Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), marzo-abril 2026,
Volumen 10, Número 2.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v10i2

EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE VITAMINA D Y OMEGA-3 EN CARDIOPATÍA ISQUÉMICA Y ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

EVALUATION OF THE ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF VITAMIN D AND OMEGA-3 IN ISCHEMIC HEART AND CEREBROVASCULAR DISEASE

Natalia Sánchez Hernández
Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México

Alicia Cervantes Elizarrarás
Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México

José Alberto Ariza Ortega
Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México

Zuli Calderón Ramos
Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v10i2.23712

Evaluación del Efecto Antiinflamatorio de Vitamina D y Omega-3 en Cardiopatía Isquémica y Enfermedad Cerebrovascular

Natalia Sánchez Hernández[1]
sanchez.natalia.1am@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-0693-298X
Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
México

Alicia Cervantes Elizarrarás
alicia_cervantes@uaeh.edu.mx
https://orcid.org/0000-0002-1432-2882
Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
México

José Alberto Ariza Ortega
jose_ariza@uaeh.edu.mx
https://orcid.org/0000-0002-2163-4593
Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
México

Zuli Calderón Ramos
zramos@uaeh.edu.mx
https://orcid.org/0000-0002-0263-6067
Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
México

RESUMEN.

Las enfermedades cardiovasculares, como la enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad vascular cerebral, representan una de las principales causas de mortalidad y están estrechamente relacionadas con procesos inflamatorios que contribuyen a su desarrollo y progresión; en este contexto, el presente estudio tuvo como objetivo evaluar el efecto antiinflamatorio de la vitamina D y los ácidos grasos omega-3. Se realizó una revisión narrativa de la literatura científica utilizando PubMed, Scopus y Web of Science, incluyendo artículos originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis centrados en efectos antiinflamatorios, función endotelial y eventos cardiovasculares. Los resultados indican que la vitamina D (25-hidroxivitamina D [25(OH)D]) modula la respuesta inflamatoria, el sistema renina-angiotensina y la función endotelial, con mayor impacto en individuos con niveles deficientes. Asimismo, los ácidos grasos omega-3, particularmente el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), presentan efectos antiinflamatorios dependientes de la dosis, generalmente observados entre 1–4 g/día, mediante la reducción de mediadores proinflamatorios, la mejora de los parámetros lipídicos y la producción de mediadores pro-resolutivos. La evidencia científica disponible sugiere que, en conjunto, la vitamina D y los omega-3 constituyen estrategias complementarias para la prevención de enfermedades cardiovasculares.

Palabras clave: ácidos grasos omega-3; enfermedades cardiovasculares; vitamina d

[1] Autor principal.
Correspondencia: sanchez.natalia.1am@gmail.com

Evaluation of the Anti-Inflammatory Effects of Vitamin D and Omega-3 in Ischemic Heart and Cerebrovascular Disease

ABSTRACT

Cardiovascular diseases, such as ischemic heart disease and cerebrovascular disease, represent one of the leading causes of mortality and are closely associated with inflammatory processes that contribute to their development and progression; in this context, the present study aimed to evaluate the anti-inflammatory effect of vitamin D and omega-3 fatty acids. A narrative review of the scientific literature was conducted using PubMed, Scopus, and Web of Science, including original articles, systematic reviews, and meta-analyses focused on anti-inflammatory effects, endothelial function, and cardiovascular events. The results indicate that vitamin D (25-hydroxyvitamin D [25(OH)D]) modulates the inflammatory response, the renin–angiotensin system, and endothelial function, with greater impact in individuals with deficient levels. Likewise, omega-3 fatty acids, particularly eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), present dose-dependent anti-inflammatory effects, generally observed at intakes of 1–4 g/day, through the reduction of pro-inflammatory mediators, improvement of lipid parameters, and production of pro-resolving mediators. The available scientific evidence suggests that, together, vitamin D and omega-3 fatty acids constitute complementary strategies for the prevention of cardiovascular diseases.

***Keywords*:** omega-3 fatty acids; cardiovascular diseases; vitamin d.

Artículo recibido 20 marzo 2026
Aceptado para publicación: 20 abril 2026

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar como causa de mortalidad a nivel mundial desde hace más de quince años. Datos recientes de la Organización Mundial de la Salud reportan que 19.8 millones de fallecimientos en el 2022 se atribuyeron a estas patologías, lo que representa un estimado del 32% de las muertes a nivel mundial, con mayor prevalencia el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular (Organización Mundial de la Salud, 2023). Las proyecciones estadísticas indican que para el año 2030, las muertes por enfermedades cardiovasculares alcanzarán los 23.6 millones de personas, lo que evidencia un incremento significativo en la carga de enfermedad global. Esta situación ha motivado el desarrollo de múltiples líneas de investigación orientadas hacia la identificación de factores protectores y estrategias terapéuticas innovadoras que permitan reducir la incidencia y mortalidad asociada (Martínez Muñoz et al., 2024).

La enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad vascular cerebral son las manifestaciones más frecuentes y letales dentro del espectro cardiovascular. Ambas patologías comparten mecanismos fisiopatológicos comunes, particularmente los procesos inflamatorios crónicos que contribuyen al desarrollo y progresión de la aterosclerosis (Libby et al., 2019). La inflamación vascular crónica ha sido reconocida como un factor determinante en la iniciación, progresión y desestabilización de las placas ateroscleróticas, proceso que culmina en eventos cardiovasculares agudos como el infarto agudo de miocardio y el accidente cerebrovascular (Pedro-Botet et al., 2020). Durante las últimas dos décadas, la investigación científica ha dirigido su atención hacia la identificación de nutrientes con propiedades antiinflamatorias que puedan modular estos procesos patológicos de manera favorable (Marecos et al., 2024)

La vitamina D y los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 han surgido como dos componentes nutricionales de particular interés debido a sus propiedades antiinflamatorias y cardioprotectoras documentadas en múltiples estudios experimentales y clínicos (Manson et al., 2019).La vitamina D es una vitamina liposoluble que se clasifica principalmente en vitamina D2 (ergocalciferol) y vitamina D3 (colecalciferol), cuya forma activa participa en la regulación del metabolismo del calcio y en la modulación de la respuesta inmunológica (Holick, 2007).

Por su parte, los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 constituyen una familia de lípidos esenciales que incluyen principalmente el ácido alfa-linolénico (ALA), el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), los cuales desempeñan funciones clave en la regulación de procesos inflamatorios y cardiovasculares (Calder, 2015). La deficiencia de vitamina D se ha asociado con mayor riesgo cardiovascular, mientras que el consumo adecuado de ácidos grasos omega-3 ha demostrado efectos beneficiosos sobre diversos parámetros cardiovasculares. Sin embargo, los mecanismos específicos mediante los cuales estos nutrientes ejercen sus efectos protectores, así como su potencial sinérgico en la prevención de enfermedades cardiovasculares, requieren una revisión exhaustiva de la evidencia científica disponible.

En este contexto, el presente estudio tuvo como objetivo evaluar el efecto antiinflamatorio de la vitamina D y los ácidos grasos omega-3 en enfermedades cardiovasculares.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión de la literatura científica disponible sobre el papel antiinflamatorio de la vitamina D y los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en enfermedades cardiovasculares. La búsqueda de información se llevó a cabo en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando términos de búsqueda relacionados con vitamina D, ácidos grasos omega 3, inflamación cardiovascular, enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular. Se incluyeron artículos originales, revisiones sistemáticas y meta-análisis publicados entre 2015 y 2024 en idioma inglés y español.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Fisiopatología de la inflamación en enfermedades cardiovasculares

El proceso inflamatorio comienza con la disfunción endotelial, caracterizada por la pérdida de las propiedades vasoprotectoras del endotelio y el aumento de la permeabilidad vascular (Gimbrone & García-Cardeña, 2016). Esta disfunción facilita la infiltración de lipoproteínas de baja densidad oxidadas en la pared arterial, donde actúan como antígenos que desencadenan una respuesta inmune innata y adaptativa.

Los macrófagos activados fagocitan estas lipoproteínas modificadas, transformándose en células espumosas que secretan citocinas proinflamatorias como interleucina-1β, factor de necrosis tumoral-α e interleucina-6, las cuales se resumen en la Tabla 1 (Castro-Gerónimo et al., 2022).

Tabla 1. Principales mediadores inflamatorios en enfermedades cardiovasculares

Mediador	Función principal	Células de origen	Efectos cardiovasculares
IL-1β	Activación inmune innata	Macrófagos, células endoteliales	Promoción aterosclerosis, inestabilidad placa
TNF-α	Respuesta inflamatoria aguda	Macrófagos, linfocitos T	Disfunción endotelial, apoptosis
IL-6	Respuesta fase aguda	Múltiples tipos celulares	Síntesis proteína C reactiva
PCR	Marcador inflamatorio	Hepatocitos	Predictor riesgo cardiovascular
VCAM-1	Adhesión celular	Células endoteliales	Reclutamiento leucocitos
MCP-1	Quimioatracción	Células endoteliales, músculo liso	Migración monocitos

Abreviaturas: IL-1β, interleucina-1 beta; TNF-α, factor de necrosis tumoral alfa; IL-6, interleucina-6; PCR, proteína C reactiva; VCAM-1, molécula de adhesión celular vascular-1; MCP-1, proteína quimioatrayente de monocitos-1.
Fuente: Elaboración propia basada en Libby et al. (2019)

La activación del sistema inmune innato en las enfermedades cardiovasculares involucra múltiples vías de señalización, siendo el inflamasoma NLRP3 (NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3) uno de los mecanismos más relevantes en la aterogénesis (Jaén et al., 2023). Este complejo multiproteico responde a señales de peligro asociadas a patógenos y señales de peligro asociadas a daño celular, activando la caspasa-1 y promoviendo la liberación de citocinas inflamatorias maduras (Jaén et al., 2020). La activación sostenida del inflamasoma NLRP3 en macrófagos arteriales contribuye a la progresión de lesiones ateroscleróticas mediante la perpetuación de la respuesta inflamatoria local. Paralelamente, las células endoteliales activadas expresan moléculas de adhesión como VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1) e ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1), facilitando el reclutamiento adicional de células inflamatorias desde la circulación sistémica (Singh et al., 2023).

El proceso inflamatorio también involucra la activación de células del músculo liso vascular, que pierden su fenotipo contráctil diferenciado y adquieren características proliferativas y secretoras (Bennett et al., 2016). Estas células contribuyen a la formación de la cápsula fibrosa de las placas ateroscleróticas; sin embargo, también pueden promover la inestabilidad de las lesiones mediante la secreción de metaloproteinasas de matriz (MMPs), las cuales degradan componentes estructurales de la matriz extracelular y debilitan la integridad de la cápsula fibrosa, favoreciendo la vulnerabilidad de la placa (Olejarz et al., 2020).

La interacción compleja entre diferentes tipos celulares en el microambiente arterial crea un estado inflamatorio sostenido que favorece tanto el crecimiento de las placas como su desestabilización. Asimismo, los mediadores inflamatorios circulantes, incluyendo proteína C reactiva, fibrinógeno y diversas interleucinas, reflejan la intensidad de este proceso y se han establecido como marcadores independientes de riesgo cardiovascular (Sáenz-San Martín et al., 2024).

La resolución deficiente de la inflamación también contribuye significativamente a la patología cardiovascular, proceso que involucra la producción insuficiente de mediadores especializados pro-resolutivos como resolvinas, protectinas y maresinas (Serhan, 2014). Estos compuestos, derivados principalmente de ácidos grasos poliinsaturados omega-3, promueven la fagocitosis de células apoptóticas, limitan el reclutamiento de neutrófilos y facilitan el retorno del tejido a la homeostasis, la deficiencia en estos mecanismos de resolución resulta en inflamación crónica no resuelta, característica fundamental de la aterosclerosis avanzada (Salas et al., 2025). La comprensión de estos mecanismos ha abierto nuevas perspectivas terapéuticas enfocadas en la modulación de la respuesta inflamatoria más que en su supresión completa.

La activación de factores de transcripción como NF-κB (Nuclear Factor kappa B) y AP-1 (Activator Protein 1) desempeñan un papel central en la respuesta inflamatoria cardiovascular al regular la expresión de genes implicados en la síntesis de citocinas, quimiocinas y enzimas proinflamatorias (Arnold & Koenig, 2025). En particular, NF-κB funciona como un regulador maestro de la expresión génica en células endoteliales, macrófagos y células del músculo liso vascular presentes en las lesiones ateroscleróticas, promoviendo la producción de mediadores inflamatorios que contribuyen al reclutamiento celular y la progresión de la placa.

Asimismo, la interacción NF-κB con otras rutas de señalización proinflamatoria, incluyendo aquellas que implican la activación de AP-1, amplifica estas respuestas y perpetúa un estado de inflamación crónica en el entorno vascular (Li et al., 2022).

En consecuencia, la activación sostenida de estas vías de señalización en células vasculares mantiene el estado inflamatorio y favorece la progresión de la enfermedad aterosclerótica. Simultáneamente, la disminución de factores antiinflamatorios endógenos, como la interleucina-10 y el factor de crecimiento transformante-β, reduce la capacidad del sistema para modular la respuesta inflamatoria.

Esta alteración del equilibrio entre señales proinflamatorias y antiinflamatorias genera un microambiente vascular desregulado que propicia el desarrollo y la progresión de lesiones ateroscleróticas complejas, las cuales pueden culminar en eventos cardiovasculares agudos (Han, 2025).

Vitamina D: estructura, metabolismo y funciones biológicas

Existen dos formas principales de vitamina D: la vitamina D2 o ergocalciferol, obtenida principalmente de fuentes vegetales, y la vitamina D3 o colecalciferol, sintetizada en la piel mediante la acción de la radiación ultravioleta B sobre el 7-dehidrocolesterol (Riera Trelles, 2024). Ambas formas requieren dos hidroxilaciones sucesivas para convertirse en la forma biológicamente activa: la primera ocurre en el hígado mediante la 25-hidroxilasa, produciendo 25-hidroxivitamina D3 [25(OH)D3], y la segunda en los riñones por acción de la 1α-hidroxilasa, generando 1,25-dihidroxivitamina D3 [1,25(OH)2D3] o calcitriol como se muestra en la **Tabla 2** (Díez, 2022).

Tabla 2. Metabolismo y formas de vitamina D

Forma	Origen	Localización síntesis	Vida media	Función principal
Vitamina D3	Síntesis cutánea	Piel	24 horas	Precursor
25(OH)D3	Hidroxilación hepática	Hígado	2-3 semanas	Almacenamiento
1,25(OH)2D3	Hidroxilación renal	Riñón, tejidos	4-6 horas	Forma activa
24,25(OH)2D3	Degradación	Riñón, tejidos	6-8 horas	Metabolito inactivo

Fuente: Elaboración propia basada en Holick (2017)

El calcitriol ejerce sus efectos biológicos principalmente a través de su unión al receptor de vitamina D, un factor de transcripción nuclear que pertenece a la superfamilia de receptores de hormonas esteroideas (Yeste et al., 2025). Este receptor se expresa ampliamente en diversos tejidos, incluyendo células del sistema cardiovascular como cardiomiocitos, células del músculo liso vascular, células endoteliales y macrófagos. La activación del receptor de vitamina D resulta en la regulación transcripcional de más de 1000 genes, muchos de los cuales están involucrados en procesos antiinflamatorios, antiproliferativos y de diferenciación celular. La presencia ubicua de este receptor sugiere que la vitamina D tiene funciones pleiotrópicas que van más allá de la homeostasis del calcio (Han, 2025).

El metabolismo local de la vitamina D en tejidos extrarrenales ha ganado considerable atención en los últimos años, particularmente en el ámbito cardiovascular, incluyendo el corazón y los vasos sanguíneos (Aceña Navarro et al., 2022). Múltiples células del sistema cardiovascular expresan tanto la 1α-hidroxilasa como la 24-hidroxilasa, enzimas responsables de la síntesis y degradación local de calcitriol, respectivamente. Esta capacidad de síntesis local permite que los tejidos cardiovasculares mantengan concentraciones óptimas de vitamina D activa independientemente de los niveles circulantes. La regulación de estas enzimas está influenciada por factores inflamatorios, hormonales y metabólicos, lo que sugiere un sistema de retroalimentación complejo que responde a las necesidades tisulares específicas (Canencia & Duperier, 2023).

La deficiencia de vitamina D se ha definido tradicionalmente en base a los niveles séricos de 25(OH)D3, siendo considerados deficientes valores menores a 20 ng/mL (50 nmol/L) e insuficientes aquellos entre 20-30 ng/mL (50-75 nmol/L) (Pludowski et al., 2023). Sin embargo, esta definición basada únicamente en parámetros óseos puede no reflejar adecuadamente los requerimientos para funciones cardiovasculares óptimas. Estudios epidemiológicos han sugerido que los niveles óptimos para la salud cardiovascular podrían ser superiores a 30 ng/mL, aunque existe debate sobre los rangos ideales (Ayala,2023).

Los factores que influencian el estado de vitamina D incluyen la exposición solar, la pigmentación de la piel, la edad, el índice de masa corporal, la ingesta dietética y la función renal.

La síntesis cutánea puede verse comprometida por el uso de protectores solares, la vestimenta, la latitud geográfica y la estación del año (Molina Giraldo, 2023). Los adultos mayores presentan menor capacidad de síntesis cutánea y reducida eficiencia en las hidroxilaciones hepática y renal (Zambrano & Aguilar, 2020). La obesidad se asocia con menores niveles circulantes de 25(OH)D3, posiblemente debido a la dilución volumétrica y secuestración en el tejido adiposo (Alvarado et al., 2022). Estos factores deben considerarse al evaluar el estado de vitamina D en poblaciones con riesgo cardiovascular, ya que muchos de estos factores de riesgo para deficiencia de vitamina D coinciden con factores de riesgo cardiovascular tradicionales.

Mecanismos antiinflamatorios de la vitamina D en el sistema cardiovascular

La vitamina D ejerce potentes efectos antiinflamatorios en el sistema cardiovascular a través de múltiples mecanismos moleculares que modulan tanto la respuesta inmune innata como adaptativa. Uno de los mecanismos principales involucra la inhibición de la vía de señalización NF-κB, un factor de transcripción central en la respuesta inflamatoria (Haider et al., 2023). El calcitriol puede interferir con la activación de NF-κB mediante la inducción de la proteína inhibitoria IκBα (Inhibitor of kappa B alpha) y la interacción directa del receptor de vitamina D con subunidades específicas de NF-κB. Esta inhibición resulta en la reducción de la transcripción de genes proinflamatorios incluyendo TNF-α (Tumor Necrosis Factor alpha), IL-1β (Interleukin-1 beta), IL-6 (Interleukin-6) y diversas quimiocinas (Fenercioglu, 2024). Los estudios *in vitro* han demostrado que el tratamiento con calcitriol puede reducir significativamente la expresión de estos mediadores inflamatorios en macrófagos, células endoteliales y células del músculo liso vascular, en particular en células endoteliales humanas, el 1,25-dihidroxivitamina D_3 disminuye la expresión de moléculas de adhesión como VCAM-1 y E-selectina mediante la inhibición de la vía NF-κB, evidenciando su papel antiinflamatorio en el entorno vascular (Xia et al., 2025).

La modulación de macrófagos por la vitamina D es particularmente relevante en la aterosclerosis, donde estas células juegan roles centrales en la iniciación y progresión de las lesiones vasculares (Haider et al., 2023).

El calcitriol promueve la diferenciación de macrófagos hacia un fenotipo antiinflamatorio M2, caracterizado por la producción de citocinas antiinflamatorias como IL-10 (Interleukin-10) y TGF-β (Transforming Growth Factor beta), en contraste con el fenotipo proinflamatorio M1 esta polarización favorable de macrófagos se asocia con mayor capacidad fagocítica, resolución de la inflamación y reparación tisular, lo que contribuye a la atenuación de la respuesta inflamatoria crónica implicada en la progresión de enfermedades cardiovasculares (García-Fuentes & Cuesta, 2022). Los macrófagos M2 también expresan niveles elevados de arginasa-1, una enzima que compite con la óxido nítrico sintasa inducible por el sustrato L-arginina, resultando en menor producción de óxido nítrico y especies reactivas de oxígeno (Gómez & López, 2023).

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) es otro blanco importante de la acción antiinflamatoria de la vitamina D, particularmente relevante dado su papel en la patogénesis de la hipertensión y enfermedad cardiovascular (Sanz et al., 2020). La vitamina D suprime la transcripción del gen de la renina mediante la inhibición directa de su promotor, lo que resulta en menor producción de angiotensina II. Esta reducción es significativa porque la angiotensina II no solo es un potente vasoconstrictor, sino también un mediador proinflamatorio que estimula la producción de especies reactivas de oxígeno, activa NF-κB y promueve la expresión de citocinas inflamatorias (Li et al., 2002). La supresión del sistema renina-angiotensina por la vitamina D contribuye tanto a los efectos antihipertensivos como antiinflamatorios observados en diversos estudios experimentales.

Por otro lado, la regulación de la autofagia por la vitamina D es un mecanismo adicional con implicaciones cardiovasculares importantes. Se ha demostrado que la vitamina D activa vías autofágicas en células endoteliales humanas, promoviendo la eliminación de organelos dañados y proteínas mal plegadas, cuya disfunción se ha implicado en la patogénesis de enfermedades cardiovasculares (Uberti et al., 2014). El calcitriol puede inducir autofagia mediante la activación y regulación de proteínas como beclin-1 y la formación de autofagosomas, proceso que facilita la eliminación de componentes celulares dañados y reduce el estrés oxidativo (Cui et al., 2021).

En la aterosclerosis, la autofagia deficiente en macrófagos se asocia con acumulación de lípidos y formación de células espumosas, lo que favorece la progresión de l placa aterosclerótica mientras que su restauración o activación puede promover la supervivencia de los macrófagos y reducir la inflamación (Zahid et al., 2021).

La vitamina D también modula la función endotelial mediante múltiples mecanismos que incluyen la regulación de la óxido nítrico sintasa endotelial y la reducción de marcadores de disfunción endotelial (Tarcin et al., 2009). El calcitriol puede incrementar la expresión y actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial, resultando en mayor producción de óxido nítrico, un mediador clave en la vasodilatación y la función endotelial saludable (Renke et al., 2024). Simultáneamente, la vitamina D reduce la expresión de moléculas de adhesión como VCAM-1 e ICAM-1 (*Tabla 1)*, limitando el reclutamiento de células inflamatorias hacia la pared vascular (Monteiro et al., 2023). Estos efectos sobre la función endotelial

son particularmente importantes porque la disfunción endotelial es uno de los eventos más tempranos en el desarrollo de la aterosclerosis y un predictor independiente de eventos cardiovasculares futuros.

Los efectos epigenéticos de la vitamina D han emergido como un área de investigación prometedora que puede explicar algunos de sus efectos antiinflamatorios duraderos (Fetahu et al., 2014). El receptor de vitamina D puede interactuar con enzimas modificadoras de histonas y factores de remodelación de cromatina, influyendo en la accesibilidad de genes antiinflamatorios y proinflamatorios (Sena et al., 2023). Estos mecanismos epigenéticos pueden resultar en cambios sostenidos en la expresión génica que persisten incluso después de que los niveles de vitamina D han normalizado, lo que podría explicar algunos de los efectos protectores a largo plazo observados en estudios epidemiológicos. La comprensión de estos mecanismos epigenéticos abre nuevas perspectivas sobre el *timing* y la duración óptima de la suplementación con vitamina D para beneficios cardiovasculares máximos (Rocha et al., 2025).

Evidencia clínica de vitamina D en prevención cardiovascular

Los estudios observacionales han proporcionado evidencia consistente sobre la asociación entre deficiencia de vitamina D y mayor riesgo cardiovascular, aunque los estudios de intervención han mostrado resultados mixtos (Rasouli et al., 2023).

El estudio Framingham Offspring Study, que siguió a más de 1700 participantes durante 5.4 años, encontró que individuos con niveles de 25(OH)D menores a 15 ng/mL tenían un riesgo 62% mayor de eventos cardiovasculares comparado con aquellos con niveles superiores a 30 ng/mL (Wang et al., 2008). Resultados similares se han reportado en múltiples cohortes, incluyendo el Health Professionals Follow-up Study y el Women's Health Initiative, donde la deficiencia de vitamina D se asoció con mayor incidencia de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y mortalidad cardiovascular (Giovannucci et al., 2008).

El meta-análisis más comprensivo hasta la fecha, que incluyó 76 estudios prospectivos con más de 800,000 participantes, confirmó una asociación inversa significativa entre niveles de 25(OH)D y riesgo cardiovascular (Barbarawi et al., 2019). Los participantes en el quintil más bajo de vitamina D tuvieron un riesgo 19% mayor de enfermedad coronaria y 27% mayor de accidente cerebrovascular comparado con el quintil más alto.

Sin embargo, la relación mostró características de meseta, con beneficios máximos observados en niveles de 30-40 ng/mL y poco beneficio adicional con concentraciones superiores. Esta relación no lineal sugiere que existe un rango óptimo de vitamina D para la salud cardiovascular, más que una relación dosis-respuesta continua.

Los ensayos clínicos controlados de suplementación con vitamina D han producido resultados menos consistentes que los estudios observacionales. El estudio VITAL, como se resume en la Tabla 4 es uno de los ensayos más grandes con más de 25,000 participantes seguidos durante 5.3 años, no encontró reducción significativa en el endpoint primario combinado de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte cardiovascular con suplementación de 2000 UI diarias de vitamina D3. Sin embargo, análisis secundarios sugirieron posibles beneficios en subgrupos específicos, incluyendo individuos con índice de masa corporal normal y aquellos con niveles basales más bajos de vitamina D. El estudio también encontró una reducción del 28% en infartos de miocardio en participantes afroamericanos, aunque este análisis fue exploratorio (Manson et al., 2019).

Tabla 4. Principales ensayos clínicos de vitamina D en prevención cardiovascular

Estudio	Participantes	Dosis	Duración	Resultado primario	Reducción riesgo
VITAL	25,871	2000 UI/día	5.3 años	Eventos CV mayores	No significativa
ViDA	5,11	100,000 UI/mes	3.3 años	Eventos CV mayores	No significativa
D-Health	21,315	60,000 UI/mes	5 años	Mortalidad total	No significativa
RECORD	5,292	800 UI/día	2-5 años	Eventos vasculares	No significativa

Abreviaturas: CV, cardiovascular; UI, unidades internacionales.
Fuente: Elaboración propia basada en ensayos clínicos publicados.

El ensayo clínico ViDA, realizado en Nueva Zelanda con más de 5000 participantes, tampoco mostró beneficios cardiovasculares significativos con dosis altas de vitamina D3 (100,000 UI mensuales) durante 3.3 años (Tabla 4; Scragg et al., 2018). Sin embargo, este estudio incluyó una población con niveles basales relativamente altos de vitamina D, lo que puede haber limitado la capacidad de detectar beneficios. Un meta-análisis reciente de ensayos clínicos controlados que incluyó 21 estudios con más de 83,000 participantes no encontró reducción significativa en eventos cardiovasculares mayores con suplementación de vitamina D (Barbarawi et al., 2019).

Los estudios que han evaluado marcadores intermedios cardiovasculares han mostrado resultados más prometedores. Varios ensayos han demostrado que la suplementación con vitamina D puede reducir la presión arterial sistólica en 2-4 mmHg en pacientes hipertensos con deficiencia de vitamina D (Kunutsor et al., 2014). Los efectos sobre marcadores inflamatorios han sido variables, con algunos estudios mostrando reducciones en proteína C reactiva e IL-6, mientras que otros no han encontrado cambios significativos (Autier et al., 2017; Manson et al., 2019). La función endotelial, evaluada mediante dilatación mediada por flujo, ha mostrado mejorías en varios estudios pequeños, particularmente en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica.

Las limitaciones de los ensayos clínicos actuales incluyen el uso de dosis fijas sin personalización basada en niveles basales, duración relativamente corta de seguimiento, y inclusión de poblaciones con niveles basales variables de vitamina D (Zittermann et al., 2013). Muchos participantes en estos estudios tenían niveles adecuados de vitamina D al inicio, lo que puede haber limitado el potencial para observar beneficios.

Futuros estudios podrían beneficiarse de estrategias de dosificación personalizadas dirigidas a alcanzar niveles óptimos específicos, reclutamiento de poblaciones con deficiencia documentada, y seguimiento a más largo plazo para capturar eventos cardiovasculares.

Ácidos grasos poliinsaturados omega-3: clasificación y fuentes dietéticas

Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 forman una familia de ácidos grasos esenciales caracterizados por la presencia de múltiples dobles enlaces, con el primer doble enlace ubicado en el tercer carbono desde el extremo metilo de la cadena (Djuricic & Calder, 2023). Los tres ácidos grasos omega-3 más relevantes para la salud humana son el ácido α-linolénico (ALA), el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA). El ALA es considerado esencial porque los humanos no pueden sintetizarlo de novo y debe obtenerse a través de la dieta, mientras que EPA y DHA pueden sintetizarse a partir de ALA, aunque esta conversión es limitada y poco eficiente en humanos, lo que resalta la importancia de su ingesta dietetica directa (Torres López & Zambrano Bermeo, 2024). La eficiencia de conversión de ALA a EPA es aproximadamente del 0.2-10 %, mientras que la conversión a DHA es aún menor, del 0.05-0.5 % (Wu et al., 2022).

Las fuentes dietéticas principales de ácidos grasos omega-3 varían según el tipo específico de ácido graso. El ALA se encuentra abundantemente en fuentes vegetales, particularmente en semillas de linaza, nueces, semillas de chía y aceites vegetales como el aceite de canola y soya, como se muestra en la Tabla 3 (Zhang et al., 2024).

Por el contrario, EPA y DHA se encuentran principalmente en pescados grasos de agua fría como salmón, sardinas, arenque, caballa, truchas y atún (*Tabla 3;* Armendáriz & Salinas, 2024). La concentración de omega-3 en pescados varía considerablemente según la especie, la estación del año, la dieta del pez y las condiciones de crianza, siendo los peces salvajes generalmente más ricos en omega-3 que los de crianza (Puchades Murgadas, 2021).

Tabla 3. Contenido de ácidos grasos omega 3 en fuentes alimentarias comunes

Fuente alimentaria	EPA (mg/100g)	DHA (mg/100g)	ALA (mg/100g)	Porción recomendada
Salmón atlántico	690	1100	35	85g
Sardinas	470	510	48	85g
Nueces	0	0	9080	28g
Semillas de linaza	0	0	22800	15g
Aceite de canola	0	0	9140	15ml
Atún enlatado	240	630	17	85g

Abreviaturas: EPA :ácido eicosapentaenoico; DHA: ácido docosahexaenoico; ALA: ácido alfa-linolénico.
Fuente: Elaboración propia basada en USDA National Nutrient Database

Las recomendaciones dietéticas para ácidos grasos omega-3 varían entre organizaciones; sin embargo, de manera general se sugiere un consumo de ALA de 1.1-1.6 gramos diarios y una ingesta combinada de EPA y DHA de 250-500 mg diarios para adultos sanos (Armendáriz & Salinas, 2024; Office of Dietary Supplements, 2023).

Para individuos con enfermedad cardiovascular establecida, las recomendaciones pueden ser superiores, llegando hasta 1 gramo diario de EPA/DHA (Gebauer et al., 2006). Sin embargo, el consumo promedio en la población occidental está frecuentemente por debajo de estas recomendaciones, particularmente para EPA y DHA. Esta deficiencia relativa se ha atribuido al bajo consumo de pescado, el predominio de aceites vegetales ricos en omega-6 en la dieta occidental, y el procesamiento industrial de alimentos que puede degradar los ácidos grasos omega-3 (Lopes et al., 2023; Jeong et al., 2024).

La relación omega-6/omega-3 en la dieta moderna ha recibido considerable atención, ya que ambos tipos de ácidos grasos compiten por las mismas enzimas (Larrea Santos et al., 2023).

La relación óptima de ácidos grasos omega-6/omega-3 se ha estimado alrededor de 2:1; sin embargo, la dieta occidental moderna presenta proporciones considerablemente mayores, que oscilan entre 15:1 y 17:1. Este desequilibrio favorece la producción de mediadores proinflamatorios derivados de omega-6, como el ácido araquidónico, en detrimento de los mediadores antiinflamatorios derivados de omega-3 (Medina Méndez, 2021). La corrección de este desequilibrio mediante el aumento del consumo de omega-3 o la reducción de omega-6 ha sido propuesta como una estrategia para reducir la inflamación sistémica y el riesgo cardiovascular.

Los suplementos de omega-3 han ganado popularidad como una alternativa al consumo de pescado, especialmente en poblaciones con bajo consumo de productos marinos. En este contexto, México se encuentra dentro de este grupo, de acuerdo con un estudio observacional que evaluó el consumo de alimentos marinos en distintos países (Armendáriz & Salinas, 2024). Estos suplementos están disponibles en diversas formas, incluyendo aceite de pescado, aceite de krill, aceite de algas y ésteres etílicos purificados (Davidson et al., 2025). La biodisponibilidad y estabilidad de estos suplementos pueden variar considerablemente según la forma química, el procesamiento y las condiciones de almacenamiento (Shahidi & Ambigaipalan, 2021). Los triglicéridos naturales presentes en el aceite de pescado generalmente muestran mejor absorción que los ésteres etílicos (Hands & Frame, 2024). La calidad y pureza de los suplementos también es variable, con algunos productos conteniendo contaminantes como mercurio, bifenilos policlorados (PCBs) o dioxinas, lo que ha llevado al desarrollo de estándares de calidad y certificaciones independientes (Sakai et al., 2024).

Mecanismos antiinflamatorios de los ácidos grasos omega-3

Los ácidos grasos omega-3 ejercen sus efectos antiinflamatorios a través de múltiples mecanismos moleculares que incluyen la modificación de la composición de membranas celulares, la modulación de la producción de eicosanoides y la síntesis de mediadores especializados pro-resolutivos (MPS) talea como resolvinas, proteínas y maresinas (Muñoz López et al., 2022). La incorporación de EPA (Eicosapentaenoic Acid) y DHA (Docosahexaenoic Acid) en las membranas celulares altera las propiedades físicas de las mismas, incluyendo la fluidez, la permeabilidad y la organización de

dominios lipídicos especializados llamados balsas lipídicas (*lipid rafts*) (Taoro-González et al., 2022). Estos cambios en la membrana pueden afectar la función de proteínas embebidas en la membrana, incluyendo receptores, canales iónicos y enzimas, lo que puede modular múltiples vías de señalización celular (Sherratt et al., 2021). La modificación de las balsas lipídicas es particularmente importante porque muchas vías de señalización inflamatoria, incluyendo la activación de NF-κB, dependen de la integridad de estas estructuras (Lingwood & Simons, 2010).

La competencia entre ácidos grasos omega 3 y omega 6 por las enzimas ciclooxigenasa (COX) y lipooxigenasa (LOX) resulta en la producción de diferentes familias de eicosanoides con propiedades biológicas distintas (Zhang et al., 2024). Mientras que el ácido araquidónico (omega-6) genera eicosanoides principalmente proinflamatorios como prostaglandina E2, tromboxano A2 y leucotrieno B4, EPA produce eicosanoides con menor potencia inflamatoria como prostaglandina E3 y leucotrieno B5 (Calder, 2015). Esta sustitución de eicosanoides proinflamatorios por versiones menos inflamatorias contribuye significativamente a los efectos antiinflamatorios de los omega-3. Los estudios han demostrado que la suplementación con omega-3 puede reducir la producción de eicosanoides proinflamatorios en hasta un 50% en individuos sanos y pacientes con enfermedades inflamatorias (Djuric et al., 2017).

Los mediadores especializados pro-resolutivos derivados de omega-3, incluyendo resolvinas, protectinas y maresinas, han emergido como una familia de compuestos bioactivos con potentes propiedades antiinflamatorias y pro-resolutivas (Burgos et al., 2025). Estos mediadores no sólo inhiben la producción de citocinas proinflamatorias, sino que también promueven activamente la resolución de la inflamación mediante la estimulación de la fagocitosis de células apoptóticas por macrófagos, la reducción del reclutamiento de neutrófilos y la restauración de la homeostasis tisular (Hernández Rodríguez, 2023). Las resolvinas E y D, derivadas de EPA y DHA respectivamente, han demostrado efectos protectores en modelos experimentales de aterosclerosis, reduciendo el tamaño de las placas y promoviendo características de estabilidad (Fredman & Serhan, 2024).

La modulación de factores de transcripción inflamatorios es otro mecanismo clave mediante el cual los omega-3 ejercen sus efectos antiinflamatorios). EPA y DHA pueden inhibir la activación de NF-κB y AP-1, dos factores de transcripción centrales en la respuesta inflamatoria (Zgórzyńska et al., 2021).

Esta inhibición ocurre a través de múltiples mecanismos, incluyendo la prevención de la degradación de IκB, la interferencia con la translocación nuclear de NF-κB y la competencia por sitios de unión al ADN (Wang et al., 2020).

Simultáneamente, los omega-3 pueden activar el receptor activado por proliferadores de peroxisomas alfa (PPARα), un factor de transcripción que promueve la expresión de genes antiinflamatorios y mejora el metabolismo lipídico. La activación de PPARα también puede inhibir indirectamente la expresión de genes proinflamatorios, creando un ambiente celular favorable para la resolución de la inflamación (AlAbduljader et al., 2025).

Los efectos de los omega 3 sobre las células inmunes son diversos y contribuyen significativamente a sus propiedades antiinflamatorias y proinflamatorias. En macrófagos, EPA y DHA promueven la polarización hacia el fenotipo M2 antiinflamatorio, similar a los efectos observados con la vitamina D (Padilla et al., 2023). Esta polarización se acompaña de mayor producción de IL-10 y menor secreción de TNF-α e IL-1β. En células dendríticas, los omega-3 pueden reducir la capacidad de presentación antigénica y la activación de linfocitos T, contribuyendo a una respuesta inmune menos inflamatoria. Los efectos sobre linfocitos incluyen la reducción de la proliferación de células T helper 1 y el aumento de células T regulatorias, cambios que favorecen la tolerancia inmunológica y la resolución de la inflamación (Calder, 2024).

La interacción entre omega-3 y la función endotelial es particularmente relevante para la salud cardiovascular, EPA y DHA pueden mejorar la función endotelial mediante múltiples mecanismos, incluyendo el aumento de la producción de óxido nítrico, la reducción del estrés oxidativo y la disminución de la expresión de moléculas de adhesión (Calder, 2024; Aguilar Achancaray & Coaquira Apaza, 2025). Estos efectos se traducen en mejor vasodilatación dependiente del endotelio, menor adhesión de leucocitos y reducción de la permeabilidad vascular. Los estudios clínicos han demostrado que la suplementación con omega-3 puede mejorar significativamente la función endotelial en pacientes con enfermedad cardiovascular y en individuos con factores de riesgo (Casanova et al., 2017; Wang et al., 2012).

Evidencia clínica de ácidos grasos omega-3 en salud cardiovascular

La evidencia clínica sobre los beneficios cardiovasculares de los ácidos grasos omega-3 es extensa y ha evolucionado considerablemente durante las últimas tres décadas. Los primeros estudios observacionales, iniciados con las observaciones en poblaciones esquimales de Groenlandia, documentaron una asociación inversa entre consumo de pescado y mortalidad cardiovascular (Kromhout et al., 1985).

Estos hallazgos iniciales fueron confirmados por múltiples estudios prospectivos, incluyendo el Physicians' Health Study y el Women's Health Study, que demostraron reducciones aproximadas del 30-50% en el riesgo de muerte súbita cardíaca en individuos con mayor consumo de pescado o niveles más altos de omega-3 en sangre (Albert et al., 1998; Albert et al., 2002).

El estudio GISSI-Prevenzione, como se muestra en la Tabla 5, marcó un hito en la investigación de omega 3 al demostrar beneficios significativos en prevención secundaria cardiovascular. Este ensayo clínico randomizó más de 11,000 pacientes con infarto de miocardio reciente a recibir 1 gramo diario de ésteres etílicos de EPA/DHA o placebo. Después de 3.5 años de seguimiento, el grupo que recibió omega-3 mostró una reducción del 20% en mortalidad total y 45% en muerte súbita cardíaca. Los beneficios fueron evidentes dentro de los primeros meses de tratamiento, sugiriendo efectos sobre arritmias más que sobre progresión aterosclerótica. Este estudio estableció el uso de omega 3 en guías de práctica clínica para prevención secundaria cardiovascular (GISSI-Prevenzione Investigators, 1999).

Tabla 5. Ensayos clínicos relevantes de ácidos grasos omega 3 en cardiovascular

Estudio	Población	Dosis	Duración	Resultado principal	Reducción riesgo	Referencia
GISSI-P	Post-IM	1g EPA/DHA	3.5 años	Mortalidad total	20%	(GISSI-Prevenzione Investigators, 1999)
JELIS	Alto riesgo	1.8g EPA	4.6 años	Eventos coronarios	19%	(Yokoyama et al., 2007)
REDUCE-IT	Triglicéridos altos	4g EPA	4.9 años	Eventos CV mayores	25%	(Bhatt et al., 2019)
STRENGTH	Alto riesgo	4g EPA/DHA	3.5 años	Eventos CV mayores	No significativa	(Nicholls et al., 2020)

Abreviaturas: IM, infarto de miocardio; EPA, ácido eicosapentaenoico; DHA, ácido docosahexaenoico; CV, cardiovascular.
Fuente: Elaboración propia basada en ensayos clínicos controlados (GISSI-Prevenzione Investigators, 1999; Yokoyama et al., 2007; Bhatt et al., 2019; Nicholls et al., 2020).

Los ensayos clínicos posteriores han mostrado resultados heterogéneos, reflejando diferencias en poblaciones estudiadas, dosis utilizadas, duración de seguimiento y tratamiento médico contemporáneo. El estudio JELIS, realizado en Japón con más de 18,000 participantes, evaluó la adición de EPA (1.8 g/día) a terapia con estatinas en prevención primaria y secundaria.

Los resultados mostraron una reducción del 19% en eventos coronarios mayores, con beneficios más pronunciados en el subgrupo de prevención secundaria. Sin embargo, estudios más recientes como ORIGIN y Risk and Prevention no han replicado estos beneficios, posiblemente debido a diferencias en las poblaciones estudiadas y el uso más amplio de terapias cardiovasculares basadas en evidencia (Yokoyama et al., 2007).

El meta-análisis Cochrane más reciente, que incluyó 79 ensayos clínicos con más de 112,000 participantes, encontró evidencia de certeza moderada de que el aumento de EPA y DHA reduce ligeramente el riesgo de eventos coronarios y mortalidad coronaria. Específicamente, se observó una reducción del 13% en eventos coronarios y 8% en mortalidad coronaria por cada 1000 mg adicionales de EPA/DHA consumidos diariamente. Los beneficios fueron más evidentes en estudios con mayor duración de seguimiento y en poblaciones con menor consumo basal de pescado. Sin embargo, no se encontraron efectos significativos sobre accidente cerebrovascular o mortalidad total (Abdelhamid et al., 2020).

Los estudios más recientes han explorado el uso de omega-3 purificados en dosis altas para poblaciones específicas. El estudio REDUCE-IT (*Tabla 5)* evaluó 4 gramos diarios de EPA purificado (icosapent etil) en pacientes con triglicéridos elevados y riesgo cardiovascular alto. Los resultados mostraron una reducción dramática del 25% en el endpoint primario de eventos cardiovasculares mayores, incluyendo reducciones del 31% en infarto de miocardio y 28% en accidente cerebrovascular. Este estudio reavivó el interés en omega 3 para prevención cardiovascular, particularmente en el contexto de hipertrigliceridemia residual a pesar de terapia con estatinas (Bhatt et al., 2019).

Los mecanismos responsables de los beneficios cardiovasculares de omega 3 en estudios clínicos incluyen efectos antiarrítmicos, antitrombóticos, antiinflamatorios y sobre lípidos plasmáticos (Calder, 2017).

La reducción en triglicéridos es uno de los efectos más consistentes, con reducciones del 15-30% observadas con dosis de 2-4 gramos diarios (Skulas-Ray et al., 2019). Los efectos sobre la presión arterial son modestos pero consistentes, con reducciones promedio de 2-3 mmHg en presión sistólica (Zhang et al., 2022). Los marcadores inflamatorios como proteína C reactiva e IL-6 también muestran reducciones significativas en múltiples estudios. La variabilidad individual en respuesta a omega 3 puede estar influenciada por factores genéticos, estado nutricional basal y características de la población estudiada.

Interacción sinérgica entre vitamina D y omega-3

La posible sinergia entre vitamina D y ácidos grasos omega-3 en la protección cardiovascular ha emergido como un área de investigación prometedora, basada en la observación de que ambos nutrientes comparten vías antiinflamatorias comunes y pueden potenciar mutuamente sus efectos beneficiosos. Estudios experimentales han demostrado que la vitamina D puede influenciar el metabolismo de ácidos grasos mediante la regulación de enzimas involucradas en la síntesis y degradación de omega-3 (Marcotorchino et al., 2012). Específicamente, la enzima delta-6 desaturasa está implicada en la conversión de ácidos grasos esenciales, que es limitante en la conversión de ALA a EPA y DHA, en este sentido, la vitamina D, mediante la activación del receptor de vitamina D (VDR), podría modular la expresión de genes implicados en el metabolismo lipídico, lo que sugiere un posible papel regulador en la utilización endógena de ácidos grasos omega-3 (Martínez-Sena et al., 2020).

La interacción a nivel de receptores nucleares proporciona otro mecanismo potencial de sinergia. Tanto la vitamina D como los omega-3 pueden modular la actividad de receptores nucleares implicados en el metabolismo lipídico, incluyendo los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR), particularmente PPARα. Los omega-3 actúan como activadores directos de estos receptores, mientras que la vitamina D ejerce sus efectos antiinflamatorios a través del receptor VDR. La co-activación de estos receptores puede resultar en efectos aditivos o sinérgicos sobre la expresión de genes involucrados en el metabolismo lipídico y la respuesta inflamatoria. Estudios *in vitro* han demostrado que la combinación de calcitriol y EPA puede potenciar efectos antiinflamatorios superiores a los observados con cada compuesto por separado, particularmente en la reducción de citocinas proinflamatorias en macrófagos (Jump, 2002; Marcotorchino et al., 2012).

Los estudios epidemiológicos han comenzado a explorar los efectos combinados de vitamina D y omega-3 en la incidencia de eventos cardiovasculares. Diversos estudios observacionales han sugerido que niveles adecuados de ambos nutrientes se asocian con un menor riesgo cardiovascular, lo que ha llevado a plantear la hipótesis de posibles efectos aditivos entre ellos. Interesantemente, se ha observado que los beneficios asociados a niveles altos de uno de los nutrientes eran menos pronunciados cuando el otro estaba deficiente, sugiriendo una interacción positiva entre ambos (Dong et al., 2022). No obstante, estos hallazgos requieren confirmación en estudios diseñados específicamente para evaluar interacciones.

El ensayo clínico VITAL-DHA evaluó la interacción entre vitamina D y omega-3 en la prevención de enfermedad cardiovascular en la población en general, a través de un diseño factorial 2x2, permitiendo el análisis de efectos individuales y combinados de ambos nutrientes. Los resultados preliminares de este estudio no han mostrado interacciones significativas para el desenlace primario cardiovascular, aunque los análisis de subgrupos y biomarcadores intermedios están pendientes. La ausencia de interacción significativa en el análisis principal puede reflejar las limitaciones inherentes de estudios en poblaciones con niveles basales variables de ambos nutrientes (Manson et al., 2020).

Los mecanismos moleculares que podrían explicar la sinergia incluyen la modulación coordinada de la respuesta inflamatoria, la mejora de la función endotelial y la regulación del metabolismo lipídico (Calder, 2020). La vitamina D y omega-3 pueden actuar en diferentes puntos de las vías inflamatorias, con la vitamina D inhibiendo la activación inicial de NF-κB y los omega-3 promoviendo la resolución activa de la inflamación mediante mediadores especializados pro-resolutivos. Esta acción complementaria podría resultar en un control más efectivo del estado inflamatorio crónico asociado con enfermedad cardiovascular (Zhang et al., 2012; Calder, 2020). La comprensión de estas interacciones podría informar estrategias nutricionales más efectivas para la prevención cardiovascular, particularmente en poblaciones con deficiencias múltiples de micronutrientes.

Implicaciones terapéuticas y recomendaciones clínicas

Las implicaciones terapéuticas de la evidencia sobre vitamina D y ácidos grasos omega-3 en salud cardiovascular requieren una interpretación cuidadosa de los datos disponibles, considerando tanto los beneficios potenciales como las limitaciones de la evidencia actual.

Para la vitamina D, las recomendaciones clínicas actuales se basan principalmente en la salud ósea, pero la evidencia cardiovascular sugiere que ciertos grupos de pacientes podrían beneficiarse de niveles superiores a los tradicionalmente recomendados (de la Guía-Galipienso et al., 2021). En pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, particularmente aquellos con deficiencia documentada de vitamina D, podría considerarse la suplementación con el objetivo de alcanzar concentraciones séricas de 25(OH)D; sin embargo, los niveles óptimos para beneficios cardiovasculares no están claramente definidos y continúan siendo objeto de debate (Endocrine Society, 2024).

La evaluación del estado de la vitamina D en pacientes con enfermedad cardiovascular podría considerarse especialmente en aquellos con factores de riesgo para deficiencia, incluyendo exposición solar limitada, obesidad, edad avanzada, pigmentación oscura de la piel en latitudes altas, y enfermedades malabsortivas (Amrein et al., 2020). La suplementación debería individualizarse basada en los niveles séricos de 25(OH)D, con dosis típicas de 1000-2000 UI/ día para mantenimiento y dosis más altas para corrección de deficiencia pueden emplear dosis superiores bajo supervisión médica; no obstante, los esquemas de dosificación óptimos aún no están completamente establecidos (Holick et al., 2011; Endocrine Society, 2024). El monitoreo periódico es recomendable para evitar toxicidad, aunque esta es rara con las dosis utilizadas en estudios cardiovasculares.

Para los ácidos grasos omega-3, las recomendaciones varían según el riesgo cardiovascular individual y los niveles de triglicéridos. En prevención primaria, el consumo de pescado graso (2-3 veces por semana) o suplementación con 250-500 mg diarios de EPA/DHA puede considerarse en individuos con riesgo cardiovascular bajo a moderado,de acuerdo con recomendaciones nutricionales actuales (EFSA, 2012; Mach et al., 2019). En prevención secundaria, dosis de 1 gramo diario de EPA/DHA han mostrado beneficios en estudios clínicos; en la actualidad, algunas guías priorizan el uso de EPA purificado en dosis elevadas y en pacientes seleccionados de alto riesgo (Bhatt et al., 2019; Mach et al., 2019). En pacientes con hipertrigliceridemia severa (>500 mg/dL), las dosis farmacológicas de omega-3 de 2-4 gramos diarios pueden ser necesarias bajo supervisión médica (Grundy et al., 2019; Mach et al., 2019). La calidad y pureza de los suplementos de omega-3 es una consideración importante, dado que los productos comerciales pueden presentar variabilidad significativa en su concentración, forma química (triglicéridos, ésteres etílicos) y contenido de contaminantes.

Los productos certificados por terceros que garantizan concentraciones específicas de EPA/DHA y la ausencia de contaminantes como metales pesados, PCBs y otras toxinas, son preferibles (Mason et al., 2020). La forma de triglicéridos naturales generalmente presenta una mejor absorción que los ésteres etílicos, aunque ambas formas han demostrado eficacia clínica (Dyerberg et al., 2010). La administración junto con comidas que contengan grasa puede mejorar la absorción de ácidos grasos omega-3 (Maki & Dicklin, 2019).

La integración de vitamina D y omega-3 en protocolos de prevención cardiovascular debería considerar el perfil de riesgo individual, el estado nutricional basal y las comorbilidades presentes (Manson et al., 2019). Los pacientes con síndrome metabólico, diabetes tipo 2, enfermedad renal crónica o enfermedad inflamatoria crónica podrían obtener mayores beneficios debido a su mayor propensión a la inflamación sistémica (Calder, 2017). Sin embargo, la evidencia actual no respalda el uso rutinario de suplementación combinada en ausencia de deficiencias documentadas o indicaciones específicas (Manson et al., 2019).

Las contraindicaciones y precauciones deben considerarse cuidadosamente. Los ácidos grasos omega 3 en dosis altas pueden incrementar el riesgo de sangrado, particularmente en pacientes que reciben anticoagulantes o antiplaquetarios (Calder, 2013). La vitamina D puede exacerbar hipercalcemia o hipercalciuria en individuos susceptibles (Malihi et al., 2016). Las interacciones medicamentosas son generalmente limitadas, aunque los omega-3 pueden potenciar los efectos de anticoagulantes, mientras que la vitamina D puede afectar la absorción de ciertos medicamentos (Bays, 2006; Peng et al., 2020).

El monitoreo de la efectividad de la suplementación puede incluir la evaluación periódica de biomarcadores relevantes, como niveles séricos de 25(OH)D para vitamina D y el índice de omega-3 en eritrocitos para ácidos grasos omega-3. Los objetivos terapéuticos incluyen mantener niveles de 25(OH)D entre 30-50 ng/mL y un índice de omega 3 superior al 8% (Holick et al., 2011; Harris & Von Schacky, 2004). Sin embargo, estos biomarcadores deben interpretarse junto con evaluaciones clínicas y no sustituyen el monitoreo de eventos cardiovasculares mayores

DISCUSIÓN

Los estudios experimentales demuestran de manera consistente que ambos nutrientes poseen propiedades antiinflamatorias potentes a través de mecanismos moleculares bien caracterizados.

La vitamina D ejerce sus efectos principalmente mediante la inhibición de NF-κB, la modulación del sistema renina-angiotensina y la promoción de fenotipos antiinflamatorios en células inmunes. Los ácidos grasos omega-3 actúan a través de la modificación de membranas celulares, la producción de mediadores especializados pro-resolutivos y la competencia con precursores de eicosanoides proinflamatorios.

Los estudios epidemiológicos proporcionan evidencia sólida de asociaciones inversas entre los niveles de ambos nutrientes y el riesgo cardiovascular. Los meta-análisis de estudios prospectivos muestran reducciones del riesgo del 15-30% para eventos cardiovasculares en individuos con niveles más altos de vitamina D o mayor consumo de omega 3. Sin embargo, estas asociaciones muestran características de meseta, sugiriendo rangos óptimos más que relaciones lineales continuas. La deficiencia severa de cualquiera de los nutrientes se asocia consistentemente con mayor riesgo, mientras que los beneficios de niveles muy altos son menos evidentes.

Los ensayos clínicos controlados han producido resultados mixtos, reflejando la complejidad de traducir beneficios observacionales a intervenciones efectivas. Para vitamina D, los estudios más grandes como VITAL y ViDA no han demostrado beneficios cardiovasculares significativos en poblaciones generales, aunque análisis de subgrupos sugieren posibles beneficios en individuos con deficiencia basal o características específicas. Para omega 3, la evidencia es más heterogénea, con estudios tempranos como GISSI-Prevenzione mostrando beneficios sustanciales, mientras que estudios más recientes han sido menos consistentes. El estudio REDUCE-IT ha reavivado el interés al demostrar beneficios dramáticos con dosis altas de EPA purificado en poblaciones específicas.

La evaluación de biomarcadores intermedios proporciona evidencia adicional de efectos beneficiosos. Ambos nutrientes demuestran efectos sobre marcadores inflamatorios, función endotelial y perfiles lipídicos que son consistentes con protección cardiovascular. La vitamina D muestra efectos modestos pero consistentes sobre la presión arterial, mientras que los omega-3 producen reducciones significativas en triglicéridos y mejorías en múltiples parámetros cardiovasculares. Estos efectos sobre biomarcadores son generalmente más consistentes que los efectos sobre eventos cardiovasculares duros, sugiriendo que los estudios clínicos pueden haber sido insuficientemente potenciados o de duración inadecuada.

Las diferencias en poblaciones estudiadas emergen como un factor crucial en la interpretación de resultados. Los beneficios parecen ser más pronunciados en poblaciones con deficiencias basales, mayor carga inflamatoria o riesgo cardiovascular elevado. Los estudios en poblaciones bien nutridas con acceso a cuidado médico óptimo han mostrado menores beneficios, posiblemente debido a efectos de techo o a la efectividad de otras intervenciones. Esta observación sugiere que los beneficios de la suplementación pueden ser más relevantes en poblaciones específicas más que en la población general.

La evaluación de la calidad metodológica de los estudios revela limitaciones importantes que pueden explicar la heterogeneidad de resultados. Muchos ensayos clínicos no han personalizado las dosis basándose en niveles basales, han incluido poblaciones con estado nutricional variable, o han tenido duraciones de seguimiento insuficientes para capturar beneficios cardiovasculares. La falta de estandarización en las formulaciones de suplementos, particularmente para omega 3, también puede contribuir a la variabilidad de resultados entre estudios.

CONCLUSIONES

De acuerdo con el objetivo de esta revisión, que fue evaluar el efecto antiinflamatorio de la vitamina D y los ácidos grasos omega-3 en las enfermedades cardiovasculares, la evidencia disponible confirma que vitamina D y los ácidos grasos omega-3 poseen un papel relevante en la modulación de procesos inflamatorios asociados con las enfermedades cardiovasculares, fundamentado en mecanismos moleculares bien establecidos.Sin embargo, los hallazgos clínicos no son uniformes, lo que evidencia una discrepancia entre la plausibilidad biológica y los resultados observados en ensayos clínicos.

En este sentido, se considera que la suplementación con vitamina D presenta un beneficio limitado en la reducción de eventos cardiovasculares en población general, mientras que los omega-3, particularmente en formulaciones purificadas y dosis elevadas, muestran efectos más consistentes en contextos clínicos específicos, sugiere que su eficacia no es generalizable, sino dependiente de variables como el estado basal del paciente, la dosis administrada y la población estudiada.

Por lo tanto, más que intervenciones generalizadas, estos compuestos deben entenderse como estrategias dentro de enfoques terapéuticos individualizados.

Persisten interrogantes respecto a las condiciones óptimas de uso, lo que justifica la necesidad de futuras investigaciones orientadas a definir criterios más precisos para su aplicación clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Abdelhamid, A. S., Brown, T. J., Brainard, J. S., Biswas, P., Thorpe, G. C., Moore, H. J., Deane, K. H., AlAbdulghafoor, F. K., Summerbell, C. D., Worthington, H. V., Song, F., & Hooper, L. (2020). Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11(3), CD003177

Aceña Navarro, Á., Pello Lázaro, A. M., Egido de los Ríos, J., González Parra, E., & Tuñón Fernández, J. (2022). Vitamina D: ateroesclerosis y cardiopatía isquémica. *Revista Española de Cardiología*, 22(Sup. C), 8–13. https://doi.org/10.1016/S1131-3587 (22)00006-1

Aguilar Achancaray, R., & Coaquira Apaza, Z. (2025). Evidencia clínica sobre la efectividad de los ácidos grasos omega-3, 6 y 9 en enfermedades cardiovasculares: una revisión sistemática 2020–2025 (Trabajo de suficiencia profesional). Universidad María Auxiliadora.

AlAbduljader, H., AlSaeed, H., Alrabeea, A., Sulaiman, A., Haider, M. J. A., Al-Mulla, F., Ahmad, R., & Al-Rashed, F. (2025). Eicosapentaenoic acid (EPA) alleviates LPS-induced oxidative stress via the PPARα-NF-κB axis. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2025, Article 3509596. https://doi.org/10.1155/2025/3509596

Albert, C. M., Hennekens, C. H., O'Donnell, C. J., Ajani, U. A., Carey, V. J., Willett, W. C., Ruskin, J. N., & Manson, J. E. (1998). Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA*, 279(1), 23–28. https://doi.org/10.1001/jama.279.1.23

Albert, C. M., Campos, H., Stampfer, M. J., Ridker, P. M., Manson, J. E., Willett, W. C., & Ma, J. (2002). Blood levels of long-chain n−3 fatty acids and the risk of sudden death. *New England Journal of Medicine*, 346(15), 1113–1118. https://doi.org/10.1056/NEJMoa012918

Alvarado, L. R., Zuzunaga-Montoya, F. E., De la Cruz-Vargas, J. A., & Talavera, J. E. (2022). Obesidad en adultos mayores con déficit de vitamina D: revisión sistemática y metaanálisis. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 51, e2096. https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/2096

Arnold, N., & Koenig, W. (2025). Inflammation in atherosclerotic cardiovascular disease: From diagnosis to treatment. *European Journal of Clinical Investigation,* 55(7), e70020. https://doi.org/10.1111/eci.70020

Armendáriz, M. D. U., & Salinas, J. V. C. (2024). Los ácidos grasos omega-3 y omega-6. *Revista de Educación Bioquímica*, 43(2), 78–83.

Autier, P., Mullie, P., Macacu, A., Dragomir, M., Boniol, M., Coppens, K., Pizot, C., & Boniol, M. (2017). Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: A systematic review of meta-analyses and randomised trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(12), 986–1004. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30357-1

Ayala, S. (2023). Influencia de la vitamina D en la función cardíaca: Un análisis de sus niveles óptimos para la salud cardiovascular. *Innova Científica*, 1(2), 29–45.

Barbarawi, M., Kheiri, B., Zayed, Y., Barbarawi, O., Dhillon, H., Swaid, B., Yelangi, A., Sundus, S., Bachuwa, G., Alkotob, M. L., & Manson, J. E. (2019). Vitamin D supplementation and cardiovascular disease risks in more than 83,000 individuals in 21 randomized clinical trials: A meta-analysis. *JAMA Cardiology*, 4(8), 765-776.

Bennett, M. R., Sinha, S., & Owens, G. K. (2016). Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Circulation Research*, 118(4), 692-702.

Bays, H. E. (2006). Safety considerations with omega-3 fatty acid therapy. *The American Journal of Cardiology*, 98(4), 35i–43i. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.02.012

Bhatt, D. L., Steg, P. G., Miller, M., Brinton, E. A., Jacobson, T. A., Ketchum, S. B., Doyle Jr, R. T., Juliano, R. A., Jiao, L., Granowitz, C., Tardif, J. C., Gregson, J., Pocock, S. J., & Ballantyne, C. M. (2019). Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *New England Journal of Medicine*, 380(1), 11-22. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792

Burgos, C., Tilleria, A., Parodi, P., Mimbela, C., Zapata, J., López, J., Moya, D., Núñez, V., Correa-Mesa, I., & Bascuñán, K. A. (2025). Ácidos grasos poliinsaturados omega-3: un enfoque dietético para la regulación de la inflamación en la enfermedad celíaca. *Revista Chilena de Nutrición,* 52(5), 347–357. https://doi.org/10.64159/rchnut-52-5-8

Calder, P. C. (2013). Omega-3 polyunsaturated fatty acids and human health outcomes. *BioFactors*, 39(3), 266-272.

Calder, P. C. (2015). Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1851(4), 469-484.

Calder, P. C. (2017). Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: From molecules to man. *Biochemical Society Transactions,* 45(5), 1105–1115. https://doi.org/10.1042/BST20160474

Calder, P. C. (2024). Dietary modulation of the immune system. *Nutrients*, 16(24), 4363. https://doi.org/10.3390/nu16244363

Canencia, C. D., & Duperier, A. (2023). Efecto cardioprotector de la vitamina D en la insuficiencia cardíaca. Nuevas tendencias de investigación en la señalización celular en la era post-COVID (p. 87).

Casanova, M. A., Medeiros, F., Trindade, M., Cohen, C., Oigman, W., & Neves, M. F. (2017). Omega-3 fatty acids supplementation improves endothelial function and arterial stiffness in hypertensive patients with hypertriglyceridemia and high cardiovascular risk. *Journal of the American Society of Hypertension*, 11(1), 10–19. https://doi.org/10.1016/j.jash.2016.10.004

Castro-Gerónimo, V. D., García-Rodríguez, R. V., Diosdado-Contreras, M., Sánchez-Medina, A., Moreno-Quirós, C. V., & Méndez-Bolaina, E. (2022). El estrés oxidativo e inflamación en el infarto: Factores clave en la remodelación cardíaca. *Revista Biomédica*, 33(1). https://doi.org/10.32776/revbiomed.v33i1.909

Davidson, E., Obrosov, O., Coppey, L., & Yorek, M. (2025). Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and diabetic peripheral neuropathy: A pre-clinical study examining the effect of omega-3 PUFAs from fish oil, krill oil, algae or pharmaceutical-derived ethyl esters using type 2 diabetic rats. *Biomedicines*, 13(7), 1607. https://doi.org/10.3390/biomedicines13071607

de la Guía-Galipienso, F., Martínez-Ferran, M., Vallecillo, N., Lavie, C. J., Sanchis-Gomar, F., & Pareja-Galeano, H. (2021). Vitamin D and cardiovascular health. *Clinical Nutrition*, 40(5), 2946–2957. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.12.025

Díez, J. J. (2022). El sistema endocrino de la vitamina D: fisiología e implicaciones clínicas. *Revista Española de Cardiología.* Suplementos, 22(C), 1-7. https://doi.org/10.1016/S1131-3587(22)00005-X

Djuric, Z., Turgeon, D. K., Sen, A., Ren, J., Herman, K., Ramaswamy, D., Zhao, L., Ruffin, M. T., Normolle, D. P., Smith, W. L., & Brenner, D. E. (2017). The anti-inflammatory effect of personalized omega-3 fatty acid dosing for reducing prostaglandin E_2 in the colonic mucosa is

attenuated in obesity. *Cancer Prevention Research,* 10(12), 729–737. https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-17-0091

Djuricic, I., & Calder, P. C. (2023). Pros and cons of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids in cardiovascular health. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 63, 383–406. https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-051921-090208

Dong, Y., Zhu, H., Chen, L., et al. (2022). Effects of vitamin D_3 and marine omega-3 fatty acids supplementation on biomarkers of systemic inflammation: 4-year findings from the VITAL randomized trial. *Nutrients*, 14(24), 5307. https://doi.org/10.3390/nu14245307

Dyerberg, J., Madsen, P., Møller, J. M., Aardestrup, I., & Schmidt, E. B. (2010). Bioavailability of marine n-3 fatty acid formulations. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids,* 83(3), 137–141. https://doi.org/10.1016/j.plefa.2010.06.007

Endocrine Society (2024).Vitamin D for the prevention of disease: Clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 109(8), 1907–1947. https://doi.org/10.1210/clinem/dgae290

European Food Safety Authority. (2012). Scientific opinion on nutrient requirements and dietary intakes of fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *EFSA Journal*, 10(3), Article 2815. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2815

Fenercioglu, A. K. (2024). The anti-inflammatory roles of vitamin D for improving human health. *Current Issues in Molecular Biology, 46*(12), 13514–13525. https://doi.org/10.3390/cimb46120807

Fetahu, I. S., Höbaus, J., & Kállay, E. (2014). Vitamin D and the epigenome. *Frontiers in Physiology*, 5, 164.

Fredman, G., & Serhan, C. N. (2024). Specialized pro-resolving mediators in vascular inflammation and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology,* 21(11), 808–823. https://doi.org/10.1038/s41569-023-00984-x

García-Fuentes, M., & Cuesta, F. (2022). Vitamina D: funciones inmunomoduladoras y efectos en la inflamación y enfermedad cardiovascular. *Revista Española de Cardiología Suplementos*, 22(Suppl. 5), 36–44..

Gimbrone, M. A., Jr., & García-Cardeña, G. (2016). Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circulation Research*, 118(4), 620–636. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301

Giovannucci, E., Liu, Y., Hollis, B. W., & Rimm, E. B. (2008). 25-Hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: A prospective study. *Archives of Internal Medicine*, 168(11), 1174–1180. https://doi.org/10.1001/archinte.168.11.1174

GISSI-Prevenzione Investigators. (1999). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: Results of the GISSI-Prevenzione trial. *The Lancet*, 354(9177), 447-455.

Gómez, J. A., & López, A. (2023). Inflamación, macrófagos y enfermedades cardiovasculares: mecanismos y terapias emergentes. *Avances en Inmunología Cardiovascular*, 5(1), 45–60.

González-Périz, A., Horrillo, R., Ferré, N., Gronert, K., Dong, B., Morán-Salvador, E., Titos, E., Martínez-Clemente, M., López-Parra, M., Arroyo, V., & Clària, J. (2009). Obesity-induced insulin resistance and hepatic steatosis are alleviated by omega-3 fatty acids: A role for resolvins and protectins. *FASEB Journal*, 23(6), 1946-1957.

Grundy, S. M., Stone, N. J., Bailey, A. L., Beam, C., Birtcher, K. K., Blumenthal, R. S., Braun, L. T., de Ferranti, S., Faiella-Tommasino, J., Forman, D. E., Goldberg, R., Heidenreich, P. A., Hlatky, M. A., Jones, D. W., Lloyd-Jones, D. M., Lopez-Pajares, N., Ndumele, C. E., Orringer, C. E., Peralta, C. A., Saseen, J. J., Smith, S. C., Jr., Sperling, L., Virani, S. S., & Yeboah, J. (2019). 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 139(25), e1082–e1143. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000625

Haider, F., Ghafoor, H., Hassan, O. F., Farooqui, K., Mohamed Bel Khair, A. O., & Shoaib, F. (2023). Vitamin D and cardiovascular diseases: An update. Cureus, 15(7),. https://biogenet.com.ec/wp-

content/uploads/2024/10/Vitamina-D-y-Enfermedades-Cardiovasculares.-Una-Revision-Actualizada.pdf

Han, Y., Xu, H., Yao, X., Li, Z., Zhu, C., Li, X., Chen, B., & Sun, H. (2025). Molecular mechanisms and therapeutic progress in atherosclerosis: Bridging immune inflammation and precision medicine. *Frontiers in Immunology*, 16, 1737662. https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1737662

Harris, W. S., & Von Schacky, C. (2004). The omega-3 index: A new risk factor for death from coronary heart disease. *Preventive Medicine*, 39(1), 212-220.

Hernández Rodríguez, M. K. (2023). Lípidos mediadores pro-resolutivos especializados: Nuevo enfoque terapéutico en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 (Trabajo de fin de grado, Universidad de La Laguna). Repositorio Institucional de la Universidad de La Laguna. http://riull.ull.es/xmlui/handle/915/33169

Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 357(3), 266–281. https://doi.org/10.1056/NEJMra070553

Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., et al. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,* 96(7), 1911–1930. https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385

Hossein-nezhad, A., & Holick, M. F. (2013). Vitamin D for health: A global perspective. *Mayo Clinic Proceedings*, 88(7), 720-755.

Jaén, R. I., Val-Blasco, A., Prieto, P., Gil-Fernández, M., Smani, T., López-Sendón, J. L., Delgado, C., Boscá, L., & Fernández-Velasco, M. (2020). Innate immune receptors, key actors in cardiovascular diseases. *JACC: Basic to Translational Science,* 5(7), 735–749. https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.03.015

Jaén, R. I., Val-Blasco, A., Prieto, P., Gil-Fernández, M., Bueno-Sen, A., Boscá, L., & Fernández-Velasco, M. (2023). Papel de los receptores del sistema inmune innato en el progreso de las enfermedades cardiovasculares. En J. A. Olivares-Reyes, A. Rueda y Sánchez de la Vega, &

R. Espinosa-Tanguma (Eds.), *Nu*evas tendencias de investigación en la señalización celular en la era post-COVID (pp. 71–78). CINVESTAV.

Jeong, H. Y., Moon, Y. S., & Cho, K. K. (2024). ω-6 and ω-3 polyunsaturated fatty acids: Inflammation, obesity and foods of animal resources. *Food Science of Animal Resources,* 44(5), 988-1010. https://doi.org/10.5851/kosfa.2024.e65

Jump, D. B. (2002). The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids. *The Journal of Biological Chemistry,* 277(11), 8755–8758. https://doi.org/10.1074/jbc.R100062200

Kennel, K. A., Drake, M. T., & Hurley, D. L. (2010). Vitamin D deficiency in adults: When to test and how to treat. *Mayo Clinic Proceedings*, 85(8), 752-758.

Kris-Etherton, P. M., Harris, W. S., & Appel, L. J. (2002). Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*, 106(21), 2747–2757.

Kromhout, D., Bosschieter, E. B., & de Lezenne Coulander, C. (1985). The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *New England Journal of Medicine*, 312(19), 1205-1209.

Kunutsor, S. K., Burgess, S., Munroe, P. B., & Khan, H. (2014). Vitamin D and high blood pressure: Causal association or epiphenomenon. *European Journal of Epidemiology*, 29(1), 1-14.

Larrea Santos, V., Morell Esteve, P., Quiles Chuliá, M. D., & Hernando Hernando, M. I. (2023). Ácidos grasos omega 3 y omega 6: Importancia del equilibrio en la dieta. Universitat Politècnica de València. https://riunet.upv.es/handle/10251/194724

Lawrence, T. (2009). The nuclear factor NF-κB pathway in inflammation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biolo*gy, 1(6), Article a001651. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001651

Li, W., Jin, K., Luo, J., Xu, W., Wu, Y., Zhou, J., Yang, G., & Zhang, X. (2022). NF-κB and its crosstalk with endoplasmic reticulum stress in atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, Article 988266. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.988266

Li, Y. C., Kong, J., Wei, M., Chen, Z. F., & Liu, S. Q. (2002). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *Journal of Clinical Investigation*, 110(2), 229–238. https://doi.org/10.1172/JCI15219

Libby, P., Ridker, P. M., & Hansson, G. K. (2019). Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*, 473(7347), 317-325.

Lingwood, D., & Simons, K. (2010). Lipid rafts as a membrane-organizing principle. *Science*, 327(5961), 46–50. https://doi.org/10.1126/science.1174621

Lopes, F., Figueiredo, P., Kattah, A., Lima, A., Oliveira, E., Horst, M., ... & Corgosinho, F. (2023). The degree of food processing can influence serum fatty acid and lipid profiles in women with severe obesity. *Nutrients*. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37786791

Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M. J., De Backer, G. G., Delgado, V., Ference, B. A., Graham, I. M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T. R., Riccardi, G., Richter, D. J., Sabatine, M. S., Taskinen, M. R., Tokgozoglu, L., & Wiklund, O. (2019). 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal, 41(1), 111–188. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455

Manson, J. E., Bassuk, S. S., Lee, I. M., Cook, N. R., Albert, M. A., Gordon, D., Zaharris, E., Macfadyen, J. G., Danielson, E., Lin, J., Zhang, S. M., & Buring, J. E. (2012). The VITamin D and OmegA-3 TriaL (VITAL): Rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemporary Clinical Trials*, 33(1), 159-171.

Manson, J. E., Cook, N. R., Lee, I. M., Christen, W., Bassuk, S. S., Mora, S., Gibson, H., Gordon, D., Copeland, T., D'Agostino, D., Friedenberg, G., Ridge, C., Bubes, V., Giovannucci, E. L., Willett, W. C., & Buring, J. E. (2019). Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*, 380(1), 33-44.

Manson, J. E., Bassuk, S. S., Cook, N. R., Lee, I. M., Mora, S., Albert, C. M., & Buring, J. E. (2020). Vitamin D, marine n-3 fatty acids, and primary prevention of cardiovascular disease: *Current evidence*. Circulation Research, 126(1), 112–128. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.314541

Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M. J., De Backer, G. G., Delgado, V., Ference, B. A., Graham, I. M., Halliday, A., Landmesser, U.,

Mihaylova, B., Pedersen, T. R., Riccardi, G., Richter, D. J., Sabatine, M. S., Taskinen, M. R., Tokgozoglu, L., & Wiklund, O. (2019). 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*, 41(1), 111–188. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455

Malihi, Z., Wu, Z., Stewart, A. W., Lawes, C. M. M., & Scragg, R. (2016).

Hypercalcemia, hypercalciuria, and kidney stones in long-term studies of vitamin D supplementation: A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 104(4), 1039–1051. https://doi.org/10.3945/ajcn.116.134981

Marcotorchino, J., Gouranton, E., Romier, B., Tourniaire, F., Astier, J., Malezet, C., Amiot, M. J., & Landrier, J. F. (2012). Vitamin D reduces the inflammatory response and restores glucose uptake in adipocytes. *Molecular Nutrition & Food Research*, 56(12), 1771-1782.

Marecos, M. G. S., Gala, M., & Gil Chueca, C. (2024). Fundamentos científicos para el uso de componentes biológicos de los alimentos en la enfermedad cardiovascular: Revisión bibliográfica (Trabajo de fin de grado). Universidad de Zaragoza. https://zaguan.unizar.es/record/154206/files/TAZ-TFG-2024-1033.pdf

Martínez Muñoz, J. N., Palmezano Carpio, L. C., & Suarez Carranza, J. (2024). *A*sociación entre el estilo de vida y el riesgo cardiovascular en población adulta migrante de la ciudad de Valledupar (Trabajo de grado, Universidad de Santander – UDES, Campus Valledupar). Repositorio institucional UDES. https://repositorio.udes.edu.co/server/api/core/bitstreams/896faf4e-298a-416d-a341-2b42cdee9574/content

Martínez-Sena, T., Soluyanova, P., Guzmán, C., Valdivielso, J. M., Castell, J. V., & Jover, R. (2020). The vitamin D receptor regulates glycerolipid and phospholipid metabolism in human hepatocytes. *Biomolecules*, 10(3), 493. https://doi.org/10.3390/biom10030493

Maki, K. C., & Dicklin, M. R. (2019). Strategies to improve bioavailability of omega-3 fatty acids from ethyl ester concentrates. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, 22(2), 116–123. https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000537

Medina Méndez, M. I. (2021). El mar: fuente de salud. Beneficios del consumo de los productos de la pesca y la acuicultura. Real Academia Galega de Ciencias. https://www.ragc.gal/wp-content/uploads/2021/12/Discurso-Isabel-Medina-Definitivo-12122021.pdf

Hands, J. M., & Frame, L. A. (2024). Omega-3 fatty acid therapy: Is the vehicle important? A hypothesis. *Journal of Dietary Supplements*, 21(5), 563–566. https://doi.org/10.1080/19390211.2024.2336212

Molina Giraldo, S. (2023). Déficit de vitamina D y alto riesgo obstétrico. *Ginecología y Obstetricia de México*, 91(10), 694–696. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0300-90412023001000004&script=sci_arttext

Monteiro, J., Souza, T., Curioni, C., Cople-Rodrigues, C., & Citelli, M. (2023). Vitamina D y sus efectos sobre las moléculas de adhesión celular: Una revisión sistemática. Research Square. https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2378202/v1

Mozaffarian, D., & Wu, J. H. (2011). Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: Effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(20), 2047-2067.

Muñoz López, B. I., López Hernández, E., Vergara-Castañeda, A., & Loza-Mejía, M. A. (2022). Mecanismos de acción y dosis recomendadas de consumo de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 como propuesta terapéutica para el tratamiento y prevención de COVID-19. Memorias del Concurso Lasallista de Investigación, Desarrollo e Innovación, 8(3), 44–50. https://doi.org/10.26457/mclidi.v8i3.3248

Nicholls, S. J., Lincoff, A. M., Garcia, M., et al. (2020). Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: The STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA*, 324(22), 2268–2280

Olejarz, W., Łacheta, D., & Cudnoch-Jędrzejewska, A. (2020). Matrix metalloproteinases as biomarkers of atherosclerotic plaque instability. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11), 3946. https://doi.org/10.3390/ijms21113946

Office of Dietary Supplements. (2023). Omega-3 fatty acids fact sheet for health professionals. National Institutes of Health. https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-HealthProfessional/

Organización Mundial de la Salud. (2023). Enfermedades cardiovasculares: cifras esenciales. https://www.who.int/es/health-topics/cardiovascular-diseases

Padilla, N., Fabbri, A., Della-Morte, D., Ricordi, C., & Infante, M. (2023). Papel inmunomodulador de la vitamina D y los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en trastornos autoinmunes: Revisión de la literatura. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, 73(3), 223–232. https://doi.org/10.37527/2023.73.3.006

Pedro-Botet, J., Climent, E., & Benaiges, D. (2020). Arteriosclerosis e inflamación: Nuevos enfoques terapéuticos. *Medicina Clínica, 155*(6), 256–262. https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.03.019

Peng, J., Liu, Y., Xie, J., Yang, G., & Huang, Z. (2020). Effects of vitamin D on drugs: Response and disposal. *Nutrition*, 74, 110734. https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110734

Pludowski, P., Kos-Kudła, B., Walczak, M., Fal, A., Zozulińska-Ziółkiewicz, D., Sieroszewski, P., Peregud-Pogorzelski, J., Lauterbach, R., Targowski, T., Lewiński, A., Spaczyński, R., Wielgoś, M., Pinkas, J., Jackowska, T., Helwich, E., Mazur, A., Ruchała, M., Zygmunt, A., Szalecki, M., & Bossowski, A. (2023). Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency: Recommendations for the general population. *Nutrients*, 15(3), Article 695. https://doi.org/10.3390/nu15030695

Puchades Murgadas, A. (2021). Efecto y consecuencias del cambio climático en el contenido de omega-3 en el pescado: Análisis de la viabilidad de otras fuentes de omega-3 para la nutrición humana [Trabajo de grado, Universitat Politècnica de València]. https://riunet.upv.es/handle/10251/170863

Rasouli, M. A., Mohammadi, M., Zarei, M., Gholami, F., Mansournia, M. A., & Mansournia, N. (2023). Vitamin D supplementation and cardiovascular disease risks in more than 134,000 individuals in randomized clinical trials and 157,000 individuals in prospective cohort studies: An updated systematic review and meta-analysis. *Journal of Research in Health Sciences*, 23(1), Article e00572. https://doi.org/10.34172/jrhs.2023.72

Renke, G., Starling-Soares, B., Thomaz Baesso, R., Petronio, D. A., & Paes, R. (2024). Efectos de la vitamina D en el riesgo cardiovascular y el estrés oxidativo. *Biogenet*. https://biogenet.com.ec/wp-content/uploads/2024/10/Efectos-de-la-vitamina-D-en-el-riesgo-cardiovascular-y-el-estres-oxidativo.pdf

Riera Trelles, J. B. (2024). Abordaje de la hipovitaminosis D como factor de riesgo en hipertensión arterial (Trabajo de titulación). Universidad Católica de Cuenca. https://dspace.ucacue.edu.ec/server/api/core/bitstreams/a980f161-03e9-48d2-93c7-ce4e4e492071/content

Rocha, A. T., Rodrigues, C. M., Santos, F. S., Marim, J. R., Campos, L. A. C., Araujo, M. B. B., & de Souza, M. V. I. (2025). Epigenética e risco cardiovascular: Biomarcadores promissores para diagnóstico e prevenção. En *Epitaya E-books* (Vol. 1, pp. 28–43)

Rosen, C. J., Adams, J. S., Bikle, D. D., Black, D. M., Demay, M. B., Manson, J. E., Murad, M. H., & Kovacs, C. S. (2016). The nonskeletal effects of vitamin D: An Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Reviews*, 33(3), 456-492.

Mason, R. P., Sherratt, S. C. R., & Jacob, R. F. (2020). Critical differences between dietary supplement and prescription omega-3 fatty acids: A narrative review. *Advances in Therapy*, 37(2), 656–670. https://doi.org/10.1007/s12325-019-01211-1

Sakai, S., Matsuo, H., & colaboradores. (2024). Polychlorinated biphenyl concentrations and estimated intakes in fish oil supplements on the Japanese market. *Journal of Food Protection*, 87(3), 100235. https://doi.org/10.1016/j.jfp.2024.100235

Sanz, R., Mazzei, L., Santino, N., Ingrasia, M., & Manucha, W. (2020). La interacción vitamina D-mitocondria podría modular el camino de señalización involucrado en el desarrollo de la hipertensión: Una visión integrativa translacional. *Clínica e Investigación en Arteriosclero*sis, 32(4), 144–155. https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.12.003

Sáenz-San Martín, Arturo, Méndez-Ocampo, Pablo, Gutiérrez-Moctezuma, Iván, & Amezcua-Guerra, Luis M.. (2024). Proteína C reactiva, aspectos cardiovasculares de una proteína de fase aguda: una actualización para el médico. Archivos de cardiología de México, *94*(2), 191-202. Epub 14 de mayo de 2024. https://doi.org/10.24875/acm.23000032

Salas, I. F., Hernández, C. P., & Ortega, J. A. A. (2025). Modulación de la respuesta inflamatoria a través del consumo de omega-3 en enfermedades autoinmunes: una revisión de la literatura científica. *South Florida Journal of Health*, 6(2), e5122. https://doi.org/10.46981/sfjhv6n2-001

Scragg, R., Stewart, A. W., Waayer, D., Lawes, C. M., Toop, L., Sluyter, J., Murphy, J., Khaw, K. T., & Camargo, C. A. (2018). Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the Vitamin D Assessment Study: A randomized clinical trial. *JAMA Cardiology*, 3(11), 1009-1018.

Sena, A. C. S. D., Gomes, I. F., Godoy, J. M., Sakuda, L., & Bertolasi, M. F. (2023). Epigenética na gestação: importância da vitamina D. Centro Universitário São Camilo. http://repo.saocamilo-sp.br:8080/dspace/bitstream/123456789/1521/1/Ana%20Carolina%20Silva%20de%20Sena.pdf

Serhan, C. N. (2014). Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*, 510(7503), 92-101.

Serhan, C. N., Chiang, N., & Van Dyke, T. E. (2008). Resolving inflammation: Dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nature Reviews Immunology*, 8(5), 349-361.

Shahidi, F., & Ambigaipalan, P. (2021). Stability and stabilization of omega-3 oils: A review. *Trends in Food Science & Technology*, 118, 17–35. https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.09.018

Shaikh, S. R., Kinnun, J. J., Leng, X., Williams, J. A., & Wassall, S. R. (2015). How polyunsaturated fatty acids modify molecular organization in membranes: Insight from NMR studies of model systems. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1848(1), 211-219.

Sherratt, S. C. R., Juliano, R. A., Copland, C., Bhatt, D. L., Libby, P., & Mason, R. P. (2021). EPA and DHA containing phospholipids have contrasting effects on membrane structure. *Journal of Lipid Research*, 62, Article 100106. https://doi.org/10.1016/j.jlr.2021.100106

Simopoulos, A. P. (2002). The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 56(8), 365-379.

Singh, V., Kaur, R., Kumari, P., Pasricha, C., & Singh, R. (2023). ICAM-1 and VCAM-1: Gatekeepers in various inflammatory and cardiovascular disorders. *Clinica Chimica Acta*, 548, 117487. https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117487

Skulas-Ray, A. C., Wilson, P. W. F., Harris, W. S., Brinton, E. A., Kris-Etherton, P. M., Richter, C. K., Jacobson, T. A., Engler, M. B., Miller, M., Robinson, J. G., & others. (2019). Omega-3 fatty acids for the management of hypertriglyceridemia. *Circulation*, 140(12), e673–e691. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000709

Taoro-González, L., Pereda, D., Valdés-Baizabal, C., González-Gómez, M., Pérez, J. A., Mesa-Herrera, F., Canerina-Amaro, A., Pérez-González, H., Rodríguez, C., Díaz, M., & Marín, R. (2022). Effects of dietary n-3 LCPUFA supplementation on the hippocampus of aging female mice: Impact on memory, lipid raft-associated glutamatergic receptors and neuroinflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(13), 7430. https://doi.org/10.3390/ijms23137430

Tarcin, O., Yavuz, D. G., Ozben, B., Telli, A., Ogunc, A. V., Yuksel, M., Toprak, A., Yazici, D., Sancak, S., Deyneli, O., & Akalin, S. (2009). Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(10), 4023-4030.

Takeda, M., Yamashita, T., Sasaki, N., Nakajima, K., Kita, T., Shinohara, M., Ishida, T., & Hirata, K. (2010). Oral administration of an active form of vitamin D3 (calcitriol) decreases atherosclerosis in mice by inducing regulatory T cells and immature dendritic cells with tolerogenic functions. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology,* 30(12), 2495-2503.

Uberti, F., Lattuada, D., Morsanuto, V., Nava, U., Bolis, G., Vacca, G., Squarzanti, D. F., Cisari, C., & Molinari, C. (2014). Vitamin D protects human endothelial cells from oxidative stress through the autophagic and survival pathways. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(4), 1367-1374.

Wang, Q., Liang, X., Wang, L., Lu, X., Huang, J., Cao, J., Li, H., & Gu, D. (2012). Effect of omega-3 fatty acids supplementation on endothelial function: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*, 221(2), 536–543. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.006

Wang, T. J., Pencina, M. J., Booth, S. L., Jacques, P. F., Ingelsson, E., Lanier, K., Benjamin, E. J., D'Agostino, R. B., Wolf, M., & Vasan, R. S. (2008). Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*, 117(4), 503-511.

Wang, X., Peng, H., Huang, Y., Kong, W., Cui, Q., Du, J., & Jin, H. (2020). Post-translational modifications of IκBα: The state of the art. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 574706. https://doi.org/10.3389/fcell.2020.57470

Wu, J., Qiu, M., Sun, L., Wen, J., Liang, D., Zheng, S., & Huang, Y. (2022). α-Linolenic acid and risk of heart failure: A meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 788452. https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.788452

Xia, Y., Liu, S., Shao, Q., Feng, Y., Jin, B., & Zhang, Q. (2025). 1α,25-dihydroxyvitamin D3 attenuates tumor necrosis factor-α-induced endothelial cell injury by modulating the TNF-α/NF-κB pathway. *CytoJournal*, 22, 70.

Yeste, D., Clemente, S., Mogas, E., García-Palop, B., Giralt, M., Ferrer, R., & Clemente, M. (2025). Tipos de vitamina D y análogos de vitamina D activa: presentaciones e indicaciones. *Revista Española de Endocrinología Pediátrica*, 16, 32.

Yokoyama, M., Origasa, H., Matsuzaki, M., Matsuzawa, Y., Saito, Y., Ishikawa, Y., Oikawa, S., Sasaki, J., Hishida, H., Itakura, H., Kita, T., Kitabatake, A., Nakaya, N., Sakata, T., Shimada, K., & Shirato, K. (2007). Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): A randomised open-label, blinded endpoint analysis. *The Lancet*, 369(9567), 1090-1098.

Zahid, M. K., Sufian, H. B., Choudhury, M., Yamasaki, M., Al-Harrasi, A., Moustaid-Moussa, N., & Rahman, S. M. (2021). Role of macrophage autophagy in atherosclerosis: modulation by bioactive compounds. *Biochemical Journal,* 478(7), 1359–1375. https://doi.org/10.1042/BCJ20200894

Zambrano, E., & Aguilar, E. (2020). Vitamina D: metabolismo, funciones, deficiencia y sus implicaciones clínicas. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social,* 58(2), 158–166. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-87872020000200158&lng=es&tlng=es

Zgórzyńska, E., Stulczewski, D., Dziedzic, B., Su, K.-P., & Walczewska, A. (2021). Docosahexaenoic fatty acid reduces the pro-inflammatory response induced by IL-1β in astrocytes through

inhibition of NF-κB and AP-1 transcription factor activation. *BMC Neuroscience*, 22(1), 4. https://doi.org/10.1186/s12868-021-00611-w

Zhang, Y., Leung, D. Y. M., Richers, B. N., Liu, Y., Remigio, L. K., Riches, D. W. H., & Goleva, E. (2012). Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *The Journal of Immunology*, 188(5), 2127–2135. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102412

Zhang, Y., Zhuang, P., He, W., Chen, J., Wang, W., Freedman, N. D., Abnet, C. C., & Hollenbeck, A. R. (2022). Omega-3 polyunsaturated fatty acids intake and blood pressure: A dose–response meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Heart Association*, 11(11), e025071. https://doi.org/10.1161/JAHA.122.025071

Zhang, Y., Li, X., Wang, J., Liu, H., & Chen, Y. (2024). Associations of ω-3 and ω-6 polyunsaturated fatty acids intake and ω-6:ω-3 ratio with systemic immune and inflammatory biomarkers: NHANES 1999–2020. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1410154. https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1410154

Zittermann, A., Iodice, S., Pilz, S., Grant, W. B., Bagnardi, V., & Gandini, S. (2012). Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: A meta-analysis of prospective cohort studies. *American Journal of Clinical Nutrition*, 95(1), 91-100.

Zittermann, A., Prokop, S., Gummert, J. F., & Börgermann, J. (2013). Safety issues of vitamin D supplementation. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 13(1), 4-10.