

Vitamin D a riziko kardiovaskulárních chorob

O. Mayer jr.

II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Plzeň, přednosta prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.

Předneseno na odborném pracovním setkání Vitamin D (projekt OPVK CZ 1.07/2.3.00/09.0182), konaném dne 22. června 2011 v Plzni a organizovaném LF UK a FN Plzeň ve spolupráci s Českou společností klinické biochemie České lékařské společnosti J. E. Purkyně, sekci imunoanalýzy České společnosti nukleární medicíny České lékařské společnosti J. E. Purkyně a Endokrinologickým ústavem Praha

Souhrn: Patogeneze kardiovaskulárních chorob je bezpochyby multifaktoriální a je celkem dobře prokázáno, že konvenční rizikové faktory vysvětlují pouze asi 80 % kardiovaskulárního rizika. V poslední době přibývá důkazů, že vitamin D vykazuje řadu významných patofyziologických funkcí v kardiovaskulárním systému, a v řadě studií byl prokázán vztah jeho nízké hladiny ke zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku. Článek shrnuje recentní epidemiologické důkazy a potenciální mechanismus nízké hladiny vitaminu D v patofyziologii kardiovaskulárních chorob, zmiňovány jsou navíc i dostupné důkazy benefitu suplementace vitaminem D.

Klíčová slova: vitamin D – kardiovaskulární choroby – vaskulární kalcifikace – arteriální rigidita – kardiomyocyt

Vitamin D and cardiovascular risk

Summary: The pathogenesis of cardiovascular disease is without any doubt multifactorial, and it is generally accepted, that conventional risk factors determined only about 80% of cardiovascular risk. There is accumulating evidence that vitamin D exerts important pathophysiological effects on cardiovascular system. Low vitamin D was associated with increased cardiovascular risk in several reports. This review summarizes recent epidemiological evidence and possible pathophysiological mechanism for a role of low vitamin D in cardiovascular diseases. Moreover, available data concerning vitamin D supplementation are depicted.

Key words: vitamin D – cardiovascular disease – vascular calcification – arterial stiffness – cardiomyocyte

Vitamin D byl donedávna vnímán spíše pouze jako parametr kalciové homeostázy a kostního metabolismu. Řada recentních studií však prokazuje, že se klinický impakt deficiencie vitaminu D může významně dotýkat i dalších oblastí včetně kardiovaskulárního systému. Biologicky aktivní formu vitaminu D představuje 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25-OH-D; kalcitriol, či v naší literatuře nazývaný též někdy D-hormon). Ten vzniká z původně dietně dodaného vitaminu D jako produkt dvoustupňové hydroxylace, nejprve 25-hydroxylace jaterní a následně 1 α -hydroxylace renální [1]. Vlastní účinek kalcitriolu je realizován specifickým vitamin D receptorem (VDR), který je možné najít v cytosolu či buněčné membráně prakticky ve všech typech lidských tkání, a lze tedy předpokládat, že zde také musí mít fyziologické zdůvodnění. Kromě toho řada tkání též obsahuje vlastní lo-

kální 1 α -hydroxylázu (v oblasti kardiovaskulárního systému je např. hladká svalovina cév) a některé jsou dokonce schopny apokrinní sekrece již aktivního 1,25-OH-D [2]. Naopak řada jiných tkání této lokální hydroxylace schopna není, a je tedy plně závislá na renální 1 α -hydroxylaci, a tedy i cirkulujících hladinách kalcitriolu; v tomto kontextu mezi ně patří jmenovitě kardiomyocyt [3].

Problematiku role vitaminu D v patofyziologii kardiovaskulárních chorob otevřela před nedávnou dobou řada relativně velkých prospektivních epidemiologických studií. Prospektivní Framingham Offsprings Study zjistila u více než 1 800 participantů, že osoby s nízkou hladinou 25-OH-D (< 37,5 nmol/l) vykazovaly až 62% zvýšení incidence kardiovaskulárních příhod [4]. Ve shodě s tímto zjištěním byla i rozsáhlá Physicians Health Study s více než 18 000 participanty

bez manifestní kardiovaskulární choroby. Subjekty se sníženou hladinou 25-OH-D (opět < 37,5 nmol/l) vykazovaly více než dvojnásobné riziko infarktu myokardu než osoby s dostatečnými hladinami (> 75 nmol/l) [5]. A podobně tak další studie 3 200 pacientů sledovaných po dobu asi 8 let, kteří podstoupili vstupně koronarografii, ukázala, že subjekty v dolních dvou kvartilech 25-OH-D (< 33 nmol/l) vykazovaly více než dvojnásobnou celkovou i kardiovaskulární mortalitu než osoby s hladinami vyššími [6]. Celkově je tedy možné konstatovat, že epidemiologické důkazy hypotézu o vlivu vitaminu na riziko kardiovaskulárních chorob podporují.

Předpokládané patofyziologické působení deficiencie vitaminu D (resp. snížené biologické dostupnosti kalcitriolu) na kardiovaskulární systém lze rozdělit do 2 hlavních směrů. Jednak je to porušený metabolismus cévní

stěny manifestující se klinicky jako zvýšená vaskulární kalcifikace a/nebo zvýšená arteriální rigidita, v oblasti srdce a myokardu je to porucha na úrovni kardiomyocytu, manifestující se klinicky zejména jako hypertrofie levé komory srdeční. Nepřímo, ale neméně závažně, může deficiencie vitaminu D též potenciálně ovlivňovat kardiovaskulární zdraví cestou prodiabetogenního působení [7], existují i důkazy o vlivu na chlopenní aparát [8] či tepenný endotel [9] (s ohledem na rozsah nebude tato část problematiky dále obsahem tohoto sdělení).

Vaskulární kalcifikace byly dříve považovány spíše za jednosměrný pasivní proces bez vlastní klinické significance. Díky angiografickému zobrazení je celkem známo, že prakticky všechny aterosklerotické léze jsou zároveň kalcifikovány, kromě toho je však klinické vnímání převážně zúženo buď jako na v podstatě benigní nespecifickou odpověď na poškození cévní stěny v případě mediokalcinózy tepen dolních končetin, či naopak paradoxně na druhé straně spektra jako na „terminální stadium vaskulární nemoci“ či „projev vaskulární katastrofy“ u dialyzovaných pacientů – tyto 2 stavy představují však pouze krajní polohy problematiky. Vaskulární kalcifikace probíhá nejčastěji jako velmi diskrétní proces koncentrického usazování kalcia převážně v buňkách hladké svaloviny tepenné média a je po většinu tohoto procesu zachytitelná pouze pomocí speciálních vyšetřovacích technik. Vaskulární kalcifikace je evidentně dynamický proces, na který lze nahlížet jako na výsledek balance pro- a antikalcifikačních faktorů (a lze též předpokládat, že v tomto stadiu bude i reverzibilní), a kalcitriol zřejmě představuje v kalciové homeostáze cévní stěny klíčového hráče, schopného ovlivnit obě strany toho procesu [10]. Z prokalcifikačních faktorů cévní stěny je to zejména skupina enzymů pojivové tkáně, tzv. matrixové metaloproteinázy (MMP). Myši s defici-

entní MMP2 a MMP9 nejsou schopny tvorby vaskulární kalcifikace a podobně tak i inhibice aktivity těchto MMP vede ke snížení akumulace kalcia v cévní stěně u hlodavců [11]. Na druhé straně, řada protektivních faktorů, jako je matrix GLA protein, osteopontin, osteoprotegerin a kolagen IV. typu, je schopna vaskulární kalcifikaci zabraňovat [12]. Kalcitriol obecně down-reguluje aktivitu MMP, a naopak up-reguluje aktivitu těchto antikalcifikačních působků [13]. Existuje i řada kandidátních non-kalcitotropních mechanismů, kterými by kalcitriol mohl ovlivňovat arteriální rigiditu. Kalcitriol přímo ovlivňuje proliferaci buněk hladké svaloviny cév [14] a redukuje i expresi produktů pokročilé glykace (AGE's) v cévní stěně [15]. Vysoká aktivita MMP9, spojená s deficiencí vitaminu D, bývá též dávána do souvislosti s nestabilitou sklerotického plátu v koronárních arteriích [16]. Pro vztah mezi nízkou biologickou dostupností kalcitriolu a progresí vaskulární kalcifikace/arteriální rigidity existují důkazy nejen z výše zmíněných experimentálních modelů, ale i z některých klinických studií. Timms et al prokázali, že nízké hladiny vitaminu D jsou spojeny s vzestupem cirkulujících hladin MMP9, zatímco suplementace tímto vitaminem vedla naopak k jejich poklesu [17]. Převážná většina dat však pochází od pacientů s terminálním ledvinovým selháváním, u kterých jsou vaskulární kalcifikace obvyklým jevem a známkou pokročilosti onemocnění. London et al u těchto pacientů našli vztah mezi zvýšenou aortální tuhostí (měřenou pomocí rychlosti pulzové vlny PWV) a hladinami 25-OH-D [18]; podobné výsledky přinesla i jiná studie, zaměřená tentokrát na augmentační index radiální arterie (rovněž jeden z markerů arteriální rigidity) [19]. V naší vlastní studii jsme však podobnou negativní asociaci mezi PWV a 25-OH-D našli i u převážně zdravé, obecné populace ze studie

MONICA (tedy u kvalitativně naprosto odlišných subjektů) [20]. Dynamika vaskulární kalcifikace může být pravděpodobně též geneticky podmíněna. Ve studii Sardinia, představující celogenomový scanning, byla mutace v genu COL4A1 pro kolagen IV. typu (jeden z výše zmíněných antikalcifikačních faktů) identifikována jako významný genetický prediktor zvýšené arteriální rigidity [21].

Druhým potenciálním bodem, kde by deficiencie vitaminu D mohla hrát svou patofyziologickou roli, je myokard a v širším klinickém kontextu funkce levé komory srdeční. Kalcitriol ovlivňuje proliferaci, morfologii a funkci kardiomyocytu řadou mechanismů. Zvyšuje expresi myokardiálního proteinu myotrophinu, naopak snižuje expresi atriálního natriuretického peptidu. Kardiomyocyty myši geneticky postrádající vitamin D receptor vykazují daleko vyšší frekvenci cyklu kontrakce-relaxace, srdce těchto myši rychleji hypertrofuje z důvodů vyššího obsahu buněčných myofibril [22]. Stejně tak i již zmíněná zvýšená exprese MMP hraje svojí roli i v myokardu, kde je spojena s remodelací a dilatací levé komory, což může klinicky přispívat k rozvoji srdečního selhání [23]. U spontánně hypertenzních krys vedla léčba kalcitriolem ke snížení hmotnosti srdce, diametru levé komory i obsahu kolagenu v kardiomyocytu [24]. Roli snížené biologické dostupnosti kalcitriolu při srdečním selhávání podporují i některé klinické studie. Nízké sérové hladiny jsou nacházeny u pacientů s těžkým srdečním selháváním; pokud se tito pacienti naopak nacházeli v nejvyšším tercilu sérového kalcitriolu, vykazovali až o 49 % nižší riziko úmrtí či srdeční transplantace [25]. Jiná menší studie našla u pacientů s dysfunkcí LKS ($EF \leq 40\%$) korelaci mezi hladinami 25-OH-D a celkovou výkonností, měřenou pomocí 6minutového testu chůze [26].

Z hlediska přínosu suplementace vitaminem D ve smyslu redukce kardiovaskulární mortality či morbidity

máme prozatím k dispozici pouze nepřímé důkazy, neboť naprostá většina studií byla realizována v indikaci léčby osteoporózy. Metaanalýza 18 randomizovaných, placebem kontrolovaných studií v obecné populaci prokázala signifikantní, asi 7% pokles celkové mortality [27], což daleko převyšuje očekávatelný benefit, daný redukcí osteoporotických fraktur. Jiná metaanalýza zase řešila otázku, zda léčba vitaminem D nepovede k redukcí krevního tlaku [28]. Autoři této studie dospěli k závěru, že tato léčba je v průměru spojena s poklesem systolického krevního tlaku o 3 mm Hg, což je potenciálně spojeno s asi 10% redukcí kardiovaskulární mortality. Existují i malé studie zaměřené na otázku, zda suplementace vitaminu D povede k redukcí arteriální rigidity. Braam et al prokázali, že suplementace vitaminy D a K vedla ke zvýšení distenzibility a. carotis, kvantifikované podle Yougova elastického modulu [29]. Nedávná malá studie realizovaná u 24 adolescentů zase prokázala, že 16týdenní suplementace vitaminem D vedla k poklesu aortální rychlosti pulzové vlny (tj. tedy k redukcí rigidity tepny centrálního typu) [30]. Zvláštní skupinu představují pacienti s terminálním selháváním ledvin (zejména v dialyzačním programu), u kterých podávání aktivních forem vitaminu D představuje standardní, zejména empiricky podložené opatření. Ve studii Kosvedy et al [31] vedlo podání kalcitriolu u 520 pacientů v předdialyzačním stadiu ke zlepšení přežívání asi o 75 % v průběhu 2 let. Existují však i negativní důkazy. British vitamin interventional trial našel u pacientů léčených vitaminem D pouze nesignifikantní naznačený trend k redukcí celkové mortality [32] a podobně tak i Womens Health Initiative study žádný efekt této léčby neprokázala [33]. Souhrnně lze tedy konstatovat, že přes určité pozitivní důkazy by se suplementace vitaminem D mohla stát standardním léčebným opatřením k redukcí kardio-

vaskulárního rizika, teprve až budeme mít k dispozici randomizovanou studii, konkrétně designovanou na řešení této otázky.

Závěrem lze tedy shrnout, že potenciální roli vitaminu D nám podporují jak poměrně bohaté epidemiologické důkazy, tak i biologicky plausibilní hypotéza mechanismu patofyziologického působení. Definitivní důkaz kauzality v podobě randomizované mortalitní studie však prozatím chybí.

Literatura

1. Towler DA, Clemens TL. Vitamin D and cardiovascular medicine. In: Feldman D, Pike JW, Glorieux FH (eds). Vitamin D. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2005: 899–910.
2. Somjen D, Weisman Y, Kohen F et al. 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation* 2005; 111: 1666–1671.
3. Hewison M, Zehnder D, Chakraverty R et al. Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1 α -hydroxylase. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 215: 31–38.
4. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503–511.
5. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW et al. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1174–1180.
6. 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.
7. Pittas AG, Lau J, Hu FB et al. 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.
8. Linhartová K, Veselka J, Sterbáková G et al. Parathyroid hormone and vitamin D levels are independently associated with calcific aortic stenosis. *Circ J* 2008; 72: 245–250.
9. Wong MS, Delansorne R, Man RY et al. Vitamin D derivatives acutely reduce endothelium-dependent contractions in the aorta of the spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295: H289–H296.
10. Zittermann A, Koerfer R. Protective and toxic effects of vitamin D on vascular calcification: clinical implications. *Mol Aspects Med* 2008; 29: 423–432.
11. Basalyga DM, Simionescu DT, Xiong W et al. Elastin degradation and calcification in an abdominal aorta injury model: role of matrix metalloproteinases. *Circulation* 2004; 110: 3480–3487.
12. Qin X, Corriere MA, Matrisian LM et al. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates aortic calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1510–1516.
13. Zittermann A, Koerfer R. Protective and toxic effects of vitamin D on vascular calcification: clinical implications. *Mol Aspects Med* 2008; 29: 423–432.
14. Inoue T, Kawashima H. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates 45Ca²⁺-uptake by cultured vascular smooth muscle cells derived from rat aorta. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 152: 1388–1394.
15. Talmor Y, Golan E, Benchetrit S et al. Calcitriol blunts the deleterious impact of advanced glycation end products on endothelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: F1059–F1064.
16. Robertson L, Grip L, Mattsson Hultén L et al. Release of protein as well as activity of MMP-9 from unstable atherosclerotic plaques during percutaneous coronary intervention. *J Intern Med* 2007; 262: 659–667.
17. Timms PM, Mannan N, Hitman GA et al. 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.
18. London GM, Guérin AP, Verbeke FH et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 613–620.
19. Andrade J, Er L, Ignaszewski A et al. Exploration of association of 1,25-OH2D3 with augmentation index, a composite measure of arterial stiffness. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1800–1806.
20. Mayer O Jr, Filipovský J, Seidlerová J et al. The association between low 25-hydroxyvitamin D and increased aortic stiffness. *J Hum Hypertens* 2011. Epub ahead of print.
21. Tarasov KV, Sanna S, Scuteri A et al. COL4A1 is associated with arterial stiffness by genome-wide association scan. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2: 151–158.
22. Tishkoff DX, Nibbelink K, Holmberg KH et al. Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility. *Endocrinology* 2008; 149: 558–564.
23. Simpson RU, Hershey SH, Nibbelink KA et al. Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 521–524.
24. Mancuso P, Rahman A, Hershey SD et al. 1,25-Dihydroxyvitamin-D3 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.
25. Zittermann A, Schleithoff SS, Götting C et al. Poor outcome in end-stage heart failure patients with low circulating calcitriol levels. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 321–327.
26. Boxer RS, Dauser DA, Walsh SJ et al. The association between vitamin D and inflammation with the 6-minute walk and frailty in patients with heart failure. *Am Geriatr Soc* 2008; 56: 454–461.
27. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730–1737.

28. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2009; 27: 1948–1954.

29. Braam LA, Hoeks AP, Brouns F et al. Beneficial effects of vitamins D and K on the elastic properties of the vessel wall in postmenopausal women: a follow-up study. *Thromb Haemost* 2004; 91: 373–380.

30. Dong Y, Stallmann-Jorgensen IS, Pollock NK et al. A 16-week randomized clinical trial of 2000 international units daily vitamin D3 supplementation in black youth: 25-hydroxyvitamin D, adi-

posity, and arterial stiffness. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4584–4591.

31. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE et al. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2008; 168: 397–403.

32. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin DS (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326: 469.

33. Hsia J, Heiss G, Ren H et al. Women's Health Initiative Investigators. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007; 115: 846–854.

doc. MUDr. Otto Mayer jr., CSc.

www.fnplzen.cz

e-mail: mayero@fnplzen.cz

Doručeno do redakce: 30. 9. 2011

www.kardiologickarevue.cz