

Deficyt witaminy D jako czynnik ryzyka nadciśnienia tętniczego i chorób sercowo-naczyniowych

Niedobory witaminy D, poza ryzykiem rozwoju krzywicy i osteoporozy, wiążą się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zaburzeń metabolicznych, takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, zespół metaboliczny, schorzenia autoimmunologiczne, a także z obniżeniem odporności oraz rozwojem chorób sercowo-naczyniowych i nowotworowych. Plejotropowe działanie witaminy D ujawniono na poziomie molekularnym, komórkowym, tkankowym i narządowym. Obserwacje te zmodyfikowały dotychczasową wiedzę w zakresie metabolizmu witaminy D i diagnostyki jej niedoborów, stanowiąc podstawę aktualnych prób opracowania wytycznych suplementacyjnych. Zagadnieniem tym poświecone było posiedzenie Parlamentu Europejskiego w Brukseli 23 marca 2010 roku pod hasłem *CALL FOR ACTION: Vitamin D Nutritional Policy in Europe*.

W badaniach populacyjnych wykazano niepokojąco niskie poziomy 25(OH)D w surowicy (<10 ng/ml u około 30% populacji, a <20 ng/ml u około 80%), świadczące o złym zaopatrzeniu populacji europejskiej w witaminę D, zwłaszcza w okresie zimowym. Celem właściwej suplementacji jest zapewnienie takiego zaopatrzenia organizmu w witaminę D, które gwarantuje zarówno krótkotrwałe, jak i plejotropowe, długotrwałe efekty prozdrowotne z równoczesnym zapewnieniem bezpieczeństwa. Ze względu na zmiany stylu życia związane z obniżeniem naturalnego źródła witaminy D, jakim jest synteza skórna, zalecane są wyższe dawki suplementacji doustnej w ilości od 800 IU do 1000 IU na dzień, przy czym nie wyklucza się zwiększenia tych dawek, uznając 4000 IU na dzień, jako górną bezpieczną dawkę [28,29]. W związku z tym dyskutowane są również zmiany zasad suplementacji żywności witaminą D. Szczególne zainteresowanie budzą badania związane z wpływem niedoborów witaminy D na ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, które zalicza się do chorób cywilizacyjnych XXI wieku.

Rola witaminy D (cholekalciferolu) w nadciśnieniu tętniczym oraz chorobach sercowo-naczyniowych jest zagadnieniem coraz częściej dyskutowanym w piśmiennictwie naukowym [1, 2, 3, 4]. Niewątpliwym wpływ na zaburzenia układu sercowo-naczyniowego wywierają zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, w regulacji której witamina D ma znaczący udział. Jak wykazują badania z ostatnich lat, udział witaminy D w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych wynika także z tzw. „nieklasycznego” działania witaminy D, poprzez jej wpływ na układ renina-angiotensyna-aldosteron, komórki układu immunologicznego, funkcje kardiomiocytów, mięśni gładkich naczyń krwionośnych oraz komórek śródbłonna naczyniowego czy regulację gruczołów dokrewnych [1, 2, 3, 4]. Oprócz tkanek i narządów odpowiadających za utrzymanie homeostazy wapniowo-

Karczmarewicz Elżbieta
Zakład Biochemii i Medycyny
Doświadczalnej Instytut „Pomnik
– Centrum Zdrowia Dziecka”

-fosforowej (jelito cienkie, tkanka kostna, nerki, przytarczyce) receptor VDR (*Vitamin D receptor*) został dotychczas zidentyfikowany w 36 innych lokalizacjach ludzkiego organizmu, m.in. w mięśniu sercowym, mięśniach gładkich, limfocytach B i T, gruczołach dokrewnych, mózgu. Ponadto obecność 1 α -hydroksylazy, enzymu konwertującego 25(OH)D do aktywnej formy 1 α ,25(OH) $_2$ D, stwierdzono nie tylko w nerkach, ale także w szeregu innych tkanek. Aktywność 1 α -hydroksylazy zaobserwowano m.in. w komórkach endotelium, komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych, aktywnych makrofagach. Są to tzw. hydroksylazy obwodowe, którym przypisuje się coraz większe znaczenie w oddziaływaniu witaminy D na organizm ludzki [1]. Przeprowadzone w ciągu ostatnich 8 lat badania *in vitro* na modelu zwierzęcym, kliniczne badania przekrojowe i prospective, pozytywnie zweryfikowały następujące hipotezy badawcze:

- 1,25(OH) $_2$ D – aktywny metabolit witaminy D ma bezpośredni wpływ na komórki i tkanki układu sercowo-naczyniowego;
- autokrynną i parakrynną syntezę 1,25(OH) $_2$ D w komórkach obwodowych (kardiomiocyty, komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych, śródbłonek naczyniowy) jest zależna od podaży 25(OH)D w organizmie i warunkuje ich czynność niezależnie od ogólnoustrojowego poziomu 1,25(OH) $_2$ D;
- niewłaściwe zaopatrzenie organizmu w witaminę D mierzone poziomem 25(OH)D w surowicy (stężenie 25(OH)D <20ng/ml) zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych w populacji dorosłych kobiet i mężczyzn [5-9].

Badania *in vitro* i badania na zwierzętach

Badania podstawowe wykazały, że niedobór witaminy D modyfikuje działanie układu sercowo-naczyniowego poprzez różne mechanizmy:

- 1,25(OH) $_2$ D ma bezpośredni, hamujący wpływ na ekspresję genu reniny [2, 10];
- 1,25(OH) $_2$ D zmienia metabolizm naczyniowy poprzez zahamowanie proliferacji mięśni gładkich, zahamowanie syntezy niektórych limfokin na poziomie RNA i aktywacji limfocytów T [1, 2];
- 1,25(OH) $_2$ D zmienia metabolizm śródbłonna naczyń krwionośnych [10];
- 1,25(OH) $_2$ D ma bezpośredni wpływ na komórki mięśnia sercowego zapobiegając patologicznym przerostom, zwłaszcza lewej komory serca [11].

Myszy z usuniętym genem 1 α -hydroksylazy, niezdolne do syntezy 1,25(OH)₂D, wykazywały nadciśnienie, przerost mięśnia sercowego, upośledzenie czynności skurczowej lewej komory serca i aktywację układu renina-angiotensyna (RAS). Podanie 1,25(OH)₂D normalizowało te parametry niezależnie od modyfikacji homeostazy wapniowo-fosforanowej [13]. Transgeniczne szczury z nadekspresją enzymu katabolizującego 1,25(OH)₂D i 25(OH)D (24-hydroksylaza witaminy D) charakteryzujące się ustrojowym obniżeniem aktywnej biologicznie 1,25(OH)₂D wykazują zaawansowaną miażdżycę [2].

1,25(OH)₂D zapobiega przerostowi lewej komory serca u szczurów rasy Dahl salt-sensitive używanych w modelowych badaniach chorób sercowo-naczyniowych [14]. Patologiczny przerost mięśnia sercowego obserwowano zarówno u myszy z deficytem witaminy D (przyrost o 18%), jak i u myszy nie posiadających genu receptora VDR (przyrost o 41%). Wykazano, że jest to bezpośrednie działanie 1,25(OH)₂D na mięsień sercowy niezależne od mechanizmów, w których uczestniczy układ renina-angiotensyna (RAS) i nadciśnienie [12].

Badania *in vitro* i badania na zwierzętach wskazują, że działanie 1,25(OH)₂D ma bezpośredni wpływ na syntezę reniny oraz metabolizm komórek mięśnia sercowego, mięśni gładkich naczyń krwionośnych oraz komórek śródbłonna naczyń krwionośnych. Działanie to przekłada się na ogólnoustrojowy efekt przeciwmiażdżycowy, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi i poprawę wydolności mięśnia sercowego.

Badania obserwacyjne przekrojowe

Analiza danych uzyskanych w grupie 15088 osób dorosłych (powyżej 20 r.ż.) w ramach badania przekrojowego NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey), wykazała istotną zależność pomiędzy niskim poziomem 25(OH)D a występowaniem czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego (OR=1,3), cukrzycy typu 2 (OR=1,98), otyłości (OR=2,29) oraz podwyższonego stężenia trójglicerydów w surowicy były istotnie statystycznie wyższe u osób z grupy o najniższym stężeniu 25(OH)D (25(OH)D<21 ng/ml) w odniesieniu do grupy o najwyższym (25(OH)D>37 ng/ml) poziomie tego metabolitu. [15].

W oparciu o dane z badania NHANES III analizowano zależność pomiędzy poziomem 25(OH)D w surowicy a ciśnieniem skurczowym, rozkurczowym oraz ciśnieniem tętna [16]. Każdy z wymienionych parametrów był istotnie statystycznie niższy w grupie z najwyższym stężeniem 25(OH)D (>34,3 ng/ml) w porównaniu do grupy o najniższym poziomie tego metabolitu (<16,2 ng/ml). Autorzy opracowania sugerują także, że zależność pomiędzy 25(OH)D a skurczowym ciśnieniem krwi ma znacznie lepszą wartość predykcyjną wystąpienia choroby wieńcowej niż ciśnienie rozkurczowe, szczególnie w przypadku osób starszych. Odwrotna zależność pomiędzy 25(OH) i ciśnieniem tętna, zdaniem Scragga R i wsp., sugeruje że witamina D może obniżać ciśnienie krwi poprzez wpływ na poprawę podatności tętnic za pośrednictwem 1,25(OH)₂D syntetyzowanego au-

tokrynnie z 25(OH)D w komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych, hamując ich wzrost i proliferację lub poprzez supresję układu renina-angiotensyna. Wyniki cytowanych prac potwierdzają także Judd S.E. i wsp. [17], których analiza bazy danych NHANES III, dokumentuje odwrotną zależność pomiędzy skurczowym ciśnieniem krwi a poziomem 25(OH)D. Wieloczynnikowa analiza danych NHANES 2001-2004 wskazuje ponadto, że niski poziom 25(OH)D w surowicy ma ścisły związek z częstością występowania choroby naczyń obwodowych. Niski poziom 25(OH)D (<17,8 ng/ml) warunkował 2-krotnie częstsze występowanie tego schorzenia w odniesieniu do grupy z poziomem 25(OH)D>29,2 ng/ml. (14)

Wyniki uzyskane w dwóch innych dużych badaniach populacyjnych – Health Professionals’ Follow-Up Study (HPFS) oraz Nurses’ Health Study (NHS) potwierdzają obserwacje wcześniej cytowanych prac [2, 14-17]. Łączna analiza danych uzyskanych dla całej badanej populacji (1711 osób) wskazywała, że 4-letnie ryzyko względne wystąpienia nadciśnienia tętniczego wynosiło 3,18 – niezależnie od wieku, indeksu masy ciała, aktywności fizycznej, rasy, pory roku [18].

Wang T.J. i wsp. [2] przeanalizowali dane uzyskane w grupie 1739 osób, które brały udział we Framingham Offspring Study. Autorzy wykazali, że deficyt witaminy D był ściśle skorelowany ze wzrostem ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Największe zagrożenie rozwojem chorób układu sercowo-naczyniowego zaobserwowano wśród badanych z deficytem witaminy D współistniejącym z nadciśnieniem tętniczym. Dla pacjentów z nadciśnieniem tętniczym poziom 25(OH)D w surowicy poniżej 15 ng/ml skojarzony był z ponad 2-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych. W badaniu LURIC (Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health) wykazano, że niski poziom 25(OH)D i 1,25(OH)₂D ujemnie korelował z częstością wystąpienia dysfunkcji serca, zgonu z powodu niewydolności serca oraz nagłego zgonu sercowego [19].

Jak wynika z danych uzyskanych w innym badaniu, niskie stężenie 25(OH)D i wysoki poziom PTH w surowicy stanowią niezależne od siebie czynniki wzmożonej kalcyfikacji w stenozie aortalnej u osób z chorobą wieńcową [20]. U 381 młodych dorosłych (średni wiek 24 lata, bez objawów nadwagi) deficyty i niedobory 25(OH)D korelowały z podwyższeniem wskaźników zespołu metabolicznego (ciśnienie skurczowe, poziom glukozy mierzony na czczo) [24].

Badania przekrojowe udokumentowały, że niedobory i deficyt witaminy D (25(OH)D w surowicy < 20 ng/ml) są niezależnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [18].

Badania interwencyjne

Badań klinicznych analizujących wpływ suplementacji witaminą D na ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego i chorób sercowo-naczyniowych jest niewiele, ograniczone są do badań na niewielkich grupach i z reguły stanowią obserwacje krótkoterminowe. Opublikowane w 2001 r. wyniki

	Stężenie 25(OH)D w surowicy	
	nmol/l	ng/ml
Deficyt	0-25	0-10
Niedobór	>25-50	>10-20
Hiperwitaminoza D	>50-75	>20-30
Poziom zalecany	75-200	30-80
Poziom toksyczny	>250	>100

badania klinicznego, porównującego wpływ suplementacji wapniem (1200 mg dziennie) oraz wapniem (1200 mg) i witaminą D (800 IU), wykazały że nawet krótkoterminowe przyjmowanie wapnia i witaminy D jednocześnie jest bardziej efektywne hipotensyjnie niż suplementacja samym wapniem u kobiet po 70 r.ż. [25].

Dane uzyskane przez Schleithoffa i jego zespół [26] wskazują na udział witaminy D w redukcji stanu zapalnego poprzez stymulację wydzielania przeciwzapalnej IL-10 oraz hamowanie syntezy TNF- α u chorych z zastoinową niewydolnością serca. W badaniu tym jednej grupie chorych, oznaczonej D(+) podawano 2000 IU witaminy D3 dziennie, podczas gdy druga grupa – oznaczona jako D(-) – otrzymywała placebo. Obserwacje powyższe zdaniem autorów świadczą o przeciwzapalnym oddziaływaniu metabolitów witaminy D.

Krótkoterminowe badania interwencyjne (2-9 miesięcy) wykazują, że suplementacja pacjentów z deficytem witaminy D cholekalcyferolem, w dawce 800-2000 IU na dzień, zmniejsza 2-3-krotnie ryzyko sercowo-naczyniowe.

Aktywna forma witaminy D (1,25(OH)₂D) ma bezpośredni, korzystny wpływ na układ renina-angiotensyna (RAS) oraz metabolizm komórek mięśnia sercowego, mięśni gładkich naczyń krwionośnych oraz komórek śródbłonna. Wykazano, że niedobory witaminy D w organizmie, manifestujące się poziomem 25(OH)D w surowicy poniżej 20 ng/ml, są czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, niezależnym od stężeń

PTH, wapnia i fosforu nieorganicznego w surowicy. Dlatego zarówno konsensus polski, jak i światowy [28,29] zaleca wyrównywanie niedoborów witaminy D do bezpiecznych poziomów 25(OH)D w surowicy na poziomie 30-100 ng/ml (**tab. 1**) przy pomocy suplementacji cholekalcyferolem (witamina D) w dawce 500 - 1000 IU dziennie, w zależności od intensywności syntezy skórnej i podaży witaminy D z dietą (patrz algorytm zaleceń polskich [28]). Nie zaleca się podawania aktywnych form witaminy D (1 α -cholekalcyferolu i 1,25(OH)₂D), gdyż jest to hormonalna terapia niosąca niebezpieczeństwo dysregulacji subtelnych mechanizmów homeostazy wapniowo-fosforanowej. Właściwa suplementacja cholekalcyferolem zapewnia odpowiednią podaż prekursora 25(OH)D do auto/parakrynej syntezy aktywnej hormonalnie 1,25(OH)₂D, zarówno w nerkach, jak i we wszystkich tkankach obwodowych, takich jak naczynia krwionośne i serce. W efekcie właściwej suplementacji witaminy D ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i nadciśnienia tętniczego ulega 2-3-krotnemu obniżeniu.

Piśmiennictwo
Dostępne u autora

