

## ¿Previene la vitamina D la aterosclerosis?

Dr. Annier J. Fajardo Quesada<sup>1</sup>✉<sup>id</sup> y Dra. María de los Á. Licea González<sup>2</sup><sup>id</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Granma, Facultad de Ciencias Médicas Celia Sánchez Manduley. Manzanillo, Granma, Cuba.

<sup>2</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Granma, Filial de Ciencias Médicas Dr. Efraín Benítez Popa. Bayamo, Granma, Cuba.

Full English text of this article is also available

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 7 de enero de 2022  
Aceptado: 4 de febrero de 2022  
Online: 18 de marzo de 2022

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

#### Abreviaturas

**CIMC:** complejo íntima-media carotídeo

**ECV:** enfermedades cardiovasculares

### RESUMEN

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica inflamatoria progresiva que afecta principalmente la pared de arterias grandes y medianas. La hipovitaminosis D se relaciona con enfermedades desencadenantes o agravantes de la aterosclerosis. La vitamina D es capaz de detener o prevenir diversos factores que condicionan dicha enfermedad, por ello se ha propuesto su uso como medida profiláctica para tratarla. Teóricamente, podría funcionar, y por ello que se ha investigado al respecto. Se ha evidenciado su efecto positivo en la prevención de los factores desencadenantes, pero no en la aterosclerosis, algo que podría resultar contradictorio. Se realizó una revisión de la literatura más reciente sobre el tema con el objetivo de describir el papel de la vitamina D en la prevención de la aterosclerosis.

**Palabras clave:** Aterosclerosis, Avitaminosis, Enfermedades cardiovasculares, Prevención y control, Vitamina D

### Does vitamin D prevent atherosclerosis?

#### ABSTRACT

*Atherosclerosis is a progressive inflammatory systemic disease that mainly affects the wall of large and medium-sized arteries. Vitamin D can stop or prevent several triggering factors of this disease and its use has been proposed to prevent it. Hypovitaminosis D is related to diseases that are triggering or aggravating factors of atherosclerosis. The use of vitamin D as a prophylactic measure to treat atherosclerosis should theoretically work, which is why large studies have been done to prove this theory. The large controlled researches have evidenced its positive effect on the prevention of triggering factors, but not on atherosclerosis, something that could be contradictory. A review of the most recent literature on the subject was carried out with the aim of describing the role of vitamin D in the prevention of atherosclerosis.*

**Keywords:** Atherosclerosis, Avitaminosis, Cardiovascular diseases, Prevention and control, Vitamin D

### INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, las enfermedades cardiovasculares (ECV) representan la causa de muerte más frecuente. Se estimó que en 2013 murieron 17,3 millones de personas por estas enfermedades, lo que representó el 31,5% del total de muertes ocurridas en el mundo ese año.

La aterosclerosis, es uno de los fenómenos más incidentes<sup>1</sup>, es una enfermedad sistémica inflamatoria y progresiva que afecta principalmente la pa-

✉ AJ Fajardo Quesada  
Facultad de Ciencias Médicas Celia  
Sánchez Manduley  
Avenida Camilo Cienfuegos y Carre-  
tera a Campechuela. Km 1.  
Manzanillo CP 87600. Granma, Cuba.  
Correo electrónico:  
annierfaj01@gmail.com

pared de arterias grandes y medianas, como la aorta, las carótidas y las arterias coronarias, en sitios propensos a esfuerzos «cortantes» (tensión de cizallamiento), turbulentos u oscilatorios, como ramas, curvaturas o bifurcaciones. Esta enfermedad está vinculada a varios factores como el estrés oxidativo, el sistema inmunológico y la musculatura lisa de las venas y arterias. Por ello, procesos que influyan sobre estos factores pueden actuar a favor o en contra de la aparición de aterosclerosis<sup>2</sup>.

La vitamina D es un compuesto producido por el organismo en los queratinocitos de la piel a partir de colesterol. En su síntesis utiliza como energía la radiación proveniente de la luz solar<sup>3</sup>. El déficit de esta vitamina tiene repercusión global, pues se ha estimado que afecta a alrededor de mil millones de personas en todo el mundo. Por esa causa se produce mayor carga oxidativa en las células y se experimentan marcadores inflamatorios y daño mitocondrial. Existe cada vez más evidencia sobre el protagonismo de la vitamina D en la regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con posibles implicancias cardiovasculares, así como para el sistema inmunológico<sup>4,5</sup>.

Desde su descubrimiento a principios de la década de 1900, las vitaminas se han considerado los nutraceuticos más prometedores para la prevención de diversas enfermedades, entre ellas, las ECV derivadas de la aterosclerosis<sup>6</sup>. Esto es especialmente relevante porque en determinados grupos poblacionales los niveles de vitamina D pueden estar disminuidos y se impone su suplementación por alguna vía<sup>7</sup>.

Los niveles de vitamina D y su metabolismo pueden incidir en la patogenia, el tratamiento de la aterosclerosis y la salud cardiovascular posterior. Sin embargo, en diversas investigaciones se discute sobre la utilidad del empleo de suplementos de esta vitamina como medio profiláctico<sup>8</sup>. Este conflicto se da sobre todo entre la teoría y los diferentes tipos de estudio, por lo que se hace necesario tomar consideraciones globales analizando lo relevante de cada uno; de ahí que el objetivo de esta investigación es describir el papel de la vitamina D en la prevención de la aterosclerosis.

## ATEROSCLEROSIS Y VITAMINA D

### Aterosclerosis

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica compleja, multifactorial y de múltiples etapas, caracterizada por la acumulación progresiva de pla-

cas fibrosas cargadas de lípidos dentro de la pared arterial. Esta enfermedad puede culminar en la rotura de la placa aterosclerótica y la posterior formación de trombos. Sus manifestaciones clínicas más comunes son los infartos de miocardio y los accidentes cerebrovasculares.

La primera etapa del desarrollo de la aterosclerosis tiene lugar en el endotelio, la capa íntima de las paredes arteriales<sup>9,10</sup>. El inicio de la enfermedad implica la disfunción de las células endoteliales con depósito subendotelial y modificaciones de las lipoproteínas, que actúan como patrones moleculares asociados al daño para activar los receptores inmunes, estimular el reclutamiento de varias células inmunitarias y provocar inflamación vascular. Los monocitos infiltrados se diferencian localmente en varios subconjuntos de macrófagos, engullendo lipoproteínas y produciendo mediadores inflamatorios.

La activación, migración y proliferación de las células del músculo liso vascular contribuyen a la curación de la placa, cuya progresión se ve favorecida por el metabolismo lipídico disfuncional en los macrófagos, con reducción del flujo de colesterol, aumento de la muerte celular y reducción de la esferocitosis. Este entorno conduce a un estado inflamatorio que no se resuelve<sup>11</sup>.

La aterosclerosis puede ser provocada y agravada por factores de riesgo como la hipertensión arterial, diabetes, edad avanzada, obesidad, tabaquismo, hábitos dietéticos dañinos, entre otros<sup>12-14</sup>.

### Vitamina D

La vitamina D es un grupo de esteroides que se obtienen mediante el consumo de alimentos o mediante la producción en el cuerpo. Dos de los compuestos importantes en este grupo, aunque no son formas activas, son la vitamina D<sub>3</sub> (colecalciferol), que se sintetiza a partir del 7-dehidrocolesterol bajo la influencia de los rayos ultravioleta en la piel, y la vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol)<sup>15</sup>.

La vitamina D, además, regula aproximadamente el 3% de los genes humanos a través de sus efectos endocrinos. Al unirse al receptor de retinoides forma un heterodímero que une secuencias de ADN para posteriores procesos de transcripción y traducción. Así, es posible expresar diferentes genes y estimula la formación de proteínas; las cuales, unidas al calcio, aumentan la absorción de la vitamina D desde el intestino a la circulación sistémica<sup>16</sup>.

### Relación entre la vitamina D y los factores desencadenantes de la aterosclerosis

La vitamina D ejerce efectos antiaterogénicos pleiotrópicos como la regulación del crecimiento; la migración y diferenciación de las células vasculares; la modulación de la respuesta inmunitaria y la regulación de la producción de citocinas, la inflamación y las vías fibróticas, todas las cuales desempeñan un papel fundamental en la formación y rotura de la placa aterosclerótica<sup>17</sup>.

Esta vitamina puede modular la respuesta oxidativo-inflamatoria excesiva; favorecer el equilibrio entre vasodilatación y vasoconstricción, la remodelación arterial y la angiogénesis; igualmente, obstaculiza la formación de trombos. Además, protege la pared arterial mediante la regulación de la expresión/actividad de macrófagos locales y linfocitos T; puede mejorar la secreción defectuosa de insulina y la resistencia a ella, lo que evita la génesis y progresión de la aterosclerosis. También podría activar los receptores de esta hormona en las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos y equilibrar la homeostasis del calcio intracelular y extracelular, con la consecuente disminución de la calcificación vascular<sup>18,19</sup>.

El déficit de vitamina D conlleva a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la consiguiente predisposición a la hipertensión arterial e hipertrofia del ventrículo izquierdo. Se asocia, además, al aumento de la PTH, lo que se relaciona con la insulinoresistencia, la hipertensión y la inflamación<sup>20</sup>.

En una investigación<sup>1</sup> donde se analizó la relación entre los niveles de la vitamina D y los biomarcadores proinflamatorios (interleucina [IL]-6, factor de necrosis tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ] y proteína C reactiva) en 332 personas con sobrepeso y obesidad (distribuidas al azar en tres grupos, conformados a partir de las dosis de vitamina D usadas: 40 000 UI por semana, 20 000 UI por semana y con suministro de placebo por ese tiempo) se confirmó, después de 1 año de intervención, que la suplementación con esta vitamina produjo reducciones significativas de los niveles de IL-6 y un aumento significativo de las concentraciones de proteína C reactiva. Un metaanálisis reciente<sup>21</sup> informó sobre la inflamación registrada en veinte estudios de casos, con un total de 1270 participantes; concluyó que la suplementación con vitamina D (200 UI / día a una dosis única en bolo de 300 000 UI) puede reducir la inflamación crónica de bajo grado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. De estos dos estudios se puede determinar el papel de la vitamina en la reducción de la inflamación o, al menos, en su profilaxis, y es sabida la incidencia de la inflamación en la aterosclerosis.

El grosor del complejo íntima-media carotídeo

(CIMC) es un marcador de aterosclerosis y se ha relacionado con la deficiencia de vitamina D. Desafortunadamente, pocos ensayos aleatorizados han evaluado los efectos de la suplementación con esta vitamina sobre el grosor del CIMC en la población general<sup>17</sup>. En un ensayo<sup>18</sup> que incluyó a 80 pacientes asignados al azar para recibir 50.000 UI de vitamina D por semana o placebo durante 16 semanas, los investigadores no encontraron diferencias significativas en el grosor del CIMC. Sin embargo, los marcadores inflamatorios proaterogénicos como los niveles de IL-6 se redujeron.

Por los efectos antes mencionados, además de su impacto directo sobre la contractilidad de los miocitos dependientes del calcio, la suplementación con vitamina D se ha propuesto como una herramienta potencial para reducir el riesgo de aterosclerosis<sup>22</sup>.

### De la teoría y estudio observacional a la práctica y estudio controlado

El hecho de que la hipovitaminosis D se relacione con un mayor riesgo de padecer ECV, entre ellas, la aterosclerosis, puede sugerir que su ingesta sea un medio profiláctico para evitar dicha enfermedad. Pero, desafortunadamente, muchos estudios no han encontrado un respaldo consistente a los beneficios que puede representar la ingesta de vitaminas en la prevención de las enfermedades cardiovasculares<sup>23</sup>.

Como contraparte a los estudios que logran sustentar la efectividad de la vitamina D en la prevención de ECV el metaanálisis de Kim *et al.*<sup>24</sup> no encontró ningún beneficio específico de los suplementos multivitamínicos y de minerales para estas enfermedades. Ahora bien, la discordancia en estos estudios radica en que, a diferencia de los anteriores, Kim *et al.*<sup>24</sup> analizan de manera general la influencia de multivitaminas y minerales en la población general; no de la vitamina D de manera individual, hecho que redujo significativamente su dosis.

Un estudio muy importante que trató de determinar si la vitamina D era buena o no en la prevención de las enfermedades cardiovasculares fue VITAL (*Vitamin D and Omega-3 Trial*)<sup>25</sup>. La relevancia de esta investigación radica en la amplia población estudiada y el carácter controlado del método: usó placebo, dosis moderadas y altas, y un prolongado tiempo de evaluación. En este no se encontró ningún beneficio significativo en la prevención de ninguna ECV. Al igual que VITAL, el estudio ViDA (*Vitamin D Assessment Study*) concluyó que, en comparación con el placebo, la vitamina D no logró reducir la mortalidad por todas las causas. Los ensayos de vitamina D en

dosis más bajas también han mostrado efectos neutrales o, como mucho, reducciones modestas en este criterio de valoración (*endpoint*)<sup>25,26</sup>.

Como demostró el estudio realizado por Greco *et al.*<sup>27</sup>, con embarazadas que tenían déficit de vitamina D, la incidencia de aterosclerosis no parece disminuir significativamente, pero sus marcadores séricos sí tienden a disminuir.

El uso de la vitamina D como suplemento profiláctico de ciertas enfermedades indudablemente funciona y su papel regulador en algunos mecanismos como la hipertensión arterial y la absorción del calcio está más que demostrado. Podría pensarse que, si se previene la alteración de algunos de estos mecanismos que son afectados en la aterosclerosis, se previene entonces la enfermedad, pero los estudios controlados y aleatorizados no son capaces de demostrar esta tesis. Controlaron diversos factores con una metodología excepcional, por lo cual la teoría podría considerarse descartada.

Si bien la vitamina D no es capaz de prevenir la aterosclerosis, sí previene condiciones agravantes de la enfermedad, por lo que sus valores séricos deben permanecer en rangos normales. Futuros estudios deberían encaminarse a demostrar otros medios profilácticos para la aterosclerosis, dado que la vitamina D no es uno de ellos.

## CONCLUSIONES

Según demuestran diversos estudios controlados y aleatorizados, la vitamina D no es capaz de prevenir la aterosclerosis. Sin embargo, puede intervenir positivamente en la prevención de factores agravantes o desencadenantes de esta enfermedad, por lo que su empleo se recomienda siempre que haya hipovitaminosis D.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz-León AM, Lapuente M, Estruch R, Casas R. Clinical Advances in Immunonutrition and Atherosclerosis: A Review. *Front Immunol* [Internet]. 2019 [citado 11 Dic 2021];10:837. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00837>
2. Marchio P, Guerra-Ojeda S, Vila JM, Aldasoro M, Victor VM, Mauricio MD. Targeting Early Atherosclerosis: A Focus on Oxidative Stress and Inflammation. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2019 [citado 11 Dic 2021];2019:8563845. Disponible en:

<https://doi.org/10.1155/2019/8563845>

3. Olmedo-Martín RV, González-Molero I, Oliveira G, Amo-Trillo V, Jiménez-Pérez M. Exposición solar en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria: factores predictivos y correlación con la concentración sérica de vitamina D. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;42(10):604-13. [DOI]
4. Sanz R, Mazzei L, Santino N, Ingrassia M, Manucha W. La interacción vitamina D-mitocondria podría modular el camino de señalización involucrado en el desarrollo de la hipertensión: una visión integrativa translacional. *Clin Investig Arterioscler*. 2020;32(4):144-55. [DOI]
5. Lupoli R, Vaccaro A, Ambrosino P, Poggio P, Amato M, Di Minno MN. 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]
6. Aquila G, Marracino L, Martino V, Calabria D, Campo G, Caliceti C, Rizzo P. The Use of Nutraceuticals to Counteract Atherosclerosis: The Role of the Notch Pathway. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2019 [citado 15 Dic 2021];2019:5470470. [DOI]
7. Hsu S, Hoofnagle AN, Gupta DK, Gutierrez OM, Peralta CA, Shea S, *et al.* Race, Ancestry, and Vitamin D Metabolism: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12):e4337-50. [DOI]
8. Bennett AL, Lavie CJ. Vitamin D Metabolism and the Implications for Atherosclerosis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;996:185-92. [DOI]
9. Malekmohammad K, Sewell RDE, Rafieian-Kopaei M. Antioxidants and Atherosclerosis: Mechanistic Aspects. *Biomolecules* [Internet]. 2019 [citado 15 Dic 2021];9(8):301. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biom9080301>
10. Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Chen Q, Han X, *et al.* Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules* [Internet]. 2018 [citado 18 Dic 2021];8(3):80. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biom8030080>
11. Zhao TX, Mallat Z. Targeting the Immune System in Atherosclerosis: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(13):1691-706. [DOI]
12. Hernández Puentes YZ, Fernández-Britto Rodríguez JE, Montero González T. Impacto del tabaquismo en la aterosclerosis coronaria de fallecidos por muerte violenta. *Rev Cuban Med Mil* [Internet]. 2018 [citado 22 Dic 2021];47(4):369-79. Disponible en: <https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/202/245>
13. Kim HL, Kim SH. Pulse Wave Velocity in Athero-

- sclerosis. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2019 [citado 22 Dic 2021];6:41. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00041>
14. González Casanova JM, Valdés Chávez RC, Álvarez Gómez AE, Toirac Delgado K, Casanova Moreno MC. Factores de riesgo de aterosclerosis en adultos diabéticos de un consultorio médico. *Univ Méd Pinareña* [Internet]. 2018 [citado 27 Dic 2021];14(2):121-8. Disponible en: <https://revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/278>
  15. Rashidi B, Hoseini Z, Sahebkar A, Mirzaei H. Anti-Atherosclerotic Effects of Vitamins D and E in Suppression of Atherogenesis. *J Cell Physiol*. 2017; 232(11):2968-76. [DOI]
  16. Guzmán C, Fredes P, Manterola C. Relación entre inflamación crónica asociada a obesidad y déficit de vitamina D. *Rev Chil Nutr*. 2019;46(5):622-5. [DOI]
  17. Hiemstra TF, Lim K, Thadhani R, Manson JE. Vitamin D and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(9):4033-50. [DOI]
  18. Chen FH, Liu T, Xu L, Zhang L, Zhou XB. Association of Serum Vitamin D Level and Carotid Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Ultrasound Med*. 2018;37(6):1293-303. [DOI]
  19. Driggin E, Madhavan MV, Gupta A. The role of vitamin D in cardiovascular disease and COVID-19. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(2):293-7. [DOI]
  20. Bioti Torres Y, Navarro Despaigne DA, Acosta Cedeño A. Vitamina D, más allá de la homeostasis cálcica. *Rev Cuba Endocrinol* [Internet]. 2020 [citado 27 Dic 2021];31(2). Disponible en: <https://revendocrinologia.sld.cu/index.php/endocrinologia/article/view/183/234>
  21. Mousa A, Naderpoor N, Teede H, Scragg R, de Courten B. Vitamin D supplementation for improvement of chronic low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2018;76(5):380-94. [DOI]
  22. Riccardi G, Giosuè A, Calabrese I, Vaccaro O. Dietary recommendations for prevention of atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2022;118(5):1188-204. [DOI]
  23. Perez Ingles D, Cruz Rodriguez JB, Garcia H. Supplemental Vitamins and Minerals for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2020 [citado 4 Ene 2022];22(4): 22. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11886-020-1270-1>
  24. Kim J, Choi J, Kwon SY, McEvoy JW, Blaha MJ, Blumenthal RS, *et al*. Association of Multivitamin and Mineral Supplementation and Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. 2018 [citado 4 Ene 2022];11(7):e004224. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.117.004224>
  25. Manson JE, Bassuk SS, Cook NR, Lee IM, Mora S, Albert CM, *et al*. Vitamin D, Marine n-3 Fatty Acids, and Primary Prevention of Cardiovascular Disease Current Evidence. *Circ Res*. 2020;126(1):112-8. [DOI]
  26. Orkaby AR, Djousse L, Manson JE. Vitamin D supplements and prevention of cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol*. 2019;34(6):700-5. [DOI]
  27. Greco D, Kocyigit D, Adorni MP, Marchi C, Ronda N, Bernini F, *et al*. Vitamin D replacement ameliorates serum lipoprotein functions, adipokine profile and subclinical atherosclerosis in pre-menopausal women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018; 28(8):822-9. [DOI]