

# Witamina D a układ krążenia

## STRESZCZENIE

Witamina D jest jedną z najistotniejszych witamin koniecznych do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Receptor dla witaminy D odnaleziono w wielu tkankach docelowych, w tym w komórkach tworzących układ sercowo-naczyniowy. Witamina D może brać udział w patogenezie chorób układu krążenia w różny sposób, na przykład modulując stan zapalny i procesy zwapnienia tkanek, utleniania czy regulując pracę układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). Może zatem pełnić istotną rolę w procesie powstawania blaszek miażdżycowych. Ostatnio niedobór witaminy D odnotowano między innymi u pacjentów z zawałem serca, nadciśnieniem tętniczym, migotaniem przedsionków czy niewydolnością serca. Opisano zależność między niedoborem witaminy D a zespołem wolnego przepływu wieńcowego, dysfunkcją śródbłotka i subkliniczną miażdżycą u pacjentów z prawidłowym lub prawie prawidłowym obrazem naczyń wieńcowych. Istnieje istotna potrzeba prowadzenia dalszych badań nad wpływem witaminy D na układ krążenia, które pozwoliłyby sformułować wytyczne dotyczące wskazań do profilaktycznej i terapeutycznej suplementacji witaminą D u pacjentów ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego.

**Słowa kluczowe:** witamina D

Kardiol. Inwazyjna 2016; 11 (5): 62–68

## ABSTRACT

Vitamin D is one of the most important for the proper functioning of the cells and tissues. Vitamin D receptor has been found in a variety of target tissues including cells in the cardiovascular system. Vitamin D may be involved in the pathogenesis of cardiovascular disease in many possible ways, which include the modulation of inflammatory processes, oxidation, tissue calcification and regulation of the renin-angiotensin-aldosterone system. Therefore, it may play an important role in the atherosclerotic plaques formation. Recently, vitamin D deficiency was noted in patients with acute myocardial infarction, hypertension, atrial fibrillation and heart failure. A strong correlation has been detected between vitamin D deficiency and slow coronary flow, endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis in patients with normal or nearly normal image of the coronary arteries. Further research on the impact of vitamin D on the cardiovascular system is required to determine precise guidelines regarding indications for prophylactic and therapeutic vitamin D supplementation in patients with cardiovascular system diseases.

**Key words:** vitamin D

Kardiol. Inwazyjna 2016; 11 (5): 62–68

## Wprowadzenie

Witamina D należy do witamin syntetyzowanych w organizmie. W wyniku oddziaływania promieni ultrafioletowych w keratynocytach skóry z 7-dehydrocholesterolu, który jest wytwarzany w wątrobie z cholesterolu, powstaje cholekalcyferol, czyli fizjologiczna witamina D [1]. W Europie Środkowej ką padania promieni słonecznych oraz warunki pogodowe sprawiają, że do syntezy witaminy D dochodzi między

Paweł Wiśniewski, Jadwiga Nessler

Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca,  
Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*  
Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

końcem kwietnia a początkiem września, natomiast synteza skórna nie zachodzi wcale od października do marca [2]. Dla utrzymania prawidłowego poziomu witaminy D dla mieszkańców Europy Środkowej zaleca się dzienną, około 15-minutową ekspozycję na światło słoneczne minimum 18% powierzchni skóry odsłoniętej, bez użycia filtrów przeciwsłonecznych, w godzinach między 10:00 a 15:00, z zastrzeżeniem, aby unikać nadmiernej ekspozycji skóry na słońce, gdyż stanowi to potencjalny czynnik ryzyka rozwoju raka skóry.

Jedynym naturalnym egzogennym źródłem witaminy D są tłuszcze rybne. W małych ilościach dostarczana jest ona też do organizmu z produktami spożywczymi, takimi jak śmietana, masło, żółtko jaj i wątroba [1].

Celem jest osiągnięcie i utrzymanie stężenia 25(OH)D na poziomie 30–50 ng/ml (75–125 nmol/l). Wytyczne ściśle określają kryteria diagnostyczne charakteryzujące stan zaopatrzenia organizmu w witaminę D. Deficyt witaminy D ustalono jako stężenie 25(OH)D < 20 ng/ml (< 50 nmol/l), suboptymalne zaopatrzenie jako stężenie 25(OH)D wynoszące 20–30 ng/ml (50–75 nmol/l), a stężenie 30–50 ng/ml (75–125 nmol/l) uznano za docelowe dla zapewnienia efektu plejotropowego witaminy D [3].

Główna rola witaminy D polega na regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej, niemniej wpływa ona również na funkcjonowanie większości narządów w organizmie. Ostatnie doniesienia łączą niedobór witaminy D z przewlekłymi schorzeniami spoza układu szkieletowego, między innymi u pacjentów z zawałem serca, nadciśnieniem tętniczym, migotaniem przedsionków czy niewydolnością serca.

Istniejące dane z badań laboratoryjnych, epidemiologicznych i eksperymentalnych wskazują, że witamina D redukuje ryzyko chorób układu krążenia. W randomizowanym badaniu *VITamin D and Omega-3 Trial* (VITAL) dotyczącym suplementacji witaminą D i kwasami omega-3 wykazano, że niski poziom witaminy D był związany z większą śmiertelnością zarówno z powodu chorób układu krążenia, jak i z innych przyczyn, niemniej wpływ suplementacji witaminą D na redukcję śmiertelności nie był przekonujący [4].

Istnieją dowody na to, że witamina D jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania układu krążenia. Enzymy niezbędne do metabolizmu witaminy D, takie jak 1-alfa-hydroksylaza i 24-hydroksylaza, czy receptory dla witaminy D są obecne w sercu [5] oraz innych tkankach związanych z układem krążenia. Receptor dla witaminy D odnaleziono w licznych komórkach tworzących układ sercowo-naczyniowy, to jest komórki śródbłonna, mięśni gładkich naczyń, kardiomiocyty, płytki krwi czy komórki układu immunologicznego [6]. Szacuje się, że jego aktywacja może regulować około 5% genomu, wpływając tym

samym na dzielenie się komórek, różnicowanie, apoptozę, stres oksydacyjny, transport membranowy, homeostazę macierzy, mineralizację tkanek czy procesy adhezji [7].

Witamina D może brać udział w patogenezie chorób układu krążenia na wiele możliwych sposobów, modulując odpowiedź zapalną, procesy wapnienia tkanek, czy regulując układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) [8].

Główną rolą witaminy D jest zwiększanie jelitowego wchłaniania wapnia i fosforanów. Wykładnikiem niedoboru witaminy D jest podwyższony poziom parathormonu (PH), jako skutku niedoboru wapnia. Parathormon zwiększa nerkową oraz jelitową produkcję kalcytriolu, aktywnej formy witaminy D i ma bezpośredni negatywny wpływ na układ krążenia, powodując dysfunkcję śródbłonna, rozwój nadciśnienia tętniczego krwi, wzrost sztywności aorty, dyslipidemię, hiperglikemię i subkliniczne zwapnienie zastawki aortalnej. Zwiększony poziom parathormonu koreluje z większą śmiertelnością z przyczyn sercowych [6].

Bezpośredni wpływ niedoboru witaminy D na rozwój nadciśnienia tętniczego odbywa się poprzez regulację układu renina-angiotensyna-aldosteron, zaburzenie funkcji śródbłonna i mięśni gładkich naczyń. Pośrednio niedobór witaminy D może wiązać się ze zwiększoną częstością występowania cukrzycy, miażdżycy, zwapnienia naczyń i zmian w funkcji nerek. Coraz więcej doniesień wskazuje na to, że witamina D ma istotne znaczenie w patogenezie niewydolności serca. Wydaje się ona odgrywać ważną rolę kardioprotekcyjną u osób po zawale serca w mechanizmie przeciwzapalnym, przeciwzakrzepowym i przeciwapoptotycznym. Witamina D może odgrywać także rolę w patogenezie migotania przedsionków. Proponowane mechanizmy obejmują pośredni wpływ witaminy D na przedsionki poprzez układ renina-angiotensyna-aldosteron i modyfikację poziomu wolnych rodników, które przyczyniają się do promowania stanu zapalnego i mają działanie proarytmiczne.

### Witamina D a rozwój miażdżycy

Proces zapalny odgrywa ważną rolę w rozwoju i niestabilności blaszki miażdżycowej. Wolne rodniki i przeciwutleniacze pozostają w równowadze w organizmie człowieka. Zaburzenie tej równowagi przez zwiększenie ilości wolnych rodników i/lub zmniejszenie zdolności antyoksydacyjnych powoduje wystąpienie tak zwanego stresu oksydacyjnego. Powszechnie przyjmuje się, że występowanie stresu oksydacyjnego i zakłóceń równowagi między wolnymi rodnikami i przeciwutleniaczami promuje występowanie choroby wieńcowej i zwiększa podatność blaszki miażdżycowej na uszkodzenia [9].

Wiele doniesień wskazuje, że witamina D ma istotne działanie antyoksydacyjne oraz przeciwzapalne.

## Witamina D a choroba niedokrwienna serca

Niedobór witaminy D potwierdzono u dużej części chorych z zawałem serca. Poziom witaminy D jest czynnikiem prognostycznym dla wystąpienia pozawałowych zdarzeń niepożądanych, takich jak hospitalizacja z powodu niewydolności serca, ponowny zawał serca, śmierć czy nawrót zwiężenia po przezskórnej angioplastyce wieńcowej [10].

Spośród 1801 chorych biorących udział w badaniu *The Ludwigshafen Risk And Cardiovascular Health study* (LURIC), u których wykonano koronarografię, u 92% wykryto suboptymalny poziom witaminy D ( $< 75$  nmol/l), a 22% badanych miało znaczny niedobór witaminy D ( $< 25$  nmol/l) [11]. Ponadto zauważono, że znaczny niedobór witaminy D wiązał się zarówno z większą śmiertelnością z przyczyn kardiologicznych, jak i z pozostałych powodów w porównaniu do osób z optymalnym i suboptymalnym poziomem witaminy D. Badanie *Framingham Offspring* dowiodło, że chorzy z poziomem witaminy D mniejszym od 37,5 nmol/l mieli współczynnik ryzyka 1,62 dla rozwoju chorób układu krążenia w porównaniu do pacjentów z poziomem witaminy D większym od 37,5 nmol/l [12]. Co ciekawe, małe stężenie receptorów dla witaminy D w naczyniach wieńcowych jest związane z większym rozmiarem płytek miażdżycowych [8].

Wykazano, że niedobór witaminy D miał większy wpływ na ciężkość choroby niedokrwiennej serca u kobiet w porównaniu z mężczyznami [13], a w badaniu przeprowadzonym na populacji osób mieszkających w Chinach w wieku starszym dowiedziono, że poziom witaminy D w surowicy wpływa na chorobę niedokrwienną serca [14]. Witamina D ma zarówno bezpośredni wpływ na wiele mechanizmów związanych z rozwojem miażdżycy, takich jak funkcja śródbłonna, proliferacja i migracja komórek mięśniówki gładkiej naczyń, modulacja rozwoju dyslipidemii, hiperglikemii czy regulacja układu renina-angiotensyna-aldosteron [6].

Opisano istotną zależność pomiędzy niedoborem witaminy D a zespołem wolnego przepływu wieńcowego, dysfunkcją śródbłonna i subkliniczną miażdżycą u pacjentów z prawidłowym lub prawie prawidłowym obrazem naczyń wieńcowych w koronarografii [15]. Obniżony, skorelowany z liczbą dotkniętych miażdżycą tętnic wieńcowych poziom białka wiążącego witaminę D odkryto u chorych, którzy przeżyli zawał serca w młodym wieku [16]. Niski poziom witaminy D był związany ze stanem zapalnym, wyższym wskaźnikiem zwapnienia tętnic wieńcowych, zwiększoną objętością płytek krwi (MPV, *mean platelet volume*) i zwiększoną sztywnością naczyń [17, 18]. Niepra-

widłowo zwiększony MPV był związany z większym ryzykiem chorób układu krążenia, co było skutkiem większego ryzyka niedrożności tętnic, spowodowanym gwałtowniejszą agregacją płytek krwi, wyższym poziomem tromboksanu A2 i większą ekspresją glikoproteiny Ib i IIb/IIIa w porównaniu do płytek o mniejszej objętości. Zwiększone uwalnianie cytokin prozapalnych u pacjentów z niedoborem witaminy D nasila stres oksydacyjny i stymuluje uwalnianie nieodjrzałych i aktywowanych trombocytów ze szpiku kostnego posiadających większe MPV [18]. Zespół pod kierunkiem Cure zaobserwował, że niski poziom witaminy D był skorelowany z wysokim MPV. Niedobór witaminy D zwiększa wydzielanie prozapalnych cytokin, takich jak IL-6 i TNF- $\alpha$ , które mogą doprowadzić do wysokiego MPV. Witamina D wywiera działanie przeciwzakrzepowe poprzez zwiększanie ekspresji trombomoduliny oraz obniżenie ekspresji czynnika tkankowego w monocytach [19]. Dodatkowo Berry i wsp. wykazali, że poziom fibrynogenu oraz tkankowego aktywatora plazminogenu w surowicy wykazuje wahania sezonowe i może korelować z sezonową produkcją witaminy D w organizmie człowieka [20].

Według najnowszych doniesień zakrzep tworzący się w miejscu uszkodzonej blaszki ma odmienną strukturę oraz właściwości od tego tworzącego się w pozostałych sytuacjach. Zmienioną strukturę skrzepu po raz pierwszy wykazano u pacjentów z zaawansowaną chorobą wieńcową w 1992 roku [21]. Fibrinę składającą się z gęstej sieci włókien, która ma 30% zmniejszoną przepuszczalność, stwierdzono u mężczyzn w wieku poniżej 45 lat z zawałem serca [21, 22]. Ocenia się, że około 50% osób z chorobą wieńcową ma przepuszczalność skrzepów poniżej 10. percentyla względem normy [22]. Zmniejszoną przepuszczalność skrzepu oraz wydłużony czas lizy obserwowano również u pacjentów z zaawansowaną chorobą wieńcową w wieku powyżej 60 lat [23]. Fibryna jest składnikiem blaszek miażdżycowych, a jej obecność może promować ich wzrost [24]. Zespół Colleta wykazał, że zakrzepy u młodych osób, które przeżyły zawał serca, miały zwiększoną sztywność, krótsze włókna i były związane z wolniejszą fibrynolizą [25]. Pacjenci w wieku poniżej 50 lat po pierwszym zawale serca mieli dłuższy czas lizy skrzepu, który był związany z indeksem masy ciała, ciśnieniem tętniczym i poziomem białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) [26]. W porównaniu ze stabilną chorobą wieńcową ostre zespoły wieńcowe są związane z mniej przepuszczalnymi i podatnymi na fibrynolizę skrzepami tworzącymi się w osoczu w ciągu pierwszych 12 godzin od wystąpienia bólu w klatce piersiowej [27]. Ponadto zakrzepy u pacjentów z ostrym zawałem serca zawierały grubsze włókna i zaczęły tworzyć się szybciej niż u chorych ze stabilną chorobą wieńcową. W przeciwieństwie do stabilnej dławicy piersiowej, przepuszczalność

skrzepu i szybkość fibrynolizy u pacjentów z ostrym incydem wieńcowym były zależne od zaawansowania stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego [28]. Ostra hiperglikemia obserwowana nawet u 50% pacjentów z ostrym zawałem serca zmniejszała tempo fibrynolizy, ale nie miała wpływu na przepuszczalność skrzepu [29].

Eksperyment przeprowadzony przez Dozio i wsp. dowiódł, że wśród pacjentów z chorobą niedokrwienną serca poziom witaminy D w surowicy był odwrotnie skorelowany z ekspresją prozapalnych cytokin, takich jak TNF- $\alpha$  i IL-6 [30]. Witamina D w warunkach *in vitro* zmniejsza wytwarzanie cytokin IL-12 i IFN- $\gamma$  [31]. IL-12 może powodować wydzielanie IFN- $\gamma$  w miażdżycowych tętnicach wieńcowych człowieka z limfocytów T, które są pierwotnym źródłem IFN- $\gamma$  w ścianach tętnic. Wykrycie tej kaskady cytokin związane jest z gorszym rokowaniem u pacjentów z chorobą wieńcową serca. Ten wrodzony szlak powodujący uszkodzenie naczyń poprzez NF $\kappa$ B i dalsze uwalnianie prozapalnej cytokiny IL-6 został ostatnio powiązany z niedoborem witaminy D u zdrowych osób w średnim i starszym wieku [32]. Zwiększony poziom IL-6, stężenia CRP i komórkowych cząsteczek adhezyjnych ICAM (*intracellular adhesion molecule*) i VCAM (*vascular cell adhesion molecule*) powiązано z niższym poziomem witaminy D [33]. Dodatkowo, wartości CRP były zmniejszone u zdrowych mężczyzn pochodzących z Bangladeszu mieszkających w Wielkiej Brytanii, u których podawano zastrzyki z cholekalcyferolu [34] i u osób krytycznie chorych poddawanych doustnej suplementacji wysokimi dawkami witaminy D [35]. Arnson i wsp. zbadali wpływ krótkoterminowej suplementacji witaminą D na cytokiny zapalne u chorych po zawale serca. Odnotowali zmniejszenie ekspresji VCAM, reaktywnego białka C, IL-6 [36].

## Witamina D a nadciśnienie tętnicze

W badaniu *The Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) zbadano zależność pomiędzy poziomem witaminy D w surowicy a czynnikami ryzyka chorób układu krążenia. Zauważono, że poziom witaminy D w surowicy jest odwrotnie skorelowany z ciśnieniem tętniczym krwi [6]. Niedobór witaminy D powoduje wzrost stężenia parathormonu we krwi, który jest kluczowym regulatorem gospodarki wapniowo-fosforanowej. Z kolei wyższe stężenia parathormonu są związane z kilkoma czynnikami ryzyka chorób układu krążenia, takimi jak nadciśnienie tętnicze i sztywność tętnic [10]. Istnieje wiele potencjalnych mechanizmów rozwoju nadciśnienia tętniczego w przebiegu niedoboru witaminy D. Bezpośredni wpływ niedoboru witaminy D na rozwój nadciśnienia tętniczego odbywa się poprzez regulację układu renina-angiotensyna-aldosteron, zaburzenie funkcji śródbłonna i komórek mięśni

gładkich naczyń. Pośredni wpływ niedoboru może wiązać się ze zwiększoną częstością występowania cukrzycy, miażdżycy, zwapnienia naczyń i zmian w funkcji nerek [6].

Właściwości przeciwnadciśnieniowe witaminy D obejmują hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron, działania nefroprotektoryjne, do których zalicza się działanie ograniczające białkomocz, przeciwzapalne, bezpośredni wpływ na komórki śródbłonna oraz metabolizm wapnia, hamowanie wzrostu komórek mięśni gładkich naczyń, zapobieganie wtórnej nadczynności przytarczyc [10]. Układ renina-angiotensyna-aldosteron utrzymuje opór naczyń na skutek syntezy angiotensyny II i utrzymania hemostazy płynu zewnątrzkomórkowego przy udziale uwalnianego aldosteronu [37]. Badania zarówno na ludziach, jak i w modelach zwierzęcych pokazały, że witamina D zmniejsza aktywność układu RAA [38] i hamuje ekspresję genu dla produkcji reniny [39]. Ekspresja reniny regulowana przy udziale witaminy D jest niezależna od metabolizmu wapnia. Kalcytriol znacząco hamuje transkrypcję reniny przez mechanizm zależny od receptorów witaminy D [37]. Ferder i wsp. badali związek pomiędzy witaminą D i układem RAA. Założyli, że receptory witaminy D i angiotensyny II są rozmieszczone w tych samych tkankach, a zmiany w aktywności układu RAA i aktywacja receptorów witaminy D są odwrotnie skorelowane. Autorzy spekulowali, że niedobór witaminy D może być wytłumaczony przez komórkową odpowiedź zapalną indukowaną przez układ RAA [40]. Kalcytriol wykazuje działanie protekcyjne na naczynia nerkowe, przywracając zaburzoną zależną od śródbłonna zdolność do ich rozkurczu oraz normalizuje poziom białek związanych ze stresem oksydacyjnym. Zwiększone wytwarzanie reaktywnych form tlenu jest indukowane przez angiotensynę II w tętnicach nerkowych i komórkach śródbłonna, co upośledza funkcję naczyń i umożliwia rozwój nadciśnienia [41]. Metabolity witaminy D zmniejszają zależny od śródbłonna skurcz komórek mięśniówki gładkiej naczyń oraz napięcie naczyń u szczurów poprzez wpływ na napływ jonów wapnia do komórek śródbłonna [42].

Aktywacja receptora witaminy D w warunkach *in vitro* indukuje zależny do stężenia wzrost produkcji tlenu azotu w komórkach śródbłonna i poprawia zdolność do angiogenezy endotelialnych komórek progenitorowych [43]. Wang i wsp. opisali zależność pomiędzy nadciśnieniem tętniczym, 25-hydroksywitaminą D i polimorfizmem receptora dla witaminy D [44]. Szczury z eksperymentalnie indukowanym niedoborem witaminy D rozwinęły nadciśnienie tętnicze i kardiomegalię a myszy pozbawione receptora dla witaminy D miały zwiększoną ekspresję reniny i angiotensyny II i również rozwinęły nadciśnienie tętnicze i hipertrofię mięśnia sercowego [37].

Na podstawie przeglądów systematycznych oraz metaanaliz próbowano wyjaśnić czy suplementacja witaminą D lub jej analogów wiąże się z obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi. Pod uwagę brane były jedynie co najmniej 4-tygodniowe, randomizowane badania porównujące podawanie placebo do suplementacji witaminą D. Uwzględniono 46 przeglądów obejmujących 2541 badanych. Nie zaobserwowano wpływu suplementacji witaminą D na skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze [6]. Ludzie o czarnej barwie skóry mają znacznie wyższe wartości nadciśnienia tętniczego w porównaniu do rasy kaukaskiej, co może być związane z wyższą zawartością melaniny w skórze, która obniża produkcję witaminy D. Niedawno opublikowane randomizowane badanie wykazało związek pomiędzy suplementacją 1000, 2000 i 4000 j.m. witaminy D dziennie a ciśnieniem tętniczym u osób czarnoskórych [45]. Po trzech miesiącach odnotowano istotną redukcję ciśnienia skurczowego o 1,4 mm Hg dla każdych dodatkowych suplementowanych 1000 j.m. witaminy D. Nie odnotowano natomiast istotnego spadku wartości ciśnienia rozkurczowego. Inne badanie wykazało że suplementacja 2000 j.m. witaminy D może zmniejszać sztywność aorty [6]. W dotychczasowych badaniach obserwowane zmiany ciśnienia tętniczego wskutek zmian poziomu witaminy D w surowicy nie są klinicznie istotne. Może to wynikać z wyjściowych założeń przeprowadzonych badań, czasu trwania badań, dawkowania witaminy D i wymaga dalszych obserwacji.

### Witamina D a niewydolność serca

Coraz więcej doniesień wskazuje na to, że witamina D może mieć istotne znaczenie w patogenezie niewydolności serca. Randomizowane badanie *REgulation of Coagulation in major Orthopedic surgery reducing the Risk of DVT and PE* (RECORD) pokazało, że uzupełnianie niedoborów witaminy D może zabezpieczać przez rozwojem niewydolności serca u osób starszych [46].

Większość pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca ma niedobór witaminy D, spowodowany zmniejszoną ekspozycją na słońce, problemami z poruszaniem się, czynnikami odżywczymi, ograniczonym wchłanianiem witaminy D spowodowanym obrzękiem jelit, chorobami towarzyszącymi, takimi jak otyłość czy niewydolność wątroby lub nerek. Brak witaminy D powoduje hipokalcemię i wtórną nadczynność przytarczyc. U osób z przewlekłą niewydolnością serca spowodowaną kardiomiopatią niedokrwinną lub rozstrzeniową z towarzyszącym niedoborem witaminy D poziom PTH w surowicy jest podwyższony [10].

Na modelach zwierzęcych wykazano, że kalcytriol ma kluczową rolę w stymulacji dojrzewania i różnicowania kardiomiocytów komór serc nowonarodzonych

szczurów. Myszy z zablokowanymi receptorami dla witaminy D miały zwiększoną aktywność metaloproteinaz macierzy zaangażowanych w przebudowę mięśnia serca, upośledzoną funkcję rozkurczową i skurczową serca, jak również rozwinęły przerost lewej komory serca. Z innych badań wynika, że witamina D zmniejsza włóknienie mezenchymalnych multipotencjalnych komórek poprzez wzrost ekspresji i jądrowej translokacji receptorów witaminy D, obniżenie ekspresji prozakrzepowych czynników (transformujący czynnik wzrostu B1 i inhibitor aktywatora plazminogenu) i kilku izoform kolagenu oraz zwiększenie ekspresji czynników opóźniających włóknienie [47]. Witamina D wydaje się odgrywać ważną rolę kardioprotekcyjną u osób po zawale serca z efektem przeciwzapalnym, przeciwzakrzepowym i przeciwapoptotycznym [48]. Obecnie nie dysponujemy twardymi dowodami wskazującymi na poprawę rokowania klinicznego w wyniku suplementacji witaminą D u pacjentów z niewydolnością serca, co wymaga również dalszych badań.

### Witamina D a migotanie przedsionków

Witamina D może odgrywać rolę w patogenezie migotania przedsionków. Proponowane mechanizmy obejmują pośredni wpływ witaminy D na przedsionki poprzez układ renina-angiotensyna-aldosteron i modyfikację poziomu reaktywnych form tlenu, które przyczyniają się do formowania stanu zapalnego i mają działanie proarytmiczne [49]. Badania obserwacyjne wskazują, że częstość występowania migotania przedsionków jest większa w miesiącach zimowych niż w letnich [50], co koreluje z sezonowym wahaniami poziomu witaminy D w surowicy. Poziom witaminy D w surowicy korelował ze średnicą lewego przedsionka, stężeniem reaktywnego białka C, skurczowym ciśnieniem w tętnicy płucnej i był silnie związany z migotaniem przedsionków u chińskich pacjentów z niezastawkowym, migotaniem przedsionków. Z kolei w badaniu Framingham wykazano, że nie ma powiązania pomiędzy poziomem witaminy D i migotaniem przedsionków [51].

### Podsumowanie

Istotny wpływ witaminy D na układ krążenia jest dobrze udokumentowany. Nie do końca jest jasne kliniczne znaczenie jej niedoboru oraz wpływ suplementacji na przebieg schorzeń układu krążenia. Liczne badania zarówno te na modelach zwierzęcych, jak i te przeprowadzane na ludziach donoszą o co najmniej kilku mechanizmach, za których pomocą witamina D może wpływać na układ sercowo-naczyniowy i chronić go przed rozwojem lub poprawiać rokowanie w przebiegu takich chorób, jak choroba niedokrwienności serca, nadciśnienie tętnicze, miażdżyca czy niewydolność serca. Niestety, jak do tej pory nie udało się określić szczegółowych wskazań

co do suplementacji witaminą D u osób z chorobami układu krążenia. Istnieje zatem istotna potrzeba prowadzenia dalszych badań nad wpływem witaminy D na układ krążenia, które pozwoliłyby sformułować wytyczne dotyczące wskazań do profilaktycznej i terapeutycznej suplementacji witaminą D u pacjentów ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego.

## Piśmiennictwo

- Mutschler E., Gesslinger G., Kroemer H.K., Ruth P., Schäfer-Korting M. *Farmakologia i toksykologia*. Podręcznik, wyd. III polskie poprawione, uzupełnione, red. W. Buczek, Med. Pharm. Polska 2013, 801–805.
- Krzyscin J.W., Jaroslowski J., Sobolewski P.S. A mathematical model for seasonal variability of vitamin D due to solar radiation. *J. Photochem. Photobiol. B.* 2011; 5: 106–112.
- Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M. i wsp. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol. Pol.* 2013; 64: 319–327.
- Zittermann A., Prokop S. The role of vitamin D for cardiovascular disease and overall mortality. *Advanc. Exper. Med. Biol.* 2014; 810: 106–119.
- Chen S., Glenn D.J., Ni W. i wsp. Expression of the vitamin D receptor is increased in the hypertrophic heart. *Hypertension* 2008; 52: 1106–1112.
- Lugg S.T., Howells P.A., Thickett D.R. Optimal Vitamin D supplementation levels for cardiovascular disease protection. *Dis. Markers.* 2015. Epub 2015; doi: 10.1155/2015/864370.
- Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L. i wsp. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine Reviews* 2008; 29: 726–776.
- Modarresi-Ghazani F., Hejazi M.E., Gharekhani A., Entezari-Maleki T. Role of vitamin D in cardiovascular disease. *Arch. Iran. Med.* 2016; 19: 359–362.
- Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. i wsp. The cardiovascular disease continuum validated: Clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006; 114: 2850–2870.
- Mozos I., Marginean O. Links between Vitamin D deficiency and cardiovascular diseases. *Biomed Res Int.* 2015. Epub 2015; doi: 10.1155/2015/109275.
- Thomas G.N., Hartaigh B.O., Bosch J.A. i wsp. Vitamin D levels predict all-cause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome: The Ludwigshafen Risk And Cardiovascular Health (LURIC) study. *Diabetes Care* 2012; 35: 1158–1164.
- Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L. i wsp. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503–511.
- Verdoia M., Schaffer A., Barbieri L. i wsp. Impact of gender difference on vitamin D status and its relationship with the extent of coronary artery disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2015; 25: 464–470.
- Chen W.R., Chen Y.D., Shi Y. i wsp. Vitamin D, parathyroid hormone and risk factors for coronary artery disease in an elderly Chinese population. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* 2015; 16: 59–68.
- Oz F., Cizgici A.Y., Oflaz H. i wsp. Impact of vitamin D insufficiency on the epicardial coronary flow velocity and endothelial function. *Coron. Artery Dis.* 2013; 24: 392–397.
- Rocchiccioli S., Andreassi M.G., Cecchetti A. i wsp. Correlation between vitamin D binding protein expression and angiographic-proven coronary artery disease. *Coron. Artery Dis.* 2012; 23: 426–431.
- Kunadian V., Ford G.A., Bawamia B., Qiu W., Manson J.E. Vitamin D deficiency and coronary artery disease: A review of the evidence. *Am. Heart J.* 2014; 167: 283–291.
- Cure M.C., Cure E., Yuze S., Yazici T., Karakoyun I., Efe H. Mean platelet volume and vitamin D level. *Annals of Laboratory Medicine* 2014; 34: 98–103.
- Di Rosa M., Malaguarnera G., De Gregorio C., Palumbo M., Nunnari G., Malaguarnera L. Immuno-modulatory effects of vitamin D3 in human monocyte and macrophages. *Cell Immunol.* 2012; 280: 36–43.
- Berry D.J., Hyppönen E., Cortina-Borja M. Investigating the association of vitamin D seasonality on inflammatory and hemostatic markers. *Chronobiol. Int.* 2013; 30: 786–795.
- Fatah K., Hamsten A., Blombäck B., Blombäck M. Fibrin gel network characteristics and coronary heart disease: relations to plasma fibrinogen concentration, acute phase protein, serum lipoproteins, and coronary atherosclerosis. *Thromb. Haemost.* 1992; 68: 130–135.
- Fatah K., Silveira A., Tornvall P., Karpe F., Blombäck M., Hamsten A. Proneness to formation of tight and rigid fibrin gel structures in men with myocardial infarction at a young age. *Thromb. Haemost.* 1996; 76: 535–540.
- Undas A., Plicner D., Stepien E., Drwila R., Sadowski J. Altered fibrin clot structure in patients with advanced coronary artery disease: a role of C-reactive protein, lipoprotein(a), and homocysteine. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5: 1988–1990.
- Bini A., Fenoglio J., Mesa-Tejada E., Kudryk B., Kaplan K. Identification and distribution of fibrinogen, fibrin, and fibrin(ogen) degradation products in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1989; 9: 1038–1045.
- Collet J.P., Allali Y., Lesty C. i wsp. Altered fibrin architecture is associated with hypofibrinolysis and premature coronary atherothrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26: 2567–2573.
- Meltzer M.E., Doggen C.J., de Groot P.G., Rosendaal F.R., Lisman T. Plasma levels of fibrinolytic proteins and the risk of myocardial infarction in men. *Blood* 2010; 116: 529–536.
- Steinhuyl S.R. Why have antioxidants failed in clinical trials? *Am. J. Cardiol.* 2008; 101: 14–19.
- Undas A., Szuldrzynski K., Stepien E. i wsp. Reduced clot permeability and susceptibility to lysis in patients with acute coronary syndrome: effects of inflammation and oxidative stress. *Atherosclerosis* 2007; 196: 551–558.
- Undas A., Wiek I., Stepien E., Zmudka K., Tracz W. Hyperglycemia is associated with enhanced thrombin formation, platelet activation and fibrin clot resistance to lysis in patients with acute coronary syndrome. *Diabetes Care* 2008; 31: 1590–1595.
- Dozio E., Briganti S., Vianello E. i wsp. Epicardial adipose tissue inflammation is related to vitamin D deficiency in patients affected by coronary artery disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2015; 25: 267–273.
- Codoner-Franch P., Tavaréz-Alonso S., Simo-Jorda R., Laporta-Martin P., Carratala-Calvo A., Alonso-Iglesias

- E. Vitamin D status is linked to biomarkers of oxidative stress, inflammation, and endothelial activation in obese children. *J. Pediatr.* 2012; 161: 848–854.
32. Jablonski K.L., Chonchol M., Pierce G.L., Walker A.E., Seals D.R. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. *Hypertension* 2011; 57: 63–69.
  33. Dobnig H., Pilz S., Scharnagl H. i wsp. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168: 1340–1349.
  34. Timms P.M., Mannan N., Hitman G.A. i wsp. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: Mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM* 2002; 95: 787–796.
  35. Van den Berghe G., Van Roosbroeck D., Vanhove P., Wouters P.J., De Pourcq L., Bouillon R. Bone turnover in prolonged critical illness: Effect of vitamin D. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 4623–4632.
  36. Aronson Y., Itzhaky D., Mosseri M. i wsp. Vitamin D inflammatory cytokines and coronary events: a comprehensive review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2013; 45: 236–247.
  37. Li J.C., Kong J., Wei M., Chen Z., Liu S.Q., Cao L.P. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J. Clin. Invest.* 2002; 110: 229–238.
  38. Tamez H., Kalim S., Thadhani R.I. Does vitamin D modulate blood pressure? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2013; 22: 204–209.
  39. Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L. i wsp. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503–511.
  40. Ferder M., Insera F., Manucha W., Ferder L. The world pandemic of vitamin D deficiency could possibly be explained by cellular inflammatory response activity induced by the renin-angiotensin system. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2013; 304: 1027–1039.
  41. Dong J., Wong S.L., Lau C.W. i wsp. Calcitriol protects renovascular function in hypertension by down-regulating angiotensin II type 1 receptors and reducing oxidative stress. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2980–2990.
  42. Wong M.S.K., Delansorne R., Man R.Y.K., Vanhoutte P.M. Vitamin D derivatives acutely reduce endothelium dependent contractions in the aorta of the spontaneously hypertensive rat. *Am. J. Physiol. Heart Circul. Physiol.* 2008; 295: 289–296.
  43. Grundmann M., Haidar M., Placzko S. i wsp. Vitamin D improves the angiogenic properties of endothelial progenitor cells. *Am. J. Physiol. Heart Circul. Physiol.* 2012; 303: 954–962.
  44. Wang L., Ma J., Manson J.E., Buring J.E., Gaziano J.M., Sesso H.D. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor gene polymorphisms, and risk of hypertension in men. *Eur. J. Nutr.* 2013; 52: 1771–1779.
  45. Forman J.P., Scott J.B., Ng K. i wsp. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks. *Hypertension* 2013; 61: 779–785.
  46. Correia L.C., Sodre F., Garcia G. i wsp. Relation of severe deficiency of vitamin D to cardiovascular mortality during acute coronary syndromes. *Am. J. Cardiol.* 2013; 111: 32–37.
  47. Bodnar L.M., Catov J.M., Simhan H.N., Holick M.F., Powers R.W., Roberts J.M. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J. Clin. Endocrin. Metabol.* 2007; 92: 3517–3522.
  48. Bae S., Singh S.S., Yu H., Lee J.Y., Cho B.R., Kang P.M. Vitamin D signaling pathway plays an important role in the development of heart failure after myocardial infarction. *J. Appl. Physiol.* 2013; 114: 979–987.
  49. Thompson J., Nitahpapand R., Bhatti P., Kourliouros A. Vitamin D deficiency and atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2015; 184: 159–162.
  50. Frost L., Johnsen S.P., Pedersen L. i wsp. Seasonal variation in hospital discharge diagnosis of atrial fibrillation: a population based study. *Epidemiology* 2002; 13: 211–215.
  51. Rienstra M., Cheng S., Larson M.G. i wsp. Vitamin D status is not related to development of atrial fibrillation in the community. *Am. Heart J.* 2011; 162: 538–541.

---

**Adres do korespondencji:**

Lek. Paweł Wiśniewski  
 Klinika Choroby Wierćowej i Niewydolności Serca  
 Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*  
 ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków  
 e-mail: pwisniewski24@wp.pl