

IWONA RYBAKOWSKA¹, WOJCIECH WALDMAN², BARBARA KUTRYB-ZAJĄC³,
JACEK SEIN ANAND²

NIEDOBÓR WITAMINY D CZYNNIKIEM PATOGENETYCZNYM W CHOROBAH UKŁADU KRĄŻENIA?

VITAMIN D DEFICIENCY A RISK FACTOR IN CARDIOVASCULAR DISEASES?

¹Zakład Biochemii i Fizjologii Klinicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
kierownik: prof. dr hab. med. Krystian Kaletha

²Zakład Toksykologii Klinicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
kierownik: dr hab. med. Jacek Sein Anand

³Katedra i Zakład Biochemii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
kierownik: prof. dr hab. Julian Świerczyński

Dostępne obserwacje związane z oddziaływaniem witaminy D na organizm ludzki wskazują na jej wielonarządowe działanie. Poza powszechnie znanym udziałem witaminy D w procesie mineralizacji bierze ona również udział w funkcjonowaniu gruczołu przytarczycy, nerki, trzustki, jelita oraz układu sercowo-naczyniowego. Metabolicznie aktywna postać, kalcytriol, syntetyzowana w niewielkich ilościach poza nerką pełni istotne funkcje regulując angiogenezę, apoptozę oraz ekspresję genów kontrolujących proliferację tkanki. Jednym z niekorzystnych objawów związanych z niedoborem witaminy D może być aktywacja układu renina-angiotensyna, która w efekcie końcowym prowadzić może do niewydolności serca.

Obserwacje epidemiologiczne oraz wyniki przeprowadzonych doświadczeń wskazują na możliwy związek pomiędzy niskim, suboptymalnym poziomem witaminy D w organizmie a zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia.

W świetle obecnej wiedzy regulacyjne oddziaływanie tej witaminy wykracza daleko poza układ mięśniowo-szkieletowy i ma charakter ogólnoustrojowy. Niektóre z jej oddziaływań związane są bezpośrednio z układem krążenia i dotyczą funkcjonowania układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), a także śródbłonna naczyniowego. Metabolicznie czynna postać witaminy D (1,25[OH]₂ – kalcytriol) powstaje w organizmie ludzkim w wyniku przekształcenia nieaktywnych prekursorów zawartych w pożywieniu, takich jak ergokalcyferol (witamina D₂) i cholekalcyferol (witamina D₃) lub też wytworzonych w skórze pod wpływem promieniowania ultrafioletowego z 7-dehydrocholesterolu [5]. Niezależnie od rodzaju spożywanej diety, głównym źródłem witaminy D w organizmie ludzkim pozostaje wytworzony w skórze cholekalcyferol [4].

Tabela I. Wpływ witaminy D na metabolizm układu mięśniowo-szkieletowego oraz sercowo-naczyniowego

Table I. Influence of vitamin D on the bone, mineral and cardiovascular metabolism

Układ Narząd System Organ	Witamina D / Vitamin D
Sercowo-naczyniowy Cardiovascular	hamuje układ renina-angiotensyna / inhibits system renin-angiotensin, poprawia funkcjonowanie śródbłonna / enhances functioning of endothelium, wywiera potencjalny efekt przeciwmiażdżycowy / exerts potential antiatherogenic effect, jej obniżone stężenie koreluje z hipertrofią serca i nagłym zgonem sercowym / its low level correlates with hypertrophy and sudden heart death
Kostny / Skeletal	bierze udział w procesie mineralizacji / takes place in the mineralization process, stabilizuje oś kostno-naczyniową / stabilizes skeletal-vascular axis, aktywuje 23 czynnik wzrostu fibroblastów (FGF23) / activates fibroblast growth factor 23
Gruzoł przytarczycy Parathyroid gland	hamuje syntezę i wydzielanie parathormonu (PTH) / inhibits synthesis and secretion of parathormone; kontroluje hiperplazję gruczołową / controls glandular hyperplasia
Nerki / Kidneys	reguluje cewkowy poziom wapnia oraz reabsorbcję fosforanów / regulates urethral calcium level and phosphates reabsorption obniża proteinurię / reduces proteinuria
Trzustka / Pancreas	wpływa na syntezę i wydzielanie insuliny / effects on synthesis and secretion of insulin zwiększa wrażliwość na insulinę / enhances sensitivity for insuline
Jelito / Intestine	wywołuje wzrost stężenia wapnia i absorpcji fosforanów / causes increase calcium concentration and phosphate absorption

Po związaniu się z chylomikronami i przetransportowaniu do wątroby wymienione związki prekursorowe zostają w niej przekształcone w główny metabolit witaminy D – kalcydiol (25-hydroksycholekalcyferol–25[OH]D). Stężenie kalcydiolu we krwi jest stosunkowo łatwe do oznaczenia a ponadto, w opinii klinicystów, stężenie to odzwierciedla dobrze ogólnoustrojowe „wysycenie” witaminą D. W ostatnim etapie przemian kalcydiol ulega w nerce, a także w znikomych ilościach w niektórych innych tkankach (np. okrężnica, gruczoł piersiowy, gruczoł krokowy) ponownej hydroksylacji przekształcając się ostatecznie w „hormonalną”, metabolicznie aktywną postać witaminy D - kalcytriol (1,25-dihydroksycholekalcyferol –1,25[OH]₂D) [2]. W przekształceniach powyższych biorą udział izozymy układu cytochromowego P450, głównie: D-25-hydroksylaza (CYP27A1), 25-hydroksyD-11-hydroksylaza (CYP27B1) oraz 25-hydroksyD-24-hydroksylaza (CYP24) [2] z udziałem specyficznego białka wiążącego (DBP) [2, 4, 5].

Zgodnie z prezentowanymi obecnie poglądami, „lokalna”, pozanerkowa synteza kalcytriolu, choć ilościowo znikoma, jest jednak bardzo istotna ze względu na regulacyjny wpływ, jaki

związek ten wywiera na ekspresję genów kontrolujących tkankową proliferację, angiogenezę oraz apoptozę [2].

Niedobór witaminy D jest zjawiskiem dość powszechnym obserwowanym w skali globalnej i występuje u 30-50% populacji. Optymalnego stężenia tej witaminy precyzyjnie dotychczas nie określono. Przeważa jednakże pogląd, że poziom ten (mierzony jako stężenie kalcydiolu) powinien się zawierać w stężeniach pomiędzy 30 a 50 nanogramów na mililitr osocza. Stężenie kalcydiolu poniżej 30 ng/ml określa się za niedostateczne, wykazujące jej umiarkowany niedobór, zaś przewyższające wartość 150 ng/ml, za stężenie toksyczne [1].

Następstwa niedoboru witaminy w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego są powszechnie znane (tabela I). Przebiegają one zwykle pod postacią krzywicy, u dzieci, albo osteomalacji bądź osteoporozy, u dorosłych [1, 2].

Około 30 lat temu sformułowano hipotezę wskazującą, że sezonowe wahania w zapadalności na choroby układu krążenia, jakie obserwuje się w populacjach zamieszkujących pewne geograficzne obszary globu, powiązane mogą być z nasłonecznieniem tych regionów, intensywnością obserwowanego tam promieniowania ultrafioletowego a w konsekwencji z poziomem witaminy D obserwowanym u mieszkających tam ludzi. Istnieje kilka prawdopodobnych mechanizmów, poprzez które niedobór witaminy D może zwiększać ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia (tabela I). Jednym z proponowanych mechanizmów jest nadczynność tarczycy, która poprzez wzrost stężenia hormonu przytarczycy, wywołuje wzrost insulinooporności, dysfunkcję komórek β -trzustki, predysponując do wystąpienia syndromu metabolicznego i cukrzycy. Skutkiem aktywacji układu renina-angiotensyna, związanego z niedoborem witaminy D, jest wzrost ciśnienia krwi, aktywacja procesu apoptozy oraz fibroza i w efekcie końcowym hipertrofia lewej komory serca. Kolejnym obserwowanym efektem jest stymulacja stanu zapalnego naczyń uogólniona bądź związana ze wzrostem stężenia interleukiny-10 [6,8]. Opublikowane wyniki doświadczeń przeprowadzonych na dużej populacji pacjentów przez Andersona w roku 2010 zdają się potwierdzać hipotezę o odwrotnie skorelowanej zależności pomiędzy znajduwanymi w populacji stężeniami witaminy D we krwi a ryzykiem zachorowania oraz zapadalnością na choroby układu krążenia [7].

Hipowitaminoza D, dość powszechna w niektórych strefach geograficznych może być więc przyczyną częstszego występowania miażdżycy, nadciśnienia tętniczego czy też niewydolności serca. W związku z tym, interesujące byłoby przeprowadzenie badań populacyjnych pozwalających ustalić optymalną dawkę witaminy D chroniącą przed wystąpieniem chorób układu krążenia.

PIŚMIENNICTWO

1. Anderson J. L., May H. T., Horne B. D., Bair T. L., Hall N. L., Carlquist J. F., Lappé D. L., Muhlestein J. B.: Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am. J. Cardiol.* 2010, 106, 7, 963. – 2. Brandenburg V. M., Vervloet M. G., Marx N.: The role of vitamin D in cardiovascular disease: from present evidence to future perspectives. *Atherosclerosis* 2012, 225, 2, 253. – 3. Holick, M. F.: Vitamin D deficiency: *New Engl. J. Med.* 2007, 357, 3, 266. – 4. Lavie C. J., Lee J. H., Milani R. V.: Vitamin D and cardiovascular disease : will it live up to its type? *J. Am. Col. Cardiol.* 2011, 58, 15, 1547. – 5. Rybakowska I., Klimek J., Kaletha K., Sein Anand J.: Patomechanizm zatrucia witaminą D. *Przegl. Lek.* 2010, 67, 8, 643. – 6. Schleithoff S. S., Zittermann A., Tenderich G., Berthold H. K., Stehle P., Koerfer R.: 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, 4, 754. – 7. Scragg R.: Seasonality of cardiovascular disease mortality and the possible protective effect of ultra-violet radiation. *Int. J. Epidemiol.* 1981, 10, 4, 337. – 8. Zhu Y., Mahon B. D., Froicu M., Cantorna M. T.: Calcium and $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ target the TNF- α pathway to suppress experimental inflammatory bowel disease. *Eur. J. Immunol.* 2005, 35, 1, 217.

I. Rybakowska, W. Waldman, B. Kutryb-Zajac, J. Sein Anand

VITAMIN D DEFICIENCY A RISK FACTOR IN CARDIOVASCULAR DISEASES?

Summary

A modern view on vitamin D appreciates many roles for vitamin D outside its core competence related with regulation of the musculoskeletal system. In consequence vitamin D deficiency may be implicated in numerous disease conditions. Substantial evidences suggests that a large portion of the population have suboptimal levels of this vitamin, and this may adversely affect the cardiovascular (CV) system. Randomized controlled trials are necessary to determine whether routine vitamin D supplementation will improve CV outcomes.

Adres: dr n. med. Iwona Rybakowska
Zakład Biochemii i Fizjologii Klinicznej GUMed
ul. Dębinki 1, 80-211 Gdańsk
e-mail: iwonar@gumed.edu.pl