

VITAMIN D A KARDIOVASKULÁRNÍ CHOROBY

H. Matějovská Kubešová, B. Vepřeková, P. Weber, K. Bielaková, T. Gregorová

Souhrn

Vitamin D stojí v posledních letech v centru pozornosti z hlediska průkazu stále širšího spektra působení v lidském organismu. Z hlediska mechanismu působení jsou nejčastěji citovány jaderné receptory pro vitamin D. Prozatímni poznatky svědčí pro negativní ovlivnění kardiovaskulární soustavy dlouhodobě nízkou hladinou vitaminu D a zároveň pro velmi nízkou hladinu vitaminu D u téměř poloviny současné populace způsobenou nejpravděpodobněji životním stylem s minimální expozicí nechráněného povrchu těla slunečnímu záření. Průběh ischemické choroby srdeční ovlivňuje nízká hladina vitaminu D vyšším rizikem vzniku akutního infarktu myokardu, vyšší tendencí k srdečnímu selhání a častější rehospitalizací. Vyšší výskyt arytmií při nízké hladině vitaminu D je vysvětlován zvýšením produkce parathormonu, prostřednictvím vazby parathormonu na receptory dochází ke stimulaci fosfolipázy C s následným zvýšením aktivity katecholaminů, angiotenzinu II a endotelinu s možnou arytmogenní aktivitou v ischemickém myokardu. Nebyl prokázán vliv hladiny vitaminu D na koncentraci sérového cholesterolu, naopak bylo prokázáno snížení hladiny triglyceridů při normalizaci původně snížené hladiny vitaminu D. Hypertenze je nedostatkem vitaminu D zhoršována stimulací systému renin-angiotenzin-aldosteron, zvýšením sekrece parathormonu a absencí protizánětlivého a vaskuloprotektivního účinku. Závěr: Sledování hladiny vitaminu D a její udržování v normálním rozmezí může příznivě modulovat průběh kardiovaskulárních chorob. Pro suplementaci hladiny vitaminu D je nutno více využívat přirozeného zdroje – tedy expozice nechráněné kůže slunečnímu záření.

Klíčová slova

vitamin D – ischemická choroba srdeční – srdeční selhání – hypertenze – sluneční záření

Abstract

Vitamin D and cardiovascular diseases. Lot of attention is paid to vitamin D in last few years due to brighter spectrum of influence in human organs. As a main mechanism of action are proved vitamin nuclear D receptors. More and more evidence of negative influence of vitamin D deficit on cardiovascular system appears together with low vitamin D serum levels in current population mostly due to live style with little exposition of unprotected skin to sun beams. The course of ischemic heart disease can be worsened by low serum level of vitamin D because of higher risk of myocardial infarction a cardiac failure with more frequent hospitalisations. Higher risk of arrhythmias during vitamin D deficiency is explained by higher production of parathormone and its binding to receptors stimulating phospholipase C followed by higher activity of catecholamines, angiotensin II and endothelin in ischaemic myocardium. There is no evidence of any association of vitamin D and cholesterol levels, on the other hand normal level of vitamin D helps to keep the triglyceride serum concentration in normal range. Hypertension is influenced negatively by low level of vitamin D by stimulation of renin-angiotensin-aldosterone system, parathormon secretion and lower antiinflammatory and vasculoprotective effect. *Conclusion:* The course of cardiovascular diseases can be positively modulated by keeping of vitamin D level within normal range. The adequate exposition od unprotected skin to sun is to recommend for the supplementation as a nature and effective source of vitamin D.

Keywords

vitamin D – ischaemic heart disease – cardiac failure – hypertension – sun exposition

Úvod

V posledních několika letech se množí informace o pleiotropním efektu vitaminu D, jehož účinek byl po dlouhou dobu vztahován pouze k systému regulace hladiny kalcia a ke kosternímu systému. Zlom přinesla identifikace receptorů pro vitamin D na většině buněk a orgánů lidského organismu. Jedná se o ja-

derný receptor, který je aktivován navázáním dihydroxycholecalciferolu, tedy aktivní formy vitaminu D. Nedostatečná aktivace receptoru způsobená nízkou hladinou vitaminu D může vést k mnoha poruchám metabolickým, imunologickým, kardiovaskulárním a dalším [1–3].

Způsob života současné populace s převahou pobytu pod střechou vytváří podmínky

pro vznik dlouhodobého deficitu vitaminu D již od let povinné školní docházky. Hlavním zdrojem vitaminu D je pro lidský organismus sluneční záření, jehož vlivem vzniká v kůži cholecalciferol, hydroxylovaný následně v játrech a ledvinách na aktivní 1,25-dihydroxycholecalciferol. Tímto způsobem je zajištěna dodávka 80 % aktivního vitaminu a pouze zbývajících 20 % dodávky je zajišťováno stravou, některé zdroje hovoří dokonce o poměru 90 % a 10 % [4]. Z tohoto důvodu mohou být výsledky studií založených na hodnocení příjmu vitaminu D potravou nekonstantní [5]. Právě nedostatek slunečního záření je pravděpodobně příčinou toho, že česká populace se podle prvních výsledků testování nachází svou průměrnou hodnotou hladiny vitaminu D na pomezí 30–40 mmol/l při normálním rozmezí 50–200 mmol/l, tedy téměř polovina populace nenaplnuje hladinu nutnou ke kvalitní remodelaci kostí a, jak se postupně ukazuje, i k normálnímu fungování řady dalších systémů [6].

Zeměpisná šířka severně od 42° s. š. znamená nedostatečnou intenzitu záření pro syntézu vitaminu D v období od listopadu do února, v severnějších pásmech činí interval nedostatečné expozice až šest měsíců v roce. Zatažená obloha snižuje intenzitu záření o 50 %. Použití krémů s ochranným faktorem nad 8 blokuje efektivně UVB složku slunečního záření. Dostatečnou dodávku vitaminu D by měla v zemích mírného pásu zajistit expozice 10 % nechráněného kožního povrchu dvakrát týdně po dobu 20 min mezi 10. a 15. hodinou denní [7,8].

Mechanismus poškození kardiovaskulárního systému nedostatkem vitaminu D

V dlouhodobém sledování souboru 10 000 probandů s cílem odhalit souvislosti vi-

taminu D a kardiovaskulárního postižení byla nízká hladina vitamínu D spojena s významně vyšším výskytem hypertenze, koronárního postižení, kardiomyopatie, ale i diabetu mellitu. Vitamin D byl také významným prediktorem celkové mortality. Suplementace vitamínem D významně prodlužovala přežití, zvláště u nemocných s prokázaným deficitem [9].

V populaci 2 312 starších nemocných byla nalezena skupina 384 nemocných s významně sníženou hladinou vitamínu D a významně zvýšenou aktivitou parathormonu. Analýzou ve vztahu k výskytu kardiovaskulárních komplikací bylo prokázáno, že každých 25 mmol/l poklesu hladiny vitamínu D znamená 9% vztup mortality a 25% vztup rizika infarktu myokardu. Hodnoty parathormonu vyšší než 65 ng/l byly spojeny s 30% zvýšením rizika srdečního selhání [10].

Z hlediska možných mechanismů kardiovaskulárního poškození dlouhodobě nízkou hladinou vitamínu D je zvažována analogie myšičího modelu, kdy myši zbavené receptorů pro vitamin D vyvinuly rychleji kardiovaskulární postižení vlivem urychlení aterosklerózy, zvýšené zánětlivé reakce a zvýšení hladiny parathormonu. Suplementace vitamínem D měla potom za následek efekt antiaterosklerotický, protizánětlivý, přímý kardioprotektivní a supresivní na tvorbu parathormonu [11].

Podobné výsledky přicházejí z průřezových studií na souborech kardiaků, kdy korelační analýza prokázala významnou negativní závislost hladiny vitamínu D a zánětlivé aktivity, oxidativního stresu či přítomnosti vaskulární a intercelulární adhezivních molekul [11].

Jednou z linií působení vitamínu D je interakce aktivovaného receptoru pro vitamin D se systémem renin-angiotenzin-aldosteron s následnými důsledky pro snížení krevního tlaku [12]. Nedostatek vitamínu D měl za následek aktivaci RAAS s vazokonstrikcí, retencí sodíku a vody a zvýšenou tuhostí arteriální stěny [13].

Dalším ze zvažovaných mechanismů působení vitamínu D je ovlivnění metabolismu kalcia. Klesající hladina vitamínu D má za následek klesající sérovou hladinu kalcia a vztup krevního tlaku a naopak. Dlouhodobě snížená hladina vitamínu D byla spojena s vyšším výskytem mozkových příhod [14].

V myokardiální buňce zajišťuje vitamin D stimulaci syntézy kontraktilních proteinů a aktivuje základní intracelulární mechanismy kalciového metabolismu a produkce energie jako

faktorů podílejících se na správné geometrii srdečních komor a efektivitě činnosti [15]. Vitamin D se dále podílí na regulaci exprese genů pro syntézu cytokinů a hormonů, které hrají důležitou roli v patogenezi srdečního selhání – natriuretický peptid, již výše zmíněný renin a další [16].

Další strukturou, která může být ovlivněna hladinou vitamínu D, je chlopenní aparát. Nedostatek vitamínu D má za následek snížení hladiny kalcia a zvyšování hladiny fosforu. Studie na téměř 2 000 probandů bez kardiovaskulárního postižení prokázala echokardiograficky, že na každých 50 mmol/l přibývajících sérové koncentrace fosforu se zvyšovalo riziko sklerózy aortální chlopně, kalcifikací v aortálním a mitrálním anulu. Tyto souvislosti se však týkaly pouze hladiny fosforu, hladiny kalcia, vitamínu D ani parathormonu popsanou souvislost nevykazovaly [17].

Vitamin D a ischemická choroba srdeční

Mnoha studiemi byla prokázána významná souvislost mezi nízkou hladinou vitamínu D a závažností akutních i chronických forem ischemické choroby srdeční. Například sledování hladiny vitamínu D u nemocných, u kterých byl indikován intervenční zákrok na koronárních artériích, prokázalo v dalším průběhu významné zvýšení rizika srdečního selhání a náhlé smrti u nemocných s nízkou hladinou vitamínu D oproti nemocným s hladinou vitamínu D v normálním rozmezí [18]. Další studie porovnávala výskyt a průběh ischemické choroby srdeční po provedené koronární intervenci. Obecně měli nemocní s prokázanou ischemickou chorobou srdeční významně nižší hladinu vitamínu D než skupina kontrolní, bližší analýza podle zjištěné hladiny vitamínu D ukázala 2,5krát vyšší riziko ischemické choroby srdeční u nemocných v prvním kvartilu oproti nemocným v posledním kvartilu. Byla také prokázána významná inverzní závislost hladiny vitamínu D a triglyceridů, BMI a tělesné hmotnosti, vegetariáni měli významně nižší hladinu vitamínu D [19]. Závěry této studie nezávisle potvrzuje multicentrické sledování hladiny vitamínu D u nemocných s již vzniklým infarktem myokardu – 96 % z nich mělo hladinu vitamínu D pod hranici normy [20].

V případě rozvinutého srdečního selhání se roztáčí bludný kruh omezené mobility nemocného s následnou nízkou expozicí kůže slunečnímu záření a dalším snižováním hladiny vitamínu D [21].

Skupina nemocných se sérovou hladinou pod 50–70 mmol/l může nejvíce profitovat ze suplementace vitamínem D [22]. Tato skupina také vykazuje nejvyšší mortalitu a riziko rehospitalizací pro opakované kardiální dekompenzace [23].

Řada autorů konstatuje vysoce pravděpodobný podíl nízké sérové hladiny vitamínu D a ischemické choroby srdeční, v patogenezi akutních i chronických forem je popisován mechanismus ovlivnění tvorby natriuretického peptidu, ovlivnění kontraktility, vliv na renin-angiotenzinový systém, na funkci endotelu, aktivitu zánětlivé odpovědi a zvýšení krevního tlaku, stejně tak ale všichni autoři poukazují na nedostatek intervenčních prospektivních studií, které by prokázaly efekt suplementace vitamínem D na zlepšení prognózy, a vyzývají k jejich realizaci [11,16,18,21,24,25]. Někteří autoři však již nyní na základě evidence efektů vitamínu D doporučují zabývat se při léčbě všech forem ischemické choroby srdeční hladinou vitamínu D a při její snížené hodnotě rozšířit léčebné schéma o preparát zajišťující dodávku vitamínu D [16,26].

Vitamin D a dyslipidemie

Přímý vliv vitamínu D na hladinu cholesterolu nebyl spolehlivě prokázán, a to ani přenesené přes předpokládané vzájemné ovlivnění statiny. U nemocných s renálním selháním byl však prokázán příznivý vliv vitamínu D na snížení hladiny triglyceridů [27]. Z hlediska cévního poškození se efekt vitamínu D jeví jako dvoufázový – poškození se objevuje při velmi nízkých, ale i velmi vysokých hladinách.

Vitamin D a arytmie

Vzhledem ke stále zřejmější souvislosti vitamínu D s fungováním kardiovaskulárního systému byla věnována pozornost i možnému vztahu ke stoupajícímu výskytu fibrilace síní. V rámci Framinghamské studie proběhlo devítileté sledování skupiny téměř 3 000 jedinců průměrného věku 65 let z hlediska nově vzniklé fibrilace síní. Multivariační analýzou nebyla nalezena souvislost mezi hladinou vitamínu D a rizikem vzniku fibrilace síní [28]. Na druhé straně je nutno zvažovat vzájemný vztah vitamínu D a udržování stabilní hladiny sérového kalcia či magnezia jako významných stabilizátorů srdečního rytmu [29].

Byl také prokázán negativní vliv vyšší sérové koncentrace parathormonu provokované nízkou hladinou vitamínu D. Prostřednictvím vazby parathormonu na receptory do-

cháží ke stimulaci fosfolipázy C s následným zvýšením aktivity katecholaminů, angiotenzinu II a endotelinu s možnou arytmogenní aktivitou v ischemickém myokardu [30]. Také studie NHANES potvrdila na souboru 37 000 probandů jako vedlejší nález významný vliv nízké hladiny vitamínu D na zvyšování tepové frekvence a systolického krevního tlaku s následným zvyšováním spotřeby kyslíku myokardem, a tedy prohlubování ischemie při existujícím koronárním postižení [31].

Vitamin D a hypertenze

Vztah vitamínu D a krevního tlaku je vysvětlován prostřednictvím ovlivnění systému renin-angiotenzin, ovlivněním sekrece parathormonu, jeho protizánětlivým a vaskuloprotektivním účinkem. Nízká hladina vitamínu D vedla ke zvýšení systolického tlaku o 2–6 mmHg a byla vyhodnocena jako nezávislý rizikový faktor hypertenze. Vzhledem k vysokému výskytu jak hypertenze, tak deficitu vitamínu D u seniorské populace se nabízí možnost pozitivní modulační antihypertenzní terapie udržováním hladiny vitamínu D v normálních mezích [32].

Dalším možným mechanismem působení nedostatku vitamínu D na zvyšování krevního tlaku je českými autory prokázána zvýšená tuhost aorty při nižších sérových hladinách 25-hydroxyvitamínu D, a to nezávisle na věku a pohlaví [33]. Dalším možným vysvětlením podílu vitamínu D na kontrole krevního tlaku je prokázána endoteliální dysfunkce, zvýšená tendence ke kalcifikaci vaskulárních a myokardiálních buněk a vyšší zánětlivá aktivita při nízké hladině vitamínu D [34].

Závěr

Mezi součástí pleiotropního efektu vitamínu D je nutno zařadit i příznivý vliv fyziologické hladiny vitamínu D na kardiovaskulární systém.

Udržování sérové hladiny vitamínu D v normálním rozmezí může příznivě ovlivnit léčbu ischemické choroby srdeční, hypertenze, arytmií i srdečního selhání.

Pro udržení dostatečné hladiny vitamínu D má vyšší význam expozice slunečnímu záření než příjem vitamínu D ve stravě.

Literatura

1. Pilz S, Tomaschitz A, März W et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75: 575–584.

2. Wu-Wong Jr. Vitamin D therapy in cardiac hypertrophy and heart failure. *Curr Pharm Des* 2011; 17: 1794–1807.

3. Holick MF. Vitamin D: a d-lightful solution for health. *J Investig Med* 2011; 59: 872–880.

4. Heine G, Anton K, Henz BM et al. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits anti CD40 plus IL-4 mediated IgE production in vitro. *Eur J Immunol* 2002; 32: 3395–3404.

5. Sun Q, Shi L, Rimm EB et al. Vitamin D intake and risk of cardiovascular disease in US men and women. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 534–542.

6. Matějovská Kubešová H. Problematika vitamínu D u seniorů. Gerontologický kongres Hradec Králové, prosinec 2010, sborník abstrakt.

7. Dietary supplement fact sheet: Vitamin D. Office of Dietary Supplements. National Institute of Health 2011; 2: 1–15.

8. Vyskočil V. Vitamin D. *Klinická farmakologie a farmacie* 2011; 25: 72–75.

9. Vacek JL, Vanga SR, Good M et al. Vitamin D Deficiency and Supplementation and Relation to Cardiovascular Health. *Am J Cardiol* 2011 Nov 7. [Epub ahead of print].

10. Kestenbaum B, Katz R, de Boer I et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1433–1441.

11. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl 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.

12. Schrotten NF, Gaillard CA, van Veldhuisen DJ et al. New roles for renin and prorenin in heart failure and cardiorenal crosstalk. *Heart Fail Rev* 2011 Jun 22. [Epub ahead of print].

13. Cozzolino M, Ronco C. The impact of paricalcitol on left ventricular hypertrophy. *Contrib Nephrol* 2011; 171: 161–165.

14. Guessous I, Bochud M, Bonny O et al. Calcium, vitamin D and cardiovascular disease. *Kidney Blood Press Res* 2011; 34: 404–417.

15. Cioffi G, Gatti D, Adami S. [Vitamin D deficiency, left ventricular dysfunction and heart failure]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2010; 11: 645–653.

16. Meems LM, van der Harst P, van Gilst WH et al. Vitamin D biology in heart failure: molecular mechanisms and systematic review. *Curr Drug Targets* 2011; 12: 29–41.

17. Linefsky JP, O'Brien KD, Katz R et al. Association of serum phosphate levels with aortic valve sclerosis and annular calcification: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 291–297.

18. Pilz S, März W, Wellnitz B et al. 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: 3927–3935.

19. Shanker J, Maitra A, Arvind P et al. Role of vitamin D levels and vitamin D receptor polymorphisms in relation to coronary artery disease: the Indian atherosclerosis research study. *Coron Artery Dis* 2011; 22: 324–332.

20. Lee JH, Gadi R, Spertus JA et al. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with acute myocar-

dial infarction. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1636–1638. Epub 2011 Mar 23.

21. Szabó B, Merkely B, Takács I. [The role of vitamin D in the development of cardiac failure]. *Orv Hetil* 2009; 150: 1397–1402.

22. Patel R, Rizvi AA. Vitamin D deficiency in patients with congestive heart failure: mechanisms, manifestations, and management. *South Med J* 2011; 104: 325–330.

23. Liu LC, Voors AA, van Veldhuisen DJ et al. Vitamin D status and outcomes in heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 619–625.

24. Witham MD. Vitamin D in chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2011; 8: 123–130.

25. Grandi NC, Breitling LP, Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev Med* 2010; 51(3–4): 228–233.

26. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C et al. Vitamin D deficiency and myocardial diseases. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54: 1103–1113.

27. Zittermann A, Gummert JF, Börgermann J. The role of vitamin D in dyslipidemia and cardiovascular disease. *Curr Pharm Des* 2011; 17: 933–942.

28. Rienstra M, Cheng S, Larson MG. Vitamin D status is not related to development of atrial fibrillation in the community. *Am Heart J* 2011; 162: 538–541.

29. Bobkowsky W, Nowak A. The importance of magnesium status in the pathophysiology of mitral valve prolapse. *Cardiol Rev* 2012; 20: 38–44.

30. McCarty MF, Barroso-Aranda J, Contreras F. Can moderate elevations of parathyroid hormone acutely increase risk for ischemic cardiac arrhythmias? 2009; 72: 581–583.

31. Scragg RK, Camargo CA Jr, Simpson RU. 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.

32. Pilz S, Tomaschitz A. Role of vitamin D in arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8: 1599–1608.

33. Mayer O Jr, Filipovský J, Seidlerová J. The association between low 25-hydroxyvitamin D and increased aortic stiffness. *J Hum Hypertens* 2011 Oct 20. doi: 10.1038/jhh.2011.94. [Epub ahead of print].

34. Liss Y, Frishman WH. Vitamin D: a cardioprotective agent? *Cardiol Rev* 2012; 20: 38–44.

Doručeno do redakce 20. 12. 2011

Přijato po recenzi 2. 1. 2012

prof. MUDr. Hana Matějovská Kubešová, CSc.¹

MUDr. Blanka Vepřeková²

prof. MUDr. Pavel Weber, CSc.¹

MUDr. Katarína Bielaková¹

MUDr. Tereza Gregorová¹

¹ Klinika interní, geriatrie a praktického lékařství

LF MU a FN Brno-Bohunice

² Nemocnice Milosrdných Bratří, Brno

hkubes@med.muni.cz