stroke incidence by sex across the lifespan. *Stroke.* 2021;52:447–451. Doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032898>
 31. MacClellan LR, Giles W, Cole J, Stern B, Mitchell B, Kittner S. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the Stroke Prevention in Young Women Study. *Stroke.* 2007;38(9):2438-45. Doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.488395>
 32. Leppert MH, Burke JF, Lisabeth LD, Madsen T, Kleindorfer D, Sillau S, et al. Systematic review of sex differences in ischemic strokes among young adults: are young women disproportionately at risk? *Stroke.* 2022;53(2):319-27. Doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.037117>
 33. Bushnell CD, Kapral MK. Advances in stroke: stroke in women. *Stroke.* 2022;53:605–07. Doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.036975>
 34. Shah T, Virani SS. Lipid-lowering therapies: risks in women and evidence-based options. *Tex Heart Inst J.* 2018;45(4):238–9. Doi: <https://doi.org/10.14503/THIJ-18-6691>
 35. Murugappan G, Leonard SA, Farland LV, Lau E, Shadyab A, Wild RA, et al. Association of infertility with atherosclerotic cardiovascular disease among postmenopausal participants in the Women's Health Initiative. *Fertil Steril.* 2022;117(5):1038-46. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.02.005>
 36. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(11):1243-62. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31820faaf8>
 37. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal R, et al. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(24):3168-3209. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>
 38. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn

RT, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association. *Circulation.* 2019;140(2):e596-e646. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678>



Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución -No Comercial - Compartir Igual 4.0 Internacional. Permite compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (remezclar, transformar o crear, a partir del material, otra obra) siempre que se cite la autoría y la fuente original de su publicación (revista, editorial y URL de la obra), no sean utilizados para fines comerciales y que se respeten los mismos términos de la licencia.