REVISIÓN

Función de las vitaminas D, E y K en condiciones especiales: salud y enfermedad

DOI: 10.17533/udea.penh.v24n1a07

PERSPECTIVAS EN NUTRICIÓN HUMANA
ISSN 0124-4108
Escuela de Nutrición y Dietética, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia
Vol. 24, N.° 1, enero-junio de 2022, pp. 103-124.

Artículo recibido: 12 de octubre de 2021
Aprobado: 20 de enero de 2022

Juan Pablo Giraldo-Gallego[1*]; María Camila Arbeláez-Marulanda[2]; Faiber Alexis Jaramillo-Yepes[3]; Caterine Henao-Roldán[4]; Angélica María Muñoz-Contreras[5]

Resumen

Antecedentes: se cuenta con recomendaciones de energía y nutrientes para población sana; sin embargo, a nutrientes como las vitaminas D, E, K se les atribuyen funciones importantes en diferentes situaciones de salud. **Objetivo:** explorar la efectividad de dosis dietarias y de suplementos de las vitaminas D, E y K en condiciones especiales de salud y enfermedad. **Materiales y métodos:** se realizó una búsqueda de documentos en las bases de datos PubMed, Scopus, ScienceDirect, Lilacs, SciELO, Ebsco y en textos especializados utilizando palabras clave: “vitamin D”, “vitamin E”, “vitamin K”, “health”, “disease”, “nutritional recommendations”. **Resultados:** hay un importante número de estudios y revisiones sistemáticas que contribuyen a la evidencia y la discusión en cuanto a efecto, dosis y tiempo, los cuales arrojaron tanto desenlaces positivos como nulos. **Conclusión:** los efectos de la vitamina D dietaria en la salud ósea están bien documentados, y sus suplementos acompañados de calcio están indicados en grupos poblacionales con riesgo de osteoporosis, pero no en otras condiciones clínicas. No hay suficiente evidencia sobre los beneficios de la vitamina E

1* Autor de correspondencia. Estudiante del último semestre de pregrado Nutrición y Dietética, Universidad CES. Medellín, Colombia. giraldoga.juan@uces.edu.co. https://orcid.org/0000-0001-9094-7713

2 Estudiante del último semestre de pregrado Nutrición y Dietética, Universidad CES. Medellín, Colombia. arbelaezm.maria@uces.edu.co. https://orcid.org/0000-0001-6165-5041

3 Phd. Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias. Docente de la Facultad Ciencias de la Nutrición y los Alimentos, Universidad CES. Medellín, Colombia. fjaramilloy@ces.edu.co. https://orcid.org/0000-0002-8885-1621

4 Mg. Nutrición infantil. Docente de la Facultad Ciencias de la Nutrición y los Alimentos, Universidad CES. Medellín, Colombia. chenaor@ces.edu.co. https://orcid.org/0000-0003-0572-3745

5 Phd. Ciencias Básicas Biomédicas. Docente de la Facultad Ciencias de la Nutrición y los Alimentos, Universidad CES. amunozc@ces.edu.co. https://orcid.org/0000-0002-0027-1121

Cómo citar este artículo: Giraldo-Gallego JP, Arbeláez-Marulanda MC, Jaramillo-Yepes FA, Henao-Roldán C, Muñoz-Contreras AM. Función de las vitaminas D, E y K en condiciones especiales: salud y enfermedad. Perspect Nutr Humana. 2022;24:103-24. DOI: 10.17533/udea.penh.v24n1a07

© 2022 Universidad de Antioquia. Publicado por Universidad de Antioquia, Colombia.

en el manejo o prevención de enfermedad hepática, cardiovascular o cáncer. La vitamina K podría ser importante en la salud ósea, sobre otras condiciones clínicas.

Palabras clave: vitamina D, vitamina E, vitamina K, enfermedad, dosis, ingesta, huesos, cáncer, enfermedades cardiovasculares, sistema musculoesquelético.

Function of vitamins D, E and K in Special Conditions: Health and Disease

Abstract

Background: There are energy and nutrient recommendations for a healthy population; however, important functions in different health situations are attributed to nutrients such as vitamins D, E, K, E and K. **Objective:** To explore the effectiveness of dietary doses and supplements of vitamins D, E and K in special conditions of health and disease. **Materials and Methods:** A document search was carried out in the PubMed, Scopus, Sciencedirect, Lilacs, Scielo and Ebsco databases, and in specialized texts using keywords: “vitamin D”, “vitamin E”, “vitamin K”, “Health”, “disease”, “nutritional recommendations”. **Results:** There is a significant number of studies and systematic reviews that contribute to the evidence and discussion regarding effect, dose and time, which yielded both positive and null outcomes. **Conclusion:** The effects of dietary vitamin D in bone health are well documented and its supplementation accompanied by calcium is indicated in population groups at risk for osteoporosis, but not in other clinical conditions. There is insufficient evidence on the benefits of vitamin E in the management or prevention of liver disease, cardiovascular disease, or cancer. Vitamin K could be important in bone health, over other clinical conditions.

Keywords: Vitamin D, Vitamin E, Vitamin K, Disease, Dose, Intake, Bones, Cancer, Cardiovascular Disease, Musculoskeletal System.

INTRODUCCIÓN

Los requerimientos nutricionales son un conjunto de valores de referencia establecidos por importantes entidades y organizaciones sanitarias que especifican las necesidades de energía y nutrientes, consideradas como óptimas o suficientes para mantener un buen estado de salud y prevenir el desarrollo de diferentes enfermedades, tanto por exceso como por deficiencia (1). Estos requerimientos pueden diferir según el país y la institución que los establece. En Colombia, se cuenta con las Recomendaciones de Ingesta de Energía y Nutrientes (RIEN), que sirven de guía durante la planificación dietética de los individuos y grupos según su etapa de la vida y sexo (2).

Recientemente se ha despertado un interés por profundizar en los nutrientes; es el caso de algunas vitaminas liposolubles como la D, la K y la E, debido a su importancia para la salud y su relación con diferentes funciones biológicas que antes fueron menos estudiadas. En el caso de la vitamina D, reconocida principalmente hasta hace unas décadas por su relación con el metabolismo del calcio y el fósforo (3), en la actualidad se vincula con funciones en la salud cardiovascular (4), la reducción del riesgo de cáncer (5), la depresión (6), entre otras. También se ha reportado la participación en la función inmunológica de la vitamina E (7), además de su acción antioxidante; así mismo, a la vitamina K, conocida por su rol en la coagulación sanguínea (8), se le atribuye una función en la salud ósea

(9), en la salud cardiovascular (10) y en la regulación de la glucosa (11). Las recomendaciones de estas vitaminas según las RIEN se encuentran en la Tabla 1(2).

Adicional al reconocimiento del rol de los nutrientes mencionados en múltiples enfermedades, se hace necesario conocer las dosis suministradas según las investigaciones, ya que en la actualidad las recomendaciones en diferentes condiciones de salud no están plenamente establecidas y los avances en estos campos son de utilidad en la práctica clínica diaria. Por lo tanto, el objetivo de la presente revisión narrativa fue explorar el efecto de dosis dietarias y de suplementos de las vitaminas D, E y K en condiciones especiales de salud y enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para dar cumplimiento al objetivo propuesto, se realizó una búsqueda de artículos de investigación y de revisiones sistemáticas en las bases de datos PubMed, Scopus, ScienceDirect, Lilacs, SciELO y Ebsco, a partir de palabras clave como "vitamina D", "vitamina E", "vitamina K", "salud", "enfermedad" y "recomendaciones nutricionales". Entre los criterios de inclusión se tuvieron en cuenta artículos en inglés y en español y bibliografía de preferencia de los últimos cinco años, aunque no se descartaron publicaciones previas que suministraran información importante a la presente revisión. Respecto a los criterios de exclusión, no se tuvieron en cuenta estudios realizados en modelos celulares o animales, ni aquellas investigaciones o revisiones que no presentaran las dosis ni el tiempo de intervención.

Tabla 1. Requerimientos diarios de vitamina D, E, K para la población colombiana

Grupo	Edad	Vitamina D (UI)	Vitamina E (E α-T) *	Vitamina K (µg)
Lactantes	0-6 meses	400	2,7	2,0
	7-12 meses	400	2,7	2,5
Niños y niñas	1-3 años	600	5	25
	4-8 años	600	5	35
Hombres	9-13 años	600	10	45
	14-18 años	600	10	55
	19-30 años	600	10	70
	31-50 años	600	10	70
	51-70 años	600	10	70
	+70 años	800	10	70
Mujeres	9-13 años	600	7,5	45
	14-18 años	600	7,5	55
	19-30 años	600	7,5	60
	31-50 años	600	7,5	60
	51-70 años	600	7,5	60
	+70 años	800	7,5	60
Embarazo	$\leq$18 y más años	600	7,5	60
Lactancia	$\leq$18 y más años	600	7,5	60

UI = unidades internacionales.
E α-T = equivalentes de α-tocoferol.
µg: microgramo.
Fuente: tomado de recomendaciones de Ingesta de Energía y Nutrientes (RIEN) para la población colombiana (2).

La bibliografía encontrada a partir de los criterios de selección fue revisada por todos los autores y posteriormente la información fue extraída teniendo en cuenta la condición de salud estudiada, la dosis reportada y el tipo de estudio.

RESULTADOS

A continuación, se presenta una descripción breve de cada uno de los nutrientes, y la relación de estos en determinadas condiciones clínicas. En las tablas 2, 3 y 4 se describen los efectos de la suplementación o ingesta de los nutrientes de interés sobre las condiciones de salud, teniendo en cuenta el tiempo y dosis utilizadas, respectivamente.

Vitamina D

Más que un nutriente, la vitamina D es considerada una hormona liposoluble (12); esta vitamina se encuentra en dos formas principales: la vitamina D_2 o ergocalciferol, que se obtiene principalmente de alimentos de origen vegetal como los hongos y las levaduras, y la vitamina D_3 o colecalciferol, que se encuentra naturalmente en el pescado azul y en el aceite de hígado de bacalao, entre otros alimentos.

Esta última, además de que se obtiene de la dieta, también puede ser sintetizada de forma endógena por medio de un metabolito intermedio sintetizado en el hígado a partir del colesterol, llamado 7-dehidrocolesterol, que posteriormente se deposita en la piel y se convierte en D_3 en una reacción catalizada por la luz ultravioleta. Una vez sintetizada, la vitamina D_3 sale de la piel y pasa al torrente sanguíneo.

Cuando ambas fuentes de esta vitamina, tanto la exógena como la endógena, llegan al hígado, se produce la primera hidroxilación en la posición 25 de la molécula mediante la enzima 25-hidroxilasa, que da lugar a la producción de la 25(OH D, también conocida como calcidiol o 25 hidroxicolecalciferol, que es la forma circulante de la vitamina D, con una vida media de dos a tres semanas. Esta llega al riñón unida a la proteína transportadora de vitamina D y allí se produce la segunda hidroxilación en la posición 1 de la molécula mediante la enzima 1α-hidroxilasa, lo que da lugar a la forma metabólicamente activa, conocida como 1α, 25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol, con una vida media de 4 a 6 h (13). La 1α - hidroxilación también se presenta en lugares diferentes al riñón, tales como los macrófagos alveolares, los osteoblastos, los nodos linfáticos, la placenta, el colon, las mamas y los queratinocitos. El calcitriol ejerce su función a través de un receptor de vitamina D que se expresa universalmente en células nucleadas (14).

Teniendo en cuenta que la vitamina D cumple funciones tanto esqueléticas como extraesqueléticas, esta vitamina ha despertado un interés en las últimas décadas por su función en la prevención o tratamiento de diferentes enfermedades (15). A continuación, se resume la evidencia en cuanto a las dosis utilizadas de la vitamina D en diferentes enfermedades y condiciones de salud (Tabla 2).

Vitamina D y salud ósea

La vitamina D desempeña una función esencial en la regulación del metabolismo del calcio y el fosfato, y en el mantenimiento de un esqueleto mineralizado saludable. Es probable que debido a esta importante función que desempeña su deficiencia es la causa más común de raquitismo y osteomalacia (13).

Está bien documentado que el riesgo de fracturas osteoporóticas aumentan con la edad entre las personas mayores de 50 años (16); por tanto, la suplementación con vitamina D y calcio es ampliamente recomendada por el personal

médico, con el fin de prevenir y tratar dichas condiciones; sin embargo, se han encontrado resultados inconsistentes.

Bischoff-Ferrari et al. (17) mostraron una asociación positiva entre niveles más altos de 25(OH)D en suero y una mayor densidad mineral ósea; además, algunos estudios de revisión (18) y metaanálisis (19,20) encontraron una eficacia de los suplementos de vitamina D para prevenir la osteoporosis y sus complicaciones. Por el contrario, una revisión sistemática y metaanálisis del 2014 que evaluó la eficacia de los suplementos de vitamina D sobre la densidad mineral ósea no encontró un beneficio significativo en cuatro de las áreas en las que se midió la densidad mineral ósea, solo mostró un pequeño beneficio en el cuello femoral, por lo que los autores sugieren que "Parece inadecuado continuar con el uso generalizado de vitamina D para la prevención de la osteoporosis en adultos que viven en comunidades sin factores de riesgo específicos para la deficiencia de vitamina D" (21, p. 146).

Así mismo, el Grupo de Trabajo de Servicio Preventivo de Estados Unidos declaró la falta de evidencia de la suplementación diaria de al menos 400 UI de vitamina D_3 y de por lo menos 1000 mg de calcio para la prevención primaria de fracturas en mujeres posmenopáusicas no institucionalizadas (22), posición que fue ratificada posteriormente en el 2018 (23). A su vez, otra revisión sistemática y un metaanálisis tampoco observaron un efecto de la vitamina D para la prevención de fracturas o caídas (24); sin embargo, trabajos posteriores reportaron nuevamente el efecto de la suplementación de vitamina D en combinación con calcio sobre la disminución del riesgo de fracturas o caídas (25-27).

Vitamina D y salud cardiovascular

Existen varias razones por las que la vitamina D se ha relacionado con la salud cardiovascular y el riesgo de enfermedades cardiovasculares, la mayoría de ellas se deben a la expresión del receptor de vitamina D en todo el sistema cardiovascular (28). Se ha descrito que este receptor disminuye la presión arterial mediante la regulación a la baja del sistema renina-angiotensina-aldosterona, inhibe la proliferación de las células de músculo liso vascular, disminuye la inflamación y a su vez inhibe la proliferación de citosinas proinflamatorias (29). También se ha expuesto que la vitamina D disminuye los niveles de hormona paratiroidea, la cual se ha postulado como vasculotóxica, por lo que reducirla podría ejercer efectos positivos sobre la presión arterial (30).

Esta noción está respaldada por evidencia epidemiológica que ha demostrado una asociación inversa entre los niveles de 25(OH)D con el número total de eventos cardiovasculares, como accidente cerebrovascular, infarto al miocardio, cardiopatía isquémica, entre otros (31). Estos hallazgos han sido consistentes con otros metaanálisis (32,33).

En contraste con estos metaanálisis, principalmente de estudios prospectivos (31-33) y con los mecanismos biológicos descritos anteriormente (28-30), algunos ensayos aleatorios controlados (34,35) y metaanálisis (29,30,36) realizados han obtenido diferentes resultados, desde efectos nulos (29,30,34,35), principalmente, hasta efectos positivos sobre la presión arterial (36).

Vitamina D e incidencia y mortalidad por cáncer

En 1980, se propuso por primera vez que la vitamina D tenia propiedades anticancerígenas y se planteó la hipótesis de que esta reducía el riesgo de incidencia y mortalidad por cáncer.

Tabla 2. Efectos de la suplementación o ingesta de los nutrientes de interés sobre las condiciones de salud

Sistema/enfermedad y evidencia	Información sobre el estudio
Sistema óseo, riesgo de caídas y de fracturas	
La suplementación con dosis mayores de 700 UI/día de vitamina D acompañada de suplementos de calcio tiene un pequeño efecto en la densidad mineral ósea y en la reducción del riesgo de fracturas y caídas. Se requieren estudios adicionales en bebés, niños, mujeres premenopáusicas y diversos grupos raciales. En la mayoría de los estudios, los efectos de la vitamina D no pudieron separarse del calcio.	Revisión, Cranney et al. 2007 (18).
La suplementación con dosis $\geq$ 800 UI de vitamina D fue favorable para la prevención de fracturas de cadera y no vertebral en personas mayores de 65 años.	Metaanálsis, Bischoff-Ferrari et al. 2012 (19).
La suplementación de vitamina D acompañada con calcio redujo en un 15 % el riesgo de fracturas totales y en un 30 % el de fracturas de cadera.	Metaanálisis, Weaver et al. 2016 (20)
Dosis inferiores a 800 UI de vitamina D por día representó un beneficio pequeño en el cuello femoral. No se informó ningún efecto en ningún otro sitio.	Metaánalisis, Reid IR et al. 2014 (21)
La suplementación diaria de 400 UI o menos de vitamina D_3 y 1000 mg o menos de calcio no son dosis suficientes para la prevención primaria de fracturas en mujeres posmenopáusicas no institucionalizadas.	U.S. Preventive Services Task Force, Moyer et al. 2013 (22).
La suplementación con vitamina D no previene el riesgo de caídas en adultos mayores de 65 años que viven en comunidad.	U.S. Preventive Services Task Force, 2018 (23).
La suplementación con vitamina D no previene fracturas o caídas ni tiene efectos clínicamente significativos sobre la densidad mineral ósea. Existe poca justificación para usar suplementos de vitamina D para mantener o mejorar la salud musculoesquelética.	Revisión sistemática, metaanálisis, análisis secuencial de ensayos, Bolland et al. 2018 (24).
La suplementación con 10-20 µg (400 UI-800 UI) de vitamina D combinada con 800-1200 mg/día de calcio demostró una disminución del riesgo de fractura total y de fractura de cadera entre un 6-15 % y un 16-30 % respectivamente.	Metaanálsis, Yao P et al. 2019 (25)
El suplemento de vitamina D redujo el riesgo de caídas en un 5,4 % y solo cuando se acompañó de suplemento de calcio redujo el riesgo de fracturas en un 11 %.	Revisión y metaanálsis, Thanapluetiwong et al, 2020 (26)
Fracturas osteoporóticas, especialmente en mujeres posmenopáusicas	
La suplementación con 700-800 UI de vitamina D_3 combinada con calcio durante periodos de seguimiento que variaron entre 3 y 84 meses mostró una disminución en la incidencia de fracturas totales, en el riesgo de fractura de cadera y en fracturas no vertebrales en un 15, un 19 y un 16 % respectivamente, especialmente en mujeres posmenopáusicas.	Metaanálsis, Li S et al. 2020 (27)
Prevención de enfermedad cardiovascular	
La evidencia clínica actual no respalda los beneficios cardiovasculares de la suplementación con vitamina D con las dosis comúnmente utilizadas.	Revisión, Pilz et al. 2016 (28).
La vitamina D no redujo la cardiopatía coronaria ni el accidente cerebrovascular con dosis diarias de entre 400-4800 UI, semanales de hasta 100 000 UI y anuales de hasta 500 000 UI con una duración media de 2,6 años.	Revisión y metaanálisis. Nudy et al. 2020 (29).
La suplementación con vitamina D es ineficaz como agente para reducir la presión arterial y, por lo tanto, no debe usarse como agente antihipertensivo con dosis diarias de entre 200-7000 UI, semanales de hasta 50 000 UI y mensuales de hasta 100 000 UI durante un seguimiento que varió entre cinco semanas-18 meses.	Revisión, Beveridge et al. 2015 (30).

En un seguimiento que varió de 1,3 a 32 años se encontró una asociación (no lineal) inversa significativa entre la 25(OH)D sérica inicial y los eventos de ECV totales, así como la mortalidad por ECV.	Metaanálisis, Zhang et al. 2017 (31).
Con una mediana de seguimiento de 21 años se encontró que la disminución gradual de los niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D se asoció con un aumento gradual de cardiopatía isquémica, infarto de miocardio y muerte prematura.	Metaanálisis, Brøndum-Jacobsen et al. 2012 (32).
Un estado más bajo de vitamina D se asoció con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, pero no con el accidente cerebrovascular hemorrágico.	Metaanálisis, Zhou et al. 2018 (33).
No se encontró un efecto significativo con dosis diarias de 2000 UI de vitamina D_3 durante una mediana de seguimiento de 5,3 años.	ECA, Manson et al. 2019 (34).
No hubo efecto sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular con una suplementación de vitamina D_3 mensual en altas dosis (una dosis inicial de 200 000 UI y en los meses posteriores de 100 000 UI) durante una mediana de 3,3 años.	ECA, Scragg et al. 2017 (35).
La suplementación de vitamina D_3 diaria a una dosis > 800 UI/día durante < seis meses puede reducir significativamente la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica en sujetos sanos y pacientes con hipertensión arterial, pero no en sujetos con sobrepeso y obesidad, o cuando se administra con calcio.	Metaanálisis, Golzarand et al. 2016 (36).
Incidencia y mortalidad por cáncer	
En ocho estudios prospectivos se encontró una asociación inversa entre los niveles circulantes de 25(OH)D y el cáncer colorrectal, con una asociación más fuerte para el cáncer de recto que el de colon.	Metaanálisis, Lee et al. 2011 (39).
Se encontró una relación inversa consistente entre niveles séricos de 25-hidroxivitamina D y cáncer colorrectal. No se encontró asociación para el cáncer de mama y de próstata.	Metaanálisis, Gandini et al. 2011 (40).
Por cada aumento de 20 nmol/L de 25(OH)D a nivel sérico se encontró una disminución del riesgo de incidencia de cáncer en un 7 % y el riesgo de mortalidad por cáncer en un 2 % durante un periodo de seguimiento que varió de 4,3-28 años.	Metaanálisis, Han et al. 2019 (41).
No se encontró evidencia que sugiera que los suplementos por sí solos reducen la incidencia o la mortalidad por cáncer con una mediana de seguimiento entre 1,5 a 6,2 años.	Metaanálisis, Goulão et al. 2018 (42).
No se observaron efectos significativos en cuanto a la incidencia de cáncer con dosis de 400-1100 UI/día vitamina D durante un seguimiento de 2-7 años. Se observó una disminución significativa de la mortalidad total por cáncer con dosis entre 400-833 UI/día vitamina.	Metaanálisis, Keum et al. 2014 (43).
Depresión	
Dosis de 1200, 2800 y 5000 UI diarias de vitamina D_3 no reportaron reducciones significativas en los síntomas de depresión durante un seguimiento que varió entre 3-12 meses.	ECA, Wk et al. 2017 (44).
Dosis de $\geq$ 800 UI/día durante 4-6 semanas o una dosis parenteral única de 300 000 UI de vitamina D junto con el inicio del tratamiento antidepresivo. Su administración es probablemente beneficiosa hasta que haya un cambio en el estado de vitamina D del paciente (de deficiente o insuficiente a normal).	Revisión, V M et al. 2020 (45).
No se observó una reducción significativa de la depresión después de la suplementación de 70 mg de vitamina D_3 2800 UI, en comparación con el placebo en una intervención de 12 semanas en personas de 18 a 65 años.	ECA, Hansen et al. 2019 (46).

No se observó ningún efecto sobre los síntomas depresivos después de la suplementación de 1200 UI/día de vitamina D_3 durante 12 meses en adultos mayores.	ECA, de Koning et al. 2019 (47).
Se encontraron efectos favorables en el tratamiento de la depresión con dosis $\geq$800 UI de vitamina D diarias durante un rango de seguimiento de cinco días-2 años.	ECA, Spedding et al. 2014 (48).
Dosis diarias de hasta 5000 UI, semanales de hasta 50 000 UI y anuales de hasta 500 000 UI durante periodos desde cinco días hasta cinco años no mostraron evidencia sobre la mejora de síntomas depresivos.	ECA, Gowda U et al. 2015 (49).
Dosis diarias de 1500 UI (junto con 20 mg/ día de fluoxetina), semanales de 50 000 UI, y dosis únicas de 150 000 y 300 000 UI de vitamina D_3 con un rango de seguimiento de entre 8-52 semanas encontró un impacto favorable en las calificaciones de depresión mayor.	ECA, Vellekkatt F et al. 2019 (50).

Se describió además que las tasas de mortalidad por cáncer de colon eran más bajas en los estados ubicados en climas soleados que en los estados ubicados en climas relativamente más oscuros (37); posteriormente, en modelos celulares y animales se demostró que el calcitriol participa en diversas vías que pueden afectar la progresión del cáncer (38). Adicionalmente, existe evidencia epidemiológica que demuestra una asociación inversa entre los niveles circulantes de 25(OH)D con un menor riesgo de cáncer colorrectal (39); sin embargo, estas asociaciones no parecen ser consistentes con los otros tipos de cáncer (40).

Cuando hablamos específicamente de la incidencia y la mortalidad por cáncer, hay varios estudios que han evaluado este aspecto y han encontrado resultados tanto positivos (41) como nulos (42), y hallazgos que respaldan únicamente un efecto positivo sobre la mortalidad por cáncer y no sobre la incidencia (43).

Vitamina D y depresión

Son diversas las razones fisiológicas por las que la vitamina D puede influir en el estado de ánimo, entre ellas está la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica en su forma activa como calcitriol uniéndose a sus receptores de vitamina D ubicados en áreas del cerebro involucradas con la depresión; también tiene la capacidad de actuar sobre el ácido γ-amino butírico y participa a su vez en procesos como la síntesis de dopamina y norepinefrina, ya que puede aumentar la expresión de genes que codifican la tirosina hidroxilasa en el paso limitante de la síntesis de estos neurotransmisores (44).

Debido a estos mecanismos biológicos, el consumo y la suplementación de esta vitamina ha sido ampliamente investigada para conocer la eficacia sobre trastornos neurológicos, principalmente la depresión. Sin embargo, al igual que en la mayoría de las condiciones descritas anteriormente, los resultados son inconsistentes. Una revisión que incluyó 61 artículos de estudios de diferente naturaleza reportó una relación entre la vitamina D y la depresión, aunque la direccionalidad de esas asociaciones varía dependiendo del tipo de estudio y del control de los factores de confusión. La evidencia combinada de los estudios reportados como controlados aleatorizados sugieren beneficios terapéuticos de la suplementación con vitamina D en la depresión clínica, en lugar de la subsindrómica (45).

No obstante, para determinar si esta asociación es causal, se han diseñado diferentes ensayos clínicos (44,46,47) y posteriormente revisiones sistemáticas y metaanálisis de ensayos clínicos

(48-50) que reflejan hallazgos mixtos, tal y como se describen en la tabla 2.

Vitamina E

La vitamina E está compuesta por ocho moléculas lipofílicas α–, β–, γ–, δ– tocoferol y tocotrienol (51). Las principales fuentes dietéticas de vitamina E son de origen natural, siendo la forma α-tocoferol más abundante en diversos frutos secos, semillas, algunos cereales, aceite de palma y aceite de salvado de arroz, aceite de coco, manteca de cacao, soya, cebada y germen de trigo, y hortalizas como aguacates, aceitunas y legumbres (52). La recomendación de ingesta dietaria para la población colombiana está estimada actualmente para las personas sanas (Tabla 1).

La vitamina E es un nutriente al cual se le atribuye la capacidad de prevenir la lipoxigenación, modular respuestas celulares, incluida la supervivencia, la inflamación, la migración, la secreción y la inmunidad (53,54). La actividad biológica de la vitamina E se ha relacionado con diversas enfermedades como el cáncer, enfermedades óseas, cardiovasculares, oculares, inflamatorias, alérgicas y neurológicas, así como diabetes (52).

Inflamación, enfermedades hepáticas y vitamina E

Publicaciones recientes proponen como enfoque terapéutico prometedor el uso de los metabolitos de la vitamina E para el tratamiento de enfermedades inflamatorias como el hígado graso no alcohólico, por lo que explorar opciones como el compuesto activo de la vitamina E, conocido como metabolito de cadena larga, derivado del metabolismo hepático del α-tocoferol resulta prometedor (53,55).

Un ensayo controlado aleatorizado (56) y una revisión sistemática con metaanálisis (57) coinciden en que, al hablar concretamente de inflamación aguda y crónica, el uso de α-tocoferol como antioxidante, que favorece la reducción de especies reactivas de oxígeno, condujo a una disminución en los niveles de transaminasas, así como a una mejora en la histología hepática. En la tabla 3 se describen los principales hallazgos encontrados con respecto a esta condición de salud.

Enfermedades cardiovasculares y vitamina E

Revisiones del tema han descrito el papel regulador de la vitamina D en el sistema cardiovascular (58). Un estudio demostró que niveles bajos de vitamina E sérica se relacionan con un aumento de la circunferencia de la cintura, el peso, los niveles de colesterol y triglicéridos (59). Así mismo, se encontraron estudios cuyos resultados fueron contradictorios (51,60) y otros que asociaron positivamente la suplementación de vitamina E, particularmente en cuanto a mejoras en los perfiles lipídicos, infarto al miocardio y eventos de tipo cardiovascular (61-63) (Tabla 3).

Neurodegeneración y vitamina E

El cerebro es especialmente vulnerable a las especies reactivas de oxígeno debido a neuronas que poseen niveles relativamente bajos de antioxidantes endógenos para hacer frente a su alta actividad metabólica. Este déficit de antioxidantes da como resultado daño oxidativo a los principales componentes celulares con niveles elevados de marcadores inflamatorios que resultan en apoptosis celular neuronal (64), es por ello que diversos estudios han investigado el rol que tiene la vitamina E en enfermedades neurodegenerativas relacionadas con el estrés oxidativo, como la enfermedad del Alzheimer, en la que se encontró tanto efectos positivos (65) como negativos (66) (Tabla 3).

Tabla 3. Efectos de la suplementación con vitamina E sobre varias condiciones de salud

Sistema/enfermedad y evidencia	Información sobre el estudio
Enfermedad hepática	
400 UI/día de vitamina E con una duración de tres meses tuvo efectos positivos en el tratamiento de la enfermedad de hígado graso no alcohólico con mejoría de las pruebas de la función hepática (aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa).	ECA, Anushiravani et al. 2019 (56).
La suplementación de vitamina E entre rango de 600UI/d-888 UI/día durante un seguimiento de cinco meses a 2,5 años normaliza los niveles séricos de aminotransferasa y fosfatasa alcalina en adultos. Solo uno de los cuatro ECA realizados en niños mostró mejoría significativa en las funciones hepáticas con el uso de vitamina E.	Metaánalisis, Amanullah et al. 2019 (57).
Enfermedad cardiovascular	
La suplementación con 300-720 mg/día de vitamina E durante un seguimiento de cuatro a 12 semanas en pacientes hipertensos no mostró efecto sobre la presión arterial.	Revisión, Ziegler et al. 2020 (51).
Los valores de vitamina E se correlacionaron negativamente con IMC, peso, circunferencia de cintura y cadera, brazo medio y presión arterial sistólica; además, hubo una fuerte correlación negativa con colesterol total, triglicéridos y LDL.	Estudio randomizado, Barzegar-Amini et al. 2019 (59).
La suplementación con $\leq$ 400 mg/día de vitamina E durante una exposición < 8 semanas disminuyó la presión arterial sistólica. Dosis $\geq$400 mg/día no mostraron efectos significativos.	Metaánalisis, Emami et al. 2019 (60).
La suplementación con 40-500 mg/día de tocotrienoles durante un tratamiento de cuatro semanas a 18 meses mejoró los perfiles de colesterol total, TG, HDL y LDL.	Revisión, Wong et al. 2020 (61).
Un rango de 400 UI a 800 UI/día de vitamina E con un seguimiento que osciló entre 0,5 y 9,4 años podría disminuir el infarto de miocardio, dosis más bajas resultaron ineficaces.	Metaánalisis, Loffredo et al. 2015 (62).
La suplementación con 800 UI de α-tocoferol/día durante un promedio de 519 días (10 a 763 días) redujo en un 46 % el riesgo de padecer eventos cardiovasculares.	Revisión, Bessell et al. 2015 (63).
Neurodegeneración/enfermedad de Alzheimer	
2000 UI/día α-tocoferol durante dos años retarda el deterioro funcional en pacientes con enfermedad de Alzheimer.	ECA, Dysken et al. 2014 (65).
Dosis entre rangos de 800 a 2000 UI/día entre 6 y 48 meses no reportaron asociación con el riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer.	Revisión, Wang et al. 2021(66).
Cáncer	
Un aumento de 2 mg/día de vitamina E durante 6-7 años disminuyó en un 5 % el riesgo de padecer cáncer de pulmón.	Revisión, Zhu et al. 2021 (67).
Dosis de vitamina E 400 mg/ 2 días de α-tocoferol por ocho años no redujo el riesgo de cáncer en especial el de próstata.	Revisión, Yang et al. 2020 (68).
El consumo alto de alimentos fuentes de vitamina E durante un periodo > dos años no tuvo un efecto significativo sobre el riesgo de cáncer de ovario.	Metaanálisis, Leng et al. 2019 (69).
El consumo de α-tocoferol de 200-1600 mg/día durante un periodo > cinco años no redujo la incidencia de padecer cáncer de mama, pulmón y colon.	Revisión, Constantinou et al. 2020 (70).

Cáncer y vitamina E

Los tocotrienoles han mostrado actividades inhibitorias en líneas celulares cancerosas. Además de este nutriente, se ha correlacionado con propiedades antioxidantes que en consecuencia generan una disminución de las especies reactivas de oxigeno, las cuales se asocian con un mayor riesgo de padecer cáncer. A pesar de esto, solo una revisión publicada en 2017 asoció positivamente la suplementación con esta condición (67); por el contrario, la mayoría de los resultados han sido contradictorios (68-70). (Tabla 3)

Vitamina K

La vitamina K es de tipo liposoluble, se puede encontrar de tres formas, como vitamina K_1 o filoquinona, que se encuentra presente en alimentos de hojas verdes (col, lechuga, acelga, perejil, brócoli, repollo) y en aceites vegetales (soya, oliva, canola); vitamina K_2 o menaquinona, que está en alimentos como las carnes magras, hígado y alimentos fermentados (71); y la vitamina K_3 o menadiona, que se encuentra de forma sintética. En la tabla 1 se describe la ingesta recomendada de este nutriente para individuos sanos y por rango de edad.

La vitamina K es un cofactor necesario para la enzima γ-glutamil carboxilasa, que se encarga de catalizar la carboxilación del aminoácido ácido glutámico, el cual le da la habilidad de unir iones de calcio. Esta modificación postraduccional se encuentra en ciertas proteínas que participan en la coagulación sanguínea tales como los factores de coagulación II (protrombina), VII, IX y X, la proteína Z, proteínas C y S; además, también pertenece al grupo de proteínas menos estudiadas que hacen parte de la formación esquelética y prevención de calcificación de tejido blando (72), razón por la que se ha venido estudiando en algunas condiciones de salud en las que se ven involucradas en estos procesos. A continuación se describirán estos aspectos.

La vitamina K y la salud cardiovascular

La vitamina K es un nutriente importante para la síntesis de proteínas GLA, las cuales protegen de forma efectiva los vasos sanguíneos y pueden prevenir la calcificación dentro de la pared vascular (73); por lo que se ha venido investigando la asociación que tiene la suplementación o la ingesta de vitamina K en la salud cardiovascular. Algunos artículos arrojaron resultados contradictorios (74,75); un ensayo observacional (76) y una revisión (77) demostraron efectos positivos. (Tabla 4).

La vitamina K y el metabolismo óseo

En los últimos años, se ha destacado el rol de la vitamina K en el metabolismo óseo, además se sugiere que esta vitamina podría tener un efecto importante para la prevención de la osteoporosis y el riego de fracturas. Esto sustentado en su participación como cofactor de la enzima γ-glutamil carboxilasa, necesaria para la activación de la proteína osteocalcina, que participa en la síntesis y regulación de la matriz ósea (78). Dos revisiones (79,80), un metaanálisis (81) y un estudio aleatorizado controlado (82) encontraron efectos positivos sobre la salud ósea; otros estudios sugieren que, a pesar de la asociación de la vitamina K con menor riesgo de fracturas, no hay suficiente evidencia para recomendar su suplementación rutinaria en mujeres posmenopáusicas (83,84) (Tabla 4).

La vitamina K y la diabetes

Se ha venido estudiando la función que tiene la vitamina K en la regulación de la glucosa y su implicación en la reducción del riesgo de diabetes y mejora en la sensibilidad a la insulina.

Los mecanismos descritos lo relacionan con un efecto insulinotrópico, modificaciones postraduccionales de proteínas dependientes de vitamina K o efectos antiinflamatorios (85,86). Sin embargo, se requieren más estudios que clarifiquen este mecanismo. Los estudios revisados arrojaron efectos nulos (85) y positivos (87,88) (Tabla 4).

Tabla 4. Efectos del consumo o suplementación con vitamina K sobre varias condiciones de salud

Sistema/enfermedad y evidencia	Información sobre el estudio
Salud cardiovascular	
La suplementación de 100 µg/día de vitamina K_2 durante 6 meses y 1 mg/día de vitamina K_1 durante tres años no tuvo relación con un efecto beneficioso en la arterosclerosis.	Revisión, Vlasschaert et al. 2020 (74).
El consumo de 500 µg/día a 2 mg/día de vitamina K_1 durante un rango de seguimiento de seis meses a tres años no arrojó resultados significativos sobre la progresión de calcificación de las arterias coronarias.	Revisión, Vlasschaert et al. 2020 (74).
Una suplementación de vitamina K_2 (menaquinona-7) con rangos entre 180 y 360 µg/día durante 12 semanas mostró resultados no significativos sobre la presión arterial y los niveles de los lípidos.	Revisión, Hartley et al. 2015 (75).
La ingesta de 90 µg/día de vitamina K para las mujeres y 120 µg/día para hombres con un seguimiento de 13,3 años disminuye en un 22 % el riesgo de morir por enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica. La vitamina K puede ser indicador de una dieta saludable, se requieren ensayos clínicos para aclarar el efecto de la vitamina K independientemente de una dieta saludable.	Estudio cohorte, observacional, Cheung et al. 2015 (76).
La suplementación de 90-1000 µg/día de vitamina K_1 +10 µg/día - 320 UI de vitamina D con un seguimiento de nueve meses a tres años mantiene las características de la pared vascular de la arteria carótida.	Revisión, van Ballegooijen et al. 2017 (77).
Salud ósea/ riesgo de fracturas	
Las proteínas dependientes de la vitamina K juegan un papel clave en importantes procesos fisiológicos distintos de la coagulación sanguínea. Todos los datos actualmente disponibles sugieren que la ingesta de vitamina K es demasiado baja para soportar completamente las diversas funciones extrahepáticas de las proteínas GLA. Además, la especificidad de tejido de la vitamina K_1 y K_2 parece ser diferente. Los autores sugieren doblar las recomendaciones de vitamina K y que se debe dar más énfasis a la vitamina K_2.	Revisión, Vermeer et al. 2011 (78).
5 mg/día de vitamina K_1 y 180 µg/día vitamina K_2 durante un periodo de tres a cuatro años disminuye el riesgo de tener fracturas en mujeres posmenopáusicas.	Revisión, Palermo et al. 2017 (79).
> 45 mg/día de vitamina K_2 durante un periodo > dos años mostró efectos protectores sobre la densidad mineral ósea.	Revisión, Fusaro et al. 2017 (80).
Dosis de vitamina K_1 de 100 µg a 5 mg/día y dosis de vitamina K_2 de 180 µg a 45 mg/día durante un año disminuyen el riesgo de fracturas vertebrales.	Metaanálisis, Mott et al. 2019 (81).
Un aumento de 50 µg/día de vitamina K durante 10 años disminuyó en un 3 % el riesgo de fracturas totales.	ECA, Sim et al. 2020 (82).

Los estudios epidemiológicos sugieren que una dieta rica en vitamina K se asocia con un menor riesgo de fracturas de cadera en hombres de edad avanzada y mujeres. Los autores concluyen que en la actualidad no hay suficiente evidencia para recomendar el uso rutinario de suplementos de vitamina K para la prevención de la osteoporosis y las fracturas en mujeres posmenopáusicas.	Revisión, Hamidi et al. 2013 (83)
Las diferencias en los hallazgos de los diversos estudios sobre el efecto de la vitamina K en la DMO y en las fracturas pueden explicarse por las diferentes formas de vitamina K utilizadas, por la ingesta subyacente de vitamina K de cada uno de los grupos, por el nivel de ingesta de calcio y vitamina D en cada uno de los grupos. No hay suficiente evidencia para recomendar el uso rutinario de suplementos de vitamina K para la prevención de la osteoporosis y las fracturas en mujeres posmenopáusicas.	Revisión, Díaz M. 2015 (84).
Diabetes/resistencia a la insulina	
No mostró ningún efecto significativo de la suplementación con vitamina K en la glicemia e insulina en ayunas ni en la resistencia a la insulina.	Revisión, Shahdadian et al. 2018 (85).
90 µg/día de vitamina K_2 y 1000 µg/día de vitamina K_1 durante cuatro semanas mejoró la sensibilidad a la insulina.	Revisión, Ho et al. 2020 (87).
Un aumento de 10 µg/día de vitamina K_2 durante 10,3 años disminuyó en un 7 % el riesgo de diabetes.	Revisión, Li et al. 2018 (90) (88).

DISCUSIÓN

En esta revisión narrativa se hizo una exploración del efecto de diferentes dosis de vitamina D, E y K en algunas condiciones de salud (salud ósea, enfermedad cardiovascular, cáncer, enfermedades neurológicas, entre otras). En lo que concierne a la vitamina D y a la salud ósea, las recientes investigaciones, principalmente revisiones sistemáticas y metaanálisis, han abordado esta cuestión, debido a los resultados mixtos de diferentes estudios y considerando la importancia de obtener resultados mucho más sólidos que arrojen luz sobre diferentes aspectos metodológicos relevantes para el avance científico y la mejora de las recomendaciones diseñadas en guías para la práctica clínica. Estas recomendaciones tienen que ver con los efectos de diferentes tipos de vitamina D (colecalciferol y ergocalciferol), dosis y frecuencia (diaria, semanal, mensual). Por ello, al analizar en general la evidencia disponible hasta el momento, el rango de dosis que mostró mayor eficacia en la mejora de la salud ósea (caídas, fracturas) fue de 400-800 UI de vitamina D al día; esto está respaldado por varios metaanálisis (20,25,26). Sin embargo, este efecto solo fue observado cuando la vitamina D se acompañaba con calcio (25,27) o, en su defecto, los resultados de la combinación de ambos producían resultados más potentes que con la vitamina D sola, principalmente en la prevención y reducción del riesgo de fractura (20,26).

Probablemente estos hallazgos son consecuencia de la sinergia que pueden ejercer estos dos nutrientes, en los cuales la vitamina D, al mejorar la absorción del calcio, podría contribuir a potenciar los efectos en la salud ósea. Adicionalmente, un hallazgo muy común en estos metaanálisis fue una mayor eficacia de la vitamina D_3 (colecalciferol) sobre la vitamina D_2 (26); sin embargo, no se justifica el uso generalizado de suplementos de vitamina D para la prevención de la osteoporosis en adultos que viven en comunidades sin factores de riesgo para la deficiencia de vitamina D (21).

En contraparte con los efectos observados de la vitamina D en la salud ósea, la evidencia científica aún no justifica el uso de esta vitamina para mejo-

rar la salud cardiovascular, pues a pesar de que se ha encontrado una asociación inversa entre los niveles de 25(OH)D y el número total de eventos cardiovasculares (31), la mayoría de ensayos aleatorios y metaanálisis muestran efectos nulos. Estos efectos pueden explicarse en parte por la influencia de diferentes factores, como los niveles basales de 25(OH)D, ya que algunos de los hallazgos positivos reportados en la literatura se han visto principalmente en personas mayores de 50 años, quienes probablemente debido a su edad tengan concentraciones menores de 25(OH)D, lo que los hacen más proclives a obtener beneficios de la suplementación con vitamina D.

Así mismo, parece contradictorio el hecho de que en personas con sobrepeso y obesidad no se haya encontrado un efecto en este estudio (36), teniendo en cuenta que este tipo de población también suele cursar con niveles más bajos de 25(OH)D en suero; sin embargo, es posible que, a diferencia de personas mayores, la suplementación necesaria para obtener un efecto deseado sobre la salud cardiovascular deba ser con dosis más altas, sobre todo porque estos sujetos suelen presentar resistencia a la vitamina D y un "secuestro" alto de vitamina D por parte del tejido adiposo, principalmente por su mayor tamaño, que finalmente desencadena la disminución de estos niveles (36). Estas menores concentraciones en personas mayores o con sobrepeso y obesidad son confirmadas por otros autores (29). Otros posibles factores que probablemente median estos hallazgos son la frecuencia de las dosis con las que se suplementan, que pueden resultar siendo más ineficaces cuando son intermitentes y no diarias, y el estilo de vida de la población investigada, que puede generar confusiones en los resultados (35).

En cuanto a la vitamina D y el cáncer, de manera similar, los criterios de exclusión de participantes con mayor riesgo de deficiencia de vitamina D —aquellos con valores < 25-30 nmol/L de 25(OH)D, periodos de seguimientos cortos e insuficientes, la inclusión de estudios que no evaluaran como resultado principal la mortalidad o la incidencia de cáncer (42), el análisis de la vitamina D junto a otros suplementos como el calcio (43) y el análisis de poblaciones muy heterogéneas (41)— son probablemente algunas de las razones que explican en parte los resultados mixtos encontrados. Aun así el resultado más consistente es el efecto positivo sobre la mortalidad por cáncer, el cual presenta una disminución significativa con dosis entre 400-833 UI/día vitamina D (43), resulta insuficiente la disponibilidad de información para establecer dosis óptimas frente a la mortalidad total por cáncer. Adicionalmente, queda por investigar los efectos de esta vitamina en diferentes tipos de cáncer y posteriormente determinar las respectivas dosis necesarias para tal efecto.

Así, analizando las inconsistencias encontradas en relación con la depresión y la suplementación de vitamina D, los niveles séricos de vitamina D al inicio del estudio son un determinante clave de los resultados, pues a pesar de que Gowda et al. (49) informaron que no se encontraron reducciones significativas en la depresión con la suplementación, no descartaron la posibilidad de que los niveles basales suficientes de vitamina D sérica, en conjunto con los bajos niveles de depresión como característica de la población incluida en la mayoría de estudios abarcados en este metaanálisis, influyeran en los resultados. Lo anterior porque, como bien se concluyó en otro metaanálisis, considerar estudios que evalúen a sujetos con deficiencia de vitamina D al inicio del estudio (< 20 ng/ml), a quienes se les suministró las dosis suficientes de vitamina D para garantizar la corrección de la deficiencia al final de estudio, puede ser tan eficaz como la terapia farmacológica antidepresiva. Por tanto, parece probable que sean aquellas personas con deficiencia de

vitamina D y un nivel de depresión alto quienes se beneficien mayormente de la suplementación (45,48). No obstante, es prudente resaltar que en algunos estudios se informaron problemas metodológicos, como un tamaño de muestra insuficiente (46,50) o la falta de evaluación de los sesgos de publicación (48), por lo que estos hallazgos deben ser considerados, en el mejor de los casos, como provisionales. Sin embargo, considerando la relevancia de la salud mental, vale la pena hacer estudios con un mejor diseño sobre la función que pudiera tener en esta vitamina en una respuesta a un problema de nuestra población.

Por otro lado, la vitamina E ha sido revisada por sus funciones fisiológicas o biológicas mencionadas anteriormente, razón por la cual se ha venido investigando sobre sus efectos en las condiciones de salud como las enfermedades hepáticas. De acuerdo con los artículos revisados, Anushiravani et al. (56) y Amanullah et al. (57) mostraron efectos positivos tanto en niños como en adultos sobre las pruebas hepáticas; sin embargo, en ambos las dosis y duración del tratamiento fueron variables, razón por la cual se requiere seguir estudiando acerca del efecto de la suplementación en el hígado graso no alcohólico, por la importancia de evitar la inflamación lobular y el daño hepatocelular que pudieran llevar a fibrosis y cirrosis hepática.

Así mismo, en relación con la suplementación de vitamina E sobre los efectos en enfermedades de tipo cardiovascular, estos se asociaron positivamente con la presión arterial, reducción de niveles lipídicos, infarto al miocardio y la probabilidad de padecer algún tipo de evento cardiovascular, los cuales corresponden a dos metaanálisis (60,62) y dos revisiones (61,63), en las que los participantes de los estudios eran adultos tanto sanos como aquellos que presentaran alguna condición de salud: diabetes, hipertensión, hígado graso, síndrome metabólico, angina espástica coronaria, entre otros. Una revisión publicada en el año 2020, en la cual los estudios incluidos fueron tomados de ensayos clínicos acerca de la suplementación de la vitamina E (300-720 mg/d) en la hipertensión, no mostró una reducción significativa sobre la presión arterial (51), ni en los estudios que tuvieron efectos positivos ni en los negativos. En las enfermedades de tipo cardiovascular, se podría coincidir en que tenían una variabilidad alta en el rango de dosis, duración y lugar donde se realizaron los estudios.

En las enfermedades de tipo neurodegenerativo, se encontraron resultados contradictorios, pues en una revisión sistemática publicada recientemente (66) se demostró que la suplementación de vitamina E (800 a 2000 UI/d) no tendría asociación con la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, la calidad general de la evidencia fue baja, debido a las limitaciones metodológicas, y arrojó resultados inconsistentes hasta la fecha. Por otro lado, un ensayo aleatorizado controlado demostró que dosis específicamente de α-tocoferol (2000 UI/d) tenía efectos positivos en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada (65). No obstante, el tamaño de la muestra de este estudio fue limitado y los participantes pertenecían a distintas etnias.

Los estudios sobre la vitamina E en relación con el cáncer han mostrado una amplia variedad de dosis de vitamina E en su forma α-tocoferol; aunque fue común que dosis más bajas a 400 UI de vitamina E resultaran ineficaces (68,70). No hubo consenso en cuanto a las opiniones de los efectos del consumo de vitamina E en combinación, pues faltan estudios sobre las interacciones nutricionales y de medicamentos.

Respecto a la vitamina K, esta es un nutriente necesario para la función de proteínas carboxiladas, debido a la enzima dependiente de vitamina

K por la que participa en la inhibición de la calcificación de los vasos sanguíneos. Sin embargo, en los estudios recolectados en esta revisión no se observó que la suplementación sola de las diferentes fuentes de vitamina K (K1 y/o K2) tuviera resultados positivos en la arterosclerosis, en niveles lipídicos ni en calcificación vascular (74,75). Aunque el riesgo de sesgos en ambos artículos fueron bajos, las dosis y la duración utilizadas fueron variables; además, en ambos, la población intervenida tenía alguna enfermedad de base, rasgo por el cual se sugiere seguir estudiando la suplementación de este nutriente sobre la salud cardiovascular y en especial en pacientes sanos. Por otro lado, tanto el consumo de este nutriente por medio de fuentes dietarias (76) como la suplementación combinada con la vitamina D (77) generaron efectos positivos sobre la salud cardiovascular, pues un consumo de 90 µg /d de vitamina K en las mujeres y 120 µg /día en los hombres redujo en un 22 % el riesgo de morir por eventos de tipo cardiovascular (76). A pesar de ello se debe aclarar que en este estudio no se tuvo en cuenta que los alimentos fuentes de vitamina K también contienen otro tipo de nutrientes que podrían ayudar a contribuir sobre este efecto. El estilo de vida también influyó en estos resultados, pues estilos de vida más sanos ayudan a tener una buena salud.

Por otro lado, la suplementación de este nutriente encontró efectos beneficiosos sobre la salud ósea, aspecto que concuerda con la función de la vitamina K sobre el metabolismo óseo. Una revisión (79) y un metaanálisis (81) coincidieron en que suplementaciones de vitamina K_2 de 180 µg disminuyen el riesgo de fracturas. Un ensayo controlado aleatorizado informó que el consumo de vitamina K disminuye en un 3 % el riesgo de fracturas (82) y que la suplementación de vitamina K se asoció con un efecto positivo en la densidad mineral ósea (80). La mayoría de estos estudios intervinieron a mujeres debido a que es la población que presenta mayor riesgo; los artículos revisados tuvieron un riesgo de sesgo alto y una amplia heterogeneidad.

Finalmente, dos artículos de revisión correlacionaron positivamente la suplementación de vitamina K con una mejor respuesta de la insulina (87) y disminución de padecer diabetes tipo 2 (88). En ambos estudios se asociaron dichos efectos con la acción de la vitamina K sobre las modificaciones postraduccionales de las proteínas, funciones antinflamatorias y la actividad de la osteocalcina sobre el metabolismo de la glucosa. Por su parte, los estudios informaron una reducción en el IMC, factor coadyuvante para disminuir el riesgo de padecer diabetes. Aunque los efectos fueron positivos, es importante seguir investigando sobre esta condición de salud y la suplementación de la vitamina K, ya que las dosis, la duración, la edad y el sexo fueron variables.

En conclusión, existe una clara evidencia de que la vitamina D y su acción conjunta con el calcio son estrategias dietarias o de suplementación para grupos poblacionales con riesgo de osteoporosis. Asimismo, se han encontrado resultados significativos con la ingesta de vitamina K, tanto de origen dietario como con el uso de suplementos, en mujeres adultas con riesgo de esta enfermedad. Adicionalmente, se empieza a tener evidencia prometedora del uso de la vitamina K en la mejora de la regulación de la glucemia; sin embargo, su rol para prevenir o manejar la enfermedad cardiovascular en población sana aún está por definirse. Por otro lado, no hay certeza en el uso de suplementos de vitamina E como coadyuvantes en los tratamientos de la enfermedad hepática, la enfermedad cardiovascular y los diversos tipos de cáncer, pese a que se han encontrado algunas asociaciones positivas.

Es evidente entonces que aún existen grandes vacíos en la literatura científica que no permi-

ten establecer para estas vitaminas las dosis o cantidades dietarias de consumo estándar que garanticen su eficacia; por tanto, se requieren más estudios de intervención que exploren el efecto de diferentes dosis sobre estas condiciones, teniendo en cuenta la homogeneidad de la población, pero, sobre todo, prestando especial atención en la calidad metodológica. Esto, finalmente, proporcionará una visión más clara y una mayor comprensión de la función de estas vitaminas en dichas situaciones, y permitirá a los sanitarios utilizar nuevas herramientas dietarias o suplementarias en la práctica clínica diaria con sus pacientes, que a su vez favorezcan la recuperación, el tratamiento y en el mejor de los casos la prevención de la enfermedad.

CONFLICTOS DE INTERESES

Este trabajo no presenta conflicto de intereses.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Universidad CES porque brindó las herramientas tecnológicas para lograr el desarrollo del presente trabajo.

FINANCIACIÓN

Este trabajo no recibió ningún tipo de financiación o apoyo para su ejecución.

Referencias

1. Olveira G, Gonzalo M. Actualización en requerimientos nutricionales. Endocrinol Nutr. 2007;54(2):17-29. https://doi.org/10.1016/S1575-0922(07)71523-1
2. Colombia. Ministerio de salud. Resolución 3803 de 2016, agosto 22, por el cual se expide las recomendaciones de Ingesta de Energía y Nutrientes-RIEN para la población colombiana y se dictan otras disposiciones. Bogotá: El Ministerio; 2016. Disponible en: en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%203803%20de%202016.pdf
3. Bhattarai HK, Shrestha S, Rokka K, Shakya R. Vitamin D, calcium, parathyroid hormone, and sex steroids in bone health and effects of aging. J Osteoporos.2020;2020:1-10. https://doi.org/10.1155/2020/9324505
4. Rai V, Agrawal DK. Role of vitamin D in cardiovascular diseases. Endocrinol Metab Clin North Am. 2017;46(4):1039-59. https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.07.009
5. Grant WB. Review of Recent advances in understanding the role of vitamin D in Reducing cancer risk: Breast, colorectal, prostate, and overall cancer. Anticancer Res. 2020;40(1):491-9. https://doi.org/10.21873/anticanres.13977
6. Bersani FS, Ghezzi F, Maraone A, Vicinanza R, Cavaggioni G, Biondi M, et al. The relationship between Vitamin D and depressive disorders. Riv Psichiatr. 2019;54(6):229-34. https://doi.org/10.1708/3281.32541
7. Pekmezci D. Chapter eight - Vitamin E and Immunity. En: Litwack G, (ed.). Vitamins & Hormones [Internet]. Academic Press; 2011, pp. 179-215. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386960-9.00008-3
8. Halder M, Petsophonsakul P, Akbulut AC, Pavlic A, Bohan F, Anderson E, et al. Vitamin K: Double bonds beyond coagulation insights into differences between vitamin K1 and K2 in health and disease. Int J Mol Sci. 2019;20(4). https://doi.org/10.3390/ijms20040896
9. Tsugawa N, Shiraki M. Vitamin K nutrition and bone health. Nutrients. 2020;12(7). https://doi.org/10.3390/nu12071909
10. Palmer CR, Blekkenhorst LC, Lewis JR, Ward NC, Schultz CJ, Hodgson JM, et al. Quantifying dietary vitamin K and its link to cardiovascular health: A narrative review. Food Funct. 2020;11(4):2826-37. https://doi.org/10.1039/C9FO02321F

11. Karamzad N, Maleki V, Carson-Chahhoud K, Azizi S, Sahebkar A, Gargari BP. A systematic review on the mechanisms of vitamin K effects on the complications of diabetes and pre-diabetes. Biofactors. 2020;46(1):21-37. https://doi.org/10.1002/biof.1569

12. Ziegler EE. Conocimientos actuales sobre nutrición. Pan American Health Org; 1997; 756 pp.

13. Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. J Clin Orthop Trauma. 2019;10(6):1082-93. https://doi.org/10.1016/j.jcot.2019.07.004

14. Chang S-W, Lee H-C. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. Pediatr Neonatol. 2019;60(3):237-44. https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.04.007

15. Santoro D, Sebekova K, Teta D, De Nicola L. Extraskeletal functions of vitamin D. Biomed Res Int. 2015:294719:1-2. https://doi.org/10.1155/2015/294719

16. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet. 2002;359(9319):1761-7. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08657-9

17. Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B, Orav JE, Li R, Spiegelman D, et al. Dietary calcium and serum 25-Hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. Adults. J Bone Miner Res. 2009;24(5):935-42. https://doi.org/10.1359/jbmr.081242

18. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. Evid Rep Technol Assess (Full Rep). 2007;(158):1-235. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18088161/

19. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. New England Journal of Medicine. 2012;367(1):40-9. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109617

20. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: An updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int. 2016;27(1):367-76. https://doi.org/10.1007/s00198-015-3386-5

21. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: A systematic review and meta-analysis. Lancet. 2014;383(9912):146-55. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61647-5

22. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force*. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2013;158(9):691-6. https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00603

23. U.S. Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, et al. Interventions to prevent falls in community-dwelling older adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2018;319(16):1696-704. https://doi.org/10.1001/jama.2018.3097

24. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. The lancet Diabetes & Endocrinology. 2018;6(11):847-58. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30265-1

25. Yao P, Bennett D, Mafham M, Lin X, Chen, Z, Armitage J, et al. Vitamin D and calcium for the prevention of fracture: A systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open. 2019;2(12):e1917789. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.17789

26. Thanapluetiwong S, Chewcharat A, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Susantitaphong P. Vitamin D supplement on prevention of fall and fracture. Medicine (Baltimore). 2020;99(34):1-12. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000021506

27. Li S, Xi C, Li L, Long Z, Zhang N, Yin H, et al. Comparisons of different vitamin D supplementation for prevention of osteoporotic fractures: A Bayesian network meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. Int J Food Sci Nutr. 2021;72(4):518-28. https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1830264

28. Pilz S, Verheyen N, Grübler MR, Tomaschitz A, März W. Vitamin D and cardiovascular disease prevention. Nature Reviews Cardiology. 2016;13(7):404-17. https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.73

29. Nudy M, Krakowski G, Ghahramani M, Ruzieh M, Foy AJ. Vitamin D supplementation, cardiac events and stroke: A systematic review and meta-regression analysis. Int J Cardiol Heart Vasc . 2020;28(2020):1-8. https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100537

30. Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, Jorde R, Scragg R, Macdonald HM, et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure: A systematic review and meta-analysis incorporating individual patient data. JAMA Intern Med. 2015;175(5):745-54. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0237

31. Zhang R, Li B, Gao X, Tian R, Pan Y, Jiang Y, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of cardiovascular disease: Dose-response meta-analysis of prospective studies. Am J Clin Nutr. 2017;105(4):810-9. https://doi.org/10.3945/ajcn.116.140392

32. Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB, Nordestgaard BG. 25-hydroxyvitamin d levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: Population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(11):2794-802. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.248039

33. Zhou R, Wang M, Huang H, Li W, Hu Y, Wu T. Lower vitamin D status is associated with an increased risk of ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. Nutrients. 2018;10(3):1-12. https://doi.org/10.3390/nu10030277

34. Manson JE, Cook NR, Lee I-M, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. N Engl J Med. 2019;380(1):33-44. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809944

35. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Sluyter J, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the vitamin D assessment study: A randomized clinical trial. JAMA Cardiol. 2017;2(6):608-16. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.0175

36. Golzarand M, Shab-Bidar S, Koochakpoor G, Speakman J R, Djafarian K. Effect of vitamin D3 supplementation on blood pressure in adults: An updated meta-analysis - Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2016;26(8) 663-673. https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.04.011

37. Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? Int J Epidemiol. 1980;9(3):227-31. https://doi.org/10.1093/ije/9.3.227

38. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. Nat Rev Cancer. 2014;14(5):342-57. https://doi.org/10.1038/nrc3691

39. Lee JE, Li H, Chan AT, Hollis BW, Lee I-M, Stampfer MJ, et al. Circulating levels of vitamin D and colon and rectal cancer: The Physicians' Health Study and a meta-analysis of prospective studies. Cancer Prev Res (Phila). 2011;4(5):735-43. https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0289

40. Gandini S, Boniol M, Haukka J, Byrnes G, Cox B, Sneyd MJ, et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. Int J Cancer. 2011;128(6):1414-24. https://doi.org/10.1002/ijc.25439

41. Han J, Guo X, Yu X, Liu S, Cui X, Zhang B, et al. 25-Hydroxyvitamin D and total cancer incidence and mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. Nutrients. 2019;11(10). https://doi.org/10.3390/nu11102295

42. Goulão B, Stewart F, Ford JA, MacLennan G, Avenell A. Cancer and vitamin D supplementation: A systematic review and meta-analysis. The American Journal of Clinical Nutrition. 2018;107(4):652-63. https://doi.org/10.1093/ajcn/nqx047

43. Keum N, Giovannucci E. Vitamin D supplements and cancer incidence and mortality: A meta-analysis. Br J Cancer. 2014;111(5):976-80. https://doi.org/10.1038/bjc.2014.294

44. Wk M, Jl P, Aj R. Vitamin D supplementation in bipolar depression: A double blind placebo controlled trial. Journal of Psychiatric Research. 2017; 95: 48-53. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.07.021

45. Menon V, Kar SK, Suthar N, Nebhinani N. Vitamin D and depression: A critical appraisal of the evidence and future directions. Indian Journal of Psychological Medicine. 2020;42(1):11-21. https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_160_19

46. Hansen JP, Pareek M, Hvolby A, Schmedes A, Toft T, Dahl E, et al. Vitamin D3 supplementation and treatment outcomes in patients with depression (D3-vit-dep). BMC Res Notes. 2019;12(1):1-6. https://doi.org/10.1186/s13104-019-4218-z

47. de Koning EJ, Lips P, Penninx BWJH, Elders PJM, Heijboer AC, den Heijer M, et al. Vitamin D supplementation for the prevention of depression and poor physical function in older persons: The D-Vitaal study, a randomized clinical trial. Am J Clin Nutr. 2019;110(5):1119-30. https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz141

48. Spedding S. Vitamin D and depression: A systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws. Nutrients. 2014;6(4):1501-18. https://doi.org/10.3390/nu6041501

49. Gowda U, Mutowo MP, Smith BJ, Wluka AE, Renzaho AMN. Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: Meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrition. 2015;31(3):421-9. https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.06.017

50. Vellekkatt F, Menon V. Efficacy of vitamin D supplementation in major depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Postgrad Med. 2019;65(2):74-80.

51. Ziegler M, Wallert M, Lorkowski S, Peter K. Cardiovascular and metabolic protection by vitamin E: A matter of treatment strategy? Antioxidants (Basel). 2020;9(10). https://doi.org/10.3390/antiox9100935

52. Peh HY, Tan WSD, Liao W, Wong WSF. Vitamin E therapy beyond cancer: Tocopherol versus tocotrienol. Pharmacol Ther. 2016;162:152-69. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.12.003

53. Wallert M, Börmel L, Lorkowski S. Inflammatory Diseases and Vitamin E-What Do We Know and Where Do We Go? Mol Nutr Food Res. 2021;65(1):e2000097. https://doi.org/10.1002/mnfr.202000097

54. Jafari T, Fallah AA, Reyhanian A, Sarmast E. Effects of pomegranate peel extract and vitamin E on the inflammatory status and endothelial function in hemodialysis patients: a randomized controlled clinical trial. Food Funct. 2020;11(9):7987-93. https://doi.org/10.1039/D0FO01012J

55. Okebukola PO, Kansra S, Barrett J. Vitamin E supplementation in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;9:CD009422. https://doi.org/10.1002/14651858.CD009422.pub4

56. Anushiravani A, Haddadi N, Pourfarmanbar M, Mohammadkarimi V. Treatment options for nonalcoholic fatty liver disease: A double-blinded randomized placebo-controlled trial. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2019;31(5):613-7. https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001369

57. Amanullah I, Khan YH, Anwar I, Gulzar A, Mallhi TH, Raja AA. Effect of vitamin E in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Postgrad Med J. 2019;95(1129):601-11. https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2018-136364

58. Sozen E, Demirel T, Ozer NK. Vitamin E: Regulatory role in the cardiovascular system. IUBMB Life. 2019;71(4):507-15. https://doi.org/10.1002/iub.2020

59. Barzegar-Amini M, Ghazizadeh H, Seyedi SM reza, Sadeghnia HR, Mohammadi A, Hassanzade-Daloee M, et al. Serum vitamin E as a significant prognostic factor in patients with dyslipidemia disorders. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. 2019;13(1):666-71. https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.034

60. Emami MR, Safabakhsh M, Alizadeh S, Asbaghi O, Khosroshahi MZ. Effect of vitamin E supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. J Hum Hypertens. 2019;33(7):499-507. https://doi.org/10.1038/s41371-019-0192-0

61. Wong SK, Kamisah Y, Mohamed N, Muhammad N, Masbah N, Fahami NAM, et al. Potential role of tocotrienols on non-communicable diseases: A review of current evidence. nutrients. 2020;12(1). https://doi.org/10.3390/nu12010259

62. Loffredo L, Perri L, Di Castelnuovo A, Iacoviello L, De Gaetano G, Violi F. Supplementation with vitamin E alone is associated with reduced myocardial infarction: A meta-analysis. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2015;25(4):354-63. https://doi.org/10.1016/j.numecd.2015.01.008

63. Bessell E, Jose MD, McKercher C. Associations of fish oil and vitamin B and E supplementation with cardiovascular outcomes and mortality in people receiving haemodialysis: a review. BMC Nephrol. 2015;16(1):1-8. https://doi.org/10.1186/s12882-015-0142-1

64. Ghosh N, Das A, Khanna S. Chapter 19 - Vitamin E: Tocopherols and tocotrienol and their role in health and disease. En: Prasad AS, Brewer GJ (eds.). Essential and toxic trace elements and vitamins in human health [Internet]. Academic Press; 2020, pp. 283-93. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805378-2.00020-6

65. Dysken MW, Sano M, Asthana S, Vertrees JE, Pallaki M, Llorente M, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: The TEAM-AD VA cooperative randomized trial. JAMA. 2014;311(1):33-44. https://doi.org/10.1001/jama.2013.282834

66. Wang W, Li J, Zhang H, Wang X, Zhang X. Effects of vitamin E supplementation on the risk and progression of AD: A systematic review and meta-analysis. Nutr Neurosci. 2021;24(1):13-22. https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1585506

67. Zhu Y-J, Bo Y-C, Liu X-X, Qiu C-G. Association of dietary vitamin E intake with risk of lung cancer: a dose-response meta-analysis. Asia Pac J Clin Nutr.2017;26(2):271-7. https://doi.org/10.6133/apjcn.032016.04

68. Yang CS, Luo P, Zeng Z, Wang H, Malafa M, Suh N. Vitamin E and cancer prevention: Studies with different forms of tocopherols and tocotrienols. Mol Carcinog. 2020;59(4):365-89. https://doi.org/10.1002/mc.23160

69. Leng Y, Zhou H, Meng F, Tian T, Xu J, Yan F. Association of vitamin E on the risk of ovarian cancer: A meta-analysis. Biosci Rep. 2019;39(12). https://doi.org/10.1042/BSR20193311

70. Constantinou C, Charalambous C, Kanakis D. Vitamin E and cancer: An update on the emerging role of γ and δ tocotrienols. Eur J Nutr. 2020;59(3):845-57. https://doi.org/10.1007/s00394-019-01962-1

71. Vitamina K | Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación (S.E.D.C.A.) [Internet]. [citado 16 de abril de 2021]. Disponible en: https://nutricion.org/portfolio-item/vitamina-k/

72. Melo V, Cuamatzi O. Bioquímica de los procesos metabólicos. Reverte; 2020. 480 pp.

73. Wen L, Chen J, Duan L, Li S. Vitamin K-dependent proteins involved in bone and cardiovascular health (Review). Mol Med Rep. 2018;18(1):3-15. https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8940

74. Vlasschaert C, Goss CJ, Pilkey NG, McKeown S, Holden RM. Vitamin K supplementation for the prevention of cardiovascular disease: Where is the evidence? A systematic review of controlled trials. Nutrients. 2020;12(10):1-25. https://doi.org/10.3390/nu1210290975

75. Hartley L, Clar C, Ghannam O, Flowers N, Stranges S, Rees K. Vitamin K for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2015;(9):1-25. https://doi.org/10.1002/14651858.CD011148.pub2

76. Cheung C-L, Sahni S, Cheung BMY, Sing C-W, Wong ICK. Vitamin K intake and mortality in people with chronic kidney disease from NHANES III. Clin Nutr. 2015;34(2):235-40. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.03.011

77. Van Ballegooijen AJ, Beulens JW. The role of vitamin K status in cardiovascular health: Evidence from observational and clinical studies. Curr Nutr Rep. 2017;6(3):197-205. https://doi.org/10.1007/s13668-017-0208-8

78. Vermeer C, Theuwissen E. Vitamin K, osteoporosis and degenerative diseases of ageing. Menopause Int. 2011;17(1):19-23. https://doi.org/10.1258/mi.2011.011006

79. Palermo A, Tuccinardi D, D'Onofrio L, Watanabe M, Maggi D, Maurizi AR, et al. Vitamin K and osteoporosis: Myth or reality? Metabolism. 2017;70:57-71. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.032

80. Fusaro M, Mereu MC, Aghi A, Iervasi G, Gallieni M. Vitamin K and bone. Clin Cases Miner Bone Metab. 2017;14(2):200-6. https://doi.org/10.11138/ccmbm/2017.14.1.200

81. Mott A, Bradley T, Wright K, Cockayne ES, Shearer MJ, Adamson J, et al. Effect of vitamin K on bone mineral density and fractures in adults: An updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Osteoporos Int. 2019;30(8):1543-59. https://doi.org/10.1007/s00198-019-04949-0

82. Sim M, Lewis JR, Prince RL, Levinger I, Brennan-Speranza TC, Palmer C, et al. The effects of vitamin K-rich green leafy vegetables on bone metabolism: A 4-week randomised controlled trial in middle-aged and older individuals. Bone Rep. 2020;12:100274. https://doi.org/10.1016/j.bonr.2020.100274

83. Hamidi MS, Gajic-Veljanoski O, Cheung AM. Vitamin K and bone health. J Clin Densitom. 2013;16(4):409-13. https://doi.org/10.1016/j.jocd.2013.08.017

84. Díaz CM. Acción de la vitamina K sobre la salud ósea. Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral. 2015;7(1):33-8. https://doi.org/10.4321/S1889-836X2015000100008

85. Shahdadian F, Mohammadi H, Rouhani MH. Effect of vitamin K supplementation on glycemic control: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Horm Metab Res. 2018;50(3):227-35. https://doi.org/10.1055/s-0044-100616

86. Schwalfenberg GK. Vitamins K1 and K2: The emerging group of vitamins required for human health. J Nutr Metab. 2017;2017:1-6. https://doi.org/10.1155/2017/6254836

87. Ho H-J, Komai M, Shirakawa H. Beneficial Effects of vitamin K status on glycemic regulation and diabetes mellitus: A mini-review. Nutrients. 2020;12(8):1-16. https://doi.org/10.3390/nu12082485

88. Li Y, Chen JP, Duan L, Li S. Effect of vitamin K2 on type 2 diabetes mellitus: A review. Diabetes Res Clin Pract. 2018;136:39-51. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.11.020