

\*Agata Bogołowska-Stiebllich, Marek Tałałaj

## Rola witaminy D w chorobach układu sercowo-naczyniowego

## The role of vitamin D in the diseases of cardiovascular system

Klinika Medycyny Rodzinnej, Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Kości Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Ewa Marcinowska-Suchowierska

### Streszczenie

Witamina D odgrywa istotną rolę w homeostazie wapniowo-fosforanowej i wywiera wpływ na metabolizm tkanki kostnej. Wykazano, że receptor dla witaminy D oraz  $1\alpha$ -hydroksylaza występują m.in. w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych, kardiomiocytach, monocytach i makrofagach. Stwierdzono, że witamina D oddziałuje, bezpośrednio i pośrednio, na układ sercowo-naczyniowy. Aktywny metabolit witaminy D wpływa bezpośrednio na działanie płytek krwi, aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron, układ współczulny, na procesy zapalne i układ krzepnięcia krwi. Pośrednie oddziaływanie witaminy D wynika z wpływu na metabolizm glukozy, ciśnienie tętnicze i gospodarkę lipidową. Wyniki badań sugerują korzystny wpływ witaminy D na układ sercowo-naczyniowy. W większości są to jednak badania doświadczalne, epidemiologiczne i obserwacyjne, które mają mniejszą wiarygodność niż badania interwencyjne, z randomizacją. Przeprowadzone dotychczas badania nie stanowią podstawy, aby zalecać powszechne stosowanie witaminy D w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego.

Słowa kluczowe: witamina D, układ sercowo-naczyniowy

### Summary

Vitamin D plays an important role in calcium-phosphate homeostasis and exerts a significant influence on bone tissue metabolism. It was shown that vitamin D receptor as well as  $1\alpha$ -hydroxylase are located, e.g. in smooth muscle cells of blood vessels, cardiomyocytes, monocytes and macrophages. It was found, that vitamin D influences, both directly and indirectly, cardiovascular system. Active metabolite of vitamin D exerts direct effect on platelets action, on activity of renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic nervous systems, on inflammation process and blood clotting. Indirect activity is the result of influence on glucose metabolism, arterial blood pressure and lipid homeostasis. Findings suggest profitable influence of vitamin D on cardiovascular system. The majority of studies, however, are animal, epidemiological and observational studies which are less reliable than interventional, randomized ones. The studies performed as yet are not sufficient to recommend general vitamin D supplementation in the prevention of cardiovascular disorders.

Key words: vitamin D, cardiovascular system

### WSTĘP

Objawy chorób układu sercowo-naczyniowego ulegają zwykle nasileniu w okresie jesienno-zimowym. W latach 80. XX wieku zasugerowano, że może to być następstwem nie tylko niższej temperatury powietrza i współistnienia chorób układu oddechowego, ale wynikać ze znacznych, sezonowych różnic w natężeniu promieniowania słonecznego. Na szerokości geograficznej Polski promieniowanie ultrafioletowe (UV) zapewniające dostateczną syntezę skórną witaminy D ma miejsce tylko od kwietnia do września (1). Synteza skórną jest źródłem 80-90% witaminy D, a pozostała jej część dostarczana jest z pożywieniem. Powstająca w skórze lub absorbowana z przewodu pokarmowego witamina D jest hydroksylowana w wątrobie, przy udziale 25-hydroksylazy do 25-OH witaminy D (25OHD), na-

stępnie, głównie w nerkach, powtórnie hydroksylowana przy udziale  $1\alpha$  hydroksylazy do  $1,25(\text{OH})_2$  witaminy D [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ]. Badania przeprowadzone w ostatnich latach dowiodły, że  $1\alpha$  hydroksylaza znajduje się nie tylko w nerkach, ale także w tkankach pozanerkowych, m.in. w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych, kardiomiocytach, monocytach i makrofagach. Powstający tam aktywny metabolit witaminy D – kalcytriol wywiera przede wszystkim działanie lokalne (2).

Stwierdzono, że stężenie  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  w surowicy krwi jest znacznie niższe od stężenia 25(OH)D, jednakże właśnie kalcytriol charakteryzuje się dużo większym powinowactwem do receptora witaminy D (VDR). Wykazano, że kalcytriol produkowany poza nerkami wykazuje głównie aktywność auto- i parakrynną, podczas gdy  $1,25(\text{OH})_2$  witamina D wytwarzana w komór-

kach cewek nerkowych wywiera działanie ogólnoustrojowe (ryc. 1).

Witamina D oddziałuje na układ sercowo-naczyniowy zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio. Kalcytriol wpływa bezpośrednio na działanie płytek krwi, aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), układu współczulnego, na procesy zapalne i układ krzepnięcia krwi. Pośrednie oddziaływanie witaminy D jest następstwem wpływu na metabolizm glukozy i lipidów oraz ciśnienie tętnicze.

Większość informacji dotyczących wpływu witaminy D na układ sercowo-naczyniowy jest oparta na wynikach badań eksperymentalnych, epidemiologicznych i obserwacyjnych. Badania interwencyjne, zaślepienie, z randomizacją, charakteryzujące się większą wiarygodnością i mniejszym ryzykiem błędu, są dopiero w trakcie realizacji, a ich wyniki znane będą zapewne w niedalekiej przyszłości.

### BEZPOŚREDNI WPŁYW WITAMINY D NA UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY

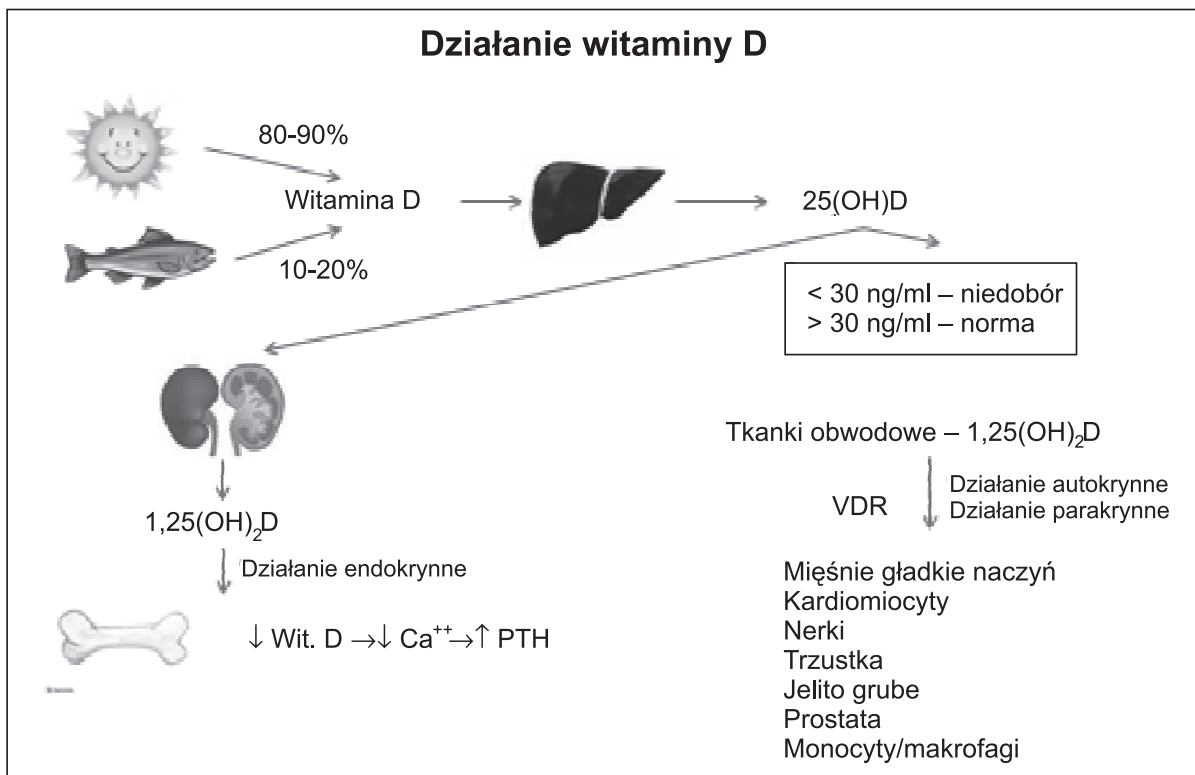
#### Wpływ witaminy D na naczynia krwionośne

Obecność VDR stwierdzono m.in. w komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych i komórkach śródbłonna. Prawdopodobnie za pośrednictwem tych receptorów kalcytriol wywiera wpływ na proliferację, migrację i kurczliwość komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych oraz na powstawanie zwapnień w ścianach naczyniowych.

Zwiększone wytwarzanie prostacykliny, do którego dochodzi pod wpływem  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  mogłoby sugerować, że kalcytriol powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych oraz wywiera działanie przeciwmiażdżycowe. Tymczasem wyniki innych badań wskazują, że witamina D zwiększa opór naczyniowy uwrażliwiając ściany naczyń krwionośnych na wpływ czynników vazokonstrykcyjnych (2). Wykazano, że metabolity witaminy D stymulują aktywność Ca-ATP-azy (3), zwiększają stężenie wapnia w cytozolu komórek (4) oraz wpływają na kurczliwość miozyny (5). Kalcytriol indukuje również wytwarzanie prostacyklin (6) oraz wpływa na aktywność trombiny i płytko-pochodnego czynnika wzrostu (7).

W znacznym stopniu niewyjaśniona pozostaje rola  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  w patogenezie zwapnień tworzących się w ścianach naczyń krwionośnych. Zwapnienia błony wewnętrznej tętnic są elementem procesu prowadzącego do powstania blaszki miażdżycowej, natomiast zwapnienia błony środkowej towarzyszą zaburzeniom homeostazy wapniowo-fosforanowej i przyczyniają się do zwiększonej sztywności tętnic (8).

Wykazano, że witamina D może modyfikować reakcje zapalne przyspieszające proces wapnienia ściany naczyniowej. Zwiększenie grubości błony wewnętrznej oraz tworzenie blaszek miażdżycowych zależne są częściowo od aktywności limfocytów T i makrofagów. Limfocyty Th1, wytwarzają interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), który aktywuje makrofagi oraz działa hamująco na limfocyty Th2. Komórki Th2 wywierają z kolei działanie przeciwmiażdżycowe stymulując produkcję interleukiny 10 (IL-10) i



Ryc. 1. Powstawanie i działanie witaminy D.

redukując aktywność makrofagów (9). Wykazano, że aktywacja VDR stymuluje przekształcanie komórek CD4+ w kierunku limfocytów Th2, przyczyniając się do ograniczenia syntezy INF- $\gamma$  oraz zwiększenia produkcji cytokin przeciwzapalnych (10). Kalcetriol może również zapobiegać rozwojowi blaszki miażdżycowej hamując przekształcanie makrofagów w komórki piankowate (11).

W wysokim stężeniu 1,25(OH) $_2$ D stymuluje przekształcanie się komórek mezenchymalnych w komórki osteoblastyczne oraz przyczynia się do tworzenia zwapnień w błonie środkowej tętnic przez podwyższenie stężenia wapnia i fosforanów nieorganicznych w surowicy krwi (12).

Istotną rolę we wczesnym stadium rozwoju miażdżycy odgrywa dysfunkcja śródbłonna. Nieliczne badania, których celem była ocena wpływu witaminy D na funkcje śródbłonna, obejmowały małe grupy pacjentów i w znacznej części prowadzone były bez właściwej randomizacji i bez grupy kontrolnej otrzymującej placebo. W oparciu o wyniki tych badań sugerowano, że 1,25(OH) $_2$ D chroni komórki śródbłonna przed uszkadzającym działaniem końcowych produktów glikozylacji. Wykazano również, że kalcetriol zwiększa aktywność śródbłonkowej syntetazy tlenu azotu (2).

W bardziej zaawansowanej fazie miażdżycy dochodzi do zwiększenia grubości kompleksu obejmującego błonę wewnętrzną i środkową tętnic. Badania oceniające związek pomiędzy stężeniem 25(OH)D a grubością warstwy intima-media nie przyniosły jednoznacznych wyników. Wykazano, że niedobór witaminy D, definiowany jako stężenie kalcyfediolu < 15 ng/ml, u pacjentów z cukrzycą typu 2 jest niezależnym czynnikiem zwiększającym grubość kompleksu warstwy wewnętrznej i środkowej (13). Zbliżone wyniki przyniosło przekrojowe badanie, którym objęto 654 dorosłe osoby w wieku powyżej 55 lat. Badanie to dowiodło, że istnieje ujemna korelacja między stężeniem 25(OH)D w surowicy krwi a grubością kompleksu intima-media w tętnicy szyjnej wewnętrznej (14). Zależności tej nie potwierdzono w badaniu, do którego włączono 650-osobową populację Amiszów (15).

### **Wpływ witaminy D na kardiomiocyty**

Badania przeprowadzone w warunkach eksperymentu zwierzęcego wykazały, że kalcetriol hamuje działanie metaloproteinaz – enzymów biorących udział w przebudowie ścian naczyń krwionośnych i mięśnia sercowego oraz przyczyniających się do destabilizacji blaszek miażdżycowych (16). W badaniu, którym objęto dużą grupę pacjentów poddanych koronarografii dowiedziono, że istnieje ujemna korelacja między stężeniami 25(OH)D i 1,25(OH) $_2$ D w surowicy krwi a stopniem dysfunkcji lewej komory serca. Wykazano również, że osoby ze stężeniem kalcyfediolu < 10 ng/ml mają wyższe ryzyko zgonu z powodu niewydolności serca oraz nagłego zgonu sercowego w porównaniu z pacjentami, u których stężenie 25(OH)D wynosi  $\geq$  30 ng/ml (17). Witham i wsp. przeprowadzili, trwające 5 miesięcy, badanie, w trakcie którego pa-

cjenci w podeszłym wieku z niewydolnością serca i niedoborem witaminy D manifestującym się stężeniem kalcyfediolu w surowicy krwi < 20 ng/ml otrzymywali witaminę D lub placebo. Autorzy wykazali, że 2-krotne podanie 100 000 IU witaminy D pozwala podwyższyć stężenie 25(OH)D, średnio o 9 ng/ml, ale nie poprawia parametrów jakości życia, ani wyników testu 6-minutowego marszu (18).

### **Wpływ witaminy D na układ renina-angiotensyna-aldosteron**

Renina jest syntetyzowana i wydzielana w nerkach przez komórki aparatu przykłębuszkowego. Stymuluje ona powstanie angiotensyny I, która następnie, przy udziale enzymu konwertującego, jest metabolizowana do angiotensyny II. Angiotensyna II wykazuje silne działanie naczynioskurczowe oraz stymuluje wydzielanie aldosteronu przez komórki kory nadnerczy.

Wykazano, że u myszy pozbawionych VDR ekspresja reniny oraz synteza angiotensyny II są kilkakrotnie większe niż u zwierząt posiadających receptor dla kalcytriolu i przyczyniają się do rozwoju nadciśnienia tętniczego, przerostu mięśnia sercowego i retencji wody w organizmie (19). Stwierdzono również, że podawanie zwierzętom doświadczalnym aktywnego metabolitu witaminy D pozwala uzyskać supresję wydzielania reniny, poprzez hamowanie procesu transkrypcji kodujących ją genów (20).

Pomiary stężeń 25(OH)D dokonane u ludzi wykazały, że niskiemu stężeniu kalcyfediolu w surowicy krwi towarzyszy wyższe stężenie krążącej angiotensyny. Stwierdzono, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym aktywność reniny jest odwrotnie proporcjonalna do stężenia 1,25(OH) $_2$ D, a suplementacja witaminy D przyczynia się do obniżenia stężeń zarówno reniny, jak i angiotensyny II w surowicy krwi (2).

### **Wpływ witaminy D na przebieg procesu zapalnego**

Dowiedziono, że miażdżycą jest przewlekłym procesem zapalnym prowadzącym m.in. do narastania objawów niewydolności serca i przedwczesnego zgonu. Stwierdzono, że pacjenci z cechami przewlekłej niewydolności krążenia charakteryzują się wyższym stężeniem cytokin prozapalnych w surowicy krwi, takich jak czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) oraz interleukiny 1 i 6 (IL-1, IL-6). W randomizowanym badaniu, którym objęto 123 pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, wykazano, że podawanie przez 9 miesięcy witaminy D w dawce 4.000 IU dziennie powoduje wzrost stężenia kalcyfediolu w surowicy krwi z 15 ng/ml do 41 ng/ml, obniżenie o 10% stężenia TNF- $\alpha$  oraz wzrost o 50% stężenia IL-10 – cytokiny o działaniu przeciwzapalnym. Leczenie to nie wpłynęło jednak na stężenie białka C-reaktywnego (CRP), ani na wartość frakcji wyrzutowej lewej komory serca (21).

### **Wpływ witaminy D na układ krzepnięcia krwi**

Aktywacja płytek krwi odgrywa kluczową rolę w procesie tworzenia skrzeplin i zakrzepów w naczyniach

krwionośnych. W warunkach eksperymentalnych wykazano, że 22-oxa kalcytriol – metabolit witaminy D o słabym działaniu hiperkalcemizującym – zwiększa syntezę prostacyklin w ścianie aorty (22). Stwierdzono, że ryzyko wystąpienia objawów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zmian zakrzepowych w tętnicach jest większe w miesiącach zimowych, charakteryzujących się mniejszą intensywnością promieniowania słonecznego (23, 24). Dowiedziano również, że zwiększona ekspozycja na promieniowanie UV ogranicza ryzyko wystąpienia zakrzepicy żył głębokich (25).

W badaniach *in vitro* wykazano, że kalcytriol ma działanie przeciwkrzepliwe m.in. podwyższając stężenie trombomoduliny w ludzkich komórkach białaczkowych i monocytach (26).

### Wpływ witaminy D na układ współczulny

Sugerowano, że witamina D może wpływać na pracę serca za pośrednictwem układu współczulnego. W trakcie badania NHANES (*National Health and Nutrition Examination Surveys*), do którego włączono ponad 27 tysięcy osób w wieku > 20 lat, obserwowano ujemną zależność między stężeniem 25(OH)D w surowicy krwi a stopniem obciążenia mięśnia sercowego mierzonym iloczynem częstości rytmu serca i skurczowego ciśnienia krwi (27). W badaniach *in vitro* wykazano, że kalcytriol bierze udział w regulacji wytwarzania katecholamin w komórkach rdzenia nadnerczy, m.in. modyfikując aktywność hydroksylazy tyrozyny (28).

### POŚREDNI WPŁYW WITAMINY D NA UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY

#### Masa ciała i otyłość

**Obserwacje kliniczne wskazują na istnienie zależności między nadmierną masą ciała a niedoborem witaminy D w organizmie.** Niższe stężenie 25(OH)D w surowicy krwi u osób otyłych może wynikać m.in. z ograniczonej ekspozycji na światło słoneczne oraz magazynowania witaminy D w tkance tłuszczowej. Stwierdzono, że niedobór witaminy D powoduje wzrost sekrecji parathormonu przez przytarczycę, a w konsekwencji zwiększony napływ wapnia do adipocytów i nasilenie lipogenezy. Obserwowano, że suplementacja wapnia w dawce 1000 mg dziennie oraz witaminy D w dawce 400 IU/dobę wspomaga redukcję masy ciała (29), jednakże inni badacze nie potwierdzili takiej zależności.

#### Nadciśnienie tętnicze

Witamina D może wpływać na wartości ciśnienia tętniczego, modyfikując aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron, zapobiegając wtórnej nadczynności przytarczyc, oraz wpływając na tonus mięśni gładkich naczyń tętniczych. Wpływ ten może być ponadto modulowany przez polimorfizm VDR (30).

Wykazano, że ekspozycja skóry na działanie promieniowania ultrafioletowego powoduje nie tylko wzrost stężenia 25(OH)D w surowicy krwi, ale także obniżenie

ciśnienia tętniczego. W badaniu, do którego włączono 18 pacjentów z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym udowodniono, że kontrolowane naświetlanie skóry promieniami UVB przez okres 6 tygodni powoduje znaczny, ponad 2,5-krotny, wzrost stężenia kalcyfediolu w surowicy krwi oraz obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi o 6 mm Hg. Dowiedziano również, że efektu hipotensyjnego nie wywiera naświetlanie promieniami UVA, które nie stymulują skórnej syntezy witaminy D (31). W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu klinicznym, do którego włączono 148 kobiet w wieku  $\geq 70$  lat wykazano, że podawanie pacjentkom 1200 mg wapnia i 800 IU witaminy D dziennie pozwala uzyskać po 8 tygodniach obniżenie zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia krwi w nieco większym stopniu niż suplementacja wyłącznie wapnia (32).

Na podstawie badania Tromso, w trakcie którego ta sama grupa pacjentów monitorowana była przez ponad 14 lat wykazano, że stężenie 25(OH)D w surowicy krwi koreluje z aktualną wartością skurczowego ciśnienia tętniczego, ale nie jest czynnikiem prognostycznym rozwoju nadciśnienia tętniczego w przyszłości (33).

### Metabolizm glukozy

Pacjenci z cukrzycą charakteryzują się zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Sugerowano, że niedobór witaminy D, poprzez wpływ na przebieg procesów autoimmunologicznych, aktywność komórek beta oraz wrażliwość tkanek docelowych na insulinę, stanowi czynnik ryzyka rozwoju cukrzycy typu 1 i 2. **Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na częstsze występowanie zaburzeń metabolizmu glukozy u pacjentów z niedoborem witaminy D.** Wykazano, że podawanie zwierzętom doświadczalnym 1,25(OH)<sub>2</sub>D zapobiega zmianom zapalnym wysp trzustkowych, a suplementacja witaminy D w okresie niemowlęcym istotnie zmniejsza częstość występowania cukrzycy typu 1 u osób dorosłych (34).

Stwierdzono, że u pacjentów z cukrzycą typu 2 stężenie 25(OH)D w surowicy krwi jest odwrotnie proporcjonalne do wartości glikemii na czczo oraz stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w surowicy krwi. Zależność ta była szczególnie wyraźna w zakresie niskich stężeń kalcyfediolu (35). W oparciu o badanie NHI (*Nurses' Health Study*), w którym uczestniczyło blisko 88 tysięcy kobiet stwierdzono, że ryzyko wystąpienia cukrzycy u osób, które przyjmowały codziennie powyżej 1200 mg wapnia i ponad 800 IU witaminy D jest o 1/3 niższe niż u kobiet, które przyjmowały < 600 mg wapnia i < 400 IU witaminy D na dobę (36).

### Metabolizm lipidów

Podwyższonemu stężeniu cholesterolu całkowitego i frakcji LDL w surowicy krwi towarzyszy zwiększone ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego i zwiększone ryzyko zgonu. W trakcie badania WHI (*Women's Health Initiative*) oceniano m.in. wpływ stosowanej przez 5 lat farmakologicznej suplementacji



cji wapnia w dawce 1000 mg/dobę oraz witaminy D w niskiej dawce 400 IU dziennie na profil lipidowy. Nie stwierdzono, aby stosowana terapia wpłynęła na stężenie cholesterolu całkowitego, jego frakcji LDL, HDL oraz stężenie triglicerydów w surowicy krwi (37). W badaniu przeprowadzonym przez Carbone i wsp. wykazano natomiast, że ekspozycja na promieniowanie UVB stymulująca skórną syntezę witaminy D i zwiększająca stężenie kalcyfediolu w surowicy krwi do > 30 ng/ml powoduje obniżenie stężenia cholesterolu we frakcji LDL oraz podwyższenie stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości (38).

## PODSUMOWANIE

Biorąc pod uwagę rozpowszechnienie niedoboru witaminy D i liczne korzyści, jakie daje optymalne zaopatrzenie organizmu w witaminę D, uzasadnione wydaje się uzupełnianie jej niedoborów w organizmie. Dotychczas opublikowane badania oceniające oddziaływanie

witaminy D na układ sercowo-naczyniowy są w większości badaniami epidemiologicznymi i obserwacyjnymi a ich wyniki nie wskazują jednoznacznie na korzyści płynące ze stosowania witaminy D. Podczas sesji naukowej *American Heart Association* (AHA) w 2011 roku zaprezentowano wyniki badań przeprowadzonych Gepnera i wsp. z University of Wisconsin School of Medicine and Public Health. Autorzy wykazali, że podawanie kobietom w wieku pomenopauzalnym przez 4 miesiące witaminy D<sub>3</sub> w dawce 2500 j.m./dobę nie wpływa na czynność śródbłonna, sztywność tętnic, stężenie białka C-reaktywnego w osoczu i ciśnienie tętnicze.

Dostępne obecnie wyniki badań nie stanowią wciąż wystarczającej podstawy, aby zalecać powszechne stosowanie witaminy D w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego. Należy mieć nadzieję, że opublikowanie rezultatów trwających jeszcze randomizowanych badań klinicznych przyczyni się do rozwiania istniejących wątpliwości.

## PIŚMIENNICTWO

- Holick MF: Molecular aspects of Medicine 2008; 29: 361-368.
- Pilz S, Tomaschitz A: Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol* 2009; 6: 621-630.
- Kawashima H: 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> stimulates Ca-ATPase in a vascular smooth muscle cell line. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 150: 1138-1143.
- Shan J, Resnick LM: 1,25-Dihydroxyvitamin D as a cardiovascular hormone. Effects on calcium current and cytosolic free calcium in vascular smooth muscle cells. *Am J Hypertens* 1993; 6: 983-988.
- Ishibashi K, Bukoski RD: Myosin isoform expression and force generation in cultured resistance arteries. *Am J Physiol* 1997; 272: 1144-1150.
- Wakasugi M, Noguchi T: Vitamin D stimulates the production of prostacyclin by vascular smooth muscle cells. *Prostaglandins* 1991; 42: 127-136.
- Mitsuhashi T, Morris RC: 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> modulates growth of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1991; 87: 1889-1895.
- London GM, Guerin AP: Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1731-40.
- Li AC, Glass CK: The macrophage foam cell as a target of therapeutic intervention. *Nat Med* 2002; 8: 1235-42.
- Boonstra A, Barrat FJ, Crain C et al.: 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> has a direct effect in naïve CD4<sup>+</sup> cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001; 167: 4974-80.
- Rader DJ, Pure E: Lipoproteins, macrophage function, and atherosclerosis: beyond the foam cell? *Cell Metab* 2005; 1: 223-230.
- Johnson R, Leopold J: Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res* 2006; 99: 1044-1059.
- Targher G, Bertolini R, Padovani R: Serum 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> concentrations and carotid intima-media thickness among type 2 diabetic patients. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 593-597.
- Reis JP, von Muhlen D: Serum vitamin D, parathyroid hormone levels, and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009; 207: 585-590.
- Michos ED, Streeten EA: Serum 25-hydroxyvitamin D levels are not associated with subclinical vascular disease or C-reactive protein in the old order amish. *Calcified Tissue Int* 2009; 84: 195-202.
- Mancuso P, Rahman A: 1,25-dihydroxyvitamin-D<sub>3</sub> treatment reduces cardiac hypertrophy and left ventricular diameter in spontaneously hypertensive heart failure-prone (cp/+) rats independent of changes in serum leptin. *J Cardiovasc. Pharmacol* 2008; 51: 559-564.
- Pilz S, Marz W: Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3924-3935.
- Witham MD, Crighton LJ: The effects of vitamin D supplementation on physical function and quality of life in older patients with heart failure: a randomized controlled trial. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 195-201.
- Li YC, Kong J: 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229-238.
- Yuan W: 1,25-dihydroxyvitamin D suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *J Biol Chem* 2007; 282: 29821-29830.
- Zhu Y, Mahon BD: Calcium and 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> target the TNF-alpha pathway to suppress experimental inflammatory bowel disease. *Eur J Immunol* 2005; 35: 217-224.
- Inoue M, Wakasugi M: A synthetic analogue of vitamin D<sub>3</sub>, 22-oxa-1,25-dihydroxy-vitamin D<sub>3</sub>, stimulates the production of prostacyclin by vascular tissues. *Life Sci* 1992; 51: 1105-1112.
- Gallerani M, Boari B: Seasonal variation in the occurrence of deep vein thrombosis. *Med Sci Monit* 2004; 10: CR191-196.
- Nayha S: Cold and the risk of cardiovascular diseases. A review. *Int J Circumpolar Health* 2002; 61: 373-380.
- Lindqvist PG, Epstein E: Does an active sun exposure habit lower the risk of venous thrombotic events? A D-lightful hypothesis. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 605-610.
- Koyama T, Shibakura M: Anticoagulant effects of 1-alpha, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on human myelogenous leukemia cells and monocytes. *Blood* 1998; 92: 160-167.
- Scragg RK, Camargo CA: Relation of serum 25-hydroxyvitamin D to heart rate and cardiac work (from the National Health and Nutrition Examination Surveys). *Am J Cardiol* 2010; 105: 122-128.
- Puchacz E, Stumpf WE: Vitamin D increases expression of the tyrosine hydroxylase gene in adrenal medullary cells. *Brain Res Mol Brain Res* 1996; 36: 193-196.

29. Caan B, Neuhouser M: Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of postmenopausal weight gain. *Arch Intern Med* 2007; 167: 893-902.
30. Muray S, Parisi E: Influence of vitamin D receptor gene polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D on blood pressure in apparently healthy subjects. *J Hypertens* 2003; 21: 2069-2075.
31. Krause R, Buhning M: Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998; 352: 709-710.
32. Pfeifer M, Begerow B: Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1633-1637.
33. Jorde R, Fingschau Y, Emaus N: Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels Are Strongly Related to Systolic Blood Pressure But Do Not Predict Future Hypertension. *Hypertension* 2010; 55: 792-798.
34. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 51-54.
35. Baz-Hecht M, Goldfine A: The impact of vitamin D deficiency on diabetes and cardiovascular risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17: 113-119.
36. Pittas AG, Dawson-Hughes B: Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29: 650-656.
37. Rajpathak SN, Xue X: Effect of 5 y of calcium plus vitamin D supplementation on change in circulating lipids: results from the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 894-899.
38. Holick MF: The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. *Molecular Aspects of Medicine* 2008; 29: 361-368.

otrzymano/received: 17.02.2012

zaakceptowano/accepted: 15.03.2012

Adres/address:

\*Agata Bogołowska-Stieblich  
Klinika Medycyny Rodzinnej,  
Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Kości CMKP  
SPSK im. Prof. W. Orłowskiego  
ul. Czerniakowska 231, 00- 416 Warszawa  
tel.: +48 (22) 584-11-13  
e-mail: astieblich@gmail.com