

\*Waldemar Misiorowski

## Niedobór witaminy D a choroby układu sercowo-naczyniowego

### Role of Vitamin D Deficiency in Cardiovascular Disease

Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

#### Streszczenie

Istnieje coraz więcej dowodów potwierdzających kluczową rolę powszechnych niedoborów witaminy D jako czynnika ryzyka rozwoju chorób kardiometabolicznych (w tym nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2 i zespołu metabolicznego). Ponadto, niedobory witaminy D wiążą się z wzrostem częstości incydentów sercowo-naczyniowych i wzrostem śmiertelności ogólnej. Brakuje jednak randomizowanych, kontrolowanych badań interwencyjnych, których celem byłaby ocena wpływu powszechnej suplementacji witaminy D na wskaźniki chorobowości i śmiertelności. Chociaż obecnie dostępne dowody nie umożliwiają sformułowania ostatecznych wniosków i rekomendacji, wydaje się jednak, że korzyści ze stosowania witaminy D przewyższają potencjalne zagrożenia.

Słowa kluczowe: witamina D, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, chorobowość i śmiertelność sercowo-naczyniowa

#### Summary

Substantial evidence suggests that a large portion of the population have suboptimal levels of vitamin D, which may adversely affect the cardiovascular (CV) system, including increasing levels of parathyroid hormone, activating the renin-angiotensin-aldosterone system, and increasing insulin resistance, thus leading to hypertension and left ventricular hypertrophy, metabolic syndrome/diabetes mellitus, systemic inflammation, and increased risk of atherosclerosis and CV disease events. Vitamin D deficiency is associated with incident CV disease events, as well as evidence that vitamin D supplementation is associated with reduction in CV diseases. Although the current evidence has created substantial hypothesis, randomized controlled trials are needed to determine whether routine vitamin D assessment and supplementation will improve CV outcomes.

Key words: vitamin D, hypertension, type 2 diabetes, cardiovascular disease and mortality

#### WSTĘP

Niedobór witaminy D wydaje się być powszechny i szacowany jest na 30% do 50% populacji ogólnej w krajach Europy i USA (1, 2). Tradycyjnie, hipowitaminozę D wiąże się z krzywicą u dzieci oraz osteomalacją i osteoporozą u dorosłych. Jednakże obecność receptorów dla witaminy D wykazano w szeregu innych komórek i tkanek poza układem kostnym, w tym w komórkach układu immunologicznego, nerwowych, komórkach beta trzustki, komórkach endotelium naczyniowego i miocytach, w tym komórkach mięśnia sercowego (1, 4). Istnieje także coraz większa liczba dowodów wskazujących na potencjalny niekorzystny wpływ niedoboru witaminy D na ryzyko rozwoju szeregu chorób, w tym niektórych nowotworów, a także chorób metabolicznych i układu sercowo-naczyniowego, co w konsekwencji wiąże stan zaopatrzenia w witaminę D ze wskaźnikami przeżywalności ogólnej (1, 2, 5-7).

#### ABC WITAMINY D

Istnieją dwie podstawowe formy witaminy D, ergokalcyferol – witamina D<sub>2</sub>, pochodzenia roślinnego oraz cholekalcyferol – witamina D<sub>3</sub> pochodzenia zwierzęcego. Głównym źródłem witaminy D u ludzi jest jej synteza *de novo* z 7-dehydrosterolu, zachodząca w skórze pod wpływem promieniowania ultrafioletowego UVB, o długości fali 290 nm do 315 nm (1, 4). Zawartość witaminy D w pożywieniu jest ograniczona praktycznie do tłustych, dziko żyjących ryb morskich (dzięki łosoś, makrela, tuńczyk, sardynki) (8, 9).

Witamina D, zarówno pochodząca z pożywienia, jak syntetyzowana w skórze, jest następnie hydroksylowana w wątrobie do 25-hydroksywitaminy D (25OHD), która z kolei stanowi substrat do syntezy aktywnej biologicznie 1,25-dwuhydroksywitaminy D (kalcitriol, 1,25(OH)<sub>2</sub>D) (1, 2, 4). Jednocześnie, chociaż 1,25(OH)<sub>2</sub>D stanowi aktywną biologicznie formę

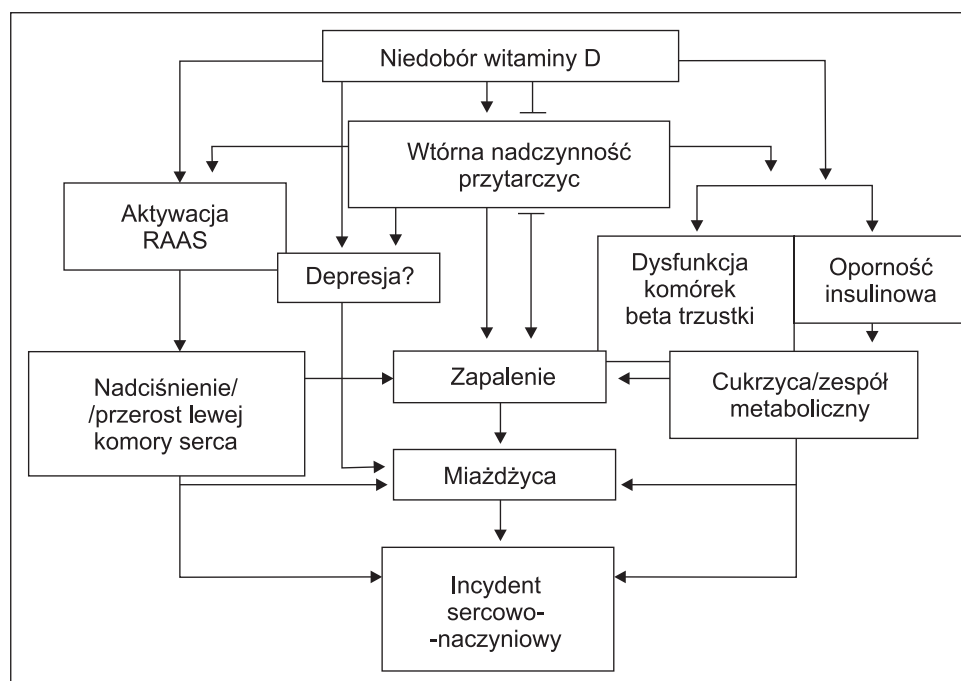
witaminy D, jej stężenie w surowicy nie koreluje ze stanem rzeczywistego zaopatrzenia organizmu w witaminę D, które znacznie lepiej odzwierciedlane jest przez stężenie 25OHD w surowicy (8). Chociaż witamina D była przez dekady klasyfikowana jako witamina, nie budzi obecnie wątpliwości, że kalcytriol jest aktywnym hormonem, przenoszonym drogą krwi i działającym jako ważny czynnik transkrypcyjny w szeregu komórek, tkanek i układów, w tym znacząco oddziałującym na funkcje układu sercowo-naczyniowego (4, 10). Witamina D pośrednio lub bezpośrednio oddziałuje regulacyjnie na szereg genów, w tym na produkcję reniny przez nerki, insuliny przez komórki  $\beta$  trzustki, wzrost i proliferację mięśni gładkich naczyń i serca, a także na czynność limfocytów i makrofagów oraz aktywność układu immunologicznego.

### NIEDOBÓR WITAMINY D

Optymalne zaopatrzenie w witaminę D, określane jako stężenie 25OHD w surowicy, nie zostało dotychczas jednoznacznie określone, jednak wydaje się, że poniżej stężenia 30 ng/ml (75 nmol/l) częstość niekorzystnych zdarzeń zdrowotnych, takich jak upadki, złamania kości czy zapadalność na raka jelita grubego, zaczyna znamienne wzrastać (5). Jednocześnie, zwraca się obecnie uwagę, że zależność różnorodnych wskaźników zdrowotnych od stężenia 25OHD nie musi być liniowa, a raczej „U-kształtna”, zaś zbyt wysokie stężenie 25OHD może wiązać się ze wzrostem zagrożenia niektórymi nowotworami (zwłaszcza rakiem trzustki), upadkami, złamaniami kości, a także wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego i śmiertelności ogólnej (7). Dane pochodzące z badania epidemiologicznego The Third National Health and Nutrition

Survey (NHANES III) wykazały u około 5% mieszkańców USA ciężki niedobór witaminy D ( $< 10$  ng/ml), a u około 60% niedostateczne zaopatrzenie w witaminę D ( $< 25$  ng/ml) (11).

**Populacyjna częstość występowania niedoborów witaminy D wzrasta wraz z oddaleniem od równika (z szerokością geograficzną), co wynika z pochłaniania odpowiedzialnego za syntezę skórną witaminy D pasma słonecznego promieniowania UVB przez atmosferę. Dodatkowo, osoby o ciemnej karnacji skóry wymagają większej ekspozycji na światło słoneczne w celu syntezy witaminy D w porównaniu z osobami o jasnej skórze (12).** Wygenerowany medialnie w ciągu ostatniej dekady lęk przed nowotworami skóry, który doprowadził do powszechnego, nadmiernego stosowania różnorodnych kosmetyków z filtrami UV i innych strategii unikania światła słonecznego, owocuje dramatycznym ograniczeniem skórnej syntezy witaminy D. Wraz z coraz powszechniejszym siedzącym trybem życia i spędzaniem większości czasu w pomieszczeniach zamkniętych, składa się to na istotny wzrost odsetka osób z niedoborem, niekiedy głębokim, witaminy D. Epidemia otyłości, obserwowana obecnie w krajach cywilizacji zachodniej, stanowi dodatkowy czynnik pogarszający biodostępność witaminy D, sekwestrowanej i wiązanej trwale w tkance tłuszczowej (13). Osoby otyłe wykazują ewidentnie gorszą odpowiedź na naświetlanie UVB w porównaniu z osobami szczupłymi i wymagają co najmniej dwukrotnie większych dawek witaminy D stosowanej w suplementacji doustnej (15). Szczególnie narażone na niedobór witaminy D są osoby w wieku podeszłym, u których zdolność do syntezy skórnej witaminy D jest istotnie zmniejszona (1, 2, 16, 17).



Ryc. 1. Potencjalne mechanizmy oddziaływania niedoboru witaminy D na układ sercowo-naczyniowy (wg American College of Cardiology Foundation, 2011).

## WITAMINA D A CZYNNIKI RYZYKA CHOROÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Istnieje wzrastająca liczba dowodów na kluczową rolę witaminy D w rozwoju czynników ryzyka chorób kardiometabolicznych, a zwłaszcza zespołu metabolicznego i cukrzycy typu 2 oraz nadciśnienia tętniczego (1, 2, 19). Ponadto, wyniki badań epidemiologicznych wskazują na narastanie częstości występowania nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2 i choroby wieńcowej serca wraz ze zwiększaniem się oddalenia od równika (szerokością geograficzną) i ekspozycją na UVB.

### NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Zaburzenia czynności układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) leżą u podstaw patogenezy większości chorób sercowo-naczyniowych (1, 2, 10, 20). Witamina D pełni istotną rolę w regulacji układu RAAS, zaś jej niedobór predysponuje do wzrostu aktywności RAAS, a także przerostu mięśniówki gładkiej naczyń i lewej komory serca (ryc. 1) (10, 21, 22). U ludzi,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  hamuje wydzielanie reniny i prawdopodobnie może obniżyć ciśnienie krwi; w pojedynczym badaniu wykazano, że naświetlania UVB do niewielkiego rumienia, 3 x w tygodniu przez 3 miesiące, spowodowały blisko 200% wzrost stężenia  $25\text{OHD}$  w surowicy i skorelowany z nim spadek ciśnienia skurczowego i rozkurczowego średnio o 6 mmHg (23). Ponadto, witamina D bezpośrednio wpływa na czynność komórek endothelium naczyniowego, powodując wazodilatację (24-26). W badaniu NHANES III średnie ciśnienie skurczowe było o 3 mm niższe u osób, u których stężenie  $25\text{OHD}$  surowicy zawierało się w najwyższym kwartylu, w porównaniu z grupą ze stężeniami  $25\text{OHD}$  z najniższego kwartyła (27).

### CUKRZYCA TYPU 2

Witamina D wykazuje wpływ na mechanizmy patogenetyczne leżące u podłoża rozwoju cukrzycy typu 2 i zespołu metabolicznego. Wydaje się, że witamina D wpływa stymulująco zarówno na wydzielanie insuliny, jak i na insulinowrażliwość, bezpośrednio w mechanizmie receptorowym oraz pośrednio, poprzez regulacyjny wpływ na homeostazę wapniową i zawartość wewnątrzkomórkową wapnia (19, 28). Hypponen et al. w obserwacji kohorty 12 058 fińskich dzieci otrzymujących w pierwszym roku życia 2000 j.m witaminy D dziennie i prowadzonej od urodzenia przez 31 lat, wykazali znamiennej redukcję wystąpienia cukrzycy typu 1 o blisko 80% w porównaniu do ryzyka populacyjnego (29). Obserwacje te potwierdziła metaanaliza pięciu angielskich badań obserwacyjnych (30). W licznych badaniach przekrojowych i obserwacyjnych wykazano także odwrotną zależność pomiędzy stężeniami  $25\text{OHD}$  w surowicy, a glikemią lub występowaniem cukrzycy typu 2, a także zespołu metabolicznego. Obserwacje prospektywne dotyczące związku zaopatrzenia w witaminę D z występowaniem cukrzycy typu 2 są jednak znacznie bardziej skąpe (31, 32).

## NADCZYNNOŚĆ PRZYTARCZYC

Przewlekły niedobór witaminy D prowadzi do wtórnej nadczynności przytarczyc, co może stanowić przyczynę poważnych zaburzeń funkcji układu sercowo-naczyniowego (1). Niedobór witaminy D zmniejsza wchłanianie jelitowe wapnia o ponad 50%, co w konsekwencji prowadzi do spadku stężenia wapnia w surowicy i do zwiększonej produkcji i wydzielania parathormonu (PTH). PTH nasila resorpcję i mobilizację wapnia z kości, zwiększa reabsorpcję cewkową wapnia w nerkach i stymuluje syntezę nerkowej  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  (1, 4). Do wzrostu stężenia PTH dochodzi, gdy stężenie  $25\text{OHD}$  spada poniżej 30 ng/ml, a wyraźnego przekroczenia górnej granicy normy PTH – poniżej stężenia  $25\text{OHD} < 16$  ng/ml (10).

Zarówno pierwotna, jak i wtórna nadczynność przytarczyc wiąże się ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego. Wzrost stężenia PTH wiązany jest z rozwojem nadciśnienia tętniczego i kurczliwości serca, co w konsekwencji może prowadzić do apoptozy, włóknienia i przerostu komórek mięśni gładkich serca i przerostu lewej komory serca (10, 33). Niedobór witaminy D i podwyższone stężenie PTH wiąże się także z rozwojem zwapnień w zastawkach (zwłaszcza aortalnej, rzadziej mitralnej) prowadzących w konsekwencji do objawów klinicznych zwężenia zastawkowego, a nawet do zwapnień w obrębie samego mięśnia sercowego (1, 34). Rola przewlekłej choroby nerek (CKD) jako czynnika ryzyka chorób sercowo-naczyniowych nie ulega wątpliwości. Nie do pominięcia jest tu także rola wtórnej nadczynności przytarczyc: u chorych z zaawansowaną CKD i stężeniami PTH  $> 250$  pg/ml ryzyko chorób sercowo-naczyniowych było dwukrotnie większe, niż u chorych z CKD i stężeniami PTH  $< 250$  ng/ml (35). U osób w wieku podeszłym, wzrost stężenia PTH wiązał się z prawie dwukrotnym wzrostem śmiertelności (36).

### ZAPALENIE

Istnieje coraz więcej danych wskazujących, że u podłoża miażdżycy leży proces zapalny oraz że od czynniki zapalne odgrywają istotną rolę w rozwoju większości chorób sercowo-naczyniowych (37-39). Niskie stężenia  $25\text{OHD}$  i wzrost stężenia PTH zwiększają aktywność procesów zapalnych, co udokumentowano jako wzrost stężenia białka C-reaktywnego i interleukiny-10 (10). Może to odzwierciedlać zarówno immunomodulacyjny wpływ witaminy D, jak również bezpośrednie działanie PTH na układ sygnalingowy  $\text{NF}\kappa\text{-B}$ . Leczenie kalcitriolem ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  w sytuacji niedoboru witaminy D powoduje spadek aktywności markerów zapalenia, takich jak CRP (40).

### DEPRESJA

W krajach rozwiniętych depresja stanowi jedną z najistotniejszych przyczyn niesprawności, a także uznany czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, ale także konsekwencję tych chorób (41-43). **Witamina D stanowi uznany czynnik modyfikujący funkcje**

**poznawcze i zdrowie psychiczne (44, 45). U chorych z zaburzeniami nastroju, a zwłaszcza z depresją, stężenia witaminy D z reguły są niskie (46, 47).** W badaniu epidemiologicznym NHANES III wykazano, że prawdopodobieństwo depresji jest znamienne wyższe u osób z hipowitaminozą D (46). Podobnie, u ponad 7000 chorych na serce osób powyżej 50. roku życia, bez historii depresji w wywiadach, niskie stężenie witaminy D wiązało się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia incydentu depresyjnego w obserwacji prospektywnej (47). W mózgu wykazano obecność zarówno receptorów dla witaminy D, jak i  $1\alpha$ -hydroksylazy (48, 49). Dodatkowo, wydaje się że podwyższone stężenie PTH, związane z niedoborem witaminy D może bezpośrednio wpływać na rozwój zaburzeń depresyjnych (50, 51). Należy jednak podkreślić, że w chwili obecnej związek pomiędzy zaopatrzeniem w witaminę D, depresją, a rozwojem chorób sercowo-naczyniowych stanowi niewątpliwie intrygującą, ale jedynie spekulację.

#### WITAMINA D A ZAPADALNOŚĆ NA CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO I ŚMIERTELNOŚĆ

Liczne badania obserwacyjne dokumentują wzrost częstości chorób sercowo-naczyniowych u osób z niedoborem witaminy D. W badaniu Framingham Offspring Study, którym objęto 1739 osób bez chorób serca, w siedmioletniej prospektywnej obserwacji ryzyko wystąpienia incydentu serowo-naczyniowego było od 53% do 80% wyższe u badanych z niskim stężeniem witaminy D (52). Analizując dane dotyczące 13 331 osób dorosłych z badania NHANES III i obserwowanych prospektywnie przez ponad 8 lat, wykazano ujemną korelację pomiędzy zaopatrzeniem w witaminę D a śmiertelnością, gdzie badani ze stężeniami 25OHD zawierającymi się w najniższym kwartylu ( $< 17,8$  ng/ml) wykazywali śmiertelność wyższą o 26% w porównaniu z badanymi z najwyższego kwartyłu. Jednocześnie wyniki badania NHANES III sugerują U-kształtną zależność pomiędzy stężeniem 25-OHD a śmiertelnością, z niewielkim jej wzrostem u osób ze stężeniami 25OHD powyżej 50 ng/ml (53). W prospektywnej obserwacji 3258 austriackich pacjentów kwalifikowanych do badania koronarograficznego, niskie stężenia 25OHD i  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  wykazały niezależny związek ze wzrostem śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej (54). Wśród ponad 27 000 Amerykanów, ubezpieczonych w Intermountain Healthcare System, niedobór witaminy D, określany jako stężenie 25OHD w surowicy  $< 30$  ng/ml, sięgał 60% i wysoce znamienne ( $p < 0,001$ ) korelował z występowaniem cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii. Co więcej, niedobór witaminy D wiązał się z większą zapadalnością na chorobę wieńcową, zawał serca, niewydolność serca i udar mózgu oraz z wyższą śmiertelnością ogólną (55). **W 10-letniej obserwacji 18 225 mężczyzn objętych programem Health Professionals Follow-up Study, niskie stężenie 25OHD wiązało się z większym ryzykiem zawału serca, nawet po skorygowaniu o obecność innych,**

**„klasycznych” czynników ryzyka choroby wieńcowej (56).** W opublikowanych niedawno wynikach wielośrodkowej obserwacji pacjentów przyjmowanych do szpitala z powodu ostrych zespołów wieńcowych, 96% z tych chorych wykazywało niedobór witaminy D (57). O ile jednak istnieje wiele badań dokumentujących związek niedoboru witaminy D ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego, brakuje badań interwencyjnych, oceniających wpływ suplementacji witaminy D na to ryzyko (18). Autier and Gandini (58) dokonali analizy 18 niezależnych, randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych (łącznie  $> 57$  000 osób badanych,  $> 4700$  zgonów, średni czas obserwacji 5,7 lat). Niezależnie od znacznych rozbieżności, dotyczących zarówno metodyki samych badań, jak stosowanych dawek witaminy D (od 300 jm/d do 2000 jm/d), w metaanalizie wykazano znamienne zmniejszenie śmiertelności całkowitej o 7% w całej grupie leczonej witaminą D (58). W kolejnej metaanalizie 8 randomizowanych badań klinicznych wykazano 10%, niezamienne zmniejszenie śmiertelności sercowo-naczyniowej u osób suplementowanych witaminą D (średnio 1000 jm/d) (59).

#### UWAGI KOŃCOWE

W ciągu ostatniej dekady szereg czynników odżywczych: witaminy E i C, beta karoten czy kwas foliowy wiązano z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Chociaż nadzieje związane z każdym z nich wydawały się być uzasadnione, to nie przetrwały czasu rygorystycznych, randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych. Z kolei omega-3 nienasycone kwasy tłuszczowe potwierdziły w badaniach randomizowanych skuteczność kardioprotekcyjną, szczególnie w odniesieniu do choroby wieńcowej i niewydolności serca (75, 76). Podobne pytanie pojawia się w odniesieniu do witaminy D. Czy witamina D będzie kolejną witaminą E, C czy beta karotenem, czy też raczej wyniki interwencyjnych badań randomizowanych będą podobne – a może nawet lepsze, niż w przypadku kwasów tłuszczowych omega-3? Chociaż obecnie dostępne dowody nie umożliwiają sformułowania ostatecznych wniosków i rekomendacji (59, 60), wydaje się jednak, że korzyści ze stosowania witaminy D przewyższają potencjalne ryzyko.

Prawdopodobnie odpowiedzi na tak sformułowane pytania może przybliżyć trwające obecnie kontrolowane placebo, podwójnie ślepe randomizowane badanie kliniczne VITAL (VITamin D and Omega-3 Trial), sponsorowane przez Narodowe Instytuty Zdrowia (NIH, USA) i prowadzone przez Harvard Medical School i Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts. Celem rozpoczętego w 2010 roku i planowanego do 2016 roku badania jest ocena wpływu codziennej suplementacji witaminy D<sub>3</sub> w dawce 2000 jm i/lub omega-3 kwasów tłuszczowych (Omacor, Pronova, Norwegia; olej rybi, 1,0 g) na częstość występowania chorób sercowo-naczyniowych, udarów mózgu i nowotworów u 20 000 kobiet i mężczyzn. Jeszcze przed zakończeniem rekrutacji, zwrócono uwagę na potencjalne



ograniczenia badania: nie u wszystkich badanych oznaczono wyjściowe stężenie witaminy D (ale u prawie 16 000, tzn. u 80%), kryteria włączenia mogły preferować osoby zdrowsze i z lepszym zaopatrzeniem w witaminę D w porównaniu do populacji ogólnej (choć w rekrutacji uwzględniono zróżnicowanie etniczne/rasowe i włączono 25% Afroamerykanów) oraz, że stosowana interwencja może być niedostateczna dla osób z ciężkim niedoborem witaminy D. Ponadto, podobnie jak we wszystkich wcześniejszych badaniach nad niedoborem witaminy D, niemożliwe jest uzyskanie rzeczywistej grupy placebo, ponieważ nie można wyeliminować niekontrolowanej syntezy skórnej witaminy D pod wpływem słońca u wszystkich badanych. Niezależnie jednak od przedstawionych ograniczeń, wydaje się że biorąc pod uwagę wielkość badanej populacji i ogólną konstrukcję programu, może ono wnieść istotne informacje dotyczące roli niedoboru i uzupełniania

witaminy D w chorobach układu sercowo naczyniowego i zapobieganiu nowotworom.

## PODSUMOWANIE

Istnieje coraz więcej dowodów potwierdzających kluczową rolę powszechnych niedoborów witaminy D jako czynnika ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego i metabolicznych (w tym nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej, niewydolności serca, cukrzycy typu 2 i zespołu metabolicznego). Ponadto, niedobory witaminy D wiążą się z ze wzrostem częstości incydentów sercowo-naczyniowych i wzrostem śmiertelności ogólnej. Jednocześnie, niedoborem witaminy D łatwo jest zapobiegać, poprzez promocję ekspozycji na promieniowanie UVB, a zwłaszcza przez suplementację farmakologicznymi preparatami witaminy D. Postępowanie takie jest bezpieczne i nie wymaga ścisłego monitorowania.

## PIŚMIENNICTWO

- Lee JH, O'Keefe JH, Bell D et al.: Vitamin D deficiency: an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1949-1956.
- Abuannai M, O'Keefe JH: Vitamin D and cardiovascular health *Primary Care Cardiovasc J* 2011; 4: 59-62.
- Looker AC, Johnson CL, Lacher DA et al.: Vitamin D status: United States, 2001-2006 *NCHS Data Brief* 2011; (59): 1-8.
- Holick MF: Vitamin D deficiency *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC et al.: Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18-8.
- Gandini S, Boniol M, Haukka J 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: 1414-1424.
- Helzlsouer KJ: VDDP Steering Committee Overview of the Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers *Am J Epidemiol* 2010; 172: 4-9.
- Mosekilde L: Vitamin D requirement and setting recommendation levels: long-term perspectives *Nutr Rev* 2008; 66(Suppl 2): 170-177.
- Holden JM, Lemar LE: Assessing vitamin D contents in foods and supplements: challenges and needs *Am J Clin Nutr* 2008; (Suppl. 88): 551-553.
- Zittermann A: Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 39-48.
- Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS et al.: Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III *Bone* 2002; 30: 771-777.
- Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF: Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3 *Lancet* 1982; 1: 74-76.
- Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E et al.: Vitamin D(3) in fat tissue *Endocrine* 2008; 33: 90-94.
- Cheng S, Massaro JM, Fox CS et al.: Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study *Diabetes* 2010; 59: 242-248.
- Rajakumar K, Fernstrom JD, Holick MF et al.: Vitamin D status and response to vitamin D(3) in obese vs. non-obese African American children *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 90-95.
- Binkley N, Novotny R, Krueger D et al.: Low vitamin D status despite abundant sun exposure *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2130-2135.
- Fiscella K, Franks P: Vitamin D, race, and cardiovascular mortality: findings from a national US sample *Ann Fam Med* 2010; 8: 11-18.
- Wang TJ, Zhang F, Richards JB et al.: Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study *Lancet* 2010; 376: 180-188.
- Pittas AG, Chung M, Trikalinos T et al.: Systemic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes *Ann Intern Med* 2010; 152: 307-314.
- Li YC, Kong J, Wei M et al.: 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system *J Clin Invest* 2002; 110: 229-238.
- Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR et al.: Left ventricular geometry and survival in patients with normal left ventricular ejection fraction *Am J Cardiol* 2006; 97: 959-963.
- Artham SM, Lavie CJ, Milani RV et al.: Clinical impact of left ventricular hypertrophy and implications for regression *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 52: 153-167.
- Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W et al.: Ultraviolet B and blood pressure *Lancet* 1998; 352: 709-710.
- Sugden JA, Davies JL, Witham MD et al.: Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels *Diabetes Med* 2008; 25: 320-325.
- Borges AC, Feres T, Vianna LM, Paiva TB: Effect of cholecalciferol treatment on the relaxant responses of spontaneously hypertensive rat arteries to acetylcholine *Hypertension* 1999; 34: 897-901.
- Borges AC, Feres T, Vianna LM, Paiva TB: Recovery of impaired K<sup>+</sup> channels in mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats by prolonged treatment with cholecalciferol *Br J Pharmacol* 1999; 127: 772-778.
- Scragg R, Sowers M, Bell C: Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey *Am J Hypertens* 2007; 20: 713-719.
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B: The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2017-2029.
- Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A et al.: Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study *Lancet* 2001; 358: 1500-1503.
- 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: 512-517.
- Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T et al.: Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women *Diabetes Care* 2006; 29: 650-656.
- von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J: Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient:

- a randomized, placebo-controlled trial *Br J Nutr* 2010; 103: 549-555.
33. Ogard CG, Engelmann MD, Kistorp C et al.: Increased plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and markers of inflammation related to atherosclerosis in patients with primary hyperparathyroidism *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 493-498.
  34. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R: Primary hyperparathyroidism and heart disease a review. *Eur Heart J* 2004; 25: 1776-1787.
  35. Soubassi LP, Chiras TC, Papadakis ED et al.: Incidence and risk factors of coronary heart disease in elderly patients on chronic hemodialysis. *Int Urol Nephrol* 2006; 38: 795-800.
  36. Bjorkman MP, Sorva AJ, Tilvis RS: Elevated serum parathyroid hormone predicts impaired survival prognosis in a general aged population. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 749-753.
  37. Libby P, Ridker PM, Hansson GK: Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2129-2138.
  38. Lavie CJ, Milani RV, Verma A, O'Keefe JH: C-reactive protein and cardiovascular disease: is it ready for primetime? *Am J Med Sci* 2009; 338: 486-492.
  39. Lavie CJ, Church TS, Milani RV, Earnest CP: Impact of physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training on markers of inflammation. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2011; 31: 137-145.
  40. 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: 754-759.
  41. Milani RV, Lavie CJ, Cassidy MM: Effects of cardiac rehabilitation and exercise training programs on depression in patients after major coronary events. *Am Heart J* 1996; 132: 726-732.
  42. Lavie CJ, Milani RV: Adverse psychological and coronary risk profiles in young patients with coronary artery disease and benefits of formal cardiac rehabilitation. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1878-1883.
  43. Milani RV, Lavie CJ: Impact of cardiac rehabilitation on depression and its associated mortality. *Am J Med* 2007; 120: 799-806.
  44. Oudshoorn C, Mattace-Raso FU, van der Velde N et al.: Higher serum vitamin D3 levels are associated with better cognitive test performance in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 539-543.
  45. Kalueff A, Minasyan A, Keisala T et al.: The vitamin D neuroendocrine system as a target for novel neurotropic drugs. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2006; 5: 363-371.
  46. Ganji V, Milone C, Cody MM et al.: Serum vitamin D concentrations are related to depression in young adult US population: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int Arch Med* 2010; 3: 29-36.
  47. May HT, Bair TL, Lappé DL: Association of vitamin D levels with incident depression among a general cardiovascular population. *Am Heart J* 2010; 159: 1037-1043.
  48. Jorde R, Sneve M, Figenschau Y et al.: Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. *J Intern Med* 2008; 264: 599-609.
  49. Hoogendijk W, Lips P, Dik M et al.: Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 508-512.
  50. Schneider B, Weber B, Frensch A et al.: Vitamin D in schizophrenia, major depression and alcoholism. *J Neural Transm* 2000; 107: 839-842.
  51. Martiny K, Lunde M, Uden M et al.: Adjunctive bright light in non-seasonal major depression: results from clinician-rated depression scales. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112: 117-125.
  52. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL et al.: Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503-511.
  53. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B: 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1629-1637.
  54. Dobnig H, Pilz S, Scharnagel H et al.: 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.
  55. Anderson JL, May HT, Horne BD et al.: Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol* 2010; 106: 963-968.
  56. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB: 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1174-1180.
  57. Lee JH, Gadi R, Spertus JA et al.: Prevalence of vitamin D deficiency in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1636-1638.
  58. Autier P, Gandini S: Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730-1737.
  59. Shapses SA, Manson JE: Vitamin D and prevention of cardiovascular disease and diabetes: why the evidence falls short *JAMA* 2011; 305: 2565-2566.
  60. Elamin MB, Nisrin O, Abu E et al.: Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1931-1942.

otrzymano/received: 03.10.2012  
zaakceptowano/accepted: 31.10.2012

Adres/address:  
\*Waldemar Misiorowski  
Klinika Endokrynologii CMKP,  
Szpital Bielański  
ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa  
tel./fax: +48 (22) 834-31-31  
e-mail: w\_misiorowski@cmkp.edu.pl