

Rola witaminy D w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych

Vitamin D role in cardiovascular diseases

Agnieszka Kaszuba, Jacek Kwieciński, Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Witamina D, najbardziej znana ze swej kluczowej roli w zakresie gospodarki wapniowo-fosforanowej, w ostatnim czasie stała się przedmiotem zainteresowania badaczy wielu dziedzin medycyny. Zauważono bowiem, iż jej działanie wykracza znacznie poza układ kostno-mięśniowy. Postuluje się udział cholekalcyferolu w procesach autoimmunologicznych, kancerogenezie, chorobach zakaźnych. Prowadzone aktualnie badania koncentrują się na wyjaśnieniu zależności między deficytem witaminy D a ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Poznanie patofizjologii tego mechanizmu pozwoliłoby znaleźć odpowiedź na pytanie o możliwe korzyści z suplementacji witaminy D wśród pacjentów o podwyższonym ryzyku sercowo-naczyniowym. Artykuł prezentuje przegląd opublikowanych dotychczas danych oraz wskazuje na brak jednoznacznego stanowiska badaczy odnośnie włączenia witaminy D do farmakoterapii stosowanej w prewencji chorób sercowo-naczyniowych (CVD). (*Farm Współ* 2015; 8: 29-35)

Słowa kluczowe: witamina D, choroby układu sercowo-naczyniowego

Summary

Vitamin D, mostly known for its pivotal role in bone metabolism, has recently become a major subject of interests of researchers due to its potential effect extending beyond the musculoskeletal system. Cholecalciferol was linked to cancerogenesis, autoimmune diseases and infectious diseases. Ongoing long-terminal clinical trials concentrate on explanation of the possible association between vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases (CVD). Knowledge of pathophysiology of these mechanisms may help to establish recommendations of vitamin D treatment in cardiac patients that could benefit in reduction of mortality. The article presents a summary of published data and points out the lack of attitude regarding vitamin D utilization in prevention of CVD. (*Farm Współ* 2015; 8: 29-35)

Keywords: vitamin D, cardiovascular diseases

Witamina D to rozpuszczalna w tłuszczach pochodna cholesterolu, występująca w dwóch formach, różniących się budową łańcucha bocznego, jako witamina D₂ (ergokalcyferol – naturalnie występująca w organizmach roślinnych) oraz witamina D₃ (cholekalcyferol – wytwarzana w organizmach zwierzęcych). Prewitaminę D₃ (Pre-D₃) u zwierząt stanowi powstający z cholesterolu 7-dehy-drocholesterol (7DHC). W organizmach roślinnych jego odpowiednikiem jest ergosterol (prewitamina D₂, Pre-D₂) [1].

Witamina D odgrywa kluczową rolę w gospodarce wapniowo-fosforanowej. Niezbędna w procesie jelitowego wchłaniania jonów wapniowych, w warunkach hipokalcemii pobudza uwalnianie wapnia i fosforu z kości oraz, przy udziale parathormonu (PTH), zwiększa nerkową reabsorbcję wapnia zapewniając ustrojową homeostazę [1].

Istnieją 2 główne źródła witaminy D: skórna synteza z cholesterolu (źródło 80-90% witaminy D) oraz produkty żywnościowe (codzienna dieta, preparaty

witaminowe). Ponieważ tylko niektóre pokarmy jak łoś, węgorz, śledź, czy produkty mleczne, są cennymi źródłami witaminy D, jej zawartość w przeciętnej diecie pokrywa jedynie 10-20% dziennego zapotrzebowania. Regularna ekspozycja na promieniowanie UVB o długości fal 290-315 nm (w przeciwieństwie do promieniowania UVA) zwiększa stężenie witaminy D w osoczu, znacząco obniża ciśnienie tętnicze krwi, nie stwarzając przy tym ryzyka toksycznego wpływu witaminy D na organizm, ponieważ nadmierne jej ilości przekształcane są w nieczynne izomery. Położenie geograficzne Polski powoduje, że promieniowanie ultrafioletowe zapewniające dostateczną syntezę skórną witaminy D ma miejsce tylko od kwietnia do września. Niekorzystne efekty toksyczne powoduje natomiast nadmierna podaż doustna wysokodawkowych preparatów witaminy D [2]. Syntezę witaminy D (nawet o ponad 90%) zmniejsza zarówno zwiększona ilość melatoniny w skórze, jak i stosowanie kremów z filtrami ochraniającymi przed promieniowaniem UVB [3].

Syntetyzowana w skórze lub absorbowana z przewodu pokarmowego witamina D w wątrobie w procesie hydroksylacji przy udziale 25-hydroksylazy przekształcana jest do 25-hydroksywitaminy D₃, 25(OH)D₃, znanej także pod nazwą kalcyfediol. Metabolit ten charakteryzuje się długim biologicznym okresem półtrwania (około 3 tygodni), co gwarantuje stałe jego stężenie w surowicy. Kalcyfediol występuje w najwyższym stężeniu (20-80 ng/ml) względem pozostałych form a jego oznaczenie wykorzystywane jest w diagnostyce niedoborów witaminy D zarówno u osób w podeszłym wieku, jak i u dzieci czy też u osób z zaburzeniami wchłaniania lub z osteoporozą [3,4].

Następnie metabolit jest powtórnie hydroksylowany przy udziale 1- α hydroksylazy do 1,25(OH)₂ witaminy D [1,25(OH)₂D]. Proces ten zachodzi głównie w nerkach, jednakże obecność 1- α hydroksylazy potwierdzono również w tkankach pozanerkowych, m.in. w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych, kardiomiocytach, monocytach, makrofagach, gruczołach sutkowych, jelicie grubym. Powstający tam aktywny metabolit witaminy D – kalcytriol wywiera przede wszystkim działanie lokalne.

Użyteczność kliniczna oznaczenia 1,25(OH)₂D jest niska, co wynika z wynoszącego zaledwie 6-8 godzin okresu półtrwania (dobowa zmienność). Ponadto, stężenie tego metabolitu w osoczu w przypadku niedoboru witaminy D może być zarówno w grani-

cach normy, jak i podwyższone (np. u kobiet w ciąży, w przypadku niewydolności nerek, sarkoidozy, gruźlicy i reumatoidalnego zapalenia stawów), co znacznie utrudnia podejmowanie decyzji terapeutycznych [3-5].

Niepokojącym zjawiskiem jest powszechny obecnie niedobór witaminy D. Szacuje się, że dotyczy około 30-50% populacji ogólnej [1]. Za zalecany przyjmuje się poziom witaminy D co najmniej 30 ng/ml [6,7]. Czynniki zwiększające ryzyko niedostatecznego poziomu cholekalcyferolu obejmują: zamieszkiwanie terenów północnych, okres jesienno-zimowy, związany z małą aktywnością fizyczną siedzący tryb życia, starszy wiek, przebywanie w domu opieki, czarny kolor skóry, palenie tytoniu, otyłość, zaburzenia wchłaniania żołądkowo-jelitowego, choroby wątroby, choroby nerek, stosowanie glikokortykosteroidów, leków immunosupresyjnych lub przeciwpadaczkowych a także terapii antyretrowirusowej [1].

Tabela I. Stężenie 25(OH)D w surowicy krwi [6,7]

Table I. Serum 25(OH)D concentration [6,7]

	ng/ml	nmol/l
Deficyt	0-10	0-25
Niedobór	10-20	25-50
Hipowitaminoza	20-30	50-75
Stężenie zalecane	30-80	75-200
Stężenie toksyczne	> 100 (150)	> 250

Deficyt witaminy D pozostaje najczęstszą przyczyną krzywicy u dzieci oraz osteoporozy i osteomalacji u dorosłych. Prowadzi też do innych powikłań jak: mialgie, miopatie, wtórna nadczynność przytarczyc, zaburzenia wchłaniania wapnia, powikłania sercowo-naczyniowe.

Badania przeprowadzone na grupie kobiet zgłaszających się do lekarza z powodu bólu mięśni oraz osłabienia wykazały znaczny niedobór witaminy D oraz współistniejący wzrost poziomu PTH w surowicy u 88% z nich [8].

Witamina D początkowo wiązana głównie z metabolizmem kostnym stała się w ostatnim czasie przedmiotem zainteresowania badaczy z innych dziedzin medycyny. Wykazano bowiem, iż 1,25(OH)₂D reguluje ekspresję ponad 200 genów, zaangażowanych między innymi w produkcję reniny w nerkach, wytwarzanie insuliny w trzustce, uwalnianie cytokin z limfocytów oraz powstawanie i proliferację komórek mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych oraz kardiomiocytów

[9]. Postuluje się udział cholekalcyferolu w procesach autoimmunologicznych, kancerogenezie i chorobach zakaźnych [9]. Zbadano także powszechność występowania receptorów dla witaminy D w ustroju oraz odkryto fakt, iż w wielu tkankach przeprowadzana jest skuteczna konwersja osoczowej formy witaminy, 25(OH)D, do jej aktywnej postaci, 1,25(OH)₂D, co potwierdza tezę, iż odpowiedni jej poziom odgrywa kluczową rolę dla optymalnego funkcjonowania wielu narządów i tkanek organizmu, także układu sercowo-naczyniowego [10].

Dowiedziano, że komórki mięśnia sercowego posiadają receptory dla witaminy D oraz zależne od kalcytriolu białka wiążące wapń [11,12]. Ponadto kalcytriol uczestniczy w aktywacji zależnych od napięcia kanałów wapniowych w kardiomiocytach, a badania przeprowadzone u pacjentów z indukowanym deficytem witaminy D wykazały, iż jej suplementacja normalizująco wpływa na zaburzoną kurczliwość serca [13-15].

W ostatnim czasie pojawiło się wiele doniesień naukowych badaczy z całego świata, sugerujących ścisły związek między niedoborem witaminy D a zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (ang. MACE – Major Adverse Cardiac Events). Patofizjologiczny mechanizm wynika z faktu, że witamina D zmniejsza aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron, hamuje procesy koagulacji i zapalenia, ogranicza powstawanie zmian miażdżycowych, ponadto pobudza wydzielanie insuliny. Stąd też deficyt cholekalcyferolu wydaje się predysponować do nadciśnienia tętniczego, przerostu lewej komory serca, zastoinowej niewydolności serca i przewlekłego zapalenia naczyń, a także wtórnej nadczynności przytarczyc, cukrzycy i zespołu metabolicznego [16,17].

Zwolennicy teorii o znaczącej roli witaminy D w prawidłowym funkcjonowaniu układu krążenia powołują się na szereg doniesień. Wielu z nich opisuje bezpośredni supresyjny wpływ witaminy D na ekspresję genu reniny oraz wykazuje, że farmakologicznie indukowany blok syntezy witaminy D u myszy prowadził do nadmiernej produkcji reniny [18].

Inne dane dowodzą, że komórki mięśniówki gładkiej naczyń oraz komórki śródbłonna posiadają swoiste receptory dla witaminy D oraz przeprowadzają konwersję 25(OH)D, do jej aktywnej postaci, 1,25(OH)₂D. Przypuszczalny wpływ braku cholekalcyferolu na naczynia obejmować może modulację procesów proliferacji komórek mięśniowych, zapalenia i trombo-

nezy, a także powstawanie zmian miażdżycowych, co obserwowano u transgenicznych szczurów, posiadających hydroksylazę rozkładającą 1,25(OH)₂D [19,20].

Dowiedziano również przeciwzapalne i kardioprotekcyjne działanie witaminy D, podając ją chorym z chorobami serca. Wykazano, iż suplementacja kalcytriolu wpływa na profil cytokin, promując profil cytokin ograniczających proces zapalny [21].

Udowodniono też przewlekły niedobór witaminy D prowadzi do wtórnej nadczynności przytarczyc. Próg witaminy D, przy którym dochodzi do wzrostu stężenia PTH to 30ng/ml. Pogłębiający się niedobór witaminy D ma swoje odbicie w dalszym proporcjonalnym wzroście stężenia PTH w surowicy celem kompensacji poziomu Ca²⁺ i wyrównania całkowitego stężenia wapnia w organizmie. Uwalniany PTH promuje przerost miocytów oraz remodeling naczyniowy [22-24]. Sugeruje się także prozapalny efekt PTH, stymulujący uwalnianie cytokin z komórek mięśniówki gładkiej naczyń [23,25].

Przeprowadzono wiele badań klinicznych wykazujących korzystne działanie witaminy D u pacjentów z cukrzycą i zespołem metabolicznym. Opublikowano dane wskazujące, że zwiększenie dobowej dawki witaminy D z 400 do 800 IU zmniejszyło ryzyko zachorowania na DM2 (Diabetes Mellitus type 2 – Cukrzyca typu 2) o 1/3 [26]. Badania fińskie z udziałem ponad 100 tys. dzieci, którym w 1 roku życia podawano 2000 IU D₃ na dobę wykazały zmniejszenie ryzyka zachorowania na DM1 (Diabetes Mellitus type 1 – Cukrzyca typu 1) w 31-letnim okresie kontroli [27]. Wyniki te znalazły potwierdzenie także w metaanalizie 5 badań obserwacyjnych, przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii [28].

Jak dotąd nie udało się jednak w pełni wyjaśnić istoty mechanizmu biologicznego, łączącego deficyt cholekalcyferolu ze zwiększonym ryzykiem chorób serca i wczesnej śmierci sercowej. Sugeruje się, że niski poziom witaminy D powoduje zwiększenie transkrypcji genu reniny, prowadząc do nadciśnienia tętniczego, zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych, a ostatecznie wywołuje chorobę niedokrwinną serca, zawał mięśnia sercowego lub śmierć. Uwzględnia się również wpływ witaminy D na geny odpowiedzialne za różnicowanie komórek, proliferację, apoptozę, angiogenezę – procesy dotyczące wielu tkanek, wykraczające daleko poza ramy układu sercowo-naczyniowego. Niedobór cholekalcyferolu prowadzi także do wspomnianych wcześniej powikłań metabolicznych, które

nie pozostają bez wpływu na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego [29].

Teza o istnieniu ścisłej korelacji między niedoborem witaminy D a podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym nie jest nowa. Pierwsze doniesienia dotyczące tego zagadnienia pochodzą z pracy Scragg i wsp. z 1981, której przedmiotem było badanie zależności między występowaniem chorób sercowo-naczyniowych a porą roku, szerokością i długością geograficzną. Na podstawie wyników sformułowano wniosek, że światło słoneczne oraz witamina D mogą chronić przed tymi chorobami [30]. W 1990 roku Scragg wraz ze współpracownikami przeprowadził badanie w Nowej Zelandii, które wykazało silną odwrotną zależność między stężeniem 25(OH)D w surowicy a ryzykiem zawału serca. Porównanie danych 179 pacjentów z zawałem serca (hospitalizowanych w ciągu 12 godzin od pojawienia się objawów klinicznych, indywidualnie dobranych pod względem wieku, płci i czasu badania krwi) ze zdrowymi osobami dowiodło, iż pacjenci z zawałem serca mieli znacząco niższy średni poziom 25(OH)D [31]. Natomiast Watson badając poziomy 1,25(OH)₂D₃ wykazał odwrotną zależność między poziomem 1,25(OH)₂D₃ a częstością występowania zwapnień w naczyniach wieńcowych ocenianych w CT (computer tomography – tomografia komputerowa) [32]. Od tego czasu publikowane są kolejne prace podejmujące to zagadnienie. W badaniach pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, niedializowanych, poddanych 12-tygodniowej kuracji 1,25(OH)₂D₃ zaobserwowano poprawę funkcji skurczowej lewej komory serca w porównaniu do placebo [33], dowiedziono również, iż witamina D zmniejszała ryzyko kardiologiczne zarówno u osób otyłych, szczególnie narażonych na niedobór endogennej witaminy D, jak i u osób obciążonych wieloma czynnikami ryzyka [34].

Teoria bezpośredniego udziału cholekalcyferolu w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych ma jednakże i przeciwników, którzy uważają, iż witamina D jest jedynie wykładnikiem dobrego zdrowia, a jej niedobór u chorych z CVD stanowi jedynie przypadkowe zjawisko. Powstało wiele prac dowodzących, iż ograniczona niską wydolnością organizmu aktywność fizyczna, oraz warunkowany chorobą siedzący tryb życia, w konsekwencji prowadzący do braku ekspozycji na promieniowanie słoneczne, a tym samym do zmniejszonej skórnej syntezy witaminy D, nie pozostają bez wpływu na niskie wartości 25(OH)D u pacjentów kardiologicznych [35-37]. Zwraca się

również uwagę, że nie bez znaczenia pozostaje też finansowy aspekt wprowadzenia dodatkowego elementu, do obecnie już skomplikowanej i wielolekowej, farmakoterapii kardiologicznej.

W odpowiedzi na publikowane wcześniej doniesienia o istnieniu zależności między niedoborem witaminy D a wyższym ryzykiem rozwoju CVD, w 2011 r. przedstawione zostały wyniki metaanalizy zespołu Elamin, w której oceniano skuteczność wyrównawczej suplementacji witaminy D. Badacze nie zaobserwowali wpływu cholekalcyferolu na ogólne ryzyko zgonu, udaru mózgu, zawału serca, poziomy frakcji lipidów (poza niewielkim wzrostem poziomu cholesterolu HDL), wartości ciśnienia tętniczego krwi czy stężenia glukozy we krwi. Zanotowano natomiast trend w kierunku redukcji śmiertelności, nie udało się jednak wykazać jego istotności statystycznej [38].

Najnowsze wnioski dotyczące związku witaminy D z patofizjologią chorób sercowo-naczyniowych pochodzą z prac Chowdhura oraz Schottkera. Metaanaliza Chowdhura [39] wskazała na odwrotną zależność między poziomem 25(OH)D we krwi krążącej a ryzykiem zgonu. Korelacja ta wystąpiła dla wielu potencjalnie śmiertelnych schorzeń. Istotną statystycznie zależność dowiedziono natomiast dla zgonów z powodu chorób sercowo-naczyniowych, chłoniaków, nowotworów górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz chorób płuc. Co ciekawe, zauważono, iż suplementy witaminy D podawane w monoterapii nie wpływały na zmniejszenie współczynnika śmiertelności wśród dorosłych. Co więcej, preparaty witaminy D₂ nie wykazywały żadnego efektu w badanym aspekcie, natomiast preparaty witaminy D₃ redukowały śmiertelność o 11%. Autorzy podkreślają konieczność przeprowadzenia dokładnych badań, pozwalających ustalić optymalną dawkę i czas trwania kuracji przed wprowadzeniem suplementacji witaminy D do zaleceń terapeutycznych. Potrzebna jest także weryfikacja wątpliwości czy witamina D₃ wpływa na ryzyko zgonu sercowego faktycznie odmiennie od witaminy D₂. Do podobnych wniosków doszła grupa Schottkera [40] na podstawie metaanalizy 8 prospektywnych badań kohortowych pochodzących z Europy i Stanów Zjednoczonych. Ustalono, iż pomimo znaczących różnic w poziomach 25(OH)D w zależności od płci, pory roku i miejsca zamieszkania, zależność między stężeniem 25(OH)D w surowicy a ryzykiem zgonu niezależnie od przyczyny oraz zgonów sercowych, była istotna. Natomiast fakt, iż wśród zgonów z przyczyn onkologicznych korelacja

ta wyrażona była u badanych z wywiadem nowotworowym może sugerować znaczącą rolę witaminy D w rokowaniu pacjentów onkologicznych. Nie można jednak wykluczyć przeciwnego mechanizmu – że to właśnie z powodu choroby nowotworowej doszło do obniżenia poziomu 25(OH)D.

Wyniki obu prac pokrywają się z danymi opublikowanymi kilka lat wcześniej przez Zittermanna i wsp. [41] odnośnie ogólnej śmiertelności oraz Wanga i wsp. [42] w zakresie śmiertelności kardiologicznej.

Obie prace spotkały się jednak z konstruktywną krytyką. Metaanaliza Chowdhury i wsp. została podważona ze względu na błędy w doborze analizowanych badań. Wskazano, iż dotyczyły one różnych postaci witaminy D, a dodatkowo niektóre z nich opisywały także inne interwencje (m.in. stosowanie preparatów wapniowych lub programu ćwiczeń fizycznych), mające wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Natomiast praca Schottkera i wsp. dowiodła w opinii ekspertów tak małej redukcji śmiertelności w wyniku stosowania preparatów witaminy D (rzędu 3-4%), że wykazanie istotności statystycznej w randomizowanych badaniach kontrolnych wiązałoby się z zaangażowaniem grupy 30 000 uczestników. Co wydaje się zbędne wobec faktu, iż również Bolland i wsp. na podstawie analizy 9 badań, do których włączono ponad 48 000 osób wykazał niewielki wpływ witaminy D na całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe, nieprzekraczający 5% w odniesieniu do redukcji śmiertelności [43].

Być może wnioski z prowadzonych obecnie dużych randomizowanych badań klinicznych rozwieją wątpliwości sceptyków. Spośród trwających, największe nadzieje związane są z badaniami VIDA (Vitamin D Assessment), prowadzonymi w Nowej Zelandii oraz VITAL (Vitamin D and Omega-3 Trial), toczącymi się w Stanach Zjednoczonych, które m.in. mają określić wpływ suplementacji witaminy D na ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i śmierci sercowej. Możliwe, że zobiektywizowanie rezultatów badań poprzez wykluczenie przypadkowego współwystępowania niedoboru witaminy D oraz zależności poziomu cholekalcyferolu od diety, aktywności fizycznej, statusu socjoekonomicznego, pory roku, pozwoli na opracowanie jednoznacznej odpowiedzi na pytanie czy witamina D zapobiega rozwojowi chorób sercowo-naczyniowych. Pierwsze wyniki spodziewane są na lata 2017-2020.

Natomiast w ostatnich tygodniach ukazała się praca australijskich naukowców, która wprowadza

nowy aspekt do dyskusji o roli witaminy D. Na modelu mysim wykazano, iż długotrwała ekspozycja na promieniowanie słoneczne (UVR) znacząco ogranicza przyrost masy ciała, nietolerancję glukozy i oporność tkankową na insulinę oraz korzystnie wpływa na parametry diagnostyczne w Niealkoholowym Stłuszczeniu Wątroby. Ponadto, redukuje osoczowe stężenie glukozy, insuliny i cholesterolu na czczo. Co ciekawe, do powielenia tych efektów nie prowadziła suplementacja witaminy D, lecz zastosowanie tlenku azotu (NO), będącego mediatorem indukowanym przez ekspozycję słoneczną.

Badania te sugerują więc, iż promieniowanie słoneczne może skutecznie ograniczać rozwój zespołu metabolicznego czy otyłości na drodze mechanizmów niezależnych od witaminy D, poprzez indukcję mediatorów takich jak tlenek azotu (NO) [44].

Obecnie brak jest zgodnego stanowiska odnośnie potencjalnie korzystnych poza-szkieletowych efektów wynikających z suplementacji witaminy D u osób obciążonych dużym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Mechanizm biologiczny, łączący deficyt cholekalcyferolu ze zwiększonym ryzykiem chorób serca i wczesnej śmierci sercowej, wciąż pozostaje niewyjaśniony, a opublikowane dotychczas wyniki badań naukowych, choć obiecujące, nie pozwalają jednoznacznie wykluczyć przypadkowości współwystępowania niedoboru witaminy D. Być może wyniki randomizowanych badań klinicznych VIDA i VITAL przyczynią się do opracowania nowych zaleceń terapeutycznych dla chorych.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Agnieszka Kaszuba

Zakład Farmakologii Klinicznej

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Długa1/2; 61-848 Poznań

☎ (+48 61) 853 31 61

✉ zakladfarmakologiiklinicznej@ump.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D i wsp. Vitamin D Deficiency an Important, Common, and Easily Treatable Cardiovascular Risk Factor? *JACC* 2008;52:1949-56.
2. Krause R, Buhring M, Hopfenmuller W i wsp. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998;352:709-10.
3. Napiórkowska L, Franek E. Rola oznaczania witaminy D w praktyce klinicznej. *Chor Serca i Naczyn* 2009;6(4):203-10.
4. Szechiński J. Aktywne postaci witaminy D3 i ich funkcja w leczeniu różnych schorzeń. *Swiat Med i Farm* 2007; 23-29.
5. Pilz S, Tomaschitz A. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol* 2009;6:621-30.
6. Lips P. Relative value of 25(OH)D and 1,25(OH)2D measurements. *J. Bone Miner Res* 2007;22:1668-71.
7. Lips P. Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:611-4.
8. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L i wsp. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Intern Med* 2000;247:260-8.
9. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
10. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D insufficiency in congestive heart failure: Why and what to do about it? *Heart Failure Reviews* 2006;11:25-33.
11. Simpson RU, Weishaar RE. Involvement of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in regulating myocardial calcium metabolism physiological and pathophysiological actions. *Cell Calcium* 1988;9:285-92.
12. Thomasset M, Parkes CO, Cuisiniergleizes P. Rat calcium-binding proteins – distribution development and vitamin-D dependence. *Am J Physiol* 1982;243:E483-E8.
13. Hochhauser E, Barak J, Kushnir T i wsp. Mechanical, biochemical and structural effects of vitamin-D deficiency on the chick heart. *Angiology* 1989;40:300-8.
14. Weishaar RE, Simpson RU. Involvement of vitamin-D3 with cardiovascular function. Direct and indirect effects. *Am J Physiol* 1987;253:E675-E83.
15. Deboland AR, Boland RL. Non-genomic signal-transduction pathway of vitamin-D in muscle. *Cell Signal* 1994;6:717-24.
16. Sajkowska JJ, Paradowska K. Wielokierunkowe działanie witaminy D. *Biul.Wydz. Farm. Warszawa – WUM*; 2014;1:1-6.
17. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:39-48.
18. Li YC, Kong J, Wei MJ, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D-3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229-38.
19. Kasuga H, Hosogane N, Matsuoka K, et al. Characterization of transgenic rats constitutively expressing vitamin D-24-hydroxylase gene. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;297:1332-8.
20. Aihara K, Azuma H, Akaike M, et al. Disruption of nuclear vitamin D receptor gene causes enhanced thrombogenicity in mice. *J Biol Chem.* 2004;279:35798-802.
21. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, et al. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006;83:754-9.
22. Perkovic V, Hewitson TD, Kelyack KJ i wsp. Parathyroid hormone has a pro-sclerotic effect on vascular smooth muscle cells. *Kidney Blood Press Res* 2003;26:27-33.
23. Martin-Ventura JL, Ortego M, Esbrit P i wsp. Possible role of parathyroid hormone-related protein as a proinflammatory cytokine in atherosclerosis. *Stroke* 2003;34:1783-9.
24. Schluter KD, Piper HM. Trophic effects of catecholamines and parathyroid-hormone on adult ventricular cardiomyocytes. *Am J Physiol* 1992;263:H1739-H46.
25. Somjen D, Katzburg S, Kohen F i wsp. 25 Hydroxy-vitamin D3-1 alpha hydroxylase is expressed in cultured human bone cells and is modulated by estradiol and phytoestrogens. *Bone* 2005;36:S272-S3.
26. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T i wsp. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29:650-6.
27. Hyponen E, Laara E, Reunanen A i wsp. Vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-3.
28. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008;93:512-7.
29. Brondum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB i wsp. 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Ischemic Heart Disease, Myocardial Infarction, and Early Death Population-Based Study and Meta-Analysis of 18 and 17 Studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:2794-802.
30. Scragg R. Seasonality of cardiovascular-disease mortality and the possible protective effect of UV-radiation. *Int J Epidemiol* 1981;10:337-41.
31. Scragg R, Jackson R, Holdaway IM i wsp. Myocardial-infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin-D3 levels – a community based study. *Int J Epidemiol* 1990;19:559-63.
32. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL i wsp. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997;96:1755-60.

33. Sahni V, Singh NP. Effect of pharmacological suppression of secondary hyperparathyroidism on cardiovascular hemodynamics in predialysis CKD patients – A preliminary observation. *Am J Kidney Dis* 2007;49:A69-A.
34. Hsia J, Heiss G, Ren H i wsp. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007;115:846-54.
35. McKenna MJ. Differences in vitamin-D status between countries in young-dults and the elderly. *Am J Med* 1992;93:69-77.
36. Albanese MC, Plewka M, Gregori D i wsp. Use of medical resources and quality of life of patients with chronic heart failure: a prospective survey in a large Italian community hospital. *Eur J Heart Failure* 1999;1:411-7.
37. Zittermann A, Sabatschus O, Jantzen S i wsp. Exercise-trained young men have higher calcium absorption rates and plasma calcitriol levels compared with age-matched sedentary controls. *Calcif Tissue Int* 2000;67:215-9.
38. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB i wsp. Vitamin D and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1931-42.
39. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A i wsp. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 2014;348.
40. Schottker B, Jorde R, Peasey A i wsp. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ* 2014;348.
41. Zittermann A, Iodice S, Pilz S i wsp. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2012;95:91-100.
42. Wang L, Song YQ, Manson JE i wsp. Circulating 25-Hydroxy-Vitamin D and Risk of Cardiovascular Disease A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Circulation* 2012;5:819-29.
43. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD i wsp. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet* 2014;2:307-20.
44. Geldenhuys S, Hart PH, Endersby R i wsp. Ultraviolet Radiation Suppresses Obesity and Symptoms of Metabolic Syndrome Independently of Vitamin D in Mice Fed a High-Fat Diet *Diabetes* 2014;63:3759-69.