

Evaluación de vitamina D,

biomarcadores de inflamación y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial

Evaluation of vitamin D, inflammation biomarkers and cardiovascular risk factors in patients with arterial hypertension

Gabriel Alejandro Acosta¹, <https://orcid.org/0000-0002-7661-1065>, Alba Maribel Álvarez¹, <https://orcid.org/0000-0002-9624-766X>, Fretsabeth Beatriz Baldovino¹, <https://orcid.org/0000-0002-3939-1796>, Carlos Enrique Briceño¹, <https://orcid.org/0000-0003-0847-9055>, Luis Manuel Pérez-Ybarra², <http://orcid.org/0000-0003-0743-7953>, Girolamo José Barrera³, <https://orcid.org/0000-0003-0442-9755>, Igor Adib Morr-García¹, <https://orcid.org/0000-0001-8951-4099>, María del Pilar Navarro¹, <https://orcid.org/0000-0001-5047-3883>.

Unidad de Investigación de Lípidos y Lipoproteínas¹. Departamento de Ciencias Básicas². Departamento Clínico Integral³. Escuela de Bioanálisis. Universidad de Carabobo. FCS, sede Aragua. Maracay, Venezuela.

¹Médico Cirujano.

²Ingeniero Agrónomo, Magister en Estadística

³Licenciado en Bioanálisis, Magister en Ciencias mención Microbiología y Doctor en Ciencias mención Bioquímica.

¹Médico Cirujano, Magister en Ciencias Médica mención Cardiología y Magister en Avances en Cardiología.

¹Licenciado en Bioanálisis, Doctor en Ciencias mención Bioquímica.

• Contribución de los autores: GA, AA, FB y CB: Reclutamiento de pacientes, toma de muestra. LPY: Análisis e interpretación de datos, asesoría estadística y revisión crítica del artículo. GB: Recolección de resultados y asesoría técnica y administrativa. IMG: Asesoría técnica y administrativa. MPN: Concepción, diseño del artículo, análisis e interpretación de resultados, redacción de artículo y revisión crítica del artículo.

• Fuente de financiamiento: La presente investigación fue autofinanciada.

• Conflicto de interés: Los autores declaramos no tener conflicto de interés.

• Correspondencia: María del Pilar Navarro. Unidad de Investigación de Lípidos y Lipoproteínas. Universidad de Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud, Sede Aragua. La Morita II, vía Maracay-Turmero. Final Avenida Ruiz Pineda. Maracay-Estado Aragua (Venezuela). +58 414 9451552. sapianna2712@gmail.com

Resumen

Introducción: La hipertensión se ha relacionado con niveles bajo de vitamina D y elevados de marcadores de inflamación, es por ello, que el objetivo de este estudio fue evaluar niveles de vitamina D, biomarcadores de inflamación y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio descriptivo, correlacional y de corte transversal. La muestra estuvo constituida por 39 pacientes con HTA y 35 individuos aparentemente sanos de ambos géneros, se les determinó presión arterial, índice de masa corporal (IMC), índice cintura cadera (ICC), circunferencia abdominal (CA), perfil lipídico, glicemia, urea, creatinina, ácido úrico, leucocitos, VSG, IL-6, IL-8, PCR, fibrinógeno, calcio, fósforo, PTH y 25-OH-vitamina D y tasa de filtración glomerular.

Resultados: Los pacientes con HTA presentaron diferencias significativas con respecto al grupo control para IMC ($p=0,006$), ICC ($p=0,0009$), PAS ($p=0,0656$), colesterol to-

tal ($p<0,0001$), LDL-c ($p=0,001$), VLDL-c ($p<0,0001$), triglicéridos ($p<0,0001$), IL6 ($p<0,0001$), IL8 ($p<0,0001$), PCR ($p<0,0001$), VSG ($p=0,0029$), fibrinógeno ($p=0,0114$) y leucocitos ($p<0,0001$). No hubo diferencias significativas entre los grupos para la vitamina D ($p=0,6028$), tasa de filtración glomerular ($p=0,4311$), ni para el resto de las variables. Se encontró, en el grupo con HTA una asociación directa entre vitamina D con PAD ($r=0,311$; $p=0,054$), calcio ($r=0,454$; $p=0,004$) y fósforo ($r=0,351$; $p=0,029$), y una asociación inversa con glicemia ($r=-0,294$; $p=0,070$), creatinina ($r=-0,276$; $p=0,089$), HDL-c ($r=-0,431$; $p=0,0060$), IL6 ($r=-0,343$; $p=0,033$), IL8 ($r=-0,2860$; $p=0,018$) y PCR ($r=-0,286$; $p=0,077$).

Conclusiones: Los pacientes con HTA se caracterizaron por presentar un estado inflamatorio con valores suficiente de vitamina D.

Palabras clave: Vitamina D, Hipertensión, Riesgo cardiovascular

360

Abstract

Introduction: Hypertension has been linked to low levels of vitamin D and elevated markers of inflammation, it is for that, To Objective of study was evaluate vitamin D levels, biomarkers of inflammation and cardiovascular risk factors in patients with hypertension

Materials and methods: was performed a study descriptive, correlational and cross-sectional. The sample consisted of patients with hypertension ($n=39$) and 35 apparently healthy individuals of both genders. It was determined blood pressure, body mass index (BMI), waist-hip ratio (WHR), lipid

profile, glucose, urea, creatinine, uric acid, leukocytes, ESR, IL-6, IL-8, CRP, fibrinogen, calcium, phosphorus, PTH and 25-OH vitamin D and GFR.

Results: Patients with hypertension showed significant differences for BMI ($p=0,006$), ICC ($p=0,0009$), SBP ($p=0,0656$), total cholesterol ($p<0,0001$), LDL-C ($p=0,001$), VLDL-C ($p<0,0001$), triglycerides ($p<0,0001$), IL6 ($p<0,0001$), IL8 ($p<0,0001$), CRP ($p<0,0001$), ESR ($p=0,0029$), fibrinogen ($p=0,0114$) and leukocytes ($p<0,0001$) compared to the control group. There were no significant differences between groups for vitamin D, glomerular filtration rate, or the rest of the variables. In the group with HTA was found a direct association between serum vitamin D, DBP ($r=0,311$; $p=0,054$), calcium ($r=0,454$; $p=0,004$) and phosphorus ($r=0,351$; $p=0,029$), and an inverse association with glucose ($r=-0,294$; $p=0,070$), creatinine ($r=-0,276$; $p=0,089$), HDL-c ($r=-0,431$; $p=0,0060$), IL6 ($p<0,0001$), IL8 ($p<0,0001$) and CRP ($r=-0,286$; $p=0,077$).

Conclusions: Patients with hypertension are characterized by an inflammatory and atherothrombotic state with sufficient levels of vitamin D.

Keywords: Vitamin D, Hypertension, Cardiovascular risk.

Introducción

La Hipertensión arterial (HTA) es considerada por la Organización Mundial de la Salud como la primera causa de muerte a nivel mundial, con cifras cercanas a 7 millones de personas al año. Afecta aproximadamente a uno de cada cuatro adultos y reduce la esperanza de vida entre 10 a 15 años^{1,2}.

En Venezuela desde la década de los 90 se han publicado varios estudios realizados en distintas ciudades donde se reporta una prevalencia de HTA que varía entre 15,8 % a 23,5 %^{3,4}. Por su parte, el Ministerio del Poder Popular para la Salud de la República Bolivariana de Venezuela (MPPS), en el año 2014 a través del anuario de mortalidad, reportó cifras de 3.072 muertes por hipertensión, traducido a 2,07% del total de defunciones, y para el estado Aragua 349 muertes, correspondientes a 3,68% de la mortalidad total de este estado durante el año 2012⁵.

La HTA ha sido considerada como la resultante de un proceso inflamatorio con remodelación y engrosamiento de las paredes vasculares, al que se asocia una respuesta inmunológica, caracterizada por un incremento en la concentración de diversas citocinas proinflamatorias, especialmente a la interleucina 6 (IL-6) y ciertos reactivos de fase aguda de inflamación como la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsPCR) o simplemente proteína C reactiva, fibrinógeno, entre otros; los que constituyen un factor predictivo de alto riesgo cardiovascular⁶.

Diversos estudios han mostrado evidencias relacionando el déficit corporal de la vitamina D y el aumento en las cifras de presión arterial^{7,8}. Entre los posibles mecanismos biológicos que relacionan déficit de vitamina D e HTA se encuentran:

1) supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que favorece el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda e hipertrofia de células del músculo liso vascular; 2) aumento secundario de la hormona paratiroidea, lo cual puede aumentar la rigidez de la pared arterial y promover cambios ateroscleróticos en los vasos, sobre todo en pacientes con enfermedad renal; 3) aumento del calcio citosólico en la célula endotelial, lo que incrementa la contracción vascular y empeora la función endotelial; 4) disminución de expresión del receptor de la insulina, lo que conlleva a un aumento de la resistencia a la insulina; 5) efecto sobre la contractibilidad cardíaca; 6) regulación sobre citocinas inflamatorias; 7) pérdida de efecto renoprotector (pérdida podocitaria y proliferación mesangial)⁷⁻⁹.

La mayor parte de los expertos definen la insuficiencia de vitamina D como valores de 25-OH-D entre 20-30 ng/mL y la deficiencia como valores de 25-OH-D < 20 ng/mL⁸. La concentración de vitamina D puede verse afectada por varios factores, tales como la edad, la exposición a la luz solar, la latitud, la masa corporal y el color de la piel⁹.

Según investigaciones clínicas realizadas en las últimas dos décadas la relación existente entre la HTA y la concentración de vitamina D es inversa⁹. En este sentido, Sabanayagam y col. encontraron que niveles más bajos de vitamina D sérica estaban asociados con pre-hipertensión, con un riesgo relativo de 1,48 (IC 1,16-1,90). Otros estudios han mostrado una reducción en la presión arterial en pacientes con hipertensión primaria que recibían suplementos de vitamina D, y una reducción de la presión arterial, la renina plasmática, y la concentración de angiotensina II en pacientes con hiperparatiroidismo secundario.

La administración de suplementos de vitamina D puede representar una alternativa terapéutica en pacientes hipertensos con bajos niveles de esta vitamina⁹. Asimismo, valores bajos de 25-OH-D se relacionan de forma significativas con biomarcadores de inflamación (IL-6 y PCR), de estrés oxidativo (valores de fosfolípidos y glutatión) y de adhesión celular (valores de VCAM 1, *vascular cell adhesion molecule 1* e ICAM-1, *intercellular molecule 1*) favoreciendo su efecto prohipertensivo⁷.

Como se ha descrito, la vitamina D juega un rol fundamental como hormona reguladora en el aparato cardiovascular. Por este motivo, conocer los valores de vitamina D en pacientes con hipertensión podría tener enorme importancia en la evolución clínica de esta patología⁸. Es por ello, que la presente investigación se propuso como objetivo evaluar los niveles séricos de vitamina D, biomarcadores de inflamación y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, correlacional y de corte transversal. La población estuvo constituida por todos aquellos pacientes que acudieron al servicio de medicina interna

del Hospital Central de Maracay, estado Aragua, Venezuela, durante el segundo trimestre del año 2016. La muestra estuvo constituida por 74 individuos, de los cuales 39 eran pacientes diagnosticados con hipertensión arterial con edades comprendidas entre 36 y 72 años, y por 35 individuos aparentemente sanos representados por 21 mujeres y por 14 hombres con edades entre 32 y 67 años. Fueron excluidos pacientes con diabetes, hipotiroidismo e hipertiroidismo, insuficiencia renal o hepática, enfermedad infecciosa, reumática, neoplasias, desnutrición severa, endocrinopatías o aquellos que estuviesen bajo tratamiento con hipolipemiantes o suplementación con calcio y/o vitamina D o terapia de reemplazo hormonal y embarazo.

A los individuos seleccionados se les contactó y se les informó del estudio, solicitándoles su participación mediante la firma de un consentimiento informado aprobado por la Comisión de Bioética del citado hospital, y se aplicó una encuesta la cual recogió datos socio-epidemiológicos, antecedentes personales y familiares.

Se determinó el índice de masa corporal (IMC), para ello cada individuo seleccionado con ropa ligera y descalzo se pesó con una balanza Health-Meter®, previamente calibrada, los valores obtenidos se expresaron en kg. Para la talla se utilizó el tallímetro y las medidas obtenidas se expresaron en metros. Se calculó el IMC a través de la fórmula $\text{peso}/(\text{talla})^2$ (Kg/m^2), considerándose déficit: $<18,5 \text{ Kg}/\text{m}^2$; normal: $18,5$ a $24,9 \text{ Kg}/\text{m}^2$; sobrepeso: 25 a $29,9 \text{ Kg}/\text{m}^2$; y obesidad: $> 30 \text{ Kg}/\text{m}^2$ ¹¹.

El índice cintura/cadera (ICC) se obtuvo midiendo el perímetro de la cintura a la altura de la última costilla flotante y el perímetro máximo de la cadera a nivel de los glúteos. Interpretación: $0,71$ - $0,85$ normal para mujeres, $0,78$ - $0,94$ normal para hombres¹¹.

La determinación de la presión arterial se realizó por el método indirecto de auscultación de la arteria braquial con un estetoscopio y un esfigmomanómetro anaeroide (Lumiscope®), de acuerdo al protocolo establecido, efectuándose dos mediciones posteriormente promediadas; la primera fue con un descanso previo de 5 minutos y la segunda 5 minutos después. Se consideró estado de pre-hipertensión, valores de presión arterial sistólica (PAS) 120 - 139 mm Hg o presión arterial diastólica (PAD) 80 - 89 mm Hg ; y un estado de hipertensión arterial (HTA) valores \geq PAS 140 mm Hg o PAD 90 mm Hg ^{11,12}.

Posteriormente, a cada participante se le extrajo 10 mL de sangre por punción venosa, previa asepsia de la región antebraquial, después de un ayuno de 12 horas. Una parte de la muestra se colocó en un tubo de ensayo con anticoagulante citrato de sodio $3,8\%$ para la determinación del conteo total de glóbulos blancos y la velocidad de sedimentación globular (VSG); además, para obtener plasma por centrifugación a 1500 g por 15 minutos y determinar la concentración plasmática de fibrinógeno. La otra parte de la muestra sanguínea se colocó en un tubo de ensayo sin anticoagulante, una vez que se produjo la retracción del coágulo, se procedió a la centri-

fugación a 1000 g por 15 minutos, para así obtener suero, y realizar las siguientes determinaciones: glicemia, urea, ácido úrico, creatinina, calcio total, fósforo inorgánico, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, VLDL-colesterol, triglicéridos, IL-6, IL-8, PCR ultrasensible, hormona paratiroidea y $25(\text{OH})$ vitamina D total.

Determinación del Perfil lipídico: La determinación del colesterol total (CT) se realizó por el método colesterol-esterasa, colesterol oxidasa (CHOD-PAP, Bioscience®, España), considerándose riesgo un valor $\geq 200 \text{ mg}/\text{dL}$. El HDL-c, a través de la precipitación diferencial de las lipoproteínas de polianiones; se consideró riesgo: $<46 \text{ mg}/\text{dL}$ en mujeres y $<40 \text{ mg}/\text{dL}$ en hombres. El LDL-c y el VLDL-c se obtuvieron mediante la aplicación de la fórmula de Friedewald, con valores de referencia $\leq 150 \text{ mg}/\text{dL}$ y $\leq 30 \text{ mg}/\text{dL}$, respectivamente, y para los triglicéridos a través del método G.P.O TRINDER, se consideró riesgo: $> 150 \text{ mg}/\text{dL}$ ¹³.

Determinación de glucosa, ácido úrico, urea, creatinina, calcio total, fósforo inorgánico y tasa de filtración glomerular:

La determinación de la concentración sérica de glicemia se realizó a través del método enzimático colorimétrico de glucosa oxidasa realizado en forma manual (Valores de referencia: 70 - $110 \text{ mg}/\text{mL}$).

La determinación de ácido úrico se realizó por el método enzimático de uricasa (valores normales sugeridos: $1,5$ a $7,0 \text{ mg}/\text{dL}$).

La concentración sérica de creatinina se realizó por la reacción de Jaffé (Valores de referencia: $0,6$ – $1,4 \text{ mg}/\text{dL}$).

Se determinó la tasa de filtrado glomerular (TFG) a través de la fórmula Cockcroft-Gault (Hombre: $140 - [\text{Edad}(\text{años}) \times \text{Peso}(\text{Kg})] / 72 \times \text{creatinina plasmática} (\text{mg}/\text{dL})$], Mujeres: $140 - [\text{Edad}(\text{años}) \times \text{Peso}(\text{Kg}) \times 0,85] / 72 \times \text{creatinina plasmática} (\text{mg}/\text{dL})$ ¹⁴].

La determinación de urea se llevó a cabo por el método enzimático de ureasa (Valores de referencia: 17 - $45 \text{ mg}/\text{dL}$).

El método empleado para la determinación del calcio total se basó en el uso de cresolfaleina complexona (Valor referencial: $9,0$ – $11,4 \text{ mg}/\text{dL}$).

El fósforo inorgánico se determinó a través del método de fosfomolibdato (Valores de referencia: $2,5$ – $4,8 \text{ mg}/\text{dL}$).

Determinación de biomarcadores de inflamación: La determinación del conteo total de glóbulos blancos se realizó a través de un equipo automatizado (Coulter AcT8®). Se consideró un valor normal de leucocitos: 4000 a $10000 \text{ células}/\text{mm}^3$.

La VSG se determinó por el método de Westergren¹³. Para ello, se enrasó la pipeta de Westergren con la muestra de sangre mezclada con el anticoagulante (citrato de sodio al $3,8\%$), posteriormente se colocó en un soporte en posición vertical y se midió en milímetros (mm) el descenso de la masa globular en un lapso de tiempo determinado (1 y 2 horas, respectivamente). Valores de referencias: Mujeres

1 hora: 8-11 mm; 2 horas: 15-18 mm, Hombres 1 hora: 3-7 mm, 2 horas: 12-18 mm.

La concentración plasmática de fibrinógeno se determinó por el método de Ratnoff y Menzie¹⁵ (Valores de referencia: 200-400 mg/dL).

El nivel sérico de PCRus se determinó mediante un estuche comercial de inmunoensayo enzimático específico para PCR en humanos, de acuerdo al protocolo recomendado por los fabricantes (DRG International®, Alemania). Se realizó una curva de calibración con un estándar de PCR, para así poder determinar el valor sérico de PCR a 450 nm. Se consideró normal: 1,0 mg/L- 3,0 mg/L y alto riesgo: >3,0 mg/L.

La concentración en suero de interleucina 6 (IL-6) e interleucina 8 (IL-8) se determinó mediante un inmunoensayo enzimático específico para cada interleucina, de acuerdo al protocolo recomendado por los fabricantes (RayBio®, Norcross, GA).

Determinación de hormona paratiroidea (PTH): La concentración de PTH fue medido usando el inmunoensayo directo competitivo quimioluminiscente (Elecsys; Roche diagnostic®, Suiza). Valores de referencia: 10,5 - 70,0 pg/mL.

Determinación de 25(OH) vitamina D total: La concentración en suero de 25(OH) vitamina D total se determinó mediante un inmunoensayo enzimático de fase sólido específico para 25(OH) vitamina D humana de acuerdo al protocolo especificado por los fabricantes (DRG Instruments GmbH, Alemania). Las concentraciones de 25(OH) vitamina D presentes en cada muestra analizada fueron determinados a partir de una curva de calibración utilizando patrones de concentración (0- 4- 10- 25- 60- 130 ng/mL) a 450 ± 10 nm con un lector de microplacas (BiotekMultiplaque Reader, modelo 250, USA). Rango de valores para la clasificación del estado de 25(OH) vitamina D: Deficiencia: <10 ng/mL, Insuficiencia: 10-29 ng/mL, Suficientes: 30-100 ng/mL, Toxicidad: >100 ng/mL.

Análisis estadístico: Sobre los resultados de las variables consideradas en el estudio se calcularon los estadísticos descriptivos media aritmética, desviación típica, valores mínimo y máximo, clasificados en pacientes hipertensos e individuos aparentemente sanos. Se aplicó la prueba de diferencia de medias *t* de Student, a fin de verificar si existen diferencias significativas entre ambos grupos. Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson entre la concentración de vitamina D y las variables consideradas en el estudio en los pacientes con hipertensión arterial, a fin de identificar cuáles variables mostraron asociación con la concentración de vitamina D. Un valor de $p \leq 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo. Los datos se procesaron utilizando los programas estadísticos Statistix 9.0 (estadísticos descriptivos, intervalos de confianza y pruebas de *t*) y Minitab 16.0 (correlaciones de Pearson y gráficos de dispersión), ambos bajo ambiente Windows.

Resultados

En la tabla 1, se muestra los valores obtenidos de los biomarcadores inflamatorios para ambos grupos de estudios y en donde la media para IL-6 (HTA: 1,47 ± 0,56 pg/mL vs Control 0,39 ± 0,23 pg/mL; $p < 0,0001$), IL-8 (HTA: 154,62 ± 65,93 pg/mL vs Control: 28,08 ± 16,03 pg/mL; $p < 0,0001$), PCR (HTA: 1,02 ± 0,93 mg/dL vs Control: 270,37 ± 35,65 mg/dL; $p < 0,0001$), fibrinógeno (HTA: 323,36 ± 119,62 mg/dL vs Control: 0,39 ± 0,23 mg/dL; $p = 0,0114$), leucocitos (HTA: 7460 ± 1529 mm³ vs Control: 5872 ± 728 mm³; $p < 0,0001$) y VSG (HTA: 10,26 ± 4,06 vs Control: 7,91 ± 2,25; $p = 0,0029$) fueron significativamente mayores en comparación con el grupo control.

Tabla 1. Biomarcadores de inflamación en pacientes con hipertensión arterial e individuos aparentemente sanos.

Variable	Grupo	n	Media	S	Min - Max	t	p
IL-6 (pg/mL)	Control	35	0,39	0,23	0,05 - 1,23	51,8	<0,0001*
	HTA	39	1,47	0,56	0,32 - 2,93		
IL-8 (pg/mL)	Control	35	28,08	16,03	3,67 - 67,9	43,0	<0,0001*
	HTA	39	154,62	65,93	58 - 290		
PCR (mg/dL)	Control	35	0,16	0,08	0,04 - 0,43	5,78	<0,0001*
	HTA	39	1,02	0,93	0,10 - 4,12		
Fibrinógeno (mg/dL)	Control	35	270,37	35,65	200 - 355	2,64	0,0114*
	HTA	39	323,36	119,62	177 - 700		
Leucocitos (mm ³)	Control	35	5872	728	4150 - 7200	5,80	<0,0001*
	HTA	39	7460	1529	4200 - 10100		
VSG(mm)	Control	35	7,91	2,25	4 - 12	3,11	0,0029*
	HTA	39	10,26	4,06	2 - 20		

IL-6: Interleucina 6, IL-8: Interleucina 8, PCR: Proteína C Reactiva, VSG: Velocidad de sedimentación globular. (**) Diferencia estadísticamente significativa al 10%. (*) Diferencia estadísticamente significativa al 5%. (NS) Diferencia estadísticamente no significativa.

Una vez evaluados los valores obtenidos del IMC (Kg/m²) entre ambos grupos de estudio se obtuvo diferencia estadísticamente significativa (HTA: 25,80 ± 5,77 vs Control: 25,03 ± 1,06; $p = 0,006$). Es importante destacar que 33,33% (13/35) de los pacientes con hipertensión y 54,28% (19/35) del grupo control presentaban un peso adecuado, 2,56% (1/39) de pacientes con HTA tenía un peso insuficiente (IMC <18,5 Kg/m²) y en el grupo control no se encontró este tipo de peso, 5,12% (2/39) presentaban sobrepeso (26,9-30 Kg/m²) y 58,97% (23/39) obesidad del grupo con HTA, ya que presentaron valores elevados de este índice antropométricos (>30 kg/m²); mientras que 42,86% (15/35) y 2,86% (1/35) del grupo control tenían sobrepeso y obesidad, respectivamente (Tabla 2).

Al analizar los resultados del índice cintura/cadera (ICC) se obtuvo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en estudio (0,90 ± 0,07 vs 0,81 ± 0,14; $p = 0,0009$); sin embargo, 32/39 (82,05%) del grupo con HTA y 8/35 (22,85%) del grupo control presentaron síndrome androide, ya que tenían un ICC > 0,85. Asimismo, 5/35 (14,28%) del grupo control mostraron síndrome ginecoide, puesto que su ICC fue <0,71 (Tabla 2).

En la tabla 2, se puede observar que el valor promedio de PAS en los pacientes con HTA (137 ± 26,85 mm Hg) fue más elevado que en el grupo control (129 ± 5,05 mm Hg) con un

p=0,0656 significativo al 10%. Sin embargo, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para la PAD en ambos grupos de estudio (p= 0,5257).

Los valores promedios para las variables bioquímicas glicemia, urea y HDL-colesterol se encontraron dentro de los rangos de referencia en ambos grupos de estudios. Sin embargo, para creatinina y ácido úrico se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los pacientes con HTA y los aparentemente sanos (p< 0,05). Los valores obtenidos para los últimos parámetros bioquímicos citados se encontraron dentro de los valores considerados normales, y el grupo control presentó concentraciones superiores a los pacientes con HTA para estas variables, esto se puede evidenciar con los rangos obtenidos para los mismos (Tabla 2).

Los valores promedio para colesterol total (HTA: 188,08 ± 15,15 vs Control: 128 ± 49 mg/dL), triglicéridos (HTA: 157,05 ± 15,20 vs Control: 72 ± 44 mg/dL) y LDL-c (HTA: 109,15 ± 17,22 vs Control: 95,54 ± 16,81 mg/dL) se encontraron dentro de los valores de referencia en las muestras analizadas tanto en las pacientes con HTA como en el grupo control y al comparar estos parámetros bioquímicos en ambos grupos se encontró una diferencia estadísticamente significativa (p> 0,05). La concentración de VLDL-c para los pacientes con HTA (31,42 ± 3 mg/dL) se encontró superior y por encima del rango de referencia en comparación con el grupo control (23,91 ± 4,03 mg/dL). Con relación a estas variables lipídicas es importante resaltar que los pacientes con HTA se caracterizaron por presentar hipercolesterolemia 15,38% (6/39), hipertrigliceridemia 25,64% (10/39) y dislipoproteíemia 46,15% (18/39), debido a que tenían concentraciones séricas colesterol total ≥ 200 mg/dL, triglicéridos > 150 mg/dL y VLDL-c >30 mg/dL.

Tabla 2. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial e individuos aparentemente sanos.

Variable	Grupo	n	Media	S	Min - Max	t	p
IMC (Kg/m ²)	Control	35	25,03	1,66	21,78 - 30,08	2,86	0,0064*
	HTA	39	27,80	5,77	17,75 - 44,44		
Diámetro de cadera (cm)	Control	35	100,57	8,45	89 - 120	2,12	0,0375*
	HTA	39	105,77	12,42	84 - 140		
ICC	Control	35	0,81	0,14	0,58 - 1,18	3,53	0,0009*
	HTA	39	0,90	0,07	0,74 - 1,08		
PAS (mm Hg)	Control	35	128,66	5,05	120 - 140	1,89	0,0656**
	HTA	39	136,95	26,85	100 - 240		
PAD (mm Hg)	Control	35	84,57	4,17	80 - 92	0,64	0,5257 ^{NS}
	HTA	39	85,97	12,98	70 - 120		
Glicemia (mg/dL)	Control	35	87,37	6,94	72 - 102	0,78	0,4381 ^{NS}
	HTA	39	88,56	6,22	79 - 102		
Urea (mg/dL)	Control	35	34,89	4,11	27 - 42	1,04	0,2996 ^{NS}
	HTA	39	33,74	5,16	20 - 41		
Creatinina (mg/dL)	Control	35	0,93	0,07	0,77 - 1,11	2,30	0,0248*
	HTA	39	0,98	0,12	0,79 - 1,22		
Ácido úrico (mg/dL)	Control	35	4,47	0,88	3 - 6	2,08	0,0411*
	HTA	39	3,97	1,19	1,61 - 6,87		
Colesterol total (mg/dL)	Control	35	167,11	13,88	145 - 196	6,18	<0,0001*
	HTA	39	188,08	15,15	154 - 220		
HDL-C (mg/dL)	Control	35	47,66	6,30	35 - 62	0,11	0,9118 ^{NS}
	HTA	39	47,51	4,63	38 - 58		
LDL-C (mg/dL)	Control	35	95,54	16,81	60 - 129	3,43	0,0010*
	HTA	39	109,15	17,22	71,6 - 147		
VLDL-C (mg/dL)	Control	35	23,91	4,03	16 - 32,6	9,00	<0,0001*
	HTA	39	31,42	3,00	24 - 36		
Triglicéridos (mg/dL)	Control	35	119,71	20,20	80 - 163	8,90	<0,0001*
	HTA	39	157,05	15,20	119 - 182		

IMC. Índice de Masa Corporal, ICC: Índice de Cintura Cadera, PAS: Presión arterial sistólica, PAD: Presión arterial diastólica. (**) Diferencia estadísticamente significativa al 10%. (*) Diferencia estadísticamente significativa al 5%. (^{NS}) Diferencia estadísticamente no significativa.

Como se puede observar en la tabla 3, los valores séricos de vitamina D obtenidos en los pacientes con HTA y en el grupo control fueron 62,11 ± 19,35 ng/mL vs 60,06 ± 14,08 ng/mL, respectivamente, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas (p= 0,6028) entre ambos grupos.

La concentración sérica de la hormona paratiroidea y del calcio total se encontró dentro de los valores de referencia en los grupos de estudio, sin embargo, al comparar las concentraciones se obtuvo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con HTA y el grupo control. Por otra parte, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos investigados para los parámetros fósforo inorgánico y tasa de filtración glomerular.

Tabla 3. Concentración de vitamina D, PTH, calcio total y fósforo inorgánico en pacientes con hipertensión arterial e individuos aparentemente sanos.

Variable	Grupo	n	Media	S	Min - Max	t	p
Vitamina D (ng/mL)	Control	35	60,06	14,08	35,5 - 89,5	0,52	0,6028 ^{NS}
	HTA	39	62,11	19,35	31 - 99		
PTH (pg/mL)	Control	35	37,95	8,05	18,4 - 55,3	5,34	<0,0001*
	HTA	39	25,73	11,49	11,3 - 55,2		
Calcio total (mg/dL)	Control	35	8,83	0,45	8 - 10	4,11	0,0001*
	HTA	39	9,22	0,37	8,39 - 9,85		
Fósforo (mg/dL)	Control	35	3,83	4,42	2 - 29	0,93	0,3588 ^{NS}
	HTA	39	3,14	0,38	2,59 - 4,44		
Tasa de Filtración glomerular (mL/min/1,73m ²)	Control	35	79,71	18,44	11,87 - 116,1	0,79	0,4311 ^{NS}
	HTA	39	76,30	18,62	42,79 - 128,45		

PTH: Hormona paratiroidea, Tasa de Filtración glomerular se evaluó por la fórmula de Cockcroft Gault. (**) Diferencia estadísticamente significativa al 10%. (*) Diferencia estadísticamente significativa al 5%. (^{NS}) Diferencia estadísticamente no significativa.

El coeficiente de correlación de Pearson indicó en el grupo de pacientes hipertensos asociación estadísticamente significativa y directamente proporcional entre la concentración de vitamina D y las variables PAD, calcio total y fósforo, además, asociación estadísticamente significativa e inversamente proporcional con las variables glicemia, creatinina, HDL-C, IL6, IL8 y PCR (Tabla 4).

Tabla 4. Coeficientes de correlación de Pearson entre la concentración de vitamina D y las variables consideradas en el estudio en los pacientes con Hipertensión arterial.

Variable	HTA	
	r _{Pearson}	p
IMC	0,017	0,918 ^{NS}
ICC	-0,246	0,131 ^{NS}
PAS	0,266	0,102 ^{NS}
PAD	0,311	0,054*
Glicemia	-0,294	0,070**
Urea	-0,247	0,130 ^{NS}
Creatinina	-0,276	0,089**
Ácido úrico	-0,221	0,177 ^{NS}
Colesterol total	0,081	0,626 ^{NS}
HDL-C	-0,431	0,006*
LDL-C	0,224	0,171 ^{NS}
VLDL-C	-0,207	0,206 ^{NS}
Triglicéridos	-0,207	0,206 ^{NS}
IL6	-0,343	0,033*
IL8	-0,378	0,018*
PCR	-0,286	0,077**
Fibrinógeno	-0,053	0,749 ^{NS}
Leucocitos	-0,108	0,513 ^{NS}
VSG	-0,092	0,577 ^{NS}
PTH	0,229	0,161 ^{NS}
Calcio	0,454	0,004*
Fósforo	0,351	0,029*
Tasa de filtración glomerular	0,139	0,399 ^{NS}

(**) Correlación estadísticamente significativa al 10%. (*) Correlación estadísticamente significativa al 5%. (^{NS}) Correlación estadísticamente no significativa.

En la población estudiada se encontró la concentración de vitamina D en el rango de suficiente, además, se caracterizaron por presentar dislipidemia, un estado proinflamatorio y protrombótico. Los niveles de vitamina D encontrados en el presente estudio se pueden explicar por la ubicación geográfica de Venezuela, país que por estar ubicado entre los paralelos 0°38'N y 12°11'N presenta adecuada radiación solar durante todo el año; adicionalmente, los participantes presentaron una exposición solar adecuada, no eran niños o ancianos, ni presentaban hiperpigmentación oscura en piel, problemas renales, hepáticos y/o mala absorción intestinal.

Este resultado difiere de lo descrito en la literatura, ya que la deficiencia de esta vitamina y sus consecuencias constituyen un problema de salud pública a nivel mundial, que afecta principalmente a aquellos países ubicados a elevada latitudes como Argentina y Chile, siendo la principal causa la falta de exposición solar¹⁶. En Argentina, específicamente en regiones australes, los niveles séricos de vitamina D disminuyen significativamente en periodo invernal¹⁷. Por su parte, en Chile en distintos grupos de estudio, tales como adultos mayores y mujeres de edad media se han comprobado que, la frecuencia de déficit alcanza prácticamente 85% de la muestra, especialmente en los meses de invierno¹⁸.

Krause y col, en su estudio realizado en 18 pacientes con HTA sin tratamiento que son tratados con radiación UVB (3 veces/semana), logrando un descenso de 6 mmHg de la PAS y PAD en seis semanas, objetivándose además un aumento en los valores de 25-OH-D en un 162%. Este cambio no se observó en los pacientes tratados con UVA. Por su parte, Scragg y col, estudiaron los datos de NHANES 3 (Third National Health and Nutrition Examination Survey) y encontraron una relación inversa estadísticamente significativa entre los niveles de vitamina D y los valores de presión arterial, que eran evidente incluso después de ajustar por variables como edad, sexo, etnia y actividad física. La presión arterial sistólica media fue aproximadamente 3 mm Hg en los individuos en el quintil más alto de vitamina D en comparación con el quintil más bajo. Estos estudios epidemiológicos demuestran que la 25-OH-D tiene un efecto en la reducción de la presión arterial, y a pesar de las limitaciones de los estudios, lo que puede suponer una reducción de un 10% en las muertes por causa cardiovascular²¹.

Por otro lado, en la hipertensión existe una activación del sistema inmunitario, que produce la liberación de diversas citocinas y quimiocinas²². Por ello, en la presente investigación se determinaron las concentraciones séricas de IL-6 e IL-8, respectivamente, encontrándose ambas citocinas incrementadas de manera significativa en los pacientes hipertensos, resultado que concuerda con otras investigaciones²³. Este resultado indica que los pacientes hipertensos presentan una respuesta inflamatoria vascular, lo que induce el desarrollo de aterosclerosis²⁴.

La interleucina-6 ha sido considerada como una citocina proinflamatoria asociada a hipertensión arterial y aterosclerosis. Las concentraciones plasmáticas de interleucina-6,

pueden elevarse sustancialmente en la hipertensión arterial, hasta en proporciones de 10 a 50 veces y constituyen un factor predictivo de alto riesgo cardiovascular en estrecha relación con las concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva⁶.

La IL-8 es conocida por su importante función en la migración de monocitos en el espacio subendotelial en la fase temprana del aterosclerosis, y favorece la interacción entre plaquetas con leucocitos y con el endotelio vascular en conjunto con la selectina-P, induciendo así un proceso aterotrombótico²². En este sentido, la infiltración de monocitos/macrófagos y la proliferación de células musculares lisas vasculares y de células endoteliales en la pared arterial está mediada por quimiocinas²⁴, y un exceso en la producción de éstas por diversas células inmune puede tener un efecto detrimental que resulta en un ambiente inflamatorio³¹. La infiltración celular inflamatoria y el estrés oxidativo en la pared vascular contribuyen a la patogénesis de hipertensión en modelo animal. Por lo tanto, controlar la producción de quimiocinas es importante para regular la reacción inflamatoria en la pared arterial hipertensiva²³.

Por otra parte, se encontró una asociación inversamente proporcional entre la vitamina D con la IL-6 y la IL-8. Esta asociación probablemente se deba a las propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras de esta vitamina²⁵. Es importante señalar, que la forma biológicamente activa de la vitamina D, 1,25-dihidroxitamina D (1,25-(OH)₂-Vitamina D), es conocida como un modulador de la producción de citocinas inmunoestimuladoras, efecto que es regulado a través de los receptores de la vitamina D que existen en una gran variedad de células del sistema inmune²⁶. Otros mecanismos que involucran la asociación entre los niveles de vitamina D y citocinas proinflamatorias están asociados con el metabolismo lipídico. Esto debido a que la misma disminuye la producción de citocinas involucradas en la lipogénesis y la lipólisis, tales como interferón (IFN)- γ , el cual regula la inflamación asociada a los lípidos, y el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) quien se ha identificado como un promotor de la lipogénesis, además de inducir la lipólisis en ratones²⁷. Así mismo, la 1,25-(OH)₂-Vitamina D ha sido reportada como inhibidor de la expresión de la proteína desacoplante 2 (UCP-2) del adipocito, la cual estimula la lipogénesis e inhibe la lipólisis²⁷.

En la aterosclerosis, como en otras enfermedades que implican una respuesta inflamatoria, las citocinas liberadas aumentan las concentraciones sanguíneas de reactantes de fase aguda (marcadores de inflamación activa): fibrinógeno, PCR, proteína sérica A-amiloide, entre otros. La PCR es sintetizada rápidamente por los hepatocitos en respuesta a la liberación de citocinas por parte de los leucocitos activados, y es un factor importante dentro de los elementos de la respuesta de fase aguda debido a la rapidez y al grado en que su concentración aumenta en una gran variedad de estados inflamatorios o de daño tisular, incluyendo daño o infarto del miocardio²⁸.

En este estudio los pacientes hipertensos presentaron concentraciones elevadas de PCR y de fibrinógeno. La PCR desempeña un papel importante en el proceso inflamatorio,

ya que reacciona con receptores de la superficie celular, facilitando la opsonización y fagocitosis²⁹. La concentración elevada de PCR es un factor pronóstico independiente en pacientes con síndromes coronarios agudos y angina estable, así como en pacientes con enfermedad vascular periférica²⁹, por lo que queda de una vez demostrado el riesgo de enfermedad aterosclerótica al que se encuentran sometidos estos pacientes.

En la actualidad se le atribuye al fibrinógeno un papel importante en el desarrollo de la aterosclerosis y la trombosis, ya que: 1) promueve la aterosclerosis, al infiltrar la pared muscular de una arteria con disfunción endotelial, estimulando la proliferación de células musculares lisas y la captación de lípidos, en especial la fracción LDL (por sus siglas en inglés, Low Density Lipoprotein) del colesterol, por los macrófagos²⁹; 2) produce un aumento de la viscosidad plasmática, donde el fibrinógeno contribuye en un 30%, dado su alto peso molecular y forma asimétrica³⁰ y 3) incrementa la agregabilidad plaquetaria, donde el fibrinógeno sirve como un mecanismo hemostático primario una vez que ocurre el daño vascular; las plaquetas circulan en un medio rico en fibrinógeno pero no se enlazan a él, a no ser que se produzca la activación plaquetaria, donde la glicoproteína IIb/IIIa actúa como receptor del fibrinógeno³⁰.

Recientes evidencias, sugieren que la asociación del fibrinógeno con la enfermedad cardiovascular, podría estar relacionada con su papel en la inflamación. La placa del ateroma vascular tiene algunas características de una respuesta inflamatoria, por lo que hasta hace pocos años se sugería que los niveles elevados de fibrinógeno en la enfermedad cardiovascular, solo eran un índice de la extensión de la aterosclerosis. En contra de lo anterior, se sabe que los niveles elevados de fibrinógeno, dentro de un rango fisiológico, aumentan la agregabilidad plaquetaria medida *in vitro*, además el fibrinógeno y la fibrina son constituyentes importantes de la placa de ateroma, donde forman trombos intramurales de fibrina y trombos murales que se recubren de endotelio, explicando el crecimiento brusco de la placa^{29,30}.

En el presente estudio se encontró asociación directamente proporcional entre los niveles de vitamina D y calcio total, fósforo y PAD. La vitamina D estimula la resorción ósea, aumenta la calcemia, favorece la mineralización ósea, y junto con la PTH, es responsable del mantenimiento de las concentraciones de calcio y fósforo³¹. Ulu y col, en su estudio demostraron que los niveles de vitamina D disminuyeron con el incremento en la PAS y en la PAD y con cada descenso en 1 ng/mL en las concentraciones de vitamina D se observó un aumento en 0,76 mm Hg en la presión arterial, resultado que es contrario a nuestro hallazgo, debido a que una asociación directa proporcional indica que a valores mayores de la variable se espera mayor concentración de la vitamina D.

Además, en la presente investigación se encontró una asociación inversamente proporcional con las variables bioquímicas creatinina y glicemia. Al respecto, existen evidencias que sugieren que activadores del receptor de vitamina D podrían incrementar la creatinina sérica y con una consecuente

disminución de la tasa de filtración glomerular³³. Agarwal y col, demostraron que la activación del receptor de vitamina D incrementa generación de creatinina y creatinina sérica, sin afectar la tasa de filtración glomerular. Es importante señalar, que si la tasa de filtración glomerular es usada como medida de la función renal, este podría indicar una disminución en la función renal cuando en realidad esta no puede estar alterada³⁴.

Un estudio clínico aleatorio controlado con placebo en 314 adultos blancos mayores de 65 años sin diabetes utilizó una suplementación de 500 mg de calcio y 700 UI de vitamina D durante tres años y encontró una disminución significativa en los niveles de glucosa plasmáticas y en los índices que miden la resistencia a la insulina (HOMA-IR) en aquellos con una glucosa en ayuna alterada (IFG)³⁵. La suplementación a corto plazo con dosis más altas de vitamina D (1332-2000 IU/d) en pacientes con diabetes tipo II³⁶ o pacientes con deficiencia de vitamina D resultó en un aumento significativo en la secreción de insulina. Sin embargo, otros estudios no han encontrado resultados similares. La suplementación con vitamina D puede mejorar los niveles de glucosa en plasma y los marcadores relacionados a la resistencia a la insulina. Sin embargo, se requieren más estudios para establecer las dosis de suplementación con vitamina D asociadas a este efecto positivo y para medir su acción, independiente del calcio.

Adicionalmente, se encontró una asociación inversa entre la vitamina D y la HDL-colesterol. Este hallazgo podría explicarse porque en el metabolismo de los lípidos, la vitamina D disminuye los niveles séricos de triglicéridos por reducir su síntesis hepática y aumenta la concentración de HDL-colesterol y apolipoproteína A³⁷.

Por último, es necesario señalar que esta investigación presentó ciertas limitaciones derivadas del tamaño de la muestra, ya que se incluyeron sólo pacientes diagnosticados clínicamente con HTA, lo que afectó el número de datos para efectuar el análisis.

Conclusión, se encontró que los pacientes hipertensos que formaron parte de este estudio presentaron niveles suficientes de vitamina D, elevadas concentraciones de los marcadores de inflamación, además, la vitamina D se relacionó directamente con PAD, calcio y fósforo e inversamente con glicemia, creatinina, HDL-c, IL6, IL8 y PCR. Estos hallazgos sugieren que los pacientes con HTA se caracterizan por presentar un estado inflamatorio crónico y protrombótico, lo que favorece el desarrollo de aterosclerosis. Es necesario realizar futuras investigaciones para poder determinar los valores de vitamina D en los pacientes con HTA y en la población general en nuestro país, en vista de sus acciones a nivel del sistema cardiovascular, y se deben evaluar los biomarcadores de inflamación a los pacientes con HTA.

- Lira MT. Impacto de la hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular. *Rev. Med. Clin. Las Condes*, 2015;26(2):156-163.
- Organización Mundial de la Salud. Información general sobre la hipertensión en el mundo. Día mundial de la salud 2013. Documento N°WHO/DCO/WHD/2013. Consultado el 14 de octubre 2016. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/86769/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_spa.pdf?ua=1
- López R, Rincón RD, Soto L, Hurtado D, Acosta J, De Abreu M. et al. Factores de riesgo cardiovascular y estilo de vida de la Gran Maracaibo. Parte I. *Avances Cardiológicos* 2013;33(1):23-31.
- López R, Hurtado D et al. Prevalencia de hipertensión arterial y factores de riesgo cardiovascular en la Gran Valencia. *Avances Cardiológicos*, 2014;34(1):49-54.
- República Bolivariana de Venezuela. Anuario de mortalidad 2012. Ministerio del poder popular para la salud. Septiembre, 2014.
- Pastelín Hernández G, Rosas Peralta M. Inflamación en hipertensión arterial. *Arch Cardiol Mex*, 2007; 77(S4):172-174.
- Moyano Peregrín C, López Rodríguez F y Castilla Castellano M. Vitamina D e hipertensión arterial. *Med Clin (Barc)*, 2012;138(9):397-401.
- León F. Vitamina D ¿una nueva hormona antihipertensiva?. *Re Fed Arg Cardiol*, 2013;42(1):15-19.
- Castro Torres Y, Fleites Pérez A, Carmona Puerta R, Vega Valdez M, Santiestebán Castillo I. Déficit de la vitamina D e hipertensión arterial. Evidencias a favor. *Rev Colomb Cardiol*. 2016;23(1):42-48.
- Sabanayagam C, Shankar A, Somasundaram S. Serum Vitamin D Level and Prehypertension among Subjects Free of Hypertension. *Kidney Blood Press Res* 2012; 35: 106-113.
- Navarro M, Delgado M, Charaima M, Ruiz M, Bofelli C. Leptina y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Comunidad y Salud*, 2015;13(2):1-9.
- González-Jiménez E, Montero-Alonso MA, Schmidt- RioValle J. Estudio de la utilidad del índice de cintura-cadera como predictor del riesgo de hipertensión arterial en niños y adolescentes. *Nutr Hosp* 2013;28:1993-1998.
- Navarro M, Acevedo Y, Castillo A, López M, Ruiz M, Bofelli C, Rodríguez G, Lizardo M, Vicci H, Camacho M. Factores de riesgo convencionales, no convencionales y lúpicos para aterosclerosis en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Comunidad y Salud*, 2014;12(1):11-19.
- Coresh J, Stevens LA. Kidney function estimating equations: where do we stand? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. May 2006;15(3): 276-84.
- Ratnoff O, Calvin M. A new method for the determination of fibrinogen in small samples of plasma. *J Lab Clin Med*. 1951; 37:516-20.
- Querales MI, Cruces ME, Rojas S, Sánchez L. Deficiencia de vitamina D: ¿Factor de riesgo de síndrome metabólico? *Rev Med Chile*, 2010;138(10):1312-1318.
- Oliveri MB, Ladizesky M, Mautalen CA, Alonso A, Martínez L. Seasonal variations of hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in Ushuaia (Argentina), the southern most city of the world. *Bone Miner*. 1993;20:99-108.
- Bunout D, Barrera G, Leiva L, Gattas V, de la Maza MP, Haschke F, et al. Effect of nutritional supplementation on bone health in Chilean elderly subjects with femoral osteoporosis. *J Am Coll Nutr*, 2006;25:170-7.
- Krause R, Buhning M, Hopfemuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and Blood pressure. *Lancet*, 1999;352:709-10.
- 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;20:713-9.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 2002;360:1903-13.
- Cortés R, Portolés M, Roselló-Lletí E, González-Juanatey Jr, Bertomeu V, Rivera M. **Alteraciones inmunológicas y de los valores de selectinas en pacientes hipertensos tratados según criterios actuales.** *Med Clin (Barc)* 2011;137(6):254-256.
- Hyo Young Kim, Young Jin Kang, In Hwan Song, Hyoung Chul Choi, Hee Sun Kim. 2008. Upregulation of interleukin-8/CXCL8 in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res*, 2008;31:515-523.
- Gerszten RE: Pleiotropic effects of chemokines in vascular lesion development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:528–529.
- Querales MI, Mendoza C, Cruces ME, Díaz L, Navarro G, Navas M. Vitamina D en pacientes con Síndrome Metabólico de la ciudad de Valencia, Venezuela. *An Venez Nutr* 2013; 26(2):78-85.
- Veldman C, Cantorna M, DeLuca H. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000:374-338.
- Sultan A, Strodthoff D, Robertson A, Paulsson-Berne G, Faconnier J, parini P, et al. T cell-mediated inflammation in adipose tissue does not cause insulin resistance in hyperlipidemic mice. *Circ Res*, 2009;104:961-968.
- Alonso-Rodríguez D, Moreno-Télez E, Alarcón-Martínez Y, Pedroso-Filiberto E. Proteína C reactiva como marcador de inflamación en hipertensión arterial aguda. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011; 49 (3): 345-347.
- Manzur F, Alvear C, Alayón N. Papel de la proteína C reactiva en las enfermedades cardiovasculares. *Rev Colomb Cardiol* 2011;18:273-278.
- Espinosa RA. El Fibrinógeno: Factor de Riesgo Cardiovascular. *Invest clín*, 2002;43(4):291-301.
- Uzcategui de Zaudi L. Vitamina D: más allá de sus efectos esqueléticos. *Rev Venez Endocrinol Metab*, 2012;10(1):1-4.
- Ulu S, Ulasli A, Yuksel S. Relación entre los niveles de vitamina D y la hipertensión arterial en ancianos. *Clin Exp Hyp*, 2014;36(1):1-6.
- Christiansen C, Rødbro P, Christensen MS, Hartnack B, Transbøl I. Deterioration of renal function during treatment of chronic renal failure with 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Lancet*, 1978; 2:700–703.
- Agarwal R, Hynson J, Hecht T, Ligh RP, Sinha A. Short-term vitamin D receptor activation increases serum creatinine due to increased production with no effect on the glomerular filtration rate. *Kidney International*, 2011;80:1073–1079.
- Pittas A, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endo & Metab*, 2007a; 92(6), 2017–2029.
- Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract*, 2003;57: 258–261.
- Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res*. 2011;50:303-12.