



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD
EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

**VITAMINA D Y RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN
SUJETOS DE LA COHORTE DE TRABAJADORES DE LA SALUD**

TESIS DOCTORAL CON PRODUCCIÓN CIENTÍFICA
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA:

CARMEN PALOMA MUÑOZ AGUIRRE

COMITE TUTOR :

DR. JORGE SALMERÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DR. EDGAR DENOVA GUTIÉRREZ

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO “FEDERICO GÓMEZ”

DR. MARIO FLORES ALDANA

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, MARZO 2017.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

Resumen	3
Introducción	5
Planteamiento del problema	6
Marco teórico	
I. Vitamina D	7
II. Enfermedad Cardiovascular	8
III. Evaluación de riesgo de Enfermedad Cardiovascular	10
IV. Vitamina D y su relación con los factores de Riesgo Cardiovascular	11
Justificación	16
Objetivos	17
Material y Métodos	18
Consideraciones éticas	22
Resultados	23
Discusión y conclusiones	26
Referencias	30
Anexos (publicaciones en extenso)	37

RESUMEN

Antecedentes: Existe gran interés por evaluar el efecto de la vitamina D (VD) sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Los receptores de la VD están presentes en la mayoría de los tejidos como el músculo liso, el endotelio y los cardiomiocitos. Por otro lado se ha observado que la deficiencia e insuficiencia de VD son altamente prevalentes en todos los grupos de edad en nuestro país (30%, para población adulta). Por otro lado, en México, la mortalidad por ECV ha aumentado dramáticamente en las últimas dos décadas, convirtiéndose en la principal causa de muerte en hombres y mujeres. Estudios epidemiológicos han reportado asociaciones entre las bajas concentraciones de VD e hipertensión arterial, calcificación coronaria y prevalencia de ECV. En México, no hay evidencia de la asociación entre VD y riesgo de ECV.

Objetivo: Evaluar la asociación entre el consumo de VD y el riesgo de ECV en población adulta de la Cohorte de Trabajadores de la Salud.

Métodos y resultados esperados: Se realizó un análisis transversal utilizando los datos derivados del estudio "Cohorte de Trabajadores de la Salud". Para este análisis se analizó la información de sujetos entre 20-70 años, de ambos sexos. La información sociodemográfica, del estilo de vida, e historia medica fueron recabados por medio de un cuestionario autoaplicado. El consumo dietético de vitamina D se midió usando un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos. El riesgo cardiovascular fue calculado utilizando la recalibración de los puntajes de predicción de Framingham. Para evaluar la relación entre el consumo de vitamina D y el riesgo de enfermedad cardiovascular a 10-años, se calcularon razones de momios (RM) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) empleando modelos de regresión logística múltiple.

Resultados: Un total de 6294 sujetos (1820 hombres y 4474 mujeres) con una media de edad de 42 años fueron incluidos en el análisis final. De estos sujetos, se observó que aquellos del quintil más alto de consumo de vitamina presentaron niveles más bajos de triglicéridos (14.6 mg/dL, $P = 0.001$), 2.0 cm

menos de circunferencia de cintura ($P = 0.001$), y 0.8 puntos menos en los puntajes del riesgo cardiovascular a 10-años ($P = 0.002$), en todos los casos comparados con los sujetos del quintil más bajo de consumo de vitamina D. Adicionalmente, se encontró, que los participantes del quintil más alto de consumo de vitamina D tuvieron menos posibilidades de desarrollar elevado riesgo cardiovascular a 10-años (RM = 0.51, IC 95%: 0.33-0.77, $P = 0.007$), comparado con aquellos sujetos del quintil más bajo de consumo.

Conclusión: Nuestros hallazgos sugieren que un elevado consumo de vitamina D esta asociado a un menor riesgo de enfermedad cardiovascular a 10-años en población adulta Mexicana.

INTRODUCCIÓN

El consumo de vitamina D (VD) está ampliamente recomendado por sus efectos sobre el sistema músculo-esquelético (1). Existe además un interés, que va en aumento, de evaluar el efecto de la VD en la prevención de la Enfermedad Cardiovascular (ECV). Este interés tiene un sustrato teórico fisiopatológico coherente ya que la VD regula el sistema renina-angiotensina, mejora la secreción y la sensibilidad de la insulina, inhibe la proliferación de células de músculo liso vascular y protege el funcionamiento normal de las células endoteliales (2, 3).

En México todavía no hay un consenso con respecto a las dosis de VD recomendadas para la población, esto resulta alarmante debido a que las prevalencias de deficiencia e insuficiencia de ésta vitamina están presentes en todos los grupos de edad y resultan un problema de salud pública.

En nuestro país, la mortalidad por ECV ha aumentado dramáticamente en las últimas dos décadas, convirtiéndose en la principal causa de muerte en hombres y mujeres (4). Los años de vida saludable (AVISA) perdidos, una medida comúnmente utilizada de mortalidad prematura, son 728 por cada 100.000 habitantes. En cuanto a las enfermedades del sistema circulatorio en 2011, es 25% superior al promedio de la OCDE de 581 (utilizando la edad Límite de 70), lo que sugiere que las muertes relacionadas con las enfermedades cardiovasculares se producen antes que en muchos otros países de la OCDE.

El presente estudio evaluó la asociación entre el consumo y de VD y el riesgo de ECV en población adulta de la Cohorte de Trabajadores de la Salud, con la finalidad de proveer la información necesaria para posteriormente focalizar acciones intersectoriales y establecer recomendaciones que ayuden a disminuir la ocurrencia de eventos cardiovasculares en la población adulta mexicana.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ECV es la principal causa de muerte y una importante causa de discapacidad en todo el mundo. Además, contribuye sustancialmente al aumento de los costos de la atención de salud.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce que la epidemia de la ECV avanza rápidamente tanto en los países desarrollados como en los que se encuentran en vías de desarrollo. En el mundo, 17.5 millones de personas mueren cada año por ECV, lo cual equivale al 31% de las muertes totales.

Evidencia de carácter epidemiológico sugiere que entre las principales causas de este padecimiento, se encuentran las variables asociadas a los estilos de vida tales como un bajo consumo de frutas y verduras, inactividad física y tabaquismo. Los cuales además, se han considerado como algunos de los principales factores de riesgo para el aumento de los lípidos sanguíneos, el marcador de riesgo cardiovascular más prevalente.

Por otro lado, la deficiencia de VD es un problema de salud pública que aqueja a todos los grupos de edad en nuestro país, con una prevalencia de 30.1% en la población adulta. Estudios han revelado asociaciones de ésta deficiencia con enfermedades autoinmunes como la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus tipo 2, y la obesidad; y se le ha adjudicado a la VD un efecto protector de ECV. Todavía quedan algunas interrogantes respecto a este tema, como por ejemplo saber si estas asociaciones son causales, y si los niveles óptimos de VD son una causa o una consecuencia de una buena salud.

Por todo lo arriba mencionado, surgió la siguiente **pregunta de investigación**:

¿Cómo se asocia el consumo de VD con el riesgo de ECV en población adulta de la Cohorte de Trabajadores de la Salud?

MARCO TEÓRICO

Capítulo I. Vitamina D

La vitamina D (VD) es una prohormona cuya función principal más conocida es la homeostasis del calcio, siendo esencial para su absorción en el intestino (1). Además, la VD ayuda a mantener las concentraciones séricas adecuadas de calcio y fosfato, lo que promueve una correcta mineralización de los huesos, en otras palabras, es necesaria para el crecimiento y remodelación ósea.

Debido a que la VD tiene una amplia distribución en los tejidos, se han descubierto otras funciones, como la modulación del crecimiento celular, función inmune y neuromuscular y reducción de la inflamación (2, 3). Por ejemplo, Parker y cols. en un meta-análisis reciente encontraron que la deficiencia e insuficiencia de VD se ha asociado con enfermedades cardiovasculares (ECV), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión y dislipidemias (5).

La principal fuente de VD es la radiación solar (rayos ultra violeta), después de la exposición a la luz del sol, la VD se fotosintetiza en la piel (6). Hay pocas fuentes dietéticas de VD, entre las más importantes se encuentran el salmón, lácteos, huevo e hígado (6). En algunos países, para mejorar la ingesta de VD se fortifican alimentos y se indican suplementos.

La VD que se obtiene de la exposición solar, alimentos y suplementos es biológicamente inerte, y para activarse en el organismo necesita de dos hidroxilaciones: La primera hidroxilación ocurre en el hígado, donde la vitamina D (colecalciferol) se convierte en 25-hidroxivitamina D [25(OH)D]; la segunda hidroxilación toma lugar en el riñón, donde la enzima 1-alfa-hidroxilasa cataliza la síntesis de la forma activa de la VD llamada 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)₂D]. El principal regulador de esta función es la hormona paratiroidea (PTH), la cual estimula la formación de 1,25(OH)₂D como respuesta a niveles bajos de calcio (6, 7).

Los niveles séricos de 25(OH)D es el indicador universalmente aceptado para la evaluación del estado de nutrición de VD ya que se mide fácilmente, tiene una vida media larga en la circulación (2-3 semanas) y correlaciona bien con estados de enfermedad clínica (8, 9).

Comúnmente para describir el estado de nutrición de la VD se utilizan dos términos: suficiencia y deficiencia. La suficiencia (>50 nmol/L) se refiere al estado en el que los niveles de VD séricos corresponden a la ausencia de

anormalidades en la homeostasis del calcio; por otra parte, la insuficiencia (30-50 nmol/L) que se determina según los niveles de PTH normales, que pueden disminuir con la suplementación con VD, en ausencia de algún signo clínico de enfermedad (osteomalacia o raquitismo) (7,10). Finalmente, la deficiencia (<30 nmol/L) indica niveles séricos de VD correspondientes a signos clínicos evidentes de enfermedad con respecto a la salud ósea (osteomalacia) (7,10).

La prevalencia de deficiencia de VD es alta no solo en países con baja exposición a rayos UV, sino también en países cercanos al ecuador, esto explicado posiblemente por los hábitos de vestimenta y aspectos culturales que evitan la exposición a la luz solar (11).

Datos de la encuesta Nacional de Salud de los Estados Unidos de América (NHANES-III, por sus siglas en inglés) indican que entre el 65-75% de la población americana tiene concentraciones séricas de VD <50 nmol/L (12). En México el 30.1% de la población adulta tiene deficiencia o insuficiencia de VD, y siendo los adultos obesos los que presentan la mayor prevalencia, la cual es cercana al 32% (5).

Capítulo II. Enfermedad cardiovascular: definición y factores de riesgo.

La ECV es un conjunto de anomalías del corazón y los vasos sanguíneos que incluye (13):

- Hipertensión arterial (presión alta),
- Cardiopatía coronaria (infarto de miocardio),
- Enfermedad cerebrovascular (apoplejía),
- Enfermedad vascular periférica,
- Insuficiencia cardíaca,
- Cardiopatía reumática,
- Cardiopatía congénita,
- Miocardiopatías.

La lesión anatomopatológica fundamental de esta enfermedad es la aterosclerosis, que se presenta con el transcurso de los años y suele estar avanzada cuando aparecen los síntomas, en general en la edad adulta. A menudo se producen repentinamente episodios coronarios y cerebrovasculares

agudos, y con frecuencia son mortales antes de que pueda prestarse atención médica. Se ha demostrado que la modificación de los factores de riesgo reduce la mortalidad y la morbilidad en personas con enfermedades cardiovasculares, diagnosticadas o no (13).

La mayoría de las ECV's son causadas por factores de riesgo que pueden ser controlados, tratados o modificados, tales como presión arterial alta, colesterol elevado, sobrepeso, obesidad, tabaquismo, falta de actividad física y DM2.

En términos de muertes atribuibles, el principal factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares es la presión arterial elevada (a la que se atribuye un 13% de las muertes mundiales), seguido por el consumo de tabaco (9%), elevadas concentraciones de glucosa en sangre (6%), inactividad física (6%) y sobrepeso y obesidad (5%) (13) (Tabla 1).

Sin embargo, también hay algunos factores de riesgo CVD que no pueden controlarse. La ECV se vuelve más común conforme una persona envejece, ya que el corazón sufre cambios fisiológicos sutiles, incluso en la ausencia de enfermedad. El género es otro factor de riesgo no modificable, el hombre tiene mayor riesgo de ECV que las mujeres premenopáusicas y las mujeres postmenopáusicas tienen un riesgo similar al del hombre. Los antecedentes familiares resultan un factor de riesgo importante, si un pariente directo ha tenido enfermedad coronaria o un accidente cerebrovascular antes de los 55 años (para un familiar masculino) o 65 años (para un familiar femenino), el riesgo de padecer ECV aumenta (13).

Tabla 1. Factores de riesgo independientes de ECV
<ul style="list-style-type: none"> • Tabaquismo • Presion arterial elevada • Colesterol total y colesterol-LDL elevados • Colesterol-HDL bajo • Diabetes Mellitus • Edad avanzada

Tabla 2. Otros factores de riesgo
Factores de riesgo predisponentes: <ul style="list-style-type: none"> • Obesidad*^ • Obesidad abdominal^ • Sedentarismo* • Antecedentes familiares • Etnicidad • Factores psico-sociales
Factores de riesgo condicionantes <ul style="list-style-type: none"> • Triglicéridos elevados

- Partículas LDL pequeñas
- Homocisteína elevada
- Lipoproteína a elevada
- Factores protrombóticos (fibrinógeno)
- Marcadores de inflamación (proteína C-reactiva)

*Factores de riesgo considerados como independientes para la AHA.

^Peso corporal definido por el IMC: Normal 18.5-24.9 kg/m²; sobrepeso 25-29.9 kg/m²; obesidad ≥30 kg/m².

Capítulo III. Evaluación de Riesgo de ECV

La Asociación Americana del Corazón (AHA, por sus siglas en inglés) y el Colegio Americano de Cardiología han publicado recomendaciones de tratamiento para pacientes con ECV y recomendaciones para la disminución del riesgo en personas sin ECV diagnosticada. Sin embargo, el riesgo de ECV tiene una gran variabilidad, por lo que se requiere de un amplio rango en la intensidad de las recomendaciones y tratamientos. Para que la prevención primaria resulte efectiva, es necesario contar con una herramienta para evaluar el riesgo de ECV y así categorizar a los pacientes para que reciban recomendaciones y tratamiento adecuados.

Los principales factores de riesgo independientes para ECV son: tabaquismo, presión arterial elevada, colesterol total elevado, colesterol-LDL elevado, colesterol-HDL bajo, DM2, y edad avanzada (14) (tabla 1).

El Framingham Heart Study junto con otros estudios (14-16) han evaluado la relación cuantitativa entre los factores de riesgo mencionados y la ECV. Este grupo de investigadores desarrolló un índice (método cuantitativo) para medir el riesgo cardiovascular. El riesgo cardiovascular global o total, es “la probabilidad de presentar un evento en un periodo determinado”, el método de cálculo es a través de las llamadas tablas de riesgo cardiovascular (Tabla 3). El riesgo total de una persona se puede estimar con la suma de los puntos aportados por cada factor de riesgo independiente. Las personas con bajo riesgo tienen ≤10% riesgo cardiovascular a 10 años, aquellos con riesgo intermedio tienen 10-20% y los de alto riesgo tienen ≥20%. Sin embargo, hay que recordar que estas categorizaciones son arbitrarias.

Tabla 3. Tablas de Riesgo Cardiovascular del Framingham Heart Study

FRAMINGHAM TABLE					
Risk Factor	Risk Points (MEN)		Risk Points (WOMEN)		Points
Age 30-34 Years	0		0		
35-39	2		2		
40-44	5		4		
45-49	7		5		
50-54	8		7		
55-59	10		8		
60-64	11		9		
65-69	13		10		
70-74	14		11		
75+	15		12		
HDL-C Level (mmol/L)					
>1.6	-2		-2		
1.3-1.6	-1		-1		
1.2-1.3	0		0		
0.9-1.2	1		1		
<0.9	2		2		
Total Cholesterol Level (mmol/L)					
<4.1	0		0		
4.1-5.2	1		1		
5.2-6.2	2		3		
6.2-7.2	3		4		
>7.2	4		5		
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Untreated	Treated	Untreated	Treated	
<120	-2	0	-3	-1	
120-129	0	2	0	2	
130-139	1	3	1	3	
140-149	2	4	2	5	
150-159	2	4	4	6	
>160	3	5	5	7	
Smoker					
No	0		0		
Yes	4		3		
Diabetes					
No	0		0		
Yes	3		4		
	Total Points				<input type="text"/>

Capítulo IV. Vitamina D y su relación con los factores de riesgo cardiovascular.

Los mecanismos de acción de la VD sobre tejidos diferentes a los huesos son poco conocidos y estudiados. El cerebro, la próstata, y el intestino también tienen receptores de VD, por lo que recientemente, muchos estudios de intervención han centrado su atención en la VD y su relación con la salud metabólica (17).

Vitamina D y diabetes mellitus tipo 2

Algunos estudios han relacionado la deficiencia de vitamina D con alteraciones en el metabolismo de la glucosa (18, 19), por ejemplo: estudios transversales realizados en población adulta y obesa han mostrado correlaciones inversas entre los niveles de 25(OH)D y los niveles séricos de glucosa en ayuno y la resistencia a la insulina (19, 20). Algunos estudios han encontrado una asociación positiva entre las concentraciones de 25(OH)D y la sensibilidad a la insulina evaluada con la técnica de clamp glucémico (21). Chiu y cols. (20) en un estudio cuyo objetivo fue evaluar la asociación entre hipovitaminosis D y resistencia a la insulina y disfunción de las células beta, reportaron que la VD

aumentó la funcionalidad de las células beta del páncreas con la consecuente mejoría del metabolismo de la glucosa.

Por otra parte, se han descrito funciones inmuno-moduladoras de la VD que probablemente representan el mecanismo mediante el cual la VD se asocia con diabetes mellitus tipo 2. La VD juega un papel protector a la inflamación crónica de baja intensidad y la resistencia a la insulina; las cuales regulan la producción de citosinas pro-inflamatorias por las células inmunes. Es bien sabido que por un lado, la resistencia a la insulina es un síntoma de la DM2 y por el otro, la inflamación crónica se relaciona al desarrollo de DM2 y sus complicaciones cardiovasculares (22). En un estudio de intervención en mujeres adultas, una terapia combinada de calcio y VD disminuyó el riesgo de DM2 en un 33% (23). A pesar de la evidencia comentada, aún hacen falta ensayos clínicos que muestren un efecto convincente de la suplementación con VD contra placebo sobre la glicemia y el desarrollo de DM2.

Vitamina D y obesidad

La asociación entre la masa grasa elevada y bajas concentraciones de 25-hidroxivitamina D ha sido estudiada en humanos y animales desde hace más de 30 años (24), y se creía que ya que la VD es liposoluble, ésta era secuestrada y almacenada en el tejido adiposo y músculo para después ser liberada lentamente a la circulación.

Recientemente, estudios hechos en varios países, sugieren que sí hay una relación potencial entre la obesidad y la insuficiencia de VD, pero ya se cuenta con más explicaciones al respecto (25). En teoría, la adiposidad es un importante determinante de las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D y quizá podría ser la responsable de la asociación entre bajos niveles de VD y algunas enfermedades resultantes incluyendo el síndrome metabólico (25). Además, en adipocitos aislados se ha observado que la PTH (que se aumenta con la deficiencia de VD) aumenta los niveles de calcio en el citosol (26), y esto impide la lipólisis inducida por las catecolaminas (27), así como también promueve la expresión de las enzimas que sintetizan los ácidos grasos (28).

Se ha observado que los niveles séricos de 25(OH)D son más bajos en las personas obesas (29) y que las personas obesas tienden a ingerir menos cantidades de VD que las personas con un peso saludable (30). Por otro lado,

es posible que existan otros determinantes de la deficiencia de VD en personas obesas, como puede ser la menor exposición a la luz solar asociada con sedentarismo y hábitos de vestir (31, 32). También existen hipótesis de esta relación a nivel molecular, éstas sugieren que el receptor de la VD inhibe la adipogénesis bloqueando la actividad del factor de transcripción neuronal PPAR-gamma por medio de la monopolización de las cantidades limitadas de receptor retinoico X compartido (RXR) por el receptor de VD (33). Por lo que la acción del receptor de VD (RXR) podría disminuir su expresión por competencia con el receptor nuclear PPAR-gamma. Entre las posibles acciones de la VD sobre el receptor PPAR-gamma se ha estudiado el bloqueo de la maduración de fibroblastos, lo que finalmente provoca que estas células no se conviertan en adipocitos.

A pesar de todos los mecanismos potenciales que asocian la obesidad con la deficiencia de VD; existen dos estudios de intervención, en los que se suplementó con 20,000 UI de VD dos veces por semana durante 12 meses (34) y con 3,300 UI/d durante 12 meses (35) en los cuales la suplementación con VD no parece tener un efecto significativo en la reducción de peso en sujetos obesos (34,35). Por lo que este sigue siendo un campo de estudio que debe explorarse con ensayos clínicos controlados que permitan aislar el efecto de la suplementación con VD sobre la adiposidad corporal, si es que dicho efecto existe.

Vitamina D y enfermedad cardiovascular

Distintos estudios epidemiológicos han sugerido que el estado de nutrición de VD tiene importantes implicaciones sobre el sistema cardiovascular (36, 37). Dichas implicaciones posiblemente se explican por el gran número de receptores de la VD que están presentes en muchas células del sistema cardiovascular. Existe evidencia experimental de que la forma activa de la VD [1,25(OH)D] inhibe la expresión del gen renina, regulando de esta manera el sistema renina-angiotensina lo cual resulta en la modulación del crecimiento y proliferación de células vasculares y cardiomiocitos, así como procesos de inflamación y trombosis (37). Las células vasculares junto con las células endoteliales expresan receptores para la VD y tienen la habilidad de convertir 25(OH)D circulante en 1,25(OH)D. Por otro lado, la deficiencia de VD

acompañada de hiperparatiroidismo secundario promueven la hipertrofia de los cardiomiocitos y la remodelación vascular; estudios sugieren que la PTH tiene un efecto proinflamatorio, ya que estimula la liberación de citosinas inflamatorias (37). En un estudio publicado en 2008, Wang (37) señala la posible interacción entre VD e hipertensión arterial, y coincide con algunos estudios experimentales que sugieren que la deficiencia de VD promueve directamente el desarrollo de la hipertensión por medio del mecanismo del sistema renina-angiotensina antes mencionado.

Al respecto, algunos ensayos clínicos han asociado niveles bajos de VD sérica con la elevación de la presión sanguínea, calcificación de la arteria coronaria, y enfermedades cardiovasculares tales como infarto al miocardio, infarto agudo y falla congestiva (38, 39).

Relación entre vitamina D y lípidos séricos

Existe múltiple evidencia que sugiere que las bajas concentraciones de 25(OH)D, generalmente usada como indicador del estado de nutrición de la VD, están inversamente asociadas con el perfil de lípidos (40). Un conjunto de estudios transversales (40), han observado que aquellos sujetos con mayor consumo dietético de VD tienen mayores concentraciones plasmáticas de lipoproteínas de alta densidad (HDL-c, por sus siglas en inglés). En este sentido, Ling y cols. observaron que los sujetos del quintil más alto de consumo de VD tenían en promedio mayores concentraciones de HDL-c (1.32 mmol/L vs 1.25 mmol/L; $P < 0.01$) en comparación con los sujetos del quintil más bajo de consumo (41). Adicionalmente, se ha observado una relación negativa entre aquellos sujetos que tienen un bajo consumo de VD y las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, colesterol total y lipoproteínas de baja densidad (LDL-c, por sus siglas en inglés). En otras palabras, aquellos sujetos del quintil más alto de consumo de VD presentan menores concentraciones plasmáticas de triglicéridos, colesterol total y LDL-c (42-44). Sin embargo, para colesterol total y LDL-c los hallazgos no son consistentes a lo largo de todos los estudios. Estudios longitudinales (45), han sugerido una relación inversa entre 25(OH)D y el perfil de lípidos. Jorde y cols., en un estudio que siguió por 14 años a 1762 adultos mayores de 50 años, observó que un incremento en las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D fue acompañado de un decremento

en las concentraciones plasmáticas de triglicéridos (45). A pesar de ello, una reciente revisión del 2011 sugiere que los hallazgos son inconsistentes para colesterol total y LDL-c. Por lo que son necesarios más estudios en seguimiento.

La literatura sugiere que múltiples estudios de intervención han mostrado resultados discordantes del efecto de la suplementación con VD sobre el perfil de lípidos (46). Un meta-análisis publicado en 2012, que incluye 12 estudios de intervención aleatorizados, doble ciego sugiere que no existen efectos estadísticamente significativos de la suplementación con diferentes dosis de VD sobre las concentraciones plasmáticas de lípidos (46). Por ejemplo, en el análisis global de todos los ensayos clínicos se encontró que los sujetos que fueron suplementados con VD, tuvieron en promedio una reducción de 1.92 mg/dL en las concentraciones de triglicéridos, sin embargo, esta reducción no fue estadísticamente significativa.

Figura 1. Marco Conceptual

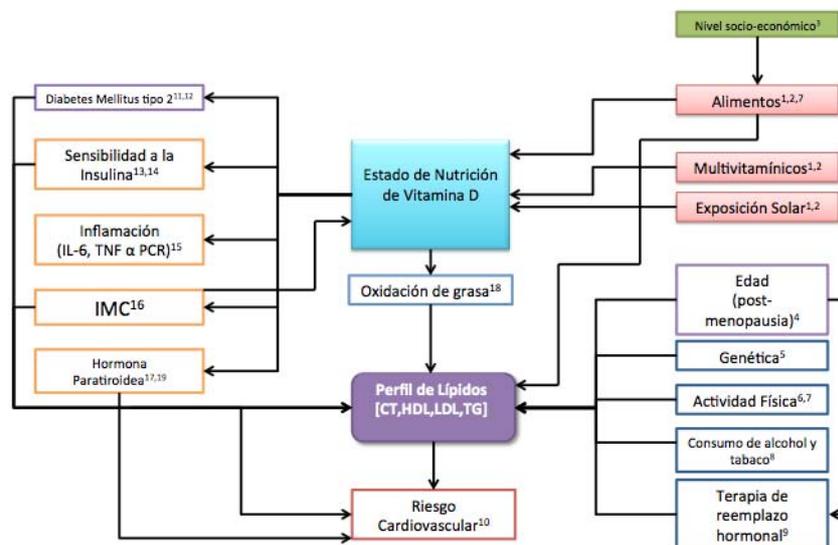


Tabla 4. Antecedentes

Título	Año	Diseño	Conclusión
Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study.	1990	Transversal	El infarto al miocardio se asocia inversamente con las concentraciones de VD.
Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure?	2003	Transversal	Asociación positiva entre los niveles bajos de VD y presión arterial, calcificación arterial y prevalencia de ECV.
Reduced vitamin D in acute stroke.	2006	Transversal	A menores concentraciones de vitamina D en los sujetos de estudio, mayor prevalencia de accidente cerebrovascular.
High serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with a favorable serum lipid profile.	2010	Transversal y Longitudinal Seguimiento por 14 años.	Asociación transversal entre las concentraciones séricas de VD y los lípidos séricos. Asociación longitudinal después de 14 años de seguimiento entre VD sérica y triglicéridos.
Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease	2008	Longitudinal	La deficiencia de VD está asociada con la incidencia de ECV.

JUSTIFICACIÓN

En México y en países en desarrollo, la transición demográfica ha ocasionado que el número de adultos y adultos mayores sea mucho mayor que en décadas anteriores (47, 48). El envejecimiento, el aumento en la esperanza de vida y la presencia de sobrepeso y obesidad están vinculados al aumento de las enfermedades crónicas.

Actualmente, las enfermedades crónicas constituyen una de las causas más importantes de mortalidad entre adultos de todos los países del mundo (49). Dentro de las enfermedades crónicas, la ECV es la principal causa morbilidad y mortalidad en Europa y Estados Unidos de América (49). En México, la mortalidad por ECV ha aumentado dramáticamente en las últimas dos décadas, convirtiéndose en la principal causa de muerte en hombres y mujeres mexicanos (50). Además, se ha estimado que uno de los factores de riesgo más importante para enfermedad cardiovascular como son las dislipidemias, también han ido en aumento en nuestro país. Por ejemplo: una cuarta parte de la población adulta presenta concentraciones de colesterol total sérico mayores a 200 mg/dL (51).

Por otro lado, la deficiencia de VD tiene una alta prevalencia en todo el mundo, (en todos los grupos de edad y razas) aún en los países cercanos al ecuador, en donde hay una óptima exposición a los rayos UV. En México, el 30.1% de la población adulta tiene deficiencia o insuficiencia de VD, y los adultos obesos tienen la mayor prevalencia (52).

En estudios recientes se ha mencionado la asociación que tiene la VD y sus múltiples funciones con la disminución del riesgo cardiovascular. Se ha sugerido que la suplementación con VD podría ser importante para toda la población, en especial poblaciones con factores de riesgo cardiovascular (53).

Dada la importancia en Salud Pública en términos de magnitud y los costos que genera la ECV, una de las principales metas de la investigación en salud es proveer sustento para comprensión del desarrollo de estas enfermedades

en poblaciones vulnerables, así como de las posibles estrategias de prevención.

En México no hay estudios que evalúen la asociación de la VD con la ECV y el presente estudio podrá contribuir al establecimiento de recomendaciones de ingesta diaria de VD en población adulta con el objetivo de prevenir el desarrollo de ECV.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Evaluar la asociación entre el consumo de VD y el riesgo de ECV en la población adulta Mexicana que participa en la Cohorte de Trabajadores de la Salud.

Objetivos Específicos

- Medir el consumo dietético de VD en la población adulta de la cohorte de trabajadores de la salud.
 - Evaluar la asociación entre los patrones dietarios y el consumo de calcio y vitamina D en población adulta mexicana.
- Evaluar el riesgo de ECV según el quintil de consumo de VD.
- Evaluar la asociación transversal entre el consumo de vitamina D y el riesgo de enfermedad cardiovascular.
- Evaluar la posible modificación del efecto del índice de masa corporal.

HIPÓTESIS

Aquellos sujetos con un consumo adecuado de VD tendrán menor riesgo de enfermedad cardiovascular.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Se realizará un análisis secundario de los datos derivados del estudio “Cohorte de Trabajadores de la Salud”.

Estudio original

Desde marzo del año 2004 hasta abril del año 2006 un total de 9,467 trabajadores fueron invitados a participar en el estudio de cohorte, de los cuales, 8,307 adultos aceptaron participar.

En resumen, 8,307 empleados del área de la salud: médicos, administrativos y académicos de tres diferentes instituciones: 1) Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y 2) Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), situados en Cuernavaca, Morelos, México; y trabajadores de la 3) Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM) en Toluca, Estado de México fueron enrolados en la Cohorte de trabajadores de la Salud. Los participantes son de nivel socioeconómico medio a bajo, residentes en áreas urbanas del centro de México. El objetivo principal de la Cohorte de Trabajadores de la Salud es analizar la relación entre estilos de vida y las enfermedades crónicas en población Mexicana, el diseño, la metodología y las características basales de los participantes ya han sido publicados anteriormente (54).

El estudio fue aprobado por los comités de ética y bioseguridad de las tres instituciones.

Tabla 5. Elegibilidad VD y ECV

Criterios de inclusión
<ul style="list-style-type: none">• Población aparentemente sana• Ambos sexos• 20 a 70 años de edad
Criterios de Exclusión
<ul style="list-style-type: none">• <u>Sujetos con más del 10% de datos faltantes en el cuestionario de dieta</u>• <u>Sujetos con datos aberrantes de dieta (600-7000 kcal)</u>• Glucosa en ayuno >200 mg/dl o diagnóstico previo de diabetes• Hemoglobina glucosilada (HgbA_{1c}) ≥10%

-
- Creatinina sérica > 2.0 mg/dl
 - Enfermedades renales
 - Enfermedades hepáticas, malignidad o enfermedades autoinmunes
 - Tratamiento hipolipemiantes
 - Tratamiento antihipertensivo
 - Tratamiento para el control de peso
-

Dieta

Los datos sobre dieta y el consumo de VD fueron recolectados utilizando un cuestionario semi-cuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos de 116 ítems (FFQ, por sus siglas en inglés), previamente validado en una población adulta mexicana (55). La vitamina D y el consumo de otros nutrientes se calcularon multiplicando la frecuencia de consumo de cada unidad de alimento del FFQ por la VD y el contenido de nutrientes de una porción específica. Los valores de VD y otros nutrientes se estimaron por medio de una tabla mexicana de composición de alimentos. La información sobre el uso de multivitamínicos se recopiló preguntando a los usuarios sobre el número semanal de vitaminas tomadas. La VD total representó la suma de la ingesta de VD de fuentes dietéticas y suplementos. Cada nutriente se ajustó por la energía total utilizando el método de residuales. Finalmente, para calcular el consumo de energía, la frecuencia diaria de consumo de cada alimento se multiplicó por el contenido energético de cada alimento.

Mediciones antropométricas

El peso y la estatura de los participantes fueron medidos por personal capacitado y utilizando procedimientos estandarizados (el análisis de reproducibilidad mostró coeficientes de concordancia de 0,83 a 0,90). Para calcular el índice de masa corporal (IMC, kg/m^2) se utilizó el peso (kg) y la estatura al cuadrado (m^2). La circunferencia de cintura se midió en el punto más alto de la cresta ilíaca después de una expiración normal, con una cinta métrica de acero, que se colocó debajo de las prendas, tocando directamente la piel de los participantes. En el presente estudio, el sobrepeso u obesidad se definió como $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg} / \text{m}^2$. La obesidad abdominal se definió como una circunferencia de la cintura de >102 cm en hombres y >88 cm en mujeres.

Variables bioquímicas

Se recolectó una muestra de sangre venosa en ayunas (tiempo de ayuno de 12 horas) de cada participante. Los triglicéridos plasmáticos se midieron con un método colorimétrico e hidrólisis enzimática realizada con la técnica de la lipasa. Las HDL se determinaron por método de depuración; en este método la lipoproteína no HDL se elimina en la primera etapa de la reacción (paso de separación). El LDL se determinó mediante el método de depuración; Finalmente, el colesterol total se determinó por medio de un método colorimétrico y ensayo enzimático. Todos los ensayos biomédicos se realizaron utilizando un instrumento Selectra XL (Randox).

Otras variables

Las características demográficas (edad, sexo y educación), la historia clínica y el estilo de vida, incluido el consumo de alcohol y tabaco, se recolectaron mediante un cuestionario auto-administrado. La actividad física se evaluó mediante el Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ). Se preguntó a los participantes sobre su actividad recreativa diaria, actividad de ocio, actividad diaria y cualquier trabajo físico asociado con el empleo. Los participantes informaron el tiempo que pasaron cada semana en actividades tales como correr y caminar durante una semana típica en el año anterior. A cada actividad se le asignó un valor en las tareas metabólicas equivalentes (METs) y se calculó el total de METs a la semana.

La composición corporal fue evaluada mediante densitometría dual de rayos X (DXA, por sus siglas en inglés).

Tabla 6. Operacionalización de variables

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES					
Variable	Interés	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición y clasificación	Unidad de análisis

Consumo de vitamina D	Variable independiente	Consumo dietético y suplementos de vitamina D	µg/d	Continua	µg/d
Riesgo de ECV	Variable dependiente	Índice de Framingham	→Bajo riesgo: ≤10% riesgo de ECV a 10 años. →Riesgo moderado: 11-20% riesgo de ECV a 10 años. →Alto riesgo: >20% riesgo de ECV a 10 años.	Categoría y Cuantitativa continua	Numérica
Ingesta total de energía	Variable de control	Kcal totales que ingiere un individuo al día.	Kcal/día.	Cuantitativa, continua.	Kcal/día
Actividad Física	Variable de control	Cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que exija gasto de energía.	METS	Cuantitativa, continua.	METS
Tabaco	Variable de control	Hábito de fumar	Sí/No	Dicotómica	
Alcohol	Variable de control	Hábito de ingerir bebidas alcohólicas	Sí/No	Dicotómica	
Fibra	Variable de control	Consumo de fibra dietética.	gr/día	Continua	
Edad	Variable de control	Término que se utiliza para hacer mención al tiempo que ha vivido un sujeto.	Se definirá en años cumplidos al momento del estudio.	Cuantitativa, discreta.	Años
Adiposidad	Variable de control	Porcentaje de masa grasa corporal.	Porcentaje	Cuantitativa, continua.	%
Consumo de algún suplemento vitamínico.	Variable de control	Suplementación con vitaminas.	Sí/No	Dicotómica	

Análisis Estadístico

- **Consumo de Vitamina D y Enfermedad Cardiovascular:**

Se realizaron análisis descriptivos de las principales variables de interés (incluyendo edad, IMC, circunferencia de cintura, actividad física y consumo total de energía, etc.). Además, se evaluaron las diferencias de medias entre los y/o proporciones a través de los quintiles de consumo de vitamina D, para las variables categóricas se calculó *P* de tendencia y para las variables continuas ANOVA.

Se evaluó la influencia del consumo de VD sobre el perfil lipídico, el IMC, la obesidad abdominal y el puntaje del riesgo cardiovascular, utilizando modelos de regresión lineal multivariada en los que se analizaron estas variables como continuas.

Finalmente, para estimar la magnitud de la asociación entre categorías específicas de consumo de VD y perfil de lípidos anormal, obesidad, obesidad abdominal y riesgo elevado de ECV a 10-años, se calcularon razones de momios ajustadas (RM) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) mediante modelos de regresión logística múltiple.

Para evaluar la posible modificación del efecto, se llevarán a cabo análisis estratificados por índice de masa corporal (dos categorías: $<25 \text{ kg} / \text{m}^2$ vs $\geq 25 \text{ kg} / \text{m}^2$).

- **Asociación entre los patrones dietarios y el consumo de calcio y vitamina D.**

Para derivar los patrones dietarios se utilizó un análisis factorial con lo cual se determinaron los factores de carga para cada uno de 22 grupos de alimentos incluidos en el análisis. Los factores fueron rotados ortogonalmente por medio de una rotación varimax.

Se calcularon correlaciones múltiples entre las puntuaciones de los distintos patrones dietarios y el consumo de nutrientes de interés (vitamina D y/o calcio) por medio de correlaciones de Pearson, incluyendo edad (años), sexo, consumo total de energía (kcal/día) y uso de multivitamínicos como covariables.

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD

El estudio original del cual deriva el presente análisis fue aprobado por el Comité de Ética y Bioseguridad del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS, No. 12CEI 09 006 14). La cohorte cuenta con la aprobación anual 2016 y los documentos con enmiendas y las cartas de consentimiento informado vigentes se encuentran aprobadas. Todos los participantes firmaron carta de consentimiento informado previo a la realización del estudio.

Los procedimientos propuestos en el presente proyecto de investigación cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación de la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS con número de registro R-2016-785-108.

RESULTADOS PRINCIPALES

Artículo 1 (Producto de la tesis doctoral).

Muñoz-Aguirre P, Denova-Gutiérrez E, Flores M, Salazar-Martínez E, Salmeron J. High Vitamin D Consumption Is Inversely Associated with Cardiovascular Disease Risk in an Urban Mexican Population. PLoS ONE 2016; 11(11): e0166869. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0166869>

Un total de 6,294 sujetos (1,820 hombres y 4,474 mujeres) con una edad media de 42 años, fueron incluidos en el análisis final. De éstos, las medias de consumo correspondientes a los quintiles más bajos y más altos fueron 70.4 y 516.6 unidades internacionales (UI) de vitamina D3 (colecalfierol), respectivamente. Se observó una mayor ingesta de VD en sujetos con menor IMC, menor prevalencia de sobrepeso y obesidad y obesidad abdominal, mayores niveles de actividad física, menor consumo de tabaco y mayor uso de multivitaminas (*P* de tendencia <0.001) . Además, se encontró que los sujetos del quintil más alto de consumo de VD tuvieron una menor prevalencia de diabetes y anormalidades lipídicas en comparación con los sujetos en el quintil más bajo de consumo de VD. Por último, nuestros datos muestran que los sujetos en el quintil más alto de ingesta de VD tuvieron una menor probabilidad (10%) de riesgo de enfermedad cardiovascular a 10-años comparados con los del quintil más bajo (tabla I.).

Después de ajustar por edad, sexo, uso de multivitaminas, IMC, actividad física, alcohol, grasas saturadas, grasas poliinsaturadas, fibra, energía, carga glicémica, tabaquismo y uso de terapia de reemplazo hormonal, observamos que los sujetos del quintil más alto de VD tienen una disminución de 14.6 mg/dL en triglicéridos (*P* de tendencia= 0.001); 0.1 kg/m² en IMC (*P* de tendencia <0.001); 2.0 cm en circunferencia de cintura (*P* de tendencia =

0.001) y 0.8 puntos en el índice de riesgo cardiovascular de Framingham (*P* de tendencia = 0.002) en comparación con los sujetos en la categoría de menor consumo de VD.

Después de ajustar por las covariables dietéticas y de estilo de vida, el consumo de VD se asoció inversamente con algunos factores de riesgo cardiometabólicos tales como bajo HDL-c, hipertrigliceridemia, obesidad y obesidad abdominal. Por ejemplo, los sujetos de la categoría más alta de ingesta de VD presentaron menos probabilidades de presentar bajo HDL-c (RM = 0.65; IC95%: 0.52-0.82), hipertrigliceridemia (RM = 0.72; IC95%: 0.59-0.88), obesidad (RM = 0.74; IC95%: 0.61-0.90), y obesidad abdominal (RM = 0.74; IC95%: 0.61-0.91). Además, se observó que los participantes en el quintil más alto de consumo de VD tuvieron menos probabilidad de desarrollar un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular a 10-años, en comparación con los del quintil más bajo (RM = 0.51; IC95%: 0.33-0.77; *P* de tendencia = 0.007).

Se evaluó el efecto conjunto del consumo de VD y el IMC. Comparamos a los sujetos con bajo consumo de VD que además tenían sobrepeso/obesidad con los sujetos con bajo consumo de VD que tenían un IMC <25 Kg/m². Se observó un RM= 1.61 (IC95%: 1.08-2.57; *P* para la interacción <0.001).

Artículo 2 (Producto relacionado con la tesis doctoral).

Denova-Gutiérrez E, Clark P, **Muñoz-Aguirre P**, Flores M, Talavera JO, Chico-Barba LG, Salmerón J. Dietary patterns are associated with calcium and vitamin D intake in an adult Mexican population. *Nutr Hosp* 2016; 30;33(3):276.

El análisis factorial reveló tres principales patrones dietarios. El primer patrón, denominado "patrón prudente", se caracterizó por altas cargas positivas para el consumo de verduras frescas, frutas frescas, granos enteros, aceites y leguminosas. El segundo patrón dietético, denominado "patrón de lácteos y pescado", está positivamente correlacionado con el consumo de productos lácteos, pescados y otros mariscos, leche y granos enteros, y negativamente asociado con el consumo de legumbres y refrescos. Por último, el tercer patrón, denominado "patrón de alimentos refinados", se asoció con una mayor ingesta

de carne roja, refrescos, grasas, huevos, carne blanca y bebidas alcohólicas, y bajo consumo de leche y frutas frescas. En conjunto, estos patrones representan el 26.2% de la varianza total en la dieta (10.0% representado por el patrón prudente, 8.2% por el patrón de lácteos y pescado y 8.0% por el patrón de alimentos refinados).

En general, se encontró una media de consumo de vitamina D de 241 UI en hombres y 251 UI en mujeres. La media de consumo de calcio fue de 1,071 mg/día en mujeres y una media de consumo de calcio de 1,052 mg/día en hombres.

Los individuos con puntuaciones más altas en el patrón prudente tendieron a ser más viejos, fumar menos y consumir menos energía, vitamina D y calcio. Por otra parte, en comparación con los participantes del tercil más bajo, aquellos en el tercil más alto del patrón prudente tuvieron una mayor prevalencia de obesidad ($p=0.08$) y uso de multivitamínicos ($p<0.001$). En contraste, los participantes con puntuaciones altas en el patrón lácteos y pescado eran significativamente más jóvenes, fumaban menos y consumían menos multivitamínicos. En comparación con los del tercil más bajo, los participantes en el tercil superior de los patrones lácteos y pescado tenían una mayor ingesta de vitamina D ($P<0.001$) y calcio ($P<0.001$), eran más activos y menos propensos a ser obesos. Por último, los sujetos en el tercil más alto del patrón de alimentos refinados eran más jóvenes, tenían mayor IMC y una mayor prevalencia de obesidad en comparación con los participantes en el tercil más bajo del patrón dietético de alimentos refinados. También tuvieron una menor ingesta de energía, vitamina D y calcio.

En general, en comparación con los sujetos del tercil más bajo, los participantes en el tercil superior del patrón lácteos y pescado tuvieron un mayor consumo de leche descremada, yogur, productos lácteos y pescado. Los participantes con puntuaciones altas en el patrón prudente tuvieron menor consumo de leche entera, leche descremada, queso y yogur que aquellos en el tercil más bajo del patrón prudente. Los participantes en el patrón del tercil superior de los alimentos refinados tuvieron menor consumo de diferentes tipos de leche y productos lácteos (queso y yogur) que los del tercil más bajo del mismo patrón.

Después de ajustar por edad (años), sexo, energía total (kcal/día), y uso de multivitamínicos (sí/no), el patrón de lácteos estuvo asociado positivamente con el consumo de vitamina D ($r = 0.42$; $P < 0.001$) y la ingesta de calcio ($r = 0.20$, $P < 0.001$) y esta asociación fue significativa. Por el contrario, el patrón dietético de los alimentos refinados se asoció negativamente con la ingesta de vitamina D y calcio ($r = -0.28$, $P < 0.001$ y $r = -0.41$, $P < 0.001$ para vitamina D y calcio, respectivamente).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Artículo 1.

Nuestra población de estudio no cumple con la recomendación diaria de vitamina D (600 UI), esto podría explicarse fácilmente ya que la VD se encuentra en pocos alimentos y en cantidades bajas. Hasta nuestro conocimiento, ningún estudio ha investigado la asociación entre el consumo de VD y el riesgo de enfermedad cardiovascular. Algunos estudios transversales (56-60) han estudiado la relación entre las concentraciones séricas de VD y el riesgo de enfermedad cardiovascular. En nuestra población, las concentraciones de triglicéridos, circunferencia de cintura y IMC disminuyen conforme aumenta el consumo de VD. Además, las concentraciones de HDL aumentaron a medida que aumentaba el consumo de VD. Por otro lado, nuestros análisis muestran que los sujetos en el quintil más alto de consumo de VD tienen en promedio 14.6 mg/dl de triglicéridos menos y un exceso de 2.8 mg/dl de HDL comparado con los niveles medios de consumo de VD en nuestra población de estudio. Lo anterior fue similar a los resultados de un ensayo clínico de Ramly y colaboradores (61). Además, nuestros resultados sugieren que los sujetos con mayor consumo de VD tienen en promedio 0.9 (kg/m²) menos unidades de IMC y 2.0 cm menos en circunferencia de cintura. De acuerdo con este resultado, otros estudios (56-58) han reportado que mayores niveles séricos de VD están asociados con una menor circunferencia de la cintura (en promedio entre 0.4 a 3.2 cm), y menor IMC. El análisis de regresión logística muestra que los sujetos del quintil de consumo más alto de VD tienen 28% menos momios de hipertrigliceridemia (P de tendencia=0,006), 35% menos momios de HDL bajo y 26% menos momios de ser obesos o presentar obesidad abdominal comparados con los sujetos del quintil de

consumo más bajo de VD. Sin embargo, las concentraciones séricas de colesterol total y LDL no estuvieron relacionadas con la ingesta de VD. En comparación con nuestros resultados, Martins y cols. (61) observaron que los sujetos del cuartil de consumo más bajo tuvieron mayores momios de hipertrigliceridemia (OR=1.47; IC 95%:1.30-1.65); y mayores momios de obesidad (OR = 2.29; IC 95%: 1.99-2.63). Varios mecanismos podrían explicar los posibles efectos positivos de la VD sobre la enfermedad cardiovascular (62). En primer lugar, esto puede explicarse por el gran número de receptores para VD presentes en las células del sistema cardiovascular. Evidencia experimental indica que la forma activa de VD [1,25(OH)D] inhibe la expresión del gen para la renina, regulando de esta manera el sistema renina-angiotensina que resulta en la modulación del crecimiento y proliferación de células vasculares y cardiomiocitos, así como de los procesos de inflamación y trombosis. Es importante destacar algunas limitaciones del presente estudio. Como hemos indicado en estudios anteriores, los participantes en este estudio de cohorte son adultos de un estrato específico de la población mexicana: la clase trabajadora, aparentemente sanos. A pesar de que no pueden considerarse representativas de la población adulta mexicana en su conjunto, pueden ser consideradas representativas de los adultos de medianos y bajos ingresos que residen en las zonas urbanas del centro de México. Otras limitaciones están relacionadas con la medición del consumo y los efectos de los nutrientes. En primer lugar, la ingesta de VD se evaluó a partir de una sola medición de cuestionario de frecuencia de consumo, el cual está sujeto a error aleatorio que tendería a subestimar la verdadera asociación entre la ingesta de VD y el riesgo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, es poco probable que estos errores afecten los resultados, ya que el cuestionario que utilizamos en este estudio ha sido previamente validado, y refleja el consumo dietético a largo plazo. En segundo lugar, no comparamos por separado los efectos de la VD dietética y la VD de suplementos, pero dado que la ingesta de VD de suplementos es menor comparada con dietética, no es probable que esto influyera en los resultados. En tercer lugar, hay un alto grado de colinealidad entre la VD y otros nutrientes que hace que sea difícil separar por completo los efectos independientes de la VD de los de nutrientes como el calcio y el retinol. A este respecto, en el presente estudio se evaluó la relación entre el calcio de

la dieta y el retinol y el riesgo a 10 años de ECV y se observaron asociaciones nulas (datos no presentados). Otra limitación importante es que no pudimos medir los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D; Por lo tanto, no pudimos evaluar la relación entre la vitamina D sérica y el riesgo de enfermedad cardiovascular. El presente análisis considera las potenciales covariables que podrían confundir las asociaciones observadas; Sin embargo, la posibilidad de confusión residual permanece. Además, dada la naturaleza transversal de este estudio, no se pueden determinar asociaciones temporales entre la ingesta de VD y el riesgo de enfermedad cardiovascular. La principal fortaleza del presente estudio es la inclusión de datos con un gran tamaño de muestra de hombres y mujeres adultos.

En resumen, nuestros resultados sugieren que el consumo de VD se asocia con menor riesgo de ECV a 10-años. También se observa que una mayor ingesta de VD reduce los momios de obesidad y obesidad central, así como, las probabilidades de bajo HDL. Además, la asociación de la ingesta de VD con 10-años de EVD parecía estar mediada por el índice de masa corporal. Son necesarios más estudios observacionales, particularmente estudios prospectivos para confirmar nuestros hallazgos en la población adulta mexicana.

Artículo 2.

Mediante el análisis factorial, encontramos tres patrones dietarios principales en la población de estudio. De éstos, el patrón de productos lácteos y pescado, caracterizado por un mayor consumo de leche descremada, productos lácteos, granos enteros, pescado y otros mariscos, y bajo consumo de refrescos correlacionó positiva y significativamente con un mayor consumo de vitamina D y calcio. Por el contrario, el patrón dietario de los alimentos refinados, caracterizado por consumo de refrescos, bebidas alcohólicas, carnes, huevo y grasas y menor consumo de leche y frutas, correlacionó negativamente con el consumo de calcio y vitamina D. Curiosamente, los sujetos que tienen el patrón de lácteos y pescado tienen un estilo de vida más saludable, son más jóvenes, fuman menos y consumen menos multivitamínicos (podríamos inferir que la mayoría de los nutrientes provienen de la dieta). Además, en el tercil más alto

de este patrón, se encontró una asociación con menor prevalencia de obesidad y un mayor nivel de actividad física.

Nuestra población de estudio no cubre las recomendaciones de calcio y vitamina D. Aproximadamente el 56% de los hombres y mujeres tuvieron un consumo inadecuado de calcio y aproximadamente el 96% tuvieron un consumo inadecuado de vitamina D. Estos hallazgos son similares a los observados en un estudio de Bailey y cols. (62) en el que el 95% de las mujeres y el 96% de los hombres en Estados Unidos tuvieron un consumo inadecuado de vitamina D, mientras que el 44% de los hombres y el 70% de las mujeres de edades entre 31-50 años tenían una ingesta inadecuada de calcio. El consumo inadecuado de vitamina D en la dieta se explica fácilmente ya que la vitamina D se encuentra sólo en pocos alimentos, y en los que aparece en cantidades bajas.

Algunas limitaciones son inherentes al presente estudio. A pesar de que el cuestionario de frecuencia de consumo es un método estándar para recopilar información sobre la dieta, las estimaciones originadas en este instrumento no están exentas de errores. Sin embargo, en un estudio reciente, Denova y cols. observaron una comparabilidad razonable entre el cuestionario de frecuencia y el recordatorio de 24 horas usados para la derivación de patrones dietarios, apoyando la utilidad de los cuestionarios de frecuencia para evaluar los patrones dietarios en las poblaciones adultas mexicanas (63). El análisis de los componentes principales, una forma de análisis factorial exploratorio utilizado para identificar patrones dietarios, tiene algunas debilidades relacionadas con la variación metodológica, incluyendo la agrupación de alimentos, el número de grupos de alimentos utilizados en el análisis factorial, el número de factores y la rotación empleados que podrían afectar la interpretación. Además, se ha criticado el análisis de los patrones porque, dado que los factores se derivan de los hábitos alimenticios de la población estudiada, se observan diferencias significativas entre patrones dietarios de individuos de diferentes culturas, localizaciones geográficas y razas que, por otro lado, puede ser también una ventaja, ya que repercuten en una determinada población.

En conclusión, los patrones dietarios representados por un mayor consumo de leche, productos lácteos, granos enteros y pescado están asociados con un

mayor consumo de vitamina D y calcio en la población adulta mexicana. Además, nuestros resultados destacan la importancia de seguir un patrón dietario apropiado para lograr un consumo adecuado de nutrientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wolpowitz D, Gilchrest BA. The vitamin D questions: How much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol* 2006;54:301-317.
2. Holick MF. Vitamin D. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*, 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
3. Norman AW, Henry HH. Vitamin D. In: Bowman BA, Russell RM, eds. *Present Knowledge in Nutrition*, 9th ed. Washington DC: ILSI Press, 2006.
4. Instituto Nacional de estadística y geografía. (INEGI), Julio 2015. Disponible en:
<http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>
5. Flores M, et al. Concentraciones séricas de vitamina D en niños, adolescentes y adultos mexicanos. Resultados de la ENSANUT 2006. Instituto Nacional de Salud Pública, 2011.
6. Parker J, Hashmi O, Dutton D, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010;65:225-36
7. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D: recent clinical developments. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 408-15.
8. Maalouf NM. The non-calcitropic actions of vitamin D: recent clinical developments. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:408-15.
9. Adams JS, Clemens TL, Parrish JA, Holick MF. Vitamin D synthesis and metabolism after the ultraviolet irradiation of normal and vitamin D deficient subjects. *N Engl J Med* 1982; 306:722-5.
10. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 1989;320:980-91.

11. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
12. Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121: 297-300.
13. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Mendis S, Puska P, Norrving B editors. World Health Organization (in collaboration with the World Heart Federation and World Stroke Organization), Geneva 2011.
14. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
15. Smith SC Jr, Blair SN, Criqui MH, et al., and Secondary Prevention Panel. Preventing heart attack and death in patients with coronary disease. *Circulation* 1995;92:2- 4.
16. Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:558-64S.
17. Cavalier E, Delanaye P, Chapelle JP, Souberbielle JC. Vitamin D: current status and perspectives. *Clin Chem Lab Med* 2009;47(2):120-127.
18. Tai K, Need AG, Horowitz M & Chapman IM. Vitamin D, glucose, insuline and insuline sensitivity. *Nutrition* 2008;24:279-285.
19. Need AG, O'Loughlin PD, Horowitz M & Nordin BE. Relationship between fasting serum glucose, age, body mass index and serum 25 hydroxyvitamin D in postmenopausal women. *Clinical Endocrinology* 2005;62:738-741.
20. Chiu KC, et al. Hypovitaminosis D is associated with insuline resistance and B cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79:5 820-825.
21. Kamycheva E, Jorde E, Figenschau Y, Haug E. Insuline sensitivity in subjects with secondary hyperparathyroidism and the effect of a low serum 25-hydroxyvitamin D level on insuline sensitivity. *J Endocrinol Invest* 2007;30:126-32.

22. Flores M. A role of vitamin D in low-intensity chronic inflammation and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus? *Nutrition Research Reviews* (2005), 18, 175-182.
23. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willet WC, Manson JE, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29:650-6.
24. Rosenstreich SJ, Rich C, Volwiler W. Deposition in and release of vitamin D3 from body fat: evidence for a storage site in the rat. *J Clin Invest.* 1971;50:679-687.
25. Martini LA, Wood RJ. Vitamin D status and the metabolic syndrome. *Nutr Rev* 2006;64:479-486.
26. Ni Z, Smogorzewski M, Massry SG, Effects of the parathyroid hormone on cytosolic calcium of rat adipocytes. *Endocrinology* 1994; 135:1837-44.
27. Xue B, Greenberg AG, Kraemer FB, Zemel MB. Mechanism of intracellular calcium inhibition of lipolysis in human adipocytes. *FASEB J* 2001;15:2527-9.
28. Zemel MB, Shi H, Greer B, Dirienzo D, Zemel PC, Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J* 2000;14:1132-8.
29. Jorde R, Sneve M, Emaus N, Figenschau Y, Jorde R, Grimnes G. Cross-Sectional and longitudinal relation between serum 25 hydroxyvitamin D and body mass index. The Troms study. *Eur J Nutr* 2010; 49:401-7.
30. Kamycheva E, Joakimsen R, Jorde R. Intakes of calcium and vitamin D predict body mass index in the population of Northern Norway. *J Nutr* 2002;132:102-6.
31. Looker AC. Body Fat and vitamin D status in black versus white women *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:635-640.
32. Snijder MB, Van Dam RM, Visser M. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population study in older man and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4119-4123.
33. Wood RJ. Vitamin D and adipogenesis: new molecular insights. *Nutrition Reviews* 2007;66:40-46.
34. Sneve M, Figenschau Y, Jorde R. Supplementation with cholecalciferol does not result in weight reduction in overweight and obese subjects. *Eur J Endocrinol* 2008;159:675-84.

35. Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:1321-7.
36. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States. *Arch Intern Med* 2007;167:1159-65.
37. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008, 117:503-511.
38. Lind L, Hanni A, Lithell H, Hvasfner A, Sorensen OH, Ljunghall S. Vitamin D is related to blood pressure and other cardiovascular risk factors in middle-aged man. *Am J Hypertens* 1995;8:894-901.
39. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, Hoeg JM, Doherty T, Detrano R, et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997;96:1755-60.
40. Maki KC, Rubin MR, Wong LG, et al. Serum 25-dihydroxyvitamin D is independently associated with high density lipoprotein cholesterol and the metabolic syndrome in men and women. *Journal of Clinical Lipidology* 2009;3:289-296.
41. Ling L, Yu Z, Pan A, Hu BF, et al. Plasma 25-dihydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly chinese individuals. *Diabetes Care* 2009;32:1278–1283.
42. Lee DM, Rutter MK, O’neill TW, Boonen S. Vitamin D, parathyroid hormone and the metabolic syndrome in middle aged and older European men. *European Journal of Endocrinology* 2009;161:947–954.
43. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-dihydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1629–1637.
44. Kayaniyil S, Vieth R, Harris SB, et al. Association of 25(OH)D and PTH with metabolic syndrome and its traditional and nontraditional components. *J Clin Endocrinol Metab* 2011:168-175.
45. Jorde R. High serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with a favorable serum lipid profile. *European Journal of Clinical Nutrition* 2010;64:1457-1464.

46. Wang H, Xia N, Yang Y, Peng DQ. Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids in Health and Disease* 2012;11:42.
47. Rivera JA, Barquera S, González-Cossío T, Olaiz G, Sepúlveda J. Nutrition Transition in Mexico and in Other Latin American Countries. *Nutrition Reviews* 2004; 62: S149–S157.
48. Partida-Bush V, How demographic transition forms demographic bonus and aging process in Mexico National Population. Council, Mexico. CICRED, 2004.
49. Noncommunicable diseases country profiles 2011. WHO global report.
50. Cordova-Villalobos JA, et al. Las enfermedades crónicas no transmisibles en México: sinopsis epidemiológica y prevención integral. *Salud pública Méx.* 2008;50:419-427.
51. Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ, Rull J, Villalpando S, Barquera S, Rojas R. Prevalence of dyslipidemias in the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Méx* 2010;52 suppl 1:S44-S53.
52. Alshishtawy MM. Vitamin D deficiency. *SQU Med J* 2012;12(2):140-152.
53. Autier P, Gandini S. Vitamin d supplementation and total mortality a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007;167(16):1730-1737.
54. Denova-Gutiérrez E, Flores YN, Gallegos-Carrillo K, Ramírez-Palacios P, Rivera-Paredes B, Muñoz-Aguirre P, Velázquez-Cruz R, Torres-Ibarra L, Meneses-León J, Méndez-Hernández P, Hernández-López R, Salazar-Martínez E, Talavera JO, Tamayo J, Castañón S, Osuna-Ramírez I, León-Maldonado L, Flores M, Macías N, Antúnez D, Huitrón-Bravo G, Salmerón J. Health workers cohort study: methods and study design. *Salud Publica Mex* 2016;58:708-716.
<http://dx.doi.org/10.21149/spm.v58i6.8299>
55. Hernández-Avila M, Romieu I, Parra S, Hernández-Avila J, Madrigal H, Willett W. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City. *Salud Publica Mex* 1998; 40:133–140.
56. Maki KC, Rubin MR, Wong LG, McManus JF, Jensen CD, Marshall JW, et al. Serum 25-dihydroxyvitamin D is independently associated with

- high density lipoprotein cholesterol and the metabolic syndrome in men and women. *Journal of Clinical Lipidology* 2009; 3:289–296. doi: 10.1016/j.jacl.2009.07.003 PMID: 21291826
57. Lu L, Yu Z, Pan A, Hu FB, Franco OH, Li H, et al. Plasma 25-dihydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals. *Diabetes Care* 2009; 32:1278–1283. doi: 10.2337/dc09-0209 PMID: 19366976
58. Lee DM, Rutter MK, O’neill TW, Boonen S, Vanderschueren D, Bouillon R, et al. Vitamin D, parathyroid hormone and the metabolic syndrome in middle aged and older European men. *European Journal of Endocrinology* 2009; 161:947–954. doi: 10.1530/EJE-09-0496 PMID: 19773367
59. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-dihydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008; 168(15):1629–1637. doi: 10.1001/archinte.168.15.1629 PMID: 18695076
60. Kayaniyl S, Vieth R, Harris SB, Retnakaran R, Knight JA, Gerstein HC, et al. Association of 25(OH)D and PTH with metabolic syndrome and its traditional and nontraditional components. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;168–175. doi: 10.1210/jc.2010-1439 PMID: 20980431
61. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States. *Arch Intern Med* 2007; 167:1159–65.
62. Bailey RL, Dodd KW, Goldman JA, Gahche JJ, Dwyer JT, Moshfegh AJ, et al. Estimation of total usual calcium and vitamin D intakes in the United States. *J Nutr* 2010;140:817-22.
63. Denova-Gutiérrez E, Tucker KL, Salmerón J, Flores M, Barquera S. Validity of dietary patterns in an adult Mexican population assessed by a food frequency questionnaire. PhD Thesis. Instituto Nacional de Salud Pública, Centro de Investigación en Nutrición y Salud; 2014.

Anexos

I. Referencias Marco Conceptual

1. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* August 2008 88: 491S-499S.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.
3. Darmon N et al. Does social class predict diet quality? *Am J Clin Nutr* 2008;5:1107-1117.
4. Matthews KA, Meilahn E, et al. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1989;321:641-646.
5. Dep RC, Reich D, Tandon A, Akyzbekova E, Patterson N, et al. Genetic Differences between the Determinants of Lipid Profile Phenotypes in African and European Americans: The Jackson Heart Study. *PLoS Genet* 2009 5(1): e1000342
6. Monda KL, Ballantyne CM, North KE. Longitudinal impact of physical activity on lipid profiles in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Lipid Res*. 2009 Aug;50(8):1685-91. Epub 2009 Apr 3.
7. Abby C, King, William L, Haskell. Long-term Effects of Varying Intensities and Formats of Physical Activity on Participation Rates, Fitness, and Lipoproteins in Men and Women Aged 50 to 65 Years. *Circulation*. 1995;91:2596-2604.
8. Ioannis N, Marmas, George K, Bertolas. Cigarette smoking, alcohol consumption, and serum lipid profile among medical students in Greece *Eur J Public Health* (2003) 13(3): 278-282.
9. Ian F Godtsland, Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974–2000. *Fertility and Sterility* – May 2001 (Vol. 75, Issue 5, Pages 898-915)
10. Thomas J, Wang, et al. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2008;117:503-511.
11. Flores M. A role of vitamin D in low-intensity chronic inflammation and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus? *Nutrition Research Reviews* (2005), 18, 175-182.
12. Ken C Chiu, et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004 79: 5 820-825
13. Mathiew C. Vitamin D and Diabetes. *Diabetologia* (2005) 48: 1247–1257.
14. Boucher BJ, et al. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia*. 1995;38:1239–45.M.
15. Kyle Shea, Sarah L. Booth, et al. Vitamin K and Vitamin D Status: Associations with Inflammatory Markers in the Framingham Offspring Study *Am. J. Epidemiol.* (2008) 167(3): 313-320.
16. Wood RJ. Vitamin D and adipogenesis: new molecular insights. *Nutrition reviews* 2007; 66(1):40-46.
17. Rasmussen H. The relationship between vitamin d and parathyroid hormone. *J Clin Invest*. 1963 December; 42(12): 1940–1946.
18. Teegarden D. Calcium and dairy product modulation of lipid utilization and energy expenditure. *Obesity* (Silver Spring). 2008;16:1566–72.
19. Emil H, Hellman P, et al. Plasma Parathyroid Hormone and the Risk of Cardiovascular Mortality in the Community. *Circulation* (2009); 119: 2765-2771.