

Deficiencia de vitamina D y su asociación con enfermedad arterial coronaria en población mexicana: estudio Genético de la Enfermedad Aterosclerosa

Fabiola López-Bautista¹, Carlos Posadas-Romero¹, Guillermo Cardoso-Saldaña¹, Juan Gabriel Juárez-Rojas¹, Aida Medina-Urrutia¹, Nonanzit Pérez-Hernández², José Manuel Rodríguez-Pérez², Gilberto Vargas-Alarcón² y Rosalinda Posadas-Sánchez¹

¹Departamento de Endocrinología; ²Departamento de Biología Molecular Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

Resumen

Objetivo: Investigar la asociación independiente de la deficiencia de vitamina D (DVD) con la enfermedad arterial coronaria (EAC) en población adulta. **Método:** Estudio de casos y controles pareado. Se obtuvieron datos de factores de riesgo cardiovascular, medicamentos, alcohol, tabaquismo, consumo de vitamina D y actividad física. Se midieron variables bioquímicas, antropométricas y de presión arterial. La 25(OH)D se cuantificó por quimioluminiscencia. **Resultados:** Se estudiaron 250 pacientes con EAC establecida y 250 sujetos control, pareados por edad, sexo e índice de masa corporal (IMC), de 53 ± 6.1 años e IMC de 28 ± 3.5 kg/m². La DVD fue significativamente mayor en el grupo control (21.2 vs. 16%). El análisis de regresión logística múltiple no mostró asociación entre la DVD y la EAC (OR: 1.37 [0.08-23.2]). El análisis de regresión lineal múltiple mostró que el uso de estatinas ($b = 2.2$; $p = 0.004$) y el no consumo de alcohol ($b = -1.8$; $p = 0.03$) incrementaron significativamente la concentración de 25(OH)D. **Conclusiones:** En adultos mexicanos no se encontró asociación independiente entre la DVD y la presencia de EAC. Los resultados sugieren que el tratamiento con estatinas y la abstinencia en el consumo de alcohol pueden ser la explicación para las concentraciones más altas de 25(OH)D encontradas en los pacientes con EAC.

PALABRAS CLAVE: Deficiencia de 25(OH)D. Enfermedad arterial coronaria.

Abstract

Objective: To investigate the independent association between vitamin D deficiency (VDD) and coronary artery disease (CAD) in Mexican adult population. **Method:** Matched case-control study. Data cardiovascular on risk factors, medication use, physical activity, alcohol use, smoking and vitamin D consumption were obtained. Biochemical variables, anthropometric and blood pressure were measured. 25(OH)D was quantified by chemiluminescence. **Results:** We studied 250 patients with established CAD and 250 age-gender-body mass index (BMI) matched control subjects, with a mean age of 53 ± 6.1 years and BMI of 28 ± 3.5 kg/m². Deficiency of 25(OH)D was significantly higher in the control group (21.2 vs. 16%). Multiple logistic regression analysis did not show association between VDD and CAD (OR: 1.37 [0.08-23.2]). Multiple linear regression analysis also showed that statin use ($b = 2.2$; $p = 0.004$) and no alcohol use ($b = -1.8$; $p = 0.03$) significantly increased 25(OH)D levels. **Conclusions:** No independent association between VDD and the presence of coronary artery disease was found in Mexican adult population. The results suggest that treatment with statins and absence of alcohol consumption, might be the explanation for the higher concentrations of 25(OH)D observed in patients with CAD.

KEY WORDS: Vitamin D deficiency. Coronary artery disease.

Correspondencia:

Rosalinda Posadas-Sánchez

Juan Badiano, 1

Col. Sección XVI, Del. Tlalpan

C.P. 14080, Ciudad de México, México

E-mail: rossy_posadas_s@yahoo.it

Fecha de recepción 12 08 2016

Fecha de aceptación 02 01 2017

DO 10 24875/GMM 17002930

Gac Med Mex 2017;153 566 574

Contents available at PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Introducción

La enfermedad arterial coronaria (EAC) es la primera causa de muerte en el mundo¹. En México, por mucho tiempo fue considerada una enfermedad poco frecuente, pero en los últimos años su prevalencia ha tenido un incremento considerable y se ha situado como la principal causa de mortalidad². Proyecciones para el año 2030 indican que continuará esta tendencia³.

En los últimos años se ha incrementado el interés por el estudio del metabolismo de la vitamina D (VD). El consumo en la dieta aporta solo el 10% de la VD, por lo que la mayor fuente de obtención es la síntesis endógena, resultado de la transformación de 7-dehidrocolesterol presente en la piel por efecto de la exposición a los rayos solares ultravioleta B. Los estudios epidemiológicos realizados en sujetos aparentemente sanos han reportado prevalencias de deficiencia que varían del 2 al 90%, dependiendo del punto de corte utilizado y de la población estudiada⁴. Hace aproximadamente tres décadas, Robert Scragg postuló que el incremento en las concentraciones de 25(OH)D es un factor protector contra la enfermedad cardiovascular⁵. A partir de esa fecha, un número grande de estudios han informado que las concentraciones adecuadas de 25(OH)D se asocian con menor prevalencia de diabetes, hipertensión, dislipidemia y síndrome metabólico⁶⁻⁹. Por otra parte, se ha reportado asociación de la deficiencia de 25(OH)D con mayor prevalencia de EAC asintomática¹⁰ y con eventos cardiovasculares como infarto del miocardio¹¹ y mortalidad de causa cardiovascular y no vascular¹². Sin embargo, existen varios estudios que no han encontrado asociación entre la deficiencia de esta vitamina y la enfermedad cardiovascular^{13,14}.

Considerando la controversia existente sobre la asociación de la VD con la enfermedad cardiovascular, que en México la deficiencia de VD (< 30 ng/ml) tiene una prevalencia alta (30%)¹⁵ y que la enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte, el objetivo del presente estudio fue investigar la independencia de la asociación entre la deficiencia de 25(OH)D y la EAC en población adulta mexicana.

Métodos

Se diseñó un estudio de casos y controles pareado, anidado al proyecto Genética de la Enfermedad Aterosclerosa (GEA), el cual fue diseñado para investigar

las bases genéticas de la EAC y evaluar la relación entre los factores de riesgo tradicionales y emergentes con la enfermedad aterosclerosa clínica y subclínica en población adulta mexicana. La fase transversal del proyecto GEA se realizó de junio de 2008 a febrero de 2013, con especial cuidado en la amplia caracterización de los participantes con y sin EAC. El muestreo se realizó a conveniencia y se incluyeron 1000 pacientes con EAC y 1500 sujetos control con edad de 35-75 años, residentes de Ciudad de México. El grupo con EAC fue seleccionado de la consulta externa y del departamento de hemodinámica del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez con EAC prematura definida como antecedente personal de infarto al miocardio, angioplastia, cirugía de revascularización o estenosis coronaria $\geq 50\%$ determinada por angiografía, diagnosticada en hombres antes de los 55 años y en mujeres antes de los 65 años. Se excluyeron los pacientes con evento cardiovascular agudo en los 3 meses previos al estudio o con insuficiencia cardíaca congestiva. El grupo control se formó con voluntarios de la población abierta, sin manifestaciones clínicas de EAC y sin antecedentes familiares de EAC prematura, que acudieron por invitación a través de medios escritos. De ambos grupos se excluyeron los pacientes con enfermedad renal, hepática o tiroidea, con enfermedades malignas o bien que tuvieran tratamiento con corticosteroides¹⁶. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez y realizado de acuerdo con los lineamientos de la Declaración de Helsinki. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado.

De la muestra total se seleccionaron 250 pacientes con EAC y 250 sujetos control, de edad mayor de 40 años, pareados por edad ± 1 año, sexo e IMC ± 1 kg/m². El grupo de casos se definió por la presencia de EAC bien establecida, y el grupo control por la ausencia de aterosclerosis subclínica, para lo que se evaluó el calcio arterial coronario (CAC = 0 U.A.) a través de tomografía axial computada con multidetector. Para este estudio se excluyeron individuos con diabetes *mellitus*, antecedente o evidencia de enfermedad renal, hepática, tiroidea u oncológica, y aquellos con tratamiento corticosteroide o uso de suplementos de VD. A todos los participantes se les aplicaron cuestionarios estandarizados para obtener información demográfica, historia familiar y personal de factores de riesgo cardiovascular, patrones de alimentación¹⁷, actividad física¹⁸, uso de medicamentos y consumo de tabaco y alcohol.

El tamaño de muestra estimado a través de la fórmula de Freeman¹⁹ fue de 250 sujetos por grupo, con una razón control: caso de 1:1.

Mediciones clínicas y antropométricas

El peso se midió en una báscula calibrada, y la talla utilizando un estadímetro de pared SECA 222 (Hamburgo, Alemania). El IMC se calculó dividiendo el peso en kilogramos entre el cuadrado de la talla en metros. Se consideró sobrepeso cuando el IMC fue de 25-29.9 kg/m², y obesidad cuando fue ≥ 30 kg/m². La circunferencia de cintura se midió con una cinta métrica de fibra de vidrio, en el punto medio de la distancia entre la parte inferior de la última costilla y la cresta iliaca. La presión arterial se midió en posición sedente, después de un periodo de reposo de 10 minutos, utilizando un esfigmomanómetro digital (Welch Allyn, series 52000), y el promedio de las dos últimas de tres mediciones consecutivas se utilizó en el análisis.

En ayuno de 12 horas, se obtuvieron muestras de sangre venosa. Las concentraciones de glucosa, colesterol total (CT), triglicéridos (Tg) y colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) fueron medidas en muestras frescas, mediante procedimientos enzimático-colorimétricos estandarizados (Roche/Hitachi, Alemania) en un autoanalizador Hitachi 902 (Hitachi LTD, Tokio, Japón). El C-LDL fue calculado con la fórmula de Friedewald modificada por De Long, et al.²⁰. En el laboratorio de endocrinología, la precisión y la exactitud de las determinaciones de lípidos son evaluadas periódicamente por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades Atlanta. La proteína C reactiva (PCR) y la apolipoproteína B se cuantificaron por inmunonefelometría (BN Pro Spec Nephelometer, Dade Behring Marburg GmbH, Alemania). El coeficiente de variación fue $< 6\%$ en todos los ensayos. La insulina en suero se determinó por radioinmunoanálisis (Millipore Cat. No. HI-14K, MO, EE.UU.) con coeficientes de variación intraensayo e interensayo de 2.1 y 6.8%, respectivamente. La hiperinsulinemia se definió como un valor ≥ 16.97 μ U/ml en mujeres y ≥ 15.20 μ U/ml en hombres. La resistencia a la insulina se estimó por medio del modelo homeostático de resistencia a la insulina (HOMA-RI)²¹, y se consideró presente cuando los valores se encontraron por arriba de la percentila 75 (3.66 en mujeres y 3.38 en hombres). La concentración de adiponectina se determinó por inmunoensayo (Quantikine ELISA, R&D Minneapolis, EE.UU.). Para la

adiponectina baja, se tomaron como referencia los valores por debajo del percentil 25 (8.67 μ g/ml en mujeres y 5.3 μ g/ml en hombres). Estos valores de HOMA-RI y de adiponectina fueron obtenidos de una submuestra del estudio GEA que incluyó 131 hombres y 185 mujeres sin obesidad, y con valores normales de presión arterial, glucosa y lípidos. La diabetes *mellitus* fue definida de acuerdo con los criterios de la Asociación Americana de Diabetes²², o cuando los participantes manifestaron utilizar medicamentos para el control de la glucosa y en aquellos con diagnóstico previo de diabetes realizado por un médico. Las dislipidemias se definieron de acuerdo con los siguientes puntos de corte: hipercolesterolemia, CT > 200 mg/dl o C-LDL > 130 mg/dl; hipertrigliceridemia, Tg > 150 mg/dl; C-HDL bajo, < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres; e índice aterogénico, relación CT/C-HDL > 4.5 . La concentración de 25(OH)D se cuantificó por quimioluminiscencia (Architect plus CI8200), que tiene una buena correlación ($r = 0.90$)²³ con la cromatografía líquida por espectrometría de masas, considerada como el método de referencia. Se usaron calibradores bajo, medio y alto, que mostraron coeficientes de variación del 3.6, el 3.1 y el 4.05, respectivamente. El coeficiente de variación interensayo fue del 2.1%. La deficiencia de VD se consideró cuando las concentraciones de 25(OH)D fueron < 20 ng/ml²⁴. Las estaciones del año se clasificaron de acuerdo con las fechas establecidas para el hemisferio norte. El consumo de VD se obtuvo a través de una frecuencia de consumo de alimentos¹⁷ diseñada y validada por el Instituto Nacional de Salud Pública. La cantidad consumida por día se calculó por medio del programa *Sistema de evaluación de hábitos nutricionales y consumo de nutrimentos* (SNUT)²⁵. La actividad física se cuantificó mediante un cuestionario que proporciona información sobre la frecuencia, la intensidad y la duración¹⁸.

La tomografía computada es un método validado para cuantificar el CAC²⁶. Las mediciones se realizaron utilizando un tomógrafo multidetector de 64 cortes (Somatom Sensation, Siemens, Malvern, PA, EE.UU.) o 256 cortes (Somatom Definition Flash, Siemens, Erlangen, Alemania), antes y después de febrero de 2009, respectivamente. El estudio se obtuvo con sincronización cardiaca mediante protocolo prospectivo con los siguientes parámetros: 120 kV, 120 mA y grosor de corte de 3 mm. El CAC se cuantificó de acuerdo con el método de Agatston²⁷. Las imágenes fueron interpretadas por un radiólogo experto, en una estación de trabajo (Leonardo Workstation, Siemens,

Forcheim, Alemania) provista de un programa específico para el análisis del índice de calcio CaScoring (Siemens, Forcheim, Alemania). El test-retest para el puntaje de Agatston utilizado para evaluar la fiabilidad intraobservador mostró un coeficiente de correlación intraclase muy alto (0.99).

Los datos se presentan como media \pm desviación estándar, mediana (rango intercuartílico) o porcentaje. Las comparaciones entre los grupos se realizaron con las pruebas estadísticas t de Student, U de Mann-Whitney y ji al cuadrado, según correspondiera. Se usó el análisis de regresión logística condicionada simple y múltiple para evaluar la relación independiente entre la deficiencia de 25(OH)D y la EAC con ajuste de acuerdo con cinco modelos que se construyeron con las variables que fueron significativamente diferentes en el análisis bivariado y que no tuvieran colinealidad. Se realizaron también análisis de regresión lineal y múltiple para conocer las variables modificadoras de la concentración de 25(OH)D. De manera adicional, se estimó la concentración de 25(OH)D eliminando el efecto del tratamiento con estatinas, con los valores obtenidos de la diferencia entre tener o no el tratamiento entre cada grupo (grupo de EAC -1.4 ng/ml y grupo control 0.33 ng/ml). El valor de $p < 0.05$ fue considerado significativo. El análisis estadístico se realizó con el *software* STATA/MP 13 (StataCorp, Inc., College Station, Texas, EE.UU.).

Resultados

Se estudiaron 250 pacientes con EAC y 250 sujetos control, pareados por edad, sexo e IMC, cuyas características se muestran en la tabla 1. En la población total, el 82% fueron de sexo masculino, la media de edad fue de 53 años y el IMC fue de 28 kg/m^2 . En los pacientes con EAC, las concentraciones de CT, C-HDL, C-LDL y apolipoproteína B, el índice aterogénico y el consumo de VD con la dieta fueron significativamente menores en comparación con el grupo control ($p < 0.05$). Por el contrario, la concentración de insulina y el valor de HOMA-RI fueron significativamente mayores ($p < 0.005$). En los parámetros relacionados con el perfil de inflamación, los valores de PCR no fueron diferentes entre los dos grupos, pero se observó que la concentración de adiponectina fue más alta en el grupo control de manera estadísticamente significativa ($p = 0.007$). La proporción de participantes tratados con estatinas fue significativamente mayor en los pacientes con EAC (91.2 vs. 6.8% ; $p < 0.001$). El tabaquismo y la

frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas fueron 10 puntos porcentuales más altos en el grupo control ($p < 0.01$).

La concentración de 25(OH)D en el grupo de EAC fue significativamente más alta en comparación con el grupo control (28 ng/ml vs. 25 ng/ml; $p < 0.001$), aunque el consumo de VD fue significativamente más bajo en el grupo de EAC (129.6 vs. 158.9 UI; $p = 0.001$). La prevalencia de insuficiencia de 25(OH)D (20 - 29.9 ng/ml) fue mayor en los sujetos control (57.6 vs. 49.2% ; $p = 0.13$), al igual que la prevalencia de deficiencia (< 20 ng/ml; 21.2 vs. 16% ; $p = 0.001$). La toma de muestras de sangre en los dos grupos estudiados se realizó de manera proporcional en cada estación del año ($p = 0.20$), lo que permitió controlar el efecto producido por la exposición solar en las diferentes estaciones sobre las concentraciones de 25(OH)D circulante. El resto de las variables fueron similares en ambos grupos.

Las prevalencias de los factores de riesgo cardiovascular por grupo de estudio se muestran en la figura 1. La hipertensión arterial mostró una prevalencia significativamente más alta en los pacientes (63.2 vs. 13.2% ; $p < 0.0001$), y de manera similar, tanto la resistencia a la insulina elevada (66.4 vs. 54.4% ; $p = 0.006$) como los valores bajos de adiponectina (57.6 vs. 45.3% , $p = 0.007$) se observaron con una frecuencia significativamente más alta en el grupo con EAC, mientras que el C-LDL elevado fue más prevalente entre los controles (30.4 vs. 19.2% ; $p = 0.004$). Las otras anormalidades mostraron frecuencias similares en ambos grupos, pero se hace notar que sus prevalencias fueron altas: el C-HDL bajo tuvo una prevalencia del 62.4 vs. 55.6% , la hipertrigliceridemia del 54.4 vs. 56% , y la glucosa de ayuno alterada del 15.2 vs. 14% en el grupo de EAC y en el grupo control, respectivamente.

Para investigar la independencia de la asociación entre la deficiencia de 25(OH)D y la EAC se realizó un análisis de regresión logística condicionado ajustando por las variables que mostraron ser significativamente diferentes en el análisis bivariado. En la tabla 2 se muestra que aun en el modelo sin ajuste no se encontró asociación.

Con el fin de conocer los factores que pudieron haber influido en las concentraciones de 25(OH)D, también se utilizaron análisis de regresión lineal simple y múltiple ajustados por las variables que se han descrito en la literatura como modificadoras de la VD (Tabla 3). Los resultados del análisis simple y múltiple muestran que, en la población total, el uso de estatinas incrementa 2.2 ng/ml la concentración de 25(OH)D y

Tabla 1. Características clínicas y bioquímicas de la población de estudio de acuerdo a la presencia de enfermedad arterial coronaria

	Grupo con EAC (n = 250)	Grupo control (n = 250)	p
Sexo (H), %*	82.4	82.4	0.99
Edad, años*	53.3 ± 6.0	53.5 ± 6.2	0.61
IMC, kg/m ² *	28.0 ± 3.5	27.9 ± 3.5	0.78
PAS, mmHg	114.5 [106-123.5]	113.2 [105.5-122]	0.47
PAD, mmHg	72 [65.5-77.5]	71 [66.5-76.5]	0.83
CT, mg/dl	163.7 [139.8-195.0]	187.0 [164.5-209.0]	< 0.001
Tg, mg/dl	159.5 [116.0-208.0]	160.6 [113-233.7]	0.77
C-HDL, mg/dl	38.1 [32.0-45.2]	40.3 [34.0-49.0]	0.01
C-LDL, mg/dl	97.8 [76.0-118.2]	114.2 [93.2-135.4]	< 0.001
Índice aterogénico	4.2 [3.4-5.1]	4.5 [3.6-5.5]	0.02
Glucosa, mg/dl	89.5 [84-95]	90 [85-95]	0.95
Insulina, µU/ml	18.2 [14.5-26.4]	16.6 [12.3-23.1]	0.002
HOMA-RI	4.0 [3.1-6.0]	3.6 [2.6-5.2]	0.003
ApoB, mg/dl	80 [65-103]	96.5 [77-116]	< 0.001
Adiponectina, µg/ml	5.1 [3.3-8.2]	6.1 [3.8-10.1]	0.007
PCR, mg/l	1.1 [0.6-2.2]	1.2 [0.6-2.4]	0.37
Tabaquismo, %	12	22.8	0.001
Uso de alcohol, %	72.1	82.6	0.006
Índice de actividad física	7.9 ± 1.2	7.9 ± 1.2	0.70
Vitamina D			
25(OH) D, ng/ml	28 ± 8.2	25 ± 6.8	< 0.001
Estado de 25(OH) D, %			
Óptimo (≥ 30 ng/ml)	34.8	21.2	0.001
Insuficiente (20-29.9 ng/ml)	49.2	57.6	0.13
Deficiente (< 20 ng/ml)	16	21.2	0.001
Consumo de vitamina D, UI/día	129.6 [88.1-219.0]	158.9 [102.3-249.1]	0.01
Estación de muestreo, %			
Primavera	22.4	20	
Verano	29.6	29.6	
Otoño	28.4	36	0.20
Invierno	19.6	14.4	
Uso de estatinas, %	91.2	6.8	< 0.001

Los datos se muestran como media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartílico).

*Variables de pareamiento. p < 0.05 significativa.

ApoB: apolipoproteína B; C-HDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; EAC: enfermedad arterial coronaria; HOMA-RI: modelo homeostático de resistencia a la insulina; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PCR: proteína C reactiva; Tg: triglicéridos.

explica el 14% de la variación (p = 0.004); en contraste, el uso de alcohol la disminuye 1.8 ng/ml y explica el 10% de las concentraciones bajas de 25(OH)D (p = 0.03). En los participantes en el estudio, la pravastatina fue la estatina usada con mayor frecuencia, seguida de la atorvastatina, la simvastatina y la

rosuvastatina (Tabla 4). De manera adicional, se estimó la concentración de 25(OH)D eliminando el efecto del tratamiento con estatinas en el grupo de EAC (-1.4 ng/ml) y el grupo control (0.33 ng/ml). La concentración de 25(OH)D estimada en el grupo de EAC mantuvo valores significativamente más altos en

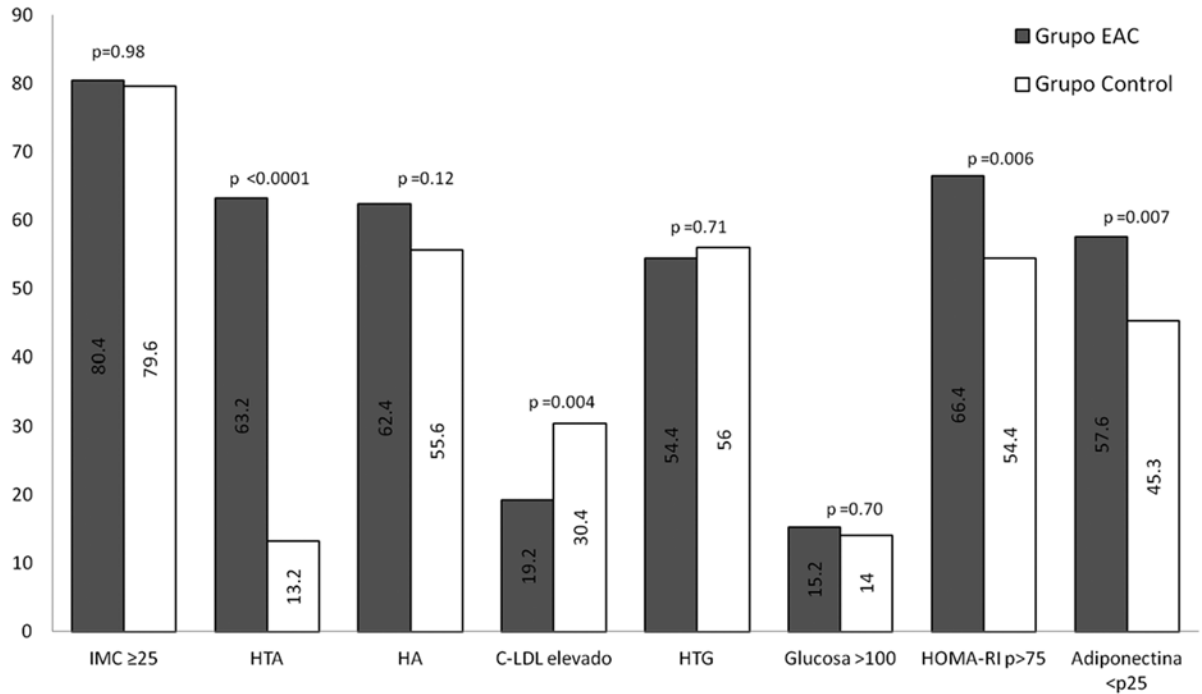


Figura 1. Prevalencia de anomalías metabólicas en los pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) y en el grupo control C-LDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; HA: hipoalfalipoproteinemia; HTA: hipertensión arterial; HOMA-RI: modelo homeostático de resistencia a la insulina; HTG: hipertrigliceridemia; IMC: índice de masa corporal

Tabla 2. Asociación de la deficiencia de 25(OH)D y la enfermedad arterial coronaria

	OR (IC 95%)	p
Deficiencia de 25(OH)D (< 20 ng/ml)	0.68 (0.42-1.10)	0.12
Modelo 1	0.85 (0.28-2.55)	0.78
Modelo 2	0.83 (0.27-2.51)	0.74
Modelo 3	0.97 (0.29-3.2)	0.97
Modelo 4	1.48 (0.33-6.5)	0.60
Modelo 5	1.37 (0.08-23.2)	0.80

Valores expresados en *odds ratio* (OR) e intervalo de confianza del 95% (IC 95%).
 Análisis multivariado de regresión logística condicionada.
 Modelo 1: deficiencia de vitamina D + estatinas.
 Modelo 2: modelo 1 + índice aterogénico > 4.5.
 Modelo 3: modelo 2 + HOMA-RI y adiponectina.
 Modelo 4: modelo 3 + tabaquismo y uso de alcohol.
 Modelo 5: modelo 4 + ingesta de vitamina D.

comparación con el grupo control (26.7 vs. 25.04 ng/ml; p = 0.01), pero la prevalencia de deficiencia de VD aumentó 5.2 puntos porcentuales y se igualó con la del grupo control (21.2 vs. 20.8%; p = 0.50). Sin embargo, contra lo esperado, la concentración de 25(OH)D por tipo de estatina y dosis no mostró un incremento dosis-respuesta.

Tabla 3. Análisis de regresión lineal de los factores asociados con la concentración de 25(OH)D

	Simple			Multivariado*		
	b	β	p	b	β	p
Uso de estatinas	2.73	0.17	< 0.001	2.2	0.14	0.004
Uso de alcohol	-2.10	-0.11	0.01	-1.8	-0.10	0.03

Valores expresados como coeficientes b y β. Análisis de regresión simple y multivariado (ajustado por sexo, edad, tabaquismo positivo, IMC, actividad física total, estación de muestreo e ingesta de vitamina D)
 *R² = 4%.

Tabla 4. Uso de estatinas por grupos de estudio

	Grupo con EAC (n = 228)	Grupo control (n = 16)	p
Pravastatina, n (%)	83 (36.4)	7 (43.7)	0.59
Atorvastatina, n (%)	50 (21.9)	5 (31.2)	0.36
Simvastatina, n (%)	50 (21.9)	2 (12.5)	0.53
Rosuvastatina, n (%)	43 (18.8)	2 (12.5)	0.74
Simvastatina + ezetimiba, n (%)	2 (0.88)	0	0.99

Prueba de Fisher: p < 0.05 significativa.
 EAC: enfermedad arterial coronaria.

Discusión

En el presente estudio, después de ajustar por el tratamiento con estatinas, el índice aterogénico > 4.5 , HOMA-RI, la adiponectina, el tabaquismo, el uso de alcohol y la ingesta de VD, el análisis de regresión multivariado no mostró asociación de la deficiencia de 25(OH)D con la presencia de EAC ni con factores de riesgo cardiovascular. Estos resultados contrastan con estudios que han mostrado que los valores bajos de VD se asocian a un estado inflamatorio sistémico, favorecen la resistencia a la insulina y activan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, con la subsecuente elevación de la presión arterial y la hipertrofia del músculo cardíaco y de las células musculares lisas²⁸⁻³⁰. En concordancia con estos hallazgos, varios estudios observacionales han reportado una asociación entre la deficiencia de 25(OH)D y la presencia de EAC clínica^{13,31-33} y subclínica³⁴⁻³⁸. En un estudio de casos y controles en el que se incluyeron tanto pacientes con enfermedad coronaria como pacientes con enfermedad vascular cerebral, la deficiencia de 25(OH)D, definida por concentraciones inferiores a 15 ng/ml, mostró una alta prevalencia en pacientes (68%) y en controles (54%), y se encontró asociada a la presencia de enfermedad cardiovascular (OR: 2.9 [1.67-5.12]; $p < 0.001$)³³. De manera similar, en 1370 sujetos de 45 a 84 años, de los cuales 394 cursaban con insuficiencia renal crónica, De Boer et al.¹⁴ reportaron deficiencia de 25(OH)D (< 15 ng/ml) en el 73.2% de la población, así como su relación modesta, pero independiente, con la prevalencia de CAC (RR: 1.06 [1.00-1.13]; $p = 0.06$). En otro estudio, Lim et al.³⁸ informaron de que, en 921 sujetos mayores de 65 años, la deficiencia de 25(OH)D (< 30 ng/ml), observada en el 94% de la población estudiada, se asoció con estenosis coronaria $\geq 50\%$ (OR: 2.08 [1.16-4.68]). Sin embargo, otras investigaciones no han observado esta asociación. En un estudio realizado en 387 sobrevivientes del primer infarto al miocardio, con sus respectivos 387 controles, pareados por edad y sexo, la deficiencia de 25(OH)D (< 30 ng/ml) encontrada en el 80% de los pacientes y el 75% del grupo control no mostró asociación con la cardiopatía coronaria (OR: 1.01 [0.82-1.25])¹³. Sin embargo, el apoyo más importante a los resultados obtenidos en nuestro estudio está dado por dos revisiones sistemáticas y metaanálisis recientes^{39,40}. En una se incluyeron 82 estudios prospectivos de cohorte, 84 intervenciones aleatorizadas controladas, 20 metaanálisis de 208 estudios

prospectivos y 8 metaanálisis de 88 estudios de intervención aleatorizados controlados³⁹. En la otra, los autores analizaron 76 revisiones sistemáticas de estudios observacionales, 48 metaanálisis de estudios observacionales y 57 metaanálisis de estudios de intervención aleatorizados controlados⁴⁰. Estas dos revisiones de la amplia literatura sobre el tema identificaron una discrepancia entre los estudios de tipo observacional y los ensayos clínicos controlados, en la que la mayoría de los estudios de suplementación no mostraron un efecto de la VD sobre la enfermedad cardiovascular. Por tanto, los autores concluyeron que la deficiencia de VD es muy probablemente un marcador de estado de salud deficiente más que la causa de la enfermedad.

Entre los factores que influyen en las concentraciones de 25(OH)D circulante⁴¹, en la población de nuestro estudio no se observó influencia del sexo, la edad, el consumo de tabaco, el IMC, la actividad física, la estación del año en que se realizó el muestreo ni la ingesta de VD. Sin embargo, el no consumo de alcohol y el tratamiento con estatinas se asociaron con valores más altos de 25(OH)D.

Tanto en la población total como en el grupo con EAC, el no consumo de alcohol se asoció con concentraciones significativamente más altas de 25(OH)D, lo que está de acuerdo con la observación de que los sujetos con consumo mayor de 20 gramos de alcohol al día tienen concentraciones menores de 25(OH)D⁴².

La terapia con estatinas es otro factor que modifica los valores de la 25(OH)D en suero. La asociación del uso de estatinas con las concentraciones de 25(OH)D se observó en un estudio de 208 mujeres con suplementación de VD durante 3 años⁴³. Los valores de esta forma de la VD fueron más altos en las 51 mujeres usuarias de estatinas, tanto en la muestra basal como durante el tratamiento, independientemente de si recibían placebo o VD. En otro estudio que investigó el efecto de la atorvastatina en dosis de 10-80 mg diarios sobre las concentraciones de VD en pacientes con cardiopatía isquémica, Pérez-Castrillón et al.⁴⁴ encontraron un aumento de la 25(OH)D, de 17.08 ± 7 a 19.6 ± 7.9 ng/ml ($p = 0.003$), y una disminución del 75 al 57% en la proporción de pacientes con deficiencia de VD después de 1 año de terapia con la estatina. Estos resultados son notablemente similares a los del presente estudio, en el cual los valores de 25(OH)D en el 91.2% de los pacientes tratados con alguna estatina (28 ± 8.1 ng/ml) fueron significativamente más altos que los observados en el 8.8% de los no

usuarios de estatinas (26.6 ± 9.5 ng/ml) y en el grupo control (25.03 ± 6.7 ng/ml). Aunque al momento actual no se tiene certeza del mecanismo mediante el cual las estatinas incrementan las concentraciones circulantes de esta vitamina, se ha especulado que debido a que el 7-dehidrocolesterol es precursor tanto del colesterol como de la 25(OH)D, al inhibirse la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa por acción de la estatina se incrementaría el sustrato para la síntesis de 25(OH)D⁴⁴.

En las fortalezas de nuestro estudio se incluye que los participantes sin datos clínicos de enfermedad vascular, con y sin CAC, y aquellos con cardiopatía coronaria bien definida, han sido ampliamente caracterizados desde los puntos de vista clínico, bioquímico y radiológico. La amplia caracterización de los grupos de estudio permitió ajustar por un número grande de factores confusores, y además se excluyeron a los sujetos con diabetes, eliminando así un factor altamente confusor para la EAC y modificador de las concentraciones de 25(OH)D; además, a diferencia de estudios previos, se tuvo la certeza de que el grupo control no presentaba aterosclerosis subclínica.

Entre las limitaciones de este trabajo se encuentran, primero, debido al carácter transversal del estudio, que no se puede establecer relación causal entre la DVD y la EAC. Segundo, la medición de la 25(OH)D se realizó en una sola ocasión, pero se ha mostrado que las concentraciones de 25(OH)D parecen ser muy constantes en el tiempo⁴⁵. Tercero, la mayor parte de los pacientes estaban tratados con estatinas, por lo que no podían ser excluidos; sin embargo, al corregir por el efecto de la estatina las concentraciones de 25(OH)D y la prevalencia en la deficiencia de VD fueron similares entre el grupo de pacientes y el grupo control.

En conclusión, los resultados de este estudio en población mestiza mexicana no mostraron asociación entre la deficiencia de 25(OH)D y la presencia de EAC. El tratamiento con estatinas y el menor consumo de alcohol son factores importantes con influencia en las concentraciones de 25(OH)D circulantes. En los pacientes con EAC, la concentración de 25(OH)D fue mayor y la prevalencia de un estado de deficiencia de esta vitamina fue menor que en sus controles pareados por sexo, edad e IMC. Los resultados sugieren que el tratamiento con estatinas y el menor consumo de alcohol pudieran ser las explicaciones para las concentraciones más altas de 25(OH)D encontradas en los pacientes con EAC.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración del personal del Departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, y a los participantes en el estudio GEA por su valiosa contribución.

Financiación

Este proyecto ha sido apoyado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Número de proyecto: SALUD-2014-1-233727).

Bibliografía

1. WHO. Global health estimates 2014 summary tables: deaths by cause, age and sex, 2000-2012. (Consultado el 4 de marzo de 2015.) Disponible en: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html
2. INEGI. Estadísticas de mortalidad 2011. (Consultado el 4 de marzo de 2015.) Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/sistemas/sisept/Default.aspx?t=mdemo107&s=est&c=23587>
3. WHO. Global health estimates summary tables: projection of deaths by cause, age and sex. (Consultado el 4 de marzo de 2015.) Disponible en: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en
4. Hilger J, Friedel A, Herr R, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014;111:23-45.
5. Scragg R. Seasonality of cardiovascular disease mortality and the possible protective effect of ultra-violet radiation. *Int J Epidemiol.* 1981;10:337-41.
6. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care.* 2004;27:2813-8.
7. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et al. Plasma 25-hydroxy vitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension.* 2007;49:1063-9.
8. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, et al. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care.* 2005;28:1228-30.
9. Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2007;167:1159-65.
10. Shor R, Tirosh A, Shemesh L, et al. 25 hydroxyvitamin D levels in patients undergoing coronary artery catheterization. *Eur J Intern Med.* 2012;23:470-3.
11. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:353-73.
12. Tomson J, Emberson J, Hill M, et al. Vitamin D and risk of death from vascular and non-vascular causes in the Whitehall study and meta-analyses of 12,000 deaths. *Eur Heart J.* 2013;34:1365-74.
13. Deleskog A, Piksasova O, Silveira A, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration, established and emerging cardiovascular risk factors and risk of myocardial infarction before the age of 60 years. *Atherosclerosis.* 2012;223:223-9.
14. De Boer IH, Kestenbaum B, Shoben AB, et al. 25-hydroxyvitamin D levels inversely associate with risk for developing coronary artery calcification. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:1805-12.
15. Flores M, Sánchez-Romero LM, Macías N, et al. Concentraciones séricas de vitamina D en niños, adolescentes y adultos mexicanos. Resultados de la ENSANUT 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2011.
16. Posadas-Romero C, Jorge-Galarza E, Posadas-Sánchez R, et al. Fatty liver largely explains associations of subclinical hypothyroidism with insulin resistance, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis. *Eur J Endocrinol.* 2014;171:319-25.
17. Hernández-Ávila M, Romieu I, Parra S, et al. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City. *Salud Publica Mex.* 1998;40:133-40.
18. Baecke JA, Burema J, Frijters JE. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr.* 1982;36:936-42.
19. Freeman D. Applied categorical data analysis. 1987.

20. DeLong DM, DeLong ER, Wood PD, et al. A comparison of methods for the estimation of plasma low- and very low-density lipoprotein cholesterol. *The Lipid Research Clinics Prevalence Study*. *JAMA*. 1986;256:2372-7.
21. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27:1487-95.
22. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes - 2009. *Diabetes Care*. 2009;32:s13-63.
23. Abbott. Architect, 25-OH-Vitamin D. Una forma brillante de detectar la vitamina D.
24. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:53-8.
25. Hernández-Ávila M, Resoles M, Parra S, et al. Sistema de evaluación de hábitos nutricionales y consumo de nutrimentos (SNUT).
26. Marques MD, Santos RD, Parga JR, et al. Relation between visceral fat and coronary artery disease evaluated by multidetector computed tomography. *Atherosclerosis*. 2010;209:481-6.
27. Mautner GC, Mautner SL, Feuerstein IM, et al. Coronary artery calcification: assessment with electron beam CT and histomorphometric correlation. *Radiology*. 1994;192:619-23.
28. Pilz S, Verheren N, Gröbler MR, et al. Vitamin D and cardiovascular disease prevention. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:404-17.
29. Pérez-Hernández N, Aptilon-Duque G, Nostroza-Hernández MC, et al. Vitamin D and its effects on cardiovascular diseases: a comprehensive review. *Korean J Intern Med*. 2016;31:1018-29.
30. Kassi E, Adamopoulos C, Basdra EK, et al. Role of vitamin D in atherosclerosis. *Circulation*. 2013;128:2517-31.
31. Cigolini M, Pina-lagullii M, Miconi V, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2006;29:722-4.
32. Rajasree S, Rajpal K, Kartha C, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels are elevated in South Indian patients with ischemic heart disease. *Eur J Epidemiol*. 2001;17:567-71.
33. Hosseinpanah F, Yarjanli M, Sheikholeslami F, et al. Associations between vitamin D and cardiovascular outcomes; Tehran Lipid and Glucose Study. *Atherosclerosis*. 2011;218:238-42.
34. Lai S, Fishman E, Gerstenblith G, et al. Vitamin D deficiency is associated with coronary artery calcification in cardiovascularly asymptomatic African Americans with HIV infection. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:493-500.
35. Lai H, Fishman EK, Gerstenblith G, et al. Vitamin D deficiency is associated with development of subclinical coronary artery disease in HIV-infected African American cocaine users with low Framingham-defined cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:729-37.
36. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65:593-7.
37. Young KA, Snell-Bergeon JK, Naik RG, et al. Vitamin D deficiency and coronary artery calcification in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:454-8.
38. Lim S, Shin H, Kim MJ, et al. Vitamin D inadequacy is associated with significant coronary artery stenosis in a community-based elderly cohort: the Korean Longitudinal Study on Health and Aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:169-78.
39. Autier P, Boniol M, Pizot C, et al. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:76-89.
40. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, et al. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ*. 2014;348:g2035.
41. Miettinen ME, Kinnunen L, Leiviskä J, et al. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with lifestyle factors and metabolic and cardiovascular disease markers: population-based cross-sectional study (FIN-D2D). *PLoS One*. 2014;9:e100235.
42. Legeai C, Vigouroux C, Souberbielle J, et al. Associations between 25-hydroxyvitamin D and immunologic, metabolic, inflammatory markers in treatment-naive HIV-infected persons: the ANRS CO9 «COPANA» Cohort Study. *PLoS One*. 2013;8:e74868.
43. Aloia JF, Li-Ng M, Pollack S. Statins and vitamin D. *Am J Cardiol*. 2007;100:1329.
44. Pérez-Castrillón JL, Vega G, Abad L, et al. Effects of atorvastatin on vitamin D levels in patients with acute ischemic heart disease. *Am J Cardiol*. 2007;99:903-5.
45. Pearce SHS, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ*. 2010;340:142-7.