

**IMPORTANCIA DE LA DETERMINACIÓN DE LOS
NIVELES DE VITAMINA D EN EL SÍNDROME
CORONARIO AGUDO**

Luciano Consuegra Sánchez, Leticia Jaulent Huertas

Servicio de Cardiología del Hospital Universitario de Santa Lucía, Cartagena, Murcia

Abreviaturas:

ACV: Accidente cerebrovascular previo.

AIT: Accidente isquémico transitorio.

AP: Arteriopatía periférica.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FEVI: Fracción eyección ventrículo izquierdo.

IMC: Índice de masa corporal.

MDRD: Modification of diet in renal disease.

SCA: Síndrome coronario agudo.

PCR: Proteína c reactiva.

PTH: Paratohormona.

RIA: Radioinmunoensayo.

UVB: Rayos ultravioleta.

VDR: receptor de vitamina D.

1,25(OH) vitamina 2D: dihidroxivitamina D.

25(OH) vitamina D: hidroxivitamina D.

1. Introducción.

1.1 El metabolismo de la vitamina D.

La vitamina D es la vitamina principal encargada de la regulación del metabolismo del calcio-fósforo y de la mineralización ósea. La vitamina D se presenta en dos formas: vitamina D2 (ergocalciferol) y vitamina D3 (colecalfiferol). La Vitamina D2, se encuentra en las plantas y es producto de la radiación ultravioleta (UVB) de 290 a 315 nm de longitud de onda o puede ser ingerida como complemento o en los alimentos enriquecidos. La vitamina D3 es un producto de la radiación UVB de 7-dehidrocolesterol, de síntesis endógena en la epidermis humana o se obtiene de la ingesta de alimentos como aceite de pescado o alimentos enriquecidos.

La vitamina D se convierte en el hígado a 25(OH) vitamina D, que es el principal metabolito circulante de vitamina D. Las concentraciones de 25(OH) vitamina D en suero reflejan tanto la ingesta de vitamina D como la producción endógena y representa la forma de elección para la evaluación clínica de los niveles de vitamina D [2].

En el riñón, la 25(OH) vitamina D es convertida por 1 α -hidroxilasa a su forma activa, 1,25 - dihidroxivitamina D o 1,25(OH) vitamina 2D, que desempeña un papel principal en el mantenimiento muscular y óseo mediante la regulación del metabolismo del calcio.

La vitamina D en la forma de 1,25(OH) vitamina 2D es una hormona, porque se produce principalmente en un órgano (riñón) y, a continuación, circula por el organismo, donde ejerce efectos de gran alcance. El receptor de la vitamina D (VDR) está presente en la mayoría de los tejidos, incluyendo endotelio, músculo liso vascular, y miocardio [2]. Además, tanto el músculo liso vascular como las células endoteliales tienen la capacidad de convertir el 25(OH) vitamina D a 1,25(OH) vitamina 2D. En el aparato circulatorio la 1,25(OH) vitamina 2D atraviesa la membrana celular, el citoplasma y el núcleo donde se enlaza con el VDR. El VDR de 1,25(OH) vitamina 2D a su vez, se enlaza con el x-receptor de ácido retinoico y sirve como un factor de transcripción

nuclear, alterando la función génica e induciendo la síntesis de proteínas [2]. Directa o indirectamente, la 1,25(OH) vitamina 2D regula más de 200 genes, incluyendo a los que están involucrados en la producción de renina a nivel renal, insulina en el páncreas, liberación de citoquinas por los linfocitos, producción de catelicidina en macrófagos, así como en el crecimiento y proliferación de las células del músculo liso vascular y cardiomiocitos. Se trata por tanto de una hormona con un amplio abanico de efectos.

1.2 Vitamina D y riesgo cardiovascular. Conceptos generales.

El déficit de vitamina D es una condición altamente prevalente en la población general y se considera que está presente aproximadamente en el 30-50% [1]. Clásicamente el déficit de vitamina D se asocia con problemas óseos en niños (osteomalacia) o adultos (osteoporosis). Sin embargo posteriormente se ha ido conociendo que unos adecuados niveles de vitamina D son importantes para un correcto funcionamiento de órganos y tejidos, incluido el sistema cardiovascular [2].

En esta línea se sabe que existen receptores VDR en una gran variedad de células del organismo, como por ejemplo, miocitos, cardiomiocitos, células endoteliales, células pancreáticas, neuronas, células inmunológicas y osteoblastos [3].

Recientes publicaciones sugieren que el déficit de vitamina D podría desempeñar un papel importante en la patogénesis de algunos factores de riesgo implicados en la enfermedad cardiovascular. Así por ejemplo algunos estudios [2,3] señalan que el déficit de vitamina D predispone a hipertensión arterial, diabetes, síndrome metabólico, hipertrofia de ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca, y en la génesis de un estado proinflamatorio.

Estudios epidemiológicos indican que la frecuencia en la presencia de hipertensión arterial, enfermedad coronaria, diabetes y déficit de vitamina D aumenta conforme aumenta la distancia del ecuador de la tierra [4]. Así el déficit o la insuficiencia de 25(OH) vitamina D se han documentado en pacientes con infarto de miocardio [5], accidente cerebrovascular (ACV) [6], insuficiencia

cardíaca [2], pacientes con diabetes tipo 2 y afectación vascular [7], y pacientes con arteriopatía periférica (AP) [8]. La relación entre los niveles de 25(OH) vitamina D y los factores de riesgo cardiovascular fue revisada con el registro NHANES III, que incluyó 15.088 sujetos sanos. En una revisión de esta base de datos se objetivó una relación inversa entre los niveles de 25(OH) vitamina D y la presencia de hipertensión arterial, diabetes, hipertrigliceridemia y obesidad [9,10,11].

Otros estudios también han relacionado bajos niveles de vitamina D con un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares adversos [12,13,14,15]. En un estudio de más de 3.000 pacientes remitidos para cateterismo cardíaco por sospecha de enfermedad coronaria, los niveles bajos de 25(OH) vitamina D y de 1,25(OH) vitamina 2D se asociaron con una mayor probabilidad de ocurrencia de muerte total y cardiovascular [15].

Los mecanismos que podrían explicar esta asociación son varios. Algunos estudios apuntan a que el déficit de vitamina D produce una activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, favoreciendo con ello la aparición de hipertensión arterial, secreción de citocinas inflamatorias e hipertrofia ventricular izquierda. Además, estos estudios sugieren que el déficit de vitamina D aumenta los niveles de PTH, lo que genera resistencia a la insulina, disfunción de las células pancreáticas y aparición de diabetes, síndrome metabólico, hipertensión arterial, y un estado proinflamatorio que en definitiva implican un mayor riesgo cardiovascular [1,16,17,18].

Un estudio recientemente publicado [19], sugiere que la prevalencia de déficit de vitamina D es mayor en pacientes con SCA y angina estable que en población sana. Otro estudio realizado en pacientes sanos sugiere además que bajos niveles de vitamina D se asocian con un perfil de mayor riesgo cardiovascular [20]. En dicho estudio se objetivó que los pacientes con bajos niveles de vitamina D presentaron en mayor proporción hipertensión, dislipemia y diabetes tipo dos que los pacientes con niveles normales de vitamina D. En este estudio se relacionó también los bajos niveles de vitamina D, con un mayor riesgo de infarto de miocardio, asociación que se mantenía tras ajustar según los factores de riesgo clásicos de enfermedad coronaria [20].

Según los resultados previamente expuestos que sugieren que los bajos niveles de vitamina D se relacionan con una mayor tendencia a presentar a factores de riesgo cardiovascular y eventos cardiovasculares adversos, elaboramos nuestra hipótesis de trabajo. En nuestra hipótesis asumimos que esta asociación entre vitamina D y factores de riesgo cardiovascular debe estar presente en pacientes con SCA.

1.3 Objetivos.

Para demostrarlo, elaboramos los siguientes objetivos:

1. Estimar la prevalencia del déficit y la insuficiencia de vitamina D en una muestra de pacientes con SCA.
2. Definir el perfil epidemiológico del paciente con SCA y déficit o insuficiencia de Vitamina D.
3. Estudiar la relación entre los niveles de vitamina D y las escalas de riesgo que habitualmente se emplean en cardiología clínica: score GRACE para muerte o muerte/infarto a 6 meses.
4. Estudiar la relación entre los niveles de vitamina D y marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, cistatina C, fibrinógeno); marcadores de stress hemodinámica (NT-proBNP); marcadores de coagulación (fibrinógeno) y de función renal (cistatina C) para con ello estudiar los posibles mecanismos que median entre la vitamina D y el riesgo vascular.

2. Material y Métodos.

Se trata de un estudio observacional, de cohortes y prospectivo. Se reclutaron todos los pacientes, que de forma consecutiva ingresaron en el Servicio de Cardiología del Hospital de Santa Lucía desde el 1 de Noviembre de 2011 hasta el 20 de Abril de 2012.

2.1 Criterios de inclusión y exclusión.

Se consideraron que reunían los criterios de inclusión los pacientes con SCA según lo establecido por las Guías de Práctica Clínica para manejo de síndrome coronario agudo con y sin elevación persistente del segmento ST de la Sociedad Europea de Cardiología [21,22]. La clínica típica es dolor opresivo localizado en el centro del tórax, que con frecuencia se acompaña de náuseas, vómitos, sudoración y malestar general. La valoración de estos pacientes se completa con un electrocardiograma; en función de los hallazgos se clasifica a los pacientes en dos grupos; SCA sin elevación de segmento ST (en este caso el electrocardiograma puede ser normal, o presentar onda de lesión subendocárdica), y SCA con elevación persistente del ST (en el electrocardiograma se observa onda de lesión subepicárdica). Los criterios de exclusión fueron la presencia de enfermedades inflamatorias, insuficiencia renal en diálisis, hepatopatía severa, enfermedad maligna conocida y tratamiento actual con vitamina D oral. También se excluyeron pacientes con alteraciones en el metabolismo del calcio y vitamina D conocidos; hiperparatiroidismo, osteoporosis y enfermedades inflamatorias sistémicas. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de nuestro hospital.

2.2 Variables del estudio. Definiciones.

Las variables clínicas consideradas fueron: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo activo, diabetes tipo 2, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), antecedentes personales de cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular previo, insuficiencia renal crónica y arteriopatía periférica.

El IMC fue calculado en base a la fórmula: peso (kg)/talla² (cm). La función renal fue calculada en base a la fórmula de MDRD (Modification of Diet in Renal Disease): $186 \times \text{creatinina en plasma}^{-1,154} \times \text{edad}^{-0,203} \times 1,21$ si raza negra $\times 0,742$ si mujer. El diagnóstico de hipertensión se basó en cifras de tensión arterial $\geq 140/90$ mmHg, diagnóstico previo de hipertensión o tratamiento crónico con fármacos antihipertensivos. La dislipemia se definió como colesterol LDL ≥ 140 mg/dl, o

tratamiento crónico con hipolipemiantes. El diagnóstico de enfermedad renal crónica se definió como aclaramiento renal según la fórmula MDRD $<60 \text{ ml/min/m}^2$ en mujeres y $<70 \text{ ml/min/m}^2$ en varones. La presencia de ACV previo se consideró en pacientes con infarto cerebral previo o accidente isquémico transitorio (AIT). La arteriopatía periférica (AP) se consideró para pacientes con claudicación intermitente.

Se definió tratamiento conservador, el realizado en los pacientes en los que no se realizó coronariografía (por decisión propia, o por indicación de su facultativo responsable) y en aquellos pacientes con coronariografía diagnóstica que no aceptaron tratamiento de la lesión responsable. Se definió función sistólica ventricular izquierda (FEVI) como normal si el valor estimado por ecocardiograma transtorácico es superior a 55%, e hipertrofia como grosor del septo interventricular $>12 \text{ mm}$.

3.3 Determinaciones de laboratorio.

El análisis de laboratorio se realizó en las primeras 24 horas del ingreso, mediante una muestra de sangre venosa extraída a las 8.00 am. Esta muestra incluía petición de la determinación de niveles de: glucosa, creatinina, cistatina C, triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, NT-proBNP, troponina I, CKMB, PTH, calcio, calcio corregido por albúmina, coagulación, PCR y fibrinógeno. El NT-proBNP se determinó con el autoanalizador Elecsys® 2010 (Roche Diagnostics) mediante técnicas de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia. La cistatina C se determinó mediante método nefelométrico. La cistatina C contenida en el suero reacciona con los antisueros anti-cistatina C adheridos a partículas de látex, formando inmunocomplejos. Estos inmunocomplejos son capaces de producir difracción de la luz. Por medio de un nefelómetro, se mide la intensidad de la luz difractada, que es proporcional a la concentración de cistatina C presente en la muestra.

La vitamina D en la forma 1,25(OH) vitamina 2D se determina en suero, en el mismo tubo que el resto de determinaciones bioquímicas, con radioinmunoensayo (RIA).

Los niveles de 25-hidroxivitamina D o 25(OH) vitamina D, se realizan en plasma, en un tubo especial que contiene heparina de litio, gel separador y glutatión reducido (antioxidante). La muestra se envía recién extraída al laboratorio, en hielo y protegida de la luz. Una vez en laboratorio, se centrifuga, se separa el plasma, y se conserva a -80 °C hasta su procesamiento. La 25(OH) vitamina D se determina en nuestro laboratorio mediante cromatografía líquida de alta resolución con detección ultravioleta, realizándose previamente una breve etapa manual de precipitación y extracción. Esta etapa manual, tiene como finalidad separar la 25(OH) vitamina D de la proteína enlazante de la vitamina D, ya que la 25(OH) vitamina D circula casi en su totalidad unida a dicha proteína.

2.4 Método angiografía y ecocardiografía.

El estudio angiográfico se realizó según los criterios de coronariografía establecidos en las Guías de Práctica Clínica para manejo de SCA [21,22]. El análisis angiográfico se realizó por los dos hemodinamistas del servicio, que desconocían los resultados de laboratorio. La valoración de la extensión de la enfermedad coronaria se realizó en función del número de vasos con lesiones significativas (> 50% para tronco común izquierdo, >70% en descendente anterior, coronaria derecha y circunfleja), número de lesiones tratadas, número de stents implantados y longitud total de los stents implantados en cada caso.

Para la valoración de la hipertrofia ventricular izquierda se realizaron varias medidas en diferentes segmentos del ventrículo izquierdo y se consideró definitorio el máximo valor.

2.5 Análisis estadístico.

Las variables continuas se expresaron como media y desviación típica o mediana y percentil 25-percentil 75, según su distribución. Las variables categóricas se expresaron como número absoluto

y porcentaje. Las comparaciones entre variables continuas se realizaron con los tests t de Student /U Mann-Whitney o ANOVA según lo apropiado. Las comparaciones entre variables categóricas se realizaron mediante el Test de Chi².

Según los niveles de 25(OH) vitamina D en plasma se clasificó a los pacientes en tres categorías [23]; normal >30 ng/ml, insuficiente (15,1-29,9 ng/ml) y deficiente <15 ng/ml. Con esta clasificación se estimó la prevalencia del déficit y de la insuficiencia de 25(OH) vitamina D en nuestra cohorte de pacientes, mediante el cálculo del error estándar de la proporción y los correspondientes intervalos de confianza (IC) al 95%.

Con motivos del análisis y por conveniencia se decidió emplear la mediana de 25(OH) vitamina D y 1,25(OH) vitamina 2D, siendo el punto de corte 14,5 ng/ml y 107 pg/ml respectivamente. Se realizó un análisis de correlaciones de Spearman entre los niveles de Vitamina D y el panel de biomarcadores.

Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Los análisis se realizaron con SPSS v. 20.0 (IBM, USA).

3. Resultados.

3.1 Resultados de la muestra (tabla 1).

Reclutamos 124 pacientes siendo la edad media de 68 ± 14 años y el porcentaje de varones 77,5%. En un 61,7% el diagnóstico fue SCA sin elevación persistente del ST.

La prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular fue la siguiente: hipertensión arterial 75,8%, dislipemia 59,2%, diabetes 38,7% y tabaquismo activo 37,5%. El 9,2% tenía antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, el 43,3% tenía antecedentes personales de cardiopatía isquémica previa. Un 4,2 % presentaba ACV previo, un 10% enfermedad renal crónica conocida y un 12,5% AP.

Al ingreso, el 40% presentó una clase KILLIP >1, el 67% presentó una FEVI normal, y el 54% criterios de hipertrofia de ventrículo izquierdo.

3.2 Prevalencia.

La prevalencia del déficit de 25(OH) vitamina D (<30 ng/ml) fue del 95,0% (IC al 95%: 98,7-91,3%). La prevalencia de la insuficiencia de 25(OH) vitamina D fue del 76,0% (IC al 95%: 69,1-84,3%).

3.3 Perfil del paciente con niveles “bajos” de 25(OH)D (tabla 1).

La mediana de 25(OH) vitamina D fue de 14,5 ng/ml. Los pacientes con niveles de 25(OH) vitamina D por debajo de la mediana presentaron una mayor edad (71 ± 14 vs 66 ± 13 , $p=0,04$), mayor tendencia a diabetes (47,5 vs 30,0%, $p=0,05$), EPOC (16,7 vs 1,7%, $p<0.01$) y disfunción ventricular izquierda (58,3 vs 27,6%, $p<0,01$).

Tabla 1. Características basales de la muestra estratificadas según la mediana (14,5 ng/ml) de 25(OH) vitamina D: factores de riesgo y evento cualificante.

Variables	Cohorte total (n=124)	25(OH)D ≥ 14,5 ng/ml (n=60)	25(OH)D < 14,5 ng/ml (n=60)	P
Edad, media ± DE	68 ± 14	66 ± 13	71 ± 14	0,04
Género Masculino, n (%)	93 (77,5)	45 (75,0)	48 (80,0)	0,51
IMC, mediana (P25-P75)	28 (25-31)	28 (26-31)	25 (28-32)	0,25
Factores de riesgo				
HTA, n (%)	91 (75,8)	43 (71,7)	48 (80,0)	0,29
Dislipemia, n (%)	71 (59,2)	37 (61,7)	34 (56,7)	0,58
Tabaquismo activo, n (%)	45 (37,5)	24 (40,0)	21 (35,0)	0,57
DM tipo 2, n (%)	46 (38,7)	18 (30,0)	28 (47,5)	0,05
AF cardiopatía isquémica, n (%)	11 (9,2)	10 (16,7)	1 (1,7)	<0,01
EPOC, n (%)	11 (9,2)	1 (1,7)	10 (16,7)	<0,01
Cardiopatía isquémica previa, n (%)	52 (43,3)	21 (35,0)	31 (51,7)	0,06
Ictus, n (%)	5 (4,2)	2 (3,3)	3 (5,0)	1
Insuficiencia renal crónica, n (%)	12 (10,0)	4 (6,7)	8 (13,3)	0,22
Arteriopatía periférica, n (%)	15 (12,5)	5 (8,3)	10 (16,7)	0,17
Evento cualificante				
Marcadores necrosis Elevados†, n (%)	116 (96,7)	58 (96,7)	58 (96,7)	1
Clase Killip > I, n (%)	40 (33,3)	16 (26,7)	24 (40,0)	0,12
Elevación persistente ST, n (%)	52 (43,3)	23 (38,3)	29 (48,3)	0,27
FSVI > 55%, n (%)	67 (56,8)	42 (72,4)	25 (41,7)	<0,01
HVI ecocardiográfica, n (%)	54 (45,4)	24 (40,7)	30 (50,0)	0,31

AF= Antecedentes familiares; DE = Desviación estándar; EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; DM = Diabetes mellitus; FSVI= Función sistólica ventricular izquierda; HTA= Hipertensión arterial; HVI= Hipertrofia ventricular izquierda; IMC=Índice de masa corporal. P25-P75: Percentiles 25 y 75. † Se refiere a la elevación de troponina cardíaca y/o creatin-kinasa isoforma MB > percentil 99 y coeficiente de variación < 10%.

3.4. Perfil del paciente con niveles bajos de 25(OH) vitamina D con el score de GRACE, tratamiento al alta y datos de laboratorio (tablas 2 y 3).

Los pacientes con niveles de 25(OH) vitamina D por debajo de la mediana, presentaron una puntuación del score GRACE superior, diferencia significativa en los cuatro subgrupos; GRACE para muerte numérico (mediana, 130 vs 114; $p=0,03$) y porcentual (mediana, 6 vs 3%; $p=0,02$), y GRACE para muerte o infarto numérico (mediana, 149 vs 131; $p=0,01$) y porcentual (mediana, 11 vs 7%; $p=0,02$).

No se observaron diferencias entre ambos grupos para el número de vasos afectados, número de stents implantados, porcentaje de pacientes con manejo conservador, ni tratamiento médico pautado al alta.

En los resultados de laboratorio, el grupo de pacientes con niveles de 25(OH) de vitamina D por debajo de la mediana presentó mayores niveles de paratirina (PTH) y NT-proBNP; (63 vs 45; $p<0,01$) y (2561 vs 849; $p<0,01$) respectivamente.

Tabla 2. Características basales de la muestra estratificadas según la mediana (14,5 ng/ml) de 25(OH) vitamina D: score de GRACE y tratamiento al alta.

Variables	Cohorte total (n=124)	25(OH) D ≥ 14,5 ng/ml (n=60)	25(OH) D < 14,5 ng/ml (n=60)	P
Manejo conservador, n (%)	24 (20,0)	12 (20,0)	12 (20,0)	1
Número de vasos enfermos, mediana (P25-P75)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,94
Número de stents, mediana (P25-P75)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	0,84
Score GRACE muerte, mediana (P25-P75)	121 (99-149)	114 (85-139)	130 (106-155)	0,03
Porcentaje GRACE muerte, mediana (P25-P75)	4 (2-10)	3 (1-7)	6 (2-13)	0,02
Score GRACE muerte/IAM, mediana (P25-P75)	131 (113-178)	131 (94-175)	149 (128-199)	0,01
Porcentaje GRACE muerte/IAM, mediana (P25- P75)	8 (5-17)	7 (3-17)	11 (7-24)	0,02
<i>Tratamiento al alta</i>				
Aspirina, n (%)	114 (99,1)	58 (100)	56 (98,2)	0,50
Clopidogrel, n (%)	91 (79,1)	91 (81,0)	44 (77,2)	0,61
Prasugrel, n (%)	11 (9,6)	3 (5,2)	8 (14,0)	0,11
Betabloqueantes, n (%)	110 (95,7)	55 (94,8)	55 (96,5)	1
IECA, n (%)	100 (87,0)	51 (87,9)	49 (86,0)	0,75
Estatinas, n (%)	113 (98,3)	58 (100)	55 (96,5)	0,24

Se consideró vaso "enfermo" a aquel con al menos 1 lesión de ≥ 70%; IAM= Infarto agudo de miocardio; IECA= Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; P25-P75: Percentiles 25 y 75.

Tabla 3. Características basales de la muestra estratificadas según la mediana (14,5 ng/ml) de 25(OH) vitamina D: datos del laboratorio.

VARIABLES	Cohorte total (n=124)	25(OH) D ≥ 14,5 ng/ml (n=60)	25(OH) D < 14,5 ng/ml (n=60)	P
Leucocitos, x1000	9,4 (7,3-11,8)	9,9 (7,1-13,1)	9,1 (7,6-11,0)	0,31
Plaquetas, x1000	212 (175-245)	214 (173-252)	205 (175-241)	0,46
Hemoglobina, g/dl	14 (12-16)	15 (13-16)	14 (12-15)	0,05
Creatinina, mg/dl	1,02 (0,87-1,30)	0,98 (0,82-1,30)	1,10 (0,92-1,30)	0,15
MDRD, ml/min/1.73m ²	74 (53-90)	76 (52-91)	70 (53-88)	0,33
Colesterol total, mg/dl	153 (128-187)	156 (134-189)	149 (113-181)	0,10
LDL-co, mg/dl	88 (64-114)	90 (74-119)	83 (61-112)	0,09
HDL-co, mg/dl	35 (27-41)	36 (27-44)	34 (27-39)	0,32
Triglicéridos, mg/dl	124 (91-150)	127 (94-151)	120 (84-146)	0,51
Calcio, mmol/L	9,1 (8,7-9,4)	9,2 (8,8-9,5)	9,1 (8,5-9,4)	0,06
Calcio corregido*, mmol/L	9,2 (8,9-9,4)	9,2 (9,0-9,6)	9,2 (8,9-9,4)	0,57
Paratirina, pg/ml	54 (36-87)	45 (28-63)	63 (44-98)	< 0,01
PCR, mg/L	2,3 (0,8-4,5)	2,2 (0,7-4,1)	2,5 (0,9-4,6)	0,66
Cistatina, mg/L	0,96 (0,83-1,31)	0,92 (0,81-1,08)	1,05 (0,83-1,43)	0,07
Fibrinógeno, md/dl	424 (353-514)	433 (353-508)	415 (352-516)	0,64
NT-proBNP, pg/ml	1378 (417-3416)	849 (335-2121)	2561 (637-5328)	<0,01

Las variables continuas en esta tabla se presentan como mediana y percentil 25 y 75.; MDRD=Aclaramiento renal según fórmula *Modification of Diet in Renal Disease* abreviada. PCR= Proteína C reactiva * corregido por albúmina.

3.5 Perfil de paciente con niveles “bajos” de 1,25(OH) vitamina 2D (tabla 4).

La mediana de 1,25 (OH) vitamina D fue de 107 pg/ml. Los pacientes con niveles de 1,25 (OH) vitamina 2D por debajo de la mediana presentaron mayor edad (73 ± 13 vs 63 ± 13 $p < 0,01$), más antecedentes de diabetes (46,9 vs 22,6%, $p < 0,01$), y menor proporción de dislipemia (42,0 vs 69,7%, $p < 0,01$). No hubo diferencias en la clase KILLIP al ingreso ni en la presencia de FEVI normal.

Tabla 4. Características basales de la muestra estratificadas según la mediana (107 pg/ml) de 1,25(OH) vitamina 2D: factores de riesgo y evento cualificante.

Variables	1,25(OH)2D ≥ 107 pg/ml (n=53)	1,25(OH)2D < 107 pg/ml (n=50)	P
Edad	63 ± 13	73 ± 13	<0,01
Género Masculino, n (%)	740 (75,5)	38 (76,0)	0,95
IMC	30 (26-33)	27 (24-29)	0,15
Factores de riesgo			
HTA, n (%)	36 (67,9)	39 (78,0)	0,25
Dislipemia, n (%)	37 (69,8)	21 (42,0)	< 0,01
Tabaquismo activo, n (%)	25 (47,2)	18 (36,0)	< 0,25
DM tipo 2, n (%)	12 (22,6)	23 (46,9)	0,01
AF cardiopatía isquémica, n (%)	7 (13,2)	5 (10,0)	0,61
EPOC, n (%)	4 (7,5)	7 (14,0)	0,29
Cardiopatía isquémica previa, n (%)	20 (37,7)	23 (46,0)	0,39
Ictus, n (%)	2 (3,8)	3 (6,0)	0,67
Insuficiencia renal crónica, n (%)	4 (7,5)	7 (14,0)	0,29
Arteriopatía periférica, n (%)	5 (8,3)	10 (16,7)	0,17
Evento cualificante			
Marcadores Necrosis Elevados, n (%)	51 (96,2)	48 (96,0)	1
Clase Killip > I, n (%)	14 (26,4)	19 (38,0)	0,21
Elevación persistente de ST, n (%)	23 (38,3)	29 (48,3)	0,27
FSVI > 55%, n (%)	31 (59,6)	27 (55,1)	0,65
HVI ecocardiográfica, n (%)	22 (42,3)	22 (44,0)	0,86

AF= Antecedentes familiares; DE = Desviación estándar; EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; DM = Diabetes mellitus; FSVI= Función sistólica ventricular izquierda; HTA= Hipertensión arterial; HVI= Hipertrofia ventricular izquierda; IMC=Índice de masa corporal. P25-P75: Percentiles 25 y 75. † Se refiere a la elevación de troponina cardíaca y/o creatin-kinasa isoforma MB > percentil 99 y coeficiente de variación < 10%.

3.6 Perfil del paciente con niveles bajos de 1,25(OH) vitamina D con el score de GRACE, tratamiento al alta y datos de laboratorio (tablas 5 y 6).

Los pacientes con niveles de 1,25(OH) vitamina D por debajo de la mediana, presentaron una puntuación del score GRACE superior, diferencia significativa en los cuatro subgrupos; GRACE para muerte numérico (mediana, 134 vs 107; $p<0,01$) y porcentual (mediana, 6 vs 2%; $p<0,01$), y GRACE para muerte o infarto numérico (mediana, 149 vs 131; $p=0,01$) y porcentual (mediana, 10 vs 7%; $p=0,01$).

No se observaron diferencias en ambos grupos para el número de vasos afectados, número de stents implantados, porcentaje de pacientes con manejo conservador, ni tratamiento médico pautado al alta.

En los resultados de laboratorio, el grupo de pacientes con niveles de 1,25(OH) vitamina D por debajo de la mediana presentó mayores niveles de creatinina (1,13 vs 0,97; $p=0,01$), NT-proBNP; (mediana, 851 vs 2219; $p=0,02$) y cistatina (1,16 vs 0,92; $p<0,01$).

Tabla 5. Características basales de la muestra estratificadas según la mediana (107 pg/ml) de 1,25(OH)2D: score de GRACE y tratamiento al alta.

Variables	1,25(OH)2D ≥ 107 pg/ml (n=53)	1,25(OH)2D < 107 pg/ml (n=50)	P
Manejo conservador, n (%)	7 (13,2)	12 (24,0)	0,16
Número de vasos enfermos, mediana (P25-P75)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,61
Número de stents, mediana (P25-P75)	1 (1-2)	1 (0-2)	0,27
Longitud total stents, mm, mediana (P25-P75)	18 (12-37)	18 (0-34)	0,29
Score GRACE muerte, mediana (P25-P75)	107 (84-134)	134 (106-156)	<0,01
Porcentaje GRACE muerte, mediana (P25-P75)	2 (1-6)	6 (3-13)	<0,01
Score GRACE muerte/IAM, mediana (P25-P75)	131 (94-160)	149 (128-191)	<0,01
Porcentaje GRACE muerte/IAM, mediana (P25-P75)	7 (3-17)	10 (7-25)	0,01
<i>Tratamiento al alta</i>			
Aspirina, n (%)	52 (100)	46 (97,9)	0,29
Clopidogrel, n (%)	41 (78,8)	37 (78,7)	0,99
Prasugrel, n (%)	5 (9,6)	4 (8,5)	0,85
Betabloqueantes, n (%)	49 (94,2)	45 (95,7)	1
IECA, n (%)	48 (92,3)	37 (78,7)	0,05
Estatinas, n (%)	52 (100)	45 (95,7)	0,22

Se consideró vaso "enfermo" a aquel con al menos 1 lesión de ≥ 70%; IAM= Infarto agudo de miocardio; IECA= Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; P25-P75: Percentiles 25 y 75.

Tabla 6. Características basales de la muestra estratificadas según la mediana (107 pg/ml) de 1,25(OH)2D: datos de laboratorio.

Variables	1,25(OH)2D ≥ 107 pg/ml (n=53)	1,25(OH)2D < 107 pg/ml (n=50)	P
Leucocitos, x1000	9,9 (7,6-11,8)	7,0 (9,0,11,5)	0,45
Plaquetas, x1000	214 (174-246)	210 (172-235)	0,82
Hemoglobina, g/dl	14,5 (13,4-15,9)	13,3 (11,9-15,1)	<0,01
Creatinina, mg/dl	0,97 (0,81-1,18)	1,13 (0,93-1,40)	0,01
MDRD, ml/min/1.73m ²	79 (61-93)	63 (51-85)	0,01
Colesterol total, mg/dl	155 (133-188)	146 (116-185)	0,11
LDL-co, mg/dl	88 (71-120)	84 (60-113)	0,37
HDL-co, mg/dl	35 (29-42)	36 (25-41)	0,85
Triglicéridos, mg/dl	132 (108-159)	107 (83-131)	<0,01
Calcio, mmol/L	9,2 (8,6-9,6)	8,9 (8,6-9,3)	0,10
Calcio corregido*, mmol/L	9,1 (8,9-9,5)	9,2 (8,9-9,4)	0,70
Paratirina, pg/ml	50 (35-65)	56 (32-104)	0,28
PCR, mg/L	2,5 (1,2-4,4)	2,1 (0,6-4,4)	0,37
Cistatina, mg/L	0,92 (0,79-1,02)	1,16 (0,83-1,47)	<0,01
Fibrinógeno, md/dl	409 (343-518)	442 (368-514)	0,42
NT-proBNP, pg/ml	851 (282-3005)	2219 (672-4877)	0,02

Las variables continuas en esta tabla se presentan como mediana y percentil 25 y 75.; MDRD=Aclaramiento renal según fórmula *Modification of Diet in Renal Disease* abreviada. PCR= Proteína C reactiva * corregido por albúmina.

3.7 Relación de los niveles de vitamina D con los parámetros de laboratorio y score de GRACE (tabla 7). Análisis de correlación.

Los niveles de 25(OH) vitamina D ($\rho=-0,18$, $p=0,04$; $\rho=-0,19$, $p=0,04$) y 1,25(OH) vitamina D ($\rho=-0,28$, $p=0,04$; $\rho=-0,22$, $p=0,02$) se relacionaron significativamente y de forma inversa con el GRACE score para muerte y muerte o infarto respectivamente.

Los niveles de cistatina C ($\rho=0,62$, $\rho=0,53$, ambas $p<0,001$), NT-proBNP ($\rho=0,48$, $\rho=0,47$, ambas $p<0,001$) y aclaramiento estimado por MDRD de creatinina ($\rho=-0,43$, $\rho=-0,33$, ambas $p<0,001$) también correlacionaron con el score de GRACE para muerte, y muerte o infarto respectivamente.

Tabla 7. Análisis de correlaciones de Spearman.

Statement	IC	Caño	Chalchicomula	PH	MTD33	SI_350-MT	POE	Furgón	Carraja	IMPUBV	Industria	MTSO	GRACBIM	GRACBIM	GRACBIM	GRACBIM	GRACBIM	GRACBIM
Statement IC	Caño																	
	Chalchicomula	.74																
Cañones	IC	.00	.23															
	SI	.13	.14															
F	IC	.84	.00	.03														
	SI	.00	.00	.00														
MTD33	IC	.14	.10	.15														
	SI	.10	.11	.12														
F_250MTC	IC	.16	.10	.11	.12													
	SI	.10	.11	.12	.13													
POR	IC	.34	.34	.40														
	SI	.10	.10	.10														
Industria	IC	.00	.00	.00	.00													
	SI	.13	.13	.13	.13													
Carraja	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
IMPUBV	IC	.21	.21	.21	.21													
	SI	.13	.13	.13	.13													
MTSO	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13													
GRACBIM	IC	.06	.06	.06	.06													
	SI	.13	.13	.13	.13			</										

4. Discusión.

En nuestro estudio hemos encontrado una elevada prevalencia de déficit e insuficiencia de Vitamina D. Un aspecto que puede haber condicionado este hallazgo tiene que ver con los puntos de corte aceptados por la comunidad científica. Sin bien no cabe duda de que los niveles de 25(OH) vitamina D son la forma de elección para la evaluación clínica de la vitamina D, hay cierta controversia a la hora de definir cuáles son los niveles óptimos de 25(OH) vitamina D. Hasta hace poco se definía como niveles normales de vitamina D aquellos que implican una inhibición de la PTH y una reducción en la frecuencia de fracturas. En función a esto, las guías *Current International Osteoporosis Foundation* han definido como niveles óptimos cifras de 25(OH) vitamina D >30 ng/ml, insuficiencia <30 ng/ml y déficit <10 ng/ml [27, 28]. Si bien el punto de corte para definir déficit e insuficiencia está en proceso de discusión; puesto que hay autores que defienden que déficit corresponde a niveles de 25(OH) vitamina D <20 ng/ml, el punto de corte para niveles óptimos de 25 (OH) vitamina D >30ng/ml sí está bien aceptado [1].

En estudios epidemiológicos previamente realizados sobre población sana, la prevalencia de niveles de 25(OH) vitamina D < 20ng/ml es del 50% en adultos jóvenes, siendo este dato variable en función de diferentes factores (distancia del ecuador de la Tierra, edad y obesidad) [1,29]. El registro NHANES III establece que entre el 25-57% de los adultos de Estados Unidos presenta niveles de 25(OH) vitamina D <20 ng/ml. Desde nuestro conocimiento, en nuestro estudio presentamos por primera vez, una estimación de la prevalencia de déficit e insuficiencia de 25(OH) vitamina D en pacientes con SCA, objetivando una prevalencia del 76,7% y 95% respectivamente. Esta observación es inesperadamente elevada –tal y como se ha señalado más arriba-, sobre todo al tratarse de población mediterránea. Algunos estudios realizados sugieren que la vitamina D es marcador de un estado inflamatorio [16,17,18]. En la patogénesis del SCA es conocido que se genera un estado inflamatorio, por lo que la elevada prevalencia de déficit e insuficiencia de 25(OH) vitamina D en esta población podría explicarse cómo marcador indirecto de este entorno

inflamatorio e incluso como predecesor al evento cardiovascular [5,31,25]. En relación a esto último, hay estudios realizados para valorar la asociación entre niveles de 25(OH) vitamina D y riesgo cardiovascular, que observaron que los pacientes con niveles bajos de 25(OH) vitamina D presentaron ACV [6], infarto agudo de miocardio [30], insuficiencia cardíaca [31] entre otras enfermedades cardiovasculares. Los niveles de 25 (OH) vitamina D estaban bajos al momento del ingreso, lo que sugiere que los niveles de bajos de 25(OH) vitamina D preceden al evento cardiovascular, puesto que la 25(OH) vitamina D tiene una vida media de varias semanas y no podría disminuir hasta valores <30ng/ml por el cuadro cardiovascular agudo.

Estudios epidemiológicos previamente realizados han objetivado que niveles bajos de 25(OH) vitamina D se relacionan con un mayor riesgo cardiovascular [9,10,11], con un aumento de la incidencia de enfermedad cardiovascular [24] y con un aumento de la mortalidad cardiovascular por cualquier causa [12]. En nuestra cohorte de pacientes, niveles más bajos de 25(OH) vitamina D se asociaron también con un perfil de paciente de mayor riesgo cardiovascular por la presencia de una mayor edad, mayor porcentaje de diabetes, más EPOC, y disfunción ventricular izquierda. La asociación entre bajos niveles de 25(OH)D con diabetes, hipertensión arterial y dislipemia ha sido descrita previamente en estudios realizados en sujetos sanos [9,10,11], y en un estudio de casos-contrroles [20], que comparó la asociación entre diferentes factores de riesgo cardiovascular en función de los niveles de vitamina D. En este estudio se objetivó un perfil de riesgo mayor en el subgrupo de pacientes con niveles de 25(OH) vitamina D menores de 15 ng/ml por la presencia de mayor porcentaje de hipertensión (31%), diabetes tipo 2 (5,7%), menores niveles de colesterol de alta densidad (HDL), y mayores niveles de triglicéridos. Otro estudio realizado en 3000 pacientes remitidos para estudio angiográfico [14], objetivó también una mayor proporción de hipertensión (74,6%), diabetes (41,4%) y menores niveles de HDL (36 mg/dl) en pacientes con menores niveles de vitamina D. En nuestra cohorte, el perfil de paciente fue muy similar al descrito en este estudio [14], en cuanto a edad media, porcentaje de hipertensión y diabetes.

En nuestro estudio hemos encontrado asociación entre bajos niveles de vitamina D con más edad media y mayor proporción de diabetes tipo 2 que el grupo de pacientes con niveles normales de vitamina D. Sin embargo, no hemos hallado diferencias para factores como hipertensión o dislipemia, lo que probablemente se deba al número relativamente bajo de pacientes incluidos en nuestro estudio.

Un estudio previo sugiere que niveles bajos de 25(OH) vitamina D y 1,25(OH) vitamina 2D se asocian con una mayor mortalidad cardiovascular por cualquier causa en la población general, independientemente de las características demográficas y la presencia o no de factores de riesgo cardiovascular clásicos [12]. Otro estudio sugiere que niveles de 25(OH)D <15 ng/ml se asocian con un mayor riesgo de infarto de miocardio [20], asociación que se mantiene tras ajustar por los factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Otro estudio reciente relaciona el déficit de vitamina D con el riesgo de eventos adversos cardiovasculares o cerebrovasculares en pacientes sometidos a cirugía cardíaca [30]. En este estudio, se concluyó que el déficit de vitamina D era del 38%, y que éste era un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares adversos.

En nuestro estudio describimos por primera vez una asociación positiva, pero moderada entre bajos niveles de vitamina D, y una mayor puntuación en el score de GRACE para muerte y muerte o infarto. Estos resultados son coherentes con lo expuesto anteriormente. Así los pacientes con déficit o insuficiencia de vitamina D presentan un perfil de mayor riesgo cardiovascular y un aumento de la mortalidad cardiovascular por cualquier causa. En nuestro estudio añadimos datos de laboratorio que sugieren un mayor estrés hemodinámico (mayores cifras de NT-proBNP y cistatina). La asociación de todos estos factores, podría explicar al menos en parte, que los pacientes con SCA y déficit de vitamina D presente peor score GRACE al alta. Esta asociación con el score GRACE será comprobada con eventos clínicos más adelante una vez completado un seguimiento clínico a seis meses que está programado.

5. Conclusiones:

- 1.-La prevalencia de déficit e insuficiencia de 25 (OH) vitamina D es inesperadamente elevada en pacientes con SCA.
- 2.- Los pacientes con menores niveles de Vitamina D presentaron un perfil epidemiológico de mayor riesgo.
- 3.- Los niveles de Vitamina D en pacientes con SCA mostraron una correlación significativa pero moderada con el score de GRACE. La magnitud de la correlación con este score fue mayor para los biomarcadores NT-proBNP y cistatina C.
- 4.- Los pacientes con déficit de vitamina D presentaron niveles más elevados de proBNP. No se observó diferencia para marcadores de coagulación ni inflamatorios. El déficit de 1,25(OH) vitamina 2D sí se relacionó con los niveles de cistatina y función renal.

7. Bibliografía

- 1.- Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(24):1949-56.
- 2.- Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92(1):39-48.
- 3.- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.
- 4.- Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension*. 1997;30(2 Pt 1):150-6.
- 5.- Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, Lim T, Beaglehole R. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study. *Int J Epidemiol*. 1990;19(3):559-63.
- 6.- Poole KE, Loveridge N, Barker PJ, Halsall DJ, Rose C, Reeve J, et al. Reduced vitamin D in acute stroke. *Stroke*. 2006;37(1):243-5.
- 7.- Cigolini M, Iagulli MP, Miconi V, Galiotto M, Lombardi S, Targher G. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2006;29(3):722-4.
- 8.- Melamed ML, Muntner P, Michos ED, Uribarri J, Weber C, Sharma J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease. Results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(6):1179-85.
- 9.- 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: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2007;167(11):1159-65.

- 10.- Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens.*2007;20(7):713-9.
- 11.- Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care.* 2004;27(12):2813-8.
- 12.- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier k, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008;117(4):503-11.
- 13- Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2008;168(11):1174-80.
- 14.- Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med.* 2008;168(12):1340-9.
- 16.- Riachy R, Vandewalle B, Moerman E, Belaich S, Lukowiak B, Gmyr V, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 protects human pancreatic islets against cytokine-induced apoptosis via down-regulation of the Fas receptor. *Apoptosis.* 2006;11(2):151-9
- 17.- Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004 May;79(5):820-5.
- 18.- Kestenbaum B, Katz R, de Boer I, Hoofnagle A, Sarnak MJ, Shilpak et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1433-41.
- 19.- Mahdavi K, Amirajam Z, Yazdankhah S, Majidi S, Adel MH, Omidyar B et al. The prevalence and prognostic role of vitamin D deficiency in patients with acute coronary syndrome: a single centre study in South-West of Iran. *Heart Lung Circ.* 2013;22(5):346-51.
- 20.- Giovannucci E, Liu Y, Hollins BW, Rimm E. 25-Hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2008;168(11):1174-1180.

- 21.- Steg G, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom Lundqvist C, A Borger M. Guía de práctica clínica para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(1):53
- 22.- Bassand JP, Hamm C, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guia de práctica clínica para diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario sin elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(10):1070.
- 23.- Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med*. 1998;338:777-783.
- 24.- Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. 2008;168(12):1340-9.
- 25.- Cigolini M, Iagulli MP, Miconi V, Galiotto M, Lombardi S, Targher G. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes care*. 2006;29:722-724.
- 26.- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(1):18-28.
- 27.- Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporosis Int*. 2010;21:1151-4.
- 28.- Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med*. 1998;338(12):777-783.
- 29.- Zadshir A, Tareen N, Pan D, Norris K, Martins D. The prevalence of hypovitaminosis D among US adults: data from NHANES III. *Ethn Dis*. 2005;15(4 Suppl 5):S5-97-101.
- 30.- Zittermann A, Kuhn J, Dreier J, Knabe C, Gummert JF, Börgermann J. Vitamin D status and the risk of major adverse cardiac and cerebrovascular events in cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2013;34(18):1358-64.

31.- Zitterman A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Korfer R, Stehle P. Low vitamin status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(1):105-112.