

Vitamin D a kardiovaskulární systém

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.,
Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Souhrn

Vitamin D sehrává klíčovou úlohu v regulaci řady fyziologických procesů. Jeho účinky dalece přesahují pouhou regulaci homeostázy kalcia a fosforu, a je proto živě diskutován v kontextu celé řady patologických stavů. Cílem tohoto článku bylo shrnout stávající poznatky o jeho vztahu ke kardiovaskulárnímu systému a poukázat na možnosti jeho využití v dané oblasti.

Klíčová slova: Vitamin D – kalcidiol – calcitriol – kardiovaskulární příhody – ateroskleróza – mortalita.

Summary

Vitamin D plays a key role in regulating a number of physiological processes. Its effects far outweigh the mere regulation of calcium and phosphorus homeostasis and is therefore extensively discussed in the context of a variety of pathological conditions. The aim of this article was to summarize the current knowledge about its relationship to the cardiovascular system and to point out the possibilities of its use in the field.

Keywords: Vitamin D – calcidiol – calcitriol – cardiovascular events – atherosclerosis – mortality

Úvod

Vitamin D byl původně zmiňován především jako látka, kterou lidské tělo potřebuje k udržování homeostázy kalcia a fosforu. Poměrně záhy byla objevena souvislost mezi jeho nedostatkem a rozvojem křívice, načež toto onemocnění bylo prakticky v celém vyspělém světě zcela eradikováno. Probíhající výzkum zapojení této látky do fyziologie člověka nakonec vedl k objevení cílových intracytoplazmatických lokalizovaných receptorů (VDR) pro vitamin D s jejich následnou translokací do buněčných jader a interakcí s vitamin D responsivním elementem (VDRE), a tedy jeho schopností podílet se na exprese nejrůznějších genů zasahujících zdaleka nikoliv pouze do homeostázy výše uvedených prvků. Postupně jsou tak odkrývány nové vlastnosti této látky, a to prakticky napříč všemi odvětvími medicíny. Vzhledem ke stávající vysoké prevalenci kardiovaskulárních onemocnění tak jistě není překvapiv ani probíhající výzkum týkající se vitaminu D právě v této oblasti.

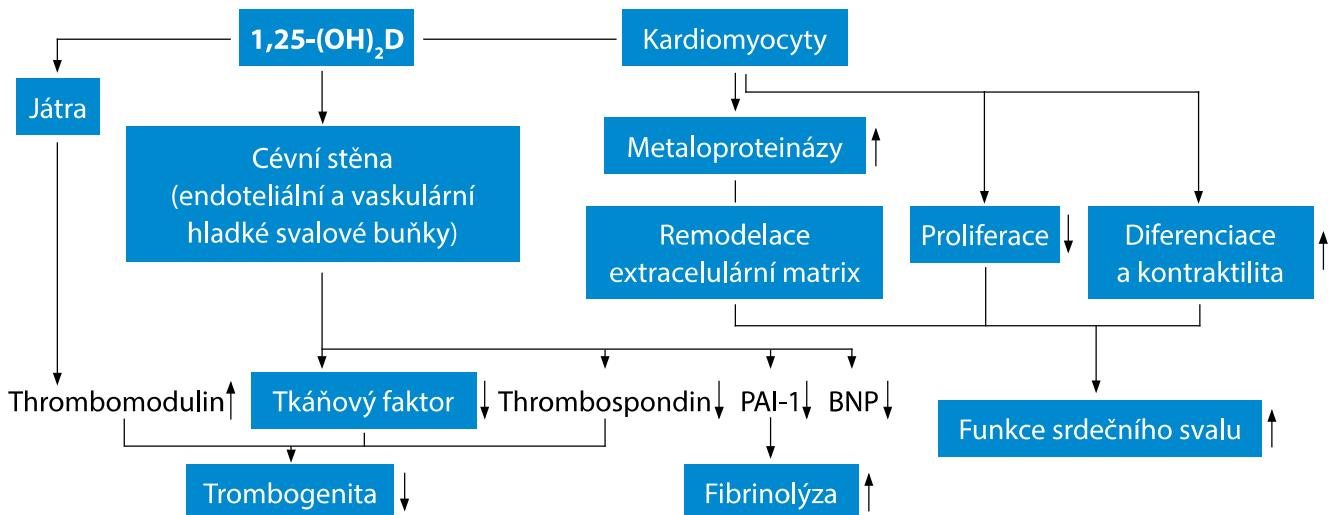
Fyziologie vitaminu D ve vztahu ke kardiovaskulárnímu systému a preklinické předpoklady pro klinické využití

Skutečnost, že i kardiovaskulární systém je ovlivňován vitaminem D vychází ze zjištění přítomných receptorů VDR a stejně tak i enzymů metabolizujících vitamin D uvnitř buněk artérií (endoteliální i hladké svalové buňky) i v kardiomyocytech [1;2]. Sensitivní k vitaminu D jsou rovněž buňky juxtaglomerulárního aparátu [3]. Navíc hypotéza možného přínosu ultrafialového záření ve vztahu ke zvýšené tvorbě vitaminu D a výsledné prevenci kardiovaskulárních onemocnění byla vyslovena již počátkem 80. let minulého století [4].

V experimentu u myší postrádajících VDR byla pozorována zvýšená hladina mRNA pro renin provázená zvýšením krevního tlaku. Její hodnota se nenormalizovala ani zvýšenou dodávkou kalcia v krémivu zvířat [5]. Zvýšená hladina reninu vedla ke zvýšené tvorbě angiotensinu II, hypertenze a finálně k srdeční hypertrofii. Hypertenze bylo přitom možné účinně ovlivnit inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEi). Současně bylo zjištěno, že tvorba reninu je částečně ovlivňována právě prostřednictvím VDRE, jejíž aktivace vede k supresi transkripce genu pro renin, a to jak ve studiích *in vitro* [6], tak *in vivo* [7;8]. Zvýšená tvorba reninu byla pozorována rovněž u myší postrádajících schopnost tvořit aktivní formu vitaminu D na úrovni 1-alfa hydroxylace [3].

Simpson a kol. sice v pozdější studii prováděné na stejném druhu myší zaznamenali pouze nevýznamný nárůst plazmatické aktivity reninu bez známek hypertenze, ovšem i zde byl zachycen výrazný rozvoj srdeční hypertrofie a fibrotizace srdeční tkáně [9]. Jedním z možných vysvětlení hypertrofie může být rovněž snížená exprese tkáňových inhibitorů metaloproteináz 1 a 3 s následnou zvýšenou tvorbou mezibuněčné hmoty, a tedy i vaziva [10].

Jelikož jednou z hlavních komplikací nedostatečně léčené hypertenze je selhání ledvin, je v tomto kontextu jistě zajímavé zjištění, že myší postrádající receptor VDR mají časný výskyt výrazné nefropatie u streptozotocinem indukovaného diabetu. Závažnější diabetická nefropatie je charakterizována výraznější proteinurií, výraznější sklerózou mezangiálních buněk a nižším počtem podocytů [11]. Možný přínos vitaminu D v léčbě proteinurie byl ostatně dokumentován i na klinické úrovni [12].



Obrázek č. 1: Vztah vitaminu D ke kardiovaskulárnímu systému (upraveno dle Bouillon et al. [3])

Interakce vitaminu D s kardiovaskulárním systémem není omezena pouze na modulaci systému renin-angiotensinogen-aldosteron (RAAS). Popsán byl rovněž jeho nepřímý antikoagulační účinek daný zvýšenou tvorbou antikoagulačně působícího glykoproteinu trombomodulinu a současně down-regulací prokoagulačně působícího tkáňového faktoru – obrázek 1 [13;14].

U myší bez receptoru VDR i přes odpovídající navýšení příjmu kalcia v potravě byla pozorována zvýšená agregace trombocytů společně s vyšším výskytem multiorgánové trombózy navozené působením lipopolysacharidu [15]. S tím korespondují výsledky dříve prezentované práce popisující příznivý vliv vitaminu D na snížení výskytu trombóz u potkanů v modelu lipopolysacharidem navozené diseminované intravaskulární koagulace [16].

Klinické zkušenosti

Výše popsané souvislosti zavdávají myšlence příznivého působení vitaminu D na kardiovaskulární systém. U hypertoniků byly zjištěny hodnoty krevního tlaku v nepřímé korelací s plazmatickou hladinou vitaminu D a koncentrací reninu [17;18]. Byl tak v několika menších studiích prokázán i příznivý vliv suplementace vitaminem D a kalciem na snížení hodnot krevního tlaku [19;20].

Příznivý vliv vitaminu D na výskyt tromboembolických příhod byl zachycen u mužů s karcinomem prostaty, kteří byli léčeni vysokými dávkami kalcitriolu [21].

Velká prospektivní intervenční studie WHI zjišťující přínos suplementace kalcem (1 g/den) a vitaminem D (400 IU/den) v souboru postmenopausálních žen nicméně při sedmiletém sledování neprokázala jakkoliv významný přínos ve vztahu k riziku koronárních či mozkových příhod [22]. Naproti tomu u hemodialyzovaných nemocných ($n=242$) byl zaznamenán zcela zřejmý přínos alfakalcidolu ve smyslu výrazného ovlivnění kardiovaskulární

mortality [23]. V jiné práci u nemocných s chronickým ledvinovým selháním byla ostatně deplece vitaminu D dána do jasné souvislosti s přítomnou aterosklerózou charakterizovanou sníženou poddajností arteriální stěny a sníženou dilatací tepny navozenou průtokem [24]. Analýzou plazmatické hladiny vitaminu D byla v souboru více než 70 tisíc osob zjištěna zřejmá souvislost mezi nižšími hodnotami kalcidiolu (< 60 nmol/l, resp. < 24 ng/ml) a vyšším výskytem kardiovaskulárních příhod [25]. Je však třeba zdůraznit, že nedostatek vitaminu D je rovněž často zjišťován u osob trpících obesitou a nižší fyzickou aktivitou, tj. v populaci se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Zůstává tak nejasné, zda-li daný deficit je přičinou, důsledkem nebo pouze vedlejším korelátem dané patologie.

Metodicky kvalitní a dostatečně robustní studie prospektivně hodnotící přínos možné suplementace vitaminem D ve vztahu ke kardiovaskulárnímu systému scházejí. Přesto se však ukazuje, že výraznější benefit lze očekávat u osob s již přítomnou deplecí vitaminu D [26-28].

Závěr

S odkazem na preklinické experimenty je zřejmé zapojení vitaminu D do činnosti kardiovaskulárního systému. Prokazován je zde jeho zřejmý přínos, stejně tak jsou popisovány patologické konsekvence jeho nedostatku. Vzhledem k nedostatku klinických studií [29;30] se však dané premisy, alespoň prozatím, nemohou jednoduše transponovat do klinické praxe, a to nejenom pouze v kontextu účinnosti, ale též možných rizik v podobě ektopických kalcifikací [3], zejména ve stěně cévní. Vzhledem k neutuchajícímu vědeckému zájmu o tuto látku a k počtu publikovaných studií s danou problematikou však v otázce potenciálu využití vitaminu D či jeho analog budeme mít snad již brzy jasno.

Literatura

1. Pilz S, Tomaschitz A, Marz W et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol.(Oxf)* 2011; 75: 575-584.
2. Bouillon R, Verlinden L. Does a better vitamin D status help to reduce cardiovascular risks and events? *Endocrine*. 2014; 47: 662-663.
3. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29: 726-776.
4. Scragg R. Seasonality of cardiovascular disease mortality and the possible protective effect of ultra-violet radiation. *Int J Epidemiol* 1981; 10: 337-341.
5. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229-238.
6. Xiang W, Kong J, Chen S et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E125-E132.
7. Li X, Zheng W, Li YC. Altered gene expression profile in the kidney of vitamin D receptor knockout mice. *J Cell Biochem* 2003; 89: 709-719.
8. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004; 89-90: 387-392.
9. Simpson RU, Hershey SH, Nibbelink KA. Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007; 103: 521-524.
10. Rahman A, Hershey S, Ahmed S, Nibbelink K, Simpson RU. Heart extracellular matrix gene expression profile in the vitamin D receptor knockout mice. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007; 103: 416-419.
11. Zhang Z, Sun L, Wang Y et al. Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008; 73: 163-171.
12. Agarwal R, Acharya M, Tian J et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 2823-2828.
13. Koyama T, Shibakura M, Ohsawa M, Kamiyama R, Hirosawa S. Anticoagulant effects of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ on human myelogenous leukemia cells and monocytes. *Blood* 1998; 92: 160-167.
14. Ohsawa M, Koyama T, Yamamoto K, Hirosawa S, Kamei S, Kamiyama R. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) and its potent synthetic analogs down-regulate tissue factor and upregulate thrombomodulin expression in monocytic cells, counteracting the effects of tumor necrosis factor and oxidized LDL. *Circulation* 2000; 102: 2867-2872.
15. Aihara K, Azuma H, Akaike M et al. Disruption of nuclear vitamin D receptor gene causes enhanced thrombogenicity in mice. *J Biol Chem* 2004; 279: 35798-35802.
16. Asakura H, Aoshima K, Suga Y et al. Beneficial effect of the active form of vitamin D₃ against LPS-induced DIC but not against tissue-factor-induced DIC in rat models. *Thromb Haemost*. 2001; 85: 287-290.
17. Resnick LM, Muller FB, Laragh JH. Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann Intern Med* 1986; 105: 649-654.
18. Burgess ED, Hawkins RG, Watanabe M. Interaction of 1,25-dihydroxyvitamin D and plasma renin activity in high renin essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1990; 3: 903-905.
19. Lind L, Wengle B, Wide L, Ljunghall S. Reduction of blood pressure during long-term treatment with active vitamin D (alphacalcidol) is dependent on plasma renin activity and calcium status. A double-blind, placebo-controlled study. *Am J Hypertens*. 1989; 2: 20-25.
20. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1633-1637.
21. Beer TM, Venner PM, Ryan CW et al. High dose calcitriol may reduce thrombosis in cancer patients. *Br J Haematol*. 2006; 135: 392-394.
22. Hsia J, Heiss G, Ren H et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007; 115: 846-854.
23. Shoji T, Shinohara K, Kimoto E et al. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1alpha-hydroxy vitamin D₃ users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 179-184.
24. London GM, Guerin 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.
25. Wang L, Song Y, Manson JE et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: 819-829.
26. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* 2010; 152: 315-323.
27. Pludowski P, Holick MF, Pilz S et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-a review of recent evidence. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 976-989.
28. Pilz S, Verheyen N, Grubler MR, Tomaschitz A, Marz W. Vitamin D and cardiovascular disease prevention. *Nat Rev Cardiol*. 2016; 13: 404-417.
29. Lim K, Hamano T, Thadhani R. Vitamin D and Calcimimetics in Cardiovascular Disease. *Semin Nephrol*. 2018; 38: 251-266.
30. Zittermann A. Vitamin D Status, Supplementation and Cardiovascular Disease. *Anticancer Res* 2018; 38: 1179-1186.