Ateroskleróza a D vitamín

L. Mistríková, M. Kriška, A. Dukát

Súhrn

Posledné výsledky ukazujú, že vitamín D má protektívny vplyv na aterogenézu cez viaceré mechanizmy. Chráni pred dysfunkciou endotelu a znižuje proliferáciu s migráciou hladkých svalových buniek. Systémovo moduluje imunitný systém a zápalovú odpoveď. Má vplyv na inzulínovú rezistenciu, hypertenziu a dyslipidémiu. Vzhľadom na to, že nedostatok vitamínu D je nielen spojený s muskuloskeletálnymi ochoreniami, ale môže významným spôsobom ovplyvniť kardiovaskulárnu mortalitu cez viaceré iné systémy, sú znepokojivé údaje o výskyte deficitu vitamínu D v širokej populácii. Jej prevalenciu z epidemiologických sledovaní u nás nepoznáme, ale z údajov z vyspelých krajín vieme, že je veľmi vysoká. Cieľom prehľadu je prezentovať dostupné dôkazy k danej téme.

Kľúčové slová

kardiovaskulárne ochorenia – ateroskleróza – vitamín D

Summary

Atherosclerosis and vitamin D. Recent results show that vitamin D has a protective effect on atherogenesis, acting through several different mechanisms. It protects against endothelial dysfunction, proliferation and migration of vascular smooth muscle cells. It modulates the immune system and inflammatory response. It has an impact on insulin resistance, hypertension and dyslipidemia. Although data concerning prevalence of vitamin D deficiency in our population are still missing, reports from epidemiologic studies carried out in developed countries showed that it is high. It is widely accepted that vitamin D deficiency is linked to musculoskeletal disorders, atherosclerosis and cardiovascular diseases. The aim of this review is to present up-to-date evidence.

Keywords

cardiovascular diseases – atherosclerosis – vitamin D

ÚVOD

Deficit vitamínu D predstavuje svojim rozsahom okolo 30 – 50 % celej svetovej populácie [1]. Najčastejšie sa spája s muskuloskeletálnymi poruchami ako v detskej, tak i dospelej populácii. Menej sa vedelo o jeho vzťahu k imunitnému, resp. kardiovaskulárnemu systému. Ukázalo sa, že jeho receptory sa nachádzajú nielen v osteoblastoch, ale aj na rozličných ďalších miestach organizmu, ako sú mozog, imunitné bunky, prsník, pankreas, prištítne telieska, ale aj napr. kardiomyocyty [2]. Neprekvapuje preto, že v súčasnosti máme už viacero dôkazov o vzťahu vitamínu D ku progresii aterosklerózy a kardiovaskulárnych ochorení [3]. Deficit vitamínu D a dokázané asociácie s ochoreniami sú uvedené v prehľade v tab. 1.

Potvrdil sa predpoklad, že ak sa pri deficite vitamínu D akceleruje široká paleta ochorení, musí mať dôležitú funkciu pre udržanie homeostázy viacerých orgánových systémov. V prvom rade upútali výsledky o kardiovaskulárnom systéme [4].

Vitamín D tu má viaceré vazoprotektívne účinky. Zlepšuje endotelovú dysfunkciu, inhibuje proliferáciu a migráciu hladkých svalových buniek. Celkove reguluje zápalové a imunitné procesy smerom dolu (down regulation) a nepriamo ochraňuje pred procesom urýchlenia aterosklerózy poklesom inzulínovej rezistencie, lipidového profilu a krvného tlaku. Jeho účinky sú v prehľade uvedené v tab. 2.

Do organizmu sa dostáva väčšina množstva vitamínu D expozíciou na slnku (slnečné žiarenie). Cholekalciferol (D3) sa tvorí v koži endogénne fotochemickou konverziou 7-dehydrocholesterolu cez ultrafialové B svetlo [5]. Prvotná hydroxylácia je v pečeni a tvorí 25-hydroxy vitamín D (25(OH)D3), hlavný cirkulujúci metabolit. Tento najlepšie odráža zásoby vitamínu D [6]. Kalcitriol, ako hlavný metabolit, sa tvorí po druhotnej hydroxylácii v obličkách [7]. Nekoreluje s hladinami 1,25(OH)D a táto môže zostať normálna napriek nízkym hladinám 25(OH)D [8]. Diétne zdroje vitamínu D sú ergokalciferol (D3) z ras-

Tab. 1. Asociácie deficitu vitamínu D s ochoreniami.

zápal
zvýšenie inzulínovej rezistencie
muskuloskeletálne ochorenia
zhoršenie hodnôt krvného tlaku
zhoršenie lipidového profilu
psychiatrické ochorenia
kardiovaskulárne ochorenia
ateroskleróza

Tab. 2. Protektívny vplyv vitamínu D.

zvyšuje endotelový NO
znižuje endotelový oxidatívny stres
inhibuje agregabilitu trombocytov a adhéziu leukocytov
ovplyvňuje cievny vaskulárny tonus
znižuje uvoľňovanie vazokonstrikčných metabolitov
inhibuje uvoľnenie prozápalových cytokínov
moduluje imunitnú odpoveď
inhibuje proliferáciu a migráciu cievnych hladkých svalových buniek

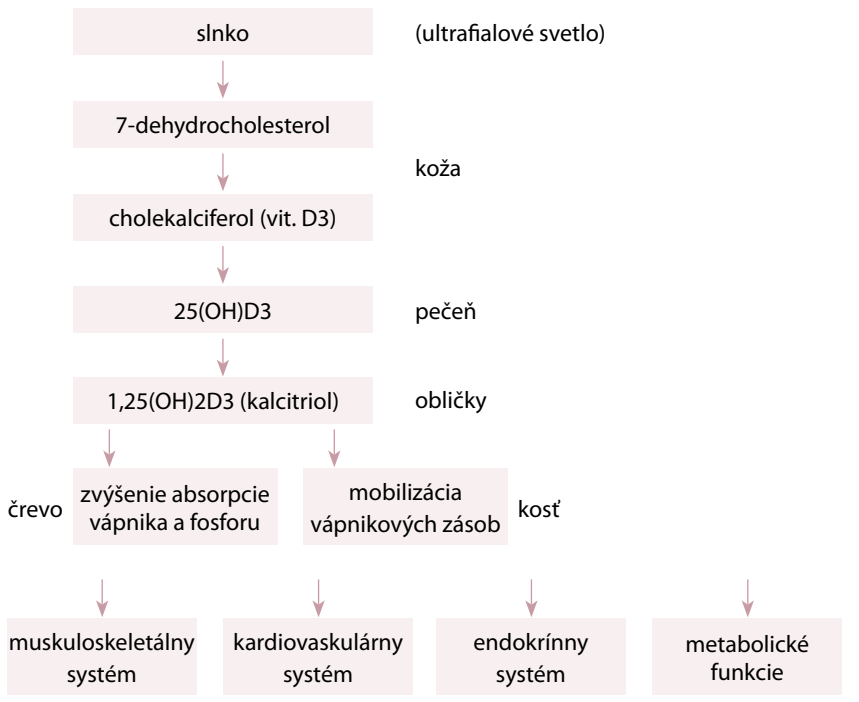

Schéma 1. Schéma vzťahov vitamínu D k orgánovým systémom.

tlín a živočíchov [9]. Absorpcia vitamínu D z gastrointestinálneho traktu je obmedzená asi na 50 %, preto sa nemožno vždy spoľahnúť len na diétny prísun, ktorý by ochraňoval pred deficitom vitamínu D [10].

Homeostáza vápnika v organizme je prísne kontrolovaná viacerými mechanizmami. Jednou z funkcií vitamínu D je udržanie hladín vápnika a fosforu v sére zvýšením absorpcie z gastrointestinálneho traktu, alebo potom aj uvoľnením z kostí [11]. Syntéza 1,25(OH)D je regulovaná primárne parathormónom v sére, hypokalcémiou a hypofosfatémiou. Naopak hyperkalcémia, hypofosfatémia a zvýšený fibroblastový rastový faktor-23 jeho tvorbu inhibujú [12]. Predpokladané mechanizmy účinkov vitamínu D sú uvedené schematicky v schéme 1.

Všeobecne sa akceptuje, že hlavným regulátorom cievnej homeostázy je endotel, ktorý ovplyvňuje funkcie najmä periférnej cirkulácie srdca, mozgu a iných orgánov modulovaním vazokonstrikcie, vazodilatáciu a ďalej proliferáciu hladkých svalových buniek, zápal, trombogenézu a fibrinolýzu [13,14]. Akékoľvek jeho poškodenie rôznymi vplyvmi potom vedie ku dysfunkcii a urýchleniu procesu aterosklerózy s jej komplikáciami. Endotelové bunky exprimujú receptory pre vitamín D, čo má protektívne vplyvy na endotelovú dysfunkciu a tým aj spomalenie progresie aterosklerózy. Receptory pre vitamín D v endotelových bunkách exprimujú 1-α-hydroxylázu, ktorá následne umožňuje konverziu 25(OH)D na 1,25(OH)D [15]. Tento metabolit pôsobí ako priamy transkripčný regulátor NO syntázy v endotelových bunkách. Celkove deficit vitamínu D znižuje biologickú dostupnosť NO [16]. Má priamy vplyv na fosfatidylinositol 3 kinázu v endotelových bunkách [17]. Je to kináza, ktorá aktivuje kľúčový faktor tvorby NO – endotelovú NO syntázu, ktorá katalyzuje tvorbu NO z 1-Arg [16].

Vitamín D chráni endotelové bunky pred oxidatívnym stresom (tvorbe superoxidového aniónu) a následne potom ovplyvňuje apoptózu [16]. Vitamín D3 inverzne ovplyvňuje svalový vaskulárny tonus nezávisle od iných dobre známych regulačných faktorov krvného tlaku [18] priamym účinkom na kontraktibilitu ciev. Existujú dôkazy, že pri dlhodobom príjme vitamínu D je zníženie kontrakcií artérií závislých na endotele. Influx kalcia do endotelových buniek vedie ku aktivácii kalcium-dependentnej fosfolipázy A2. Táto mení membránové fosfolipidy na kyselinu arachidonovú, ktorá potom tvorí od endotelu odvodené vazokonstrikčné prostaglandíny typu PG-F. Predpokladá sa, že vitamín D môže znižovať uvoľňovanie týchto vazokonstrikčných metabolitov kyseliny arachidonovej interferujúc s kalciovým preťažením [19]. Obe izoformy cyklooxygenázy (COX-1 a COX-2) majú podstatnú úlohu pri tvorbe ako kontraktilných, tak vazodilatačných faktorov produkovaných endotelom, ale za určitých okolností dominuje produkcia konstriktorických prostanoidov, akým je i tromboxan a iné [20]. Tým, že katalyzujú konverziu kyseliny arachidonovej na endoperoxidázy, ktoré sa potom enzymaticky konvertujú na prostaglandíny a tromboxan A2, majú dôležitú úlohu

v cievnej reaktivite a zápale. Neselektívne COX inhibítory eliminujú endotel dependentné kontrakcie [21]. COX-2 je enzým, ktorého expresiu vyvolávajú prozápalové mediátory, ako napr. cytokíny a reaktívne kyslíkové radikály [22]. Keďže sa v normálnom tkanive nenachádza, expresia COX-2 je však významná v aterosklerotickej vaskulatúre [23]. Vitamín D znižuje expresiu COX-2 zvýšením expresie 15-hydroxyprostaglandín dehydrogenázy (je to enzým, ktorý katalyzuje inaktiváciu prostaglandínov) [24].

Vitamín D3 tiež downreguluje expresiu prostaglandínových receptorov a zvyšuje tvorbu prostacyklínu v hladkých svalových bunkách COX cestou. Bunky hladkej svaloviny endotelu sú hlavným faktorom tvorby extracelulárnej matrix, ktorá mení odpoveď aterogénnych stimulov na zmeny obsahu lipidov pri rozvoji plaku a expresii receptorov ovplyvňujúcich lipidový uptake (tým aj tvorbu penových buniek). Hladké svalové bunky vedú ku expresii viacerých adhezívnych molekúl a tvorby zápalových molekúl, ktoré iniciujú proces aterogenézy [25]. Hladké svalové bunky tiež obsahujú receptory pre vitamín D, ktoré exprimujú 1-α-hydroxylázy [26]. Vitamín D má aj antiproliferačné vlastnosti na bunky hladkej svaloviny inhibíciou syntézy DNA závislej na endotelíne a potlačením aktivácie cyklín-dependentnej kinázy 2. Vitamín D má aj genomické vplyvy, vrátane elastogenézy a imunomodulácie [27], endotelových rastových faktorov, matrixu, metaloproteinázy 9, myozínu, elastínu a kolagénu typu 1 [28]. Vitamín D inhibuje uvoľnenie prozápalových cytokínov, adhezívnych molekúl, proliferáciu a migráciu hladkých svalových buniek a tým potláča mechanizmy, ktoré vedú ku kalcifikáciám v intime a médii [29].

Potrebné je spomenúť, že nadbytok vitamínu D (hoci je veľmi zriedkavý v celkovej populácii, ale môže vzniknúť napr. pri predávkovaní prípravkov vitamínu D) môže viesť ku mediokalcinóze cez hladké svalové bunky, ich rast, kalcifikáciu a migráciu [30]. Štúdie, ktoré sledovali suplementáciu vitamínom D však priniesli kontroverzné výsledky (ako tvorbu mikrovaskulárnej kalcifikácie, tak aj bez tohto nálezu) [31,32]. Framinghamská štúdia, ktorá sledovala u viac než 1 700 osôb bez anamnézy kardiovaskulárneho ochorenia vzťah medzi 25(OH)D a kardiovaskulárnym ochorením našla bifázický vzťah. Riziko stúpalo pri hladinách pod 15 a nad 30 ng/ml. Znamená to asi, že ako deficit, tak i nadbytok vitamínu D sú spojené so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom [33]. Pochopenie mechanizmov ochrany kardiovaskulárneho systému pred následkami dysfunkcie endotelu a následnej aterosklerózy znamená brať do úvahy vplyv vitamínu D na imunitný systém.

V procese aterosklerózy hrajú úlohu ako innátne, tak i adaptívne bunky. Spolu s cholesterolovými infiltrátmi sú v aterosklerotických léziách aj makrofágy, T bunky a aj ďalšie bunky imunitnej odpovede [34]. T-helperové bunky 1 vedú zápalovú proaterogénnu odpoveď cez tvorbu cytokínov, ako interferón-γ, TNFα a β a interleukín-2. Vedie to ku aktivácii makrofágov, zápalu a vaskulárnej aktivácii [35]. T-helperové bunky 2 vylučujú cytokíny, ako interleukín-4, -5, -10, -13, -33 a podieľajú sa na tvorbe protilátok tvorených B bunkami. Ich úloha v aterogenéze však nie je celkom jasná a v literatúre je kontroverzná, dokonca má protektívne vplyvy cez downreguláciu interferónu-γ [36]. Vitamín D3 inhibuje proliferáciu T buniek a znižuje expresiu interleukínu-2 a interferónu-γ. Máme aj údaje, že vitamín D3 vedie ku presmerovaniu odpovede T buniek z T-helperových 1 ku T-helperovým 2 [37]. Vitamín D3 priamo reguluje proliferáciu B buniek a tvorbu autoprotilátok. Podieľa sa tak na kľúčových imunomodulačných cestách [38]. Vitamín D3 inhibuje aj NFκB, ktorý signalizuje prozápalové cytokíny. V monocytoch a makrofágoch, z ktorých môžu vznikať penové bunky v aterosklerotických léziách vitamín D znižuje vychytávanie acetylovaných a oxidovaných LDL lipoproteínov [39]. Sú dôkazy, že vitamín D inhibuje aj TNF-α, čím sa znižuje migrácia monocytov a ich transformácia do penových buniek a napokon „downreguláciou kapacity" faktora NFκB klesá aj aktivácia trombocytov [40]. Reguluje teda aktiváciu trombocytov znížením expresie cievnych adhezívnych molekúl-1 a 1-membránového typu metaloproteinázy v endotelových bunkách.

Ochrana pred aterosklerózou vitamínom D ide aj cez viaceré systémy, ako inzulínová rezistencia, dyslipidémia, dysglykémia, či ovplyvnenie systému renín-angiotenzín-aldosteron (RAAS). Ovplyvňuje nielen citlivosť kardiomyocytov na inzulín, ale aj funkciu β buniek pankreasu [41]. Receptory pre vitamín D sa nachádzajú aj v β bunkách a fungujú ako transkripčný faktor pre normálnu sekréciu inzulínu po väzbe na 1,25(OH)D [42]. Možno teda uzavrieť, že vyššia hladina 25(OH)D je nezávislým prediktorom lepšej funkcie β buniek a lepšej kontroly glykémie. Ukázalo sa, že príjem 800 UI vitamínu D oproti 400 UI znižuje riziko diabetes mellitus 2. typu [43]. Vitamín D chráni β bunky pred autoimunitnými reakciami reguláciou B lymfocytov, rôznymi typmi T buniek, makrofágmi a dendritickými bunkami. Vzťah medzi deficitom vitamínu D a dyslipidémiou bol zistený v štúdii, ktorá porovnala vitamín D so zvýšením LDL cholesterolu a celkového cholesterolu [44]. Prenos uvedených faktov do klinickej praxe avšak zatiaľ chýba.

Je všeobecne akceptované, že systém RAAS je dôležitým regulačným systémom kardiovaskulárneho systému. 1,25(OH)D3 je negatívny endokrínny regulátor produkcie renínu a ukazuje sa, že je inverzný vzťah medzi hladinou 1,25(OH)D3 a plazmatickým renínom u pacientov s hypertenziou [45]. V štúdii s viac než 3 000 pacientami nízke hladiny 25(OH)D a 1,25(OH)D nezávisle asociovali s „upreguláciou" RAAS [46]. Inhibuje transkripciu génu pre renín blokádou tvorby cyklického AMP v promoteri génu pre renín.

Deficit vitamínu D vedie ku zvýšeniu hladín parathormónu, ktorý môže ovplyvňovať zvýšenie krvného tlaku, jeho presnejší vzťah ku artériovej hypertenzii nie je však stále jasný. Vplyv vitamínu D je potlačenie renínu a angio-

tenzinogénu na transkripčné hladiny blokádou cez NFκB.

Dobre známe sú prejavy kostrových manifestácií deficitu vitamínu D ako rachitída u detí a osteomalácia u dospelých [47]. Ľudia, ktorí žijú ďalej od rovníka, majú väčšie riziko deficitu vitamínu D pre filtráciu ultrafialového žiarenia atmosférou [48]. Zvýšená kožná pigmentácia znižuje množstvo vitamínu D3 syntetizovaného cestou UV svetla. Súčasné odporúčania US Institute of Medicine a spoločnosťou Endocrine Society Task Force vychádzajú zo skeletálnych dôsledkov deficitu, avšak dôkazy zo štúdií o neskeletálnych účinkoch deficitu vitamínu D z hľadiska nutričných požiadaviek nám zatiaľ chýbajú [49]. V odporúčaniach sa uvádza, že u osôb so sérovou koncentráciou 25(OH)D menej než 30 nmol/l je prítomný deficit. Pri hladinách medzi 30 – 50 nmol/l u niektorých môže byť prítomné riziko deficitu. Pri hladinách nad 50 nmol/l sú osoby prakticky bez deficitu [50]. Avšak opätovne je potrebné uviesť, že nám chýbajú výsledky z randomizovaných kontrolovaných štúdií. Z uvedených odporúčaní denné dávky nad 1 500 UI, alebo sérové hladiny 25(OH)D nad 30 ng/ml nemajú medicínu dôkazov. Ďalej sa ukázalo že ak sa porovnávali osoby 60 – 80-ročné s osobami 20 – 30-ročnými, je až štvornásobný rozdiel v hladinách cholekalciferolu pri štandardnej expozícii na UV žiarenie [51]. Znamená to, že požiadavky na suplementáciu sa menia vekom, ako klesá kožná syntéza vitamínu D s vekom [52].

ZÁVERY

Pribúda dôkazov, že vitamín D má protektívny vplyv na aterosklerózu cez ochranu pred endotelovou dysfunkciou, proliferáciou a migráciou hladkých svalových buniek a moduláciou zápalových a imunitných procesov. Širokospektrálny účinok dokazujú údaje o systémových vplyvoch, ako sú na inzulínovú rezistenciu, dyslipidémiu a hypertenziu. Tieto jeho vlastnosti podporujú možné liečebné použitie vitamínu D aj v oblastiach mimo skeletálneho systému. Údaje z medicíny dôkazov nám v tomto smere doposiaľ chýbajú. V poslednej publikovanej metaanalýze z hľadiska krvného tlaku sa suplementácia vitamínom D neprejavila na hodnotách systolického i diastolického krvného tlaku u sledovaných probandov [53]. Musíme mať ale na zreteli, že riešenie deficitu vitamínu D je príležitosťou preukázať funkčnosť personalizovanej medicíny.

Literatúra

1. Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. J Steroid Biochem Mol Biol 2010; 121(1–2): 297–300. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.02.021.
2. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and cardiovascular disease. Circ Res 2014; 114(2): 379–393. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301241.
3. Verdoia M, Schaffer A, Sartori C et al. Vitamin D defficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease. Eur J Clin Invest 2014; 44(7): 634–642. doi: 10.1111/eci.12281.
4. Menezes AR, Lamb MC, Lavie CJ et al. Vitamin D and atherosclerosis. Curr Opin Cardiol 2014; 29(6): 571–577. doi: 10.1097/HCO.0000000000000108.
5. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. Endocr Rev 2012; 33(3): 456–492. doi: 10.1210/er.2012-1000.
6. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007; 357(3): 266–281.
7. Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. J Nutr 2005; 135(11): 2739–2748.
8. Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. Endocrinol Metab Clin North Am 2010; 39(2): 287–301.
9. Alshahrani F, Aljohani N. Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity. Nutrients 2013; 5(9): 3605–3616. doi: 10.3390/nu5093605.
10. Ogan D, Pritchett K. Vitamin D and the athlete: risks, recommendations, and benefits. Nutrients 2013; 5(6): 1856–1868. doi: 10.3390/nu5061856.
11. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA et al. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. J Am Coll Nutr 2003; 22(2): 142–146.
12. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. Mayo Clin Proc 2011; 86(1): 50–60. doi: 10.4065/mcp.2010.0567.
13. Wong MS, Leisegang MS, Kruse C et al. Vitamin D promotes vascular regeneration. Circulation 2014; 130(12): 976–986. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010650.
14. Lavie CJ, Dinicolantonio JJ, Milani RV et al. Vitamin D and cardiovascular health. Circulation 2013; 128(22): 2404–2406. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002902.
15. Merke J, Milde P, Lewicka S et al. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor activity and biosynthesis of 1,25-dihydoxyvitamin D3. J Clin Invest 1989; 83(6): 1903–1915.
16. Andrukhova O, Slavic S, Zeitz U et al. Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice. Mol Endocrinol 2014; 28(1): 53–64. doi: 10.1210/me.2013-1252.
17. Wang HJ, Cao JP, Yu JK et al. Calbindin-D28K expression induced by glial cell line-derived neurotrophic factor in substantia nigra neurons dependent on PI3K/Akt/NF-kappaB signalling pathway. Eur J Pharmacol 2008; 595(1): 7–12. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.07.044.
18. Petrofsky J, Alshahmmari F, Yim JE et al. The interrelationship between locally applied heat, ageing and skin blood flow on heat transfer into and from the skin. J Med Eng Technol 2011; 35(5): 262–274. doi: 10.3109/03091902.2011.580039.
19. Duprez D, deBuyzere M, de Backer T et al. Relationship between vitamin D3 and the peripheral circulation in moderate arterial primary hypertension. Blood Press 1994; 3(6): 389–393.
20. Wong SL, Leung FP, Lau CW et al. Cyclooxygenase-2-derived prostaglandin F2alpha mediates endothelium-dependent contractions in the aorta of hamsters with increased impact during aging. Circ Res 2009; 104(2): 228–235. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.179770.
21. Miller VM, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent contractions to arachidonic acid are mediated by products of cyclooxygenase. Am J Physiol 1985; 248(4 Pt 2): 432–437.
22. Belton O, Byrne D, Kearney D et al. Cyclooxygenase-1 and -2-dependent prostacyclin formation in patients with atherosclerosis. Circulation 2000; 102(8): 840–845.
23. Schonbeck U, Sukhova GK, Graber P et al. Augmented expression of cyclooxygenase-2 in human atherosclerotic lesions. Am J Pathol 1999; 155(4): 1281–1291.
24. Krishnan AV, Feldman D. Molecular pathways mediating the anti-inflammatory effects of calcitriol. Endocr Relat Cancer 2010; 17(1): 19–38. doi: 10.1677/ERC-09-0139.
25. Doran AC, Meiler N, McNamara CA. Role of smooth muscle cells in the initiation and early progression of atherosclerosis. Arteriocler Thromb Vasc Biol 2008; 28(5): 812–819. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.159327.
26. Somjen D, Weisman Y, Kohen F et al. 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. Circulation 2005; 111(13): 1666–1671.
27. Norman PE, Powell JT. Vitamin D shedding light on the development of disease in peripheral arteries. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25(1): 30–46.
28. Lin R, Amizuka N, Sasaki T et al. 1Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 promotes vascularization of the chondro-osseus junction by stimulating expression of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase 9. J Bone Min Res 2002; 17(9): 1604–1612.

29. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D and vascular calcification. Curr Opin Lipidol 2007; 18(1): 41–46.
30. Rebsamen MC, Sun J, Norman AW et al. 1Alpha,25-hydroxyvitamin D3 induces vascular smooth muscle cells migration via activation of phosphatidylinositol 3-kinase. Circ Res 2002; 91(1): 17–24.
31. Millner DS, Zinsmeister AR, Lieberman E et al. Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. Kidney Int 1990; 38(5): 931– 936.
32. Hsia J, Heiss G, Ren H et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. Circulation 2007; 115(7): 846–854.
33. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL et al. Vitamin D defficiency and risk of cardiovascular disease. Circulation 2008; 117(4): 503–511. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127.
34. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. Nat Immunol 2011; 12(3): 204–212. doi: 10.1038/ni.2001.
35. Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques : dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. Atherosclerosis 1999; 145(1): 33–43.
36. Mallat Z, Taleb S, Ait-Outfela H et al. The role of adaptive T cell immunity in atherosclerosis. J Lipid Res 2009; 50 (Suppl): S364–S369. doi: 10.1194/jlr.R800092-JLR200.
37. Hewison M. Vitamin D and immune system: new perspectives on an old theme. Endocrinol Metab Clin North Am 2010; 39(2): 365–379. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.010.
38. Shiozawa K, Shiozawa S, Shimizu S et al. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits pokeweed mitogen-stimulated human B-cell activation. Immunology 1985; 56(1): 161–167.
39. Riek AE, Oh J, Bernal-Mizrachi C. 1,25(OH)2 vitamin D supresses macrophage migration and reverses atherogenic cholesterol metabolism in type 2 diabetic patients. J Steroid Biochem Mol Biol 2013; 136: 309–312. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.12.019.
40. Stach K, Kalsch AI, Nguyen XD et al. 1α,25-dihydroxyvitamin D3 attenuates platelet activation and the expression of VCAM-1 and MT1–MMP in human endothelial cells. Cardiology 2011; 118(2): 107–115. doi: 10.1159/000327547.
41. Sung CC, Liao MT, Lu KC et al. Role of vitamin D in insulin resistance. J Biomed Biotechnol 2012; 2012: 634195. doi: 10.1155/2012/634195.
42. Norman AW, Frankel BJ, Heldt AM et al. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. Science 1980; 209(4458): 823–825.
43. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. Diabetes Care 2006; 29(3): 650–656.
44. Ponda MP, Huang X, Odeh MA et al. Vitamin D may not improve lipid levels: a serial clinical laboratory data study. Circulation 2012; 126(3): 270–277. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.077875.
45. Burgess ED, Hawkins RG, Watanabe M. Interaction of 1,25-dihydroxy vitamin D and plasma renin activity in high renin essential hypertension. Am J Hypertens 1990; 3(12 Pt 1): 903–905.
46. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E et al. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system. Clin Chim Acta 2010; 411(17–18): 1354–1360. doi: 10.1016/j.cca.2010.05.037.
47. Grober U, Spitz J, Reichrath J et al. Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. Dermatoendocrinol 2013; 5(3): 331–347. doi: 10.4161/derm.26738.
48. Wacker M, Holick MF. Sunlight and vitamin D: a global perspective for health. Dermatoendocrinol 2013; 5(1): 51–108. doi: 10.4161/derm.24494.
49. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington DC: National Academy Press 2010.
50. Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E et al. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98(8): 1283–1304. doi: 10.1210/jc.2013-1195.
51. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. Lancet 1989; 2(8671): 1104–1105.
52. Heaney RP. Barriers to optimizing vitamin D3 intake for the elderly. J Nutr 2006; 136(4): 1123–1125.
53. Scragg R, Slow S, Stewart AW et al. Long-term high-dose vitamin D3 supplementation and blood pressure in healthy adults: a randomized controlled trial. Hypertension 2014; 64(4): 715–730. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03466.

MUDr. Lucia Mistríková[1]
prof. MUDr. Milan Kriška, DrSc.[2]
prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP[3]
[1] Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s., Košice
[2] Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, LF UK v Bratislave
[3] II. interná klinika LF UK a UN Bratislava
lkyslanova@vusch.sk