

Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκλήρωσης 3(3):168–177

Hellenic Journal of Atherosclerosis 3(3):168–177

## Νεότερα δεδομένα για τον ρόλο της βιταμίνης D στην παθογένεση της καρδιαγγειακής νόσου

Σ. Μακαρίου,<sup>1,2</sup> Ε. Λυμπερόπουλος,<sup>1</sup>  
Α. Χάλλα,<sup>2</sup> Μ. Ελισάφ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Τομέας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

<sup>2</sup>Τομέας Υγείας του Παιδιού, Ιατρική  
Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

## Novel roles of vitamin D in pathogenesis of cardiovascular disease

S. Makariou,<sup>1,2</sup> E. Liberopoulos,<sup>1</sup>  
A. Challa,<sup>2</sup> M. Elisaf<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Medical School, University of  
Ioannina, Ioannina

<sup>2</sup>Department of Child Health, Medical School, University of  
Ioannina, Ioannina, Greece

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Η βιταμίνη D είναι ένα στεροειδές μόριο που συντίθεται κυρίως στο δέρμα και ρυθμίζει την έκφραση ενός μεγάλου αριθμού γονιδίων. Μέχρι πρόσφατα, η κύρια γνωστή δράση της αφορούσε στον έλεγχο του οστικού μεταβολισμού και στην ομοιοστασία του ασβεστίου και του φωσφόρου. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών παρατηρήθηκε ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης D, η οποία είναι πολύ συχνή σε παγκόσμιο επίπεδο, πιθανόν αποτελεί έναν νέο παράγοντα κινδύνου για πολλά νοσήματα. Τέτοια νοσήματα είναι το μεταβολικό σύνδρομο και τα επιμέρους χαρακτηριστικά του (κεντρική παχυσαρκία, υπέρταση, αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία και διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης), όλο το φάσμα των καρδιαγγειακών παθήσεων, τα αυτοάνοσα νοσήματα, διάφοροι τύποι καρκίνου και η θνησιμότητα από κάθε αιτία. Οι παραπάνω υποθέσεις στηρίζονται σε έναν μεγάλο αριθμό επιδημιολογικών μελετών, αλλά και στην ανεύρεση υποδοχέων της βιταμίνης D (VDRs) σε πολλούς ιστούς και κύτταρα. Η αποτελεσματικότητα της χορήγησης συμπληρωμάτων βιταμίνης D παραμένει αμφιλεγόμενη, γεγονός που καθιστά επιτακτική την ανάγκη αξιόπιστων κλινικών μελετών όσον αφορά στην προληπτική ή/και θεραπευτική δράση της βιταμίνης D.

**Λέξεις ευρητηρίου:** Βιταμίνη D, μεταβολικό σύνδρομο, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, καρδιαγγειακή νόσος, θνησιμότητα.

**ABSTRACT:** Until recently the main known role of vitamin D, which is mainly produced in the skin, is to control bone metabolism as well as calcium and phosphorus homeostasis. During the last 2 decades it has been realized that vitamin D regulates the expression of a large number of genes, while vitamin D deficiency, which is really common worldwide, could be a novel risk factor for many chronic diseases. Specifically, vitamin D deficiency has been associated with the metabolic syndrome and its components (central obesity, hypertension, atherogenic dyslipidemia and impaired glucose metabolism), the whole spectrum of cardiovascular diseases, several auto-immune conditions and many types of cancer as well as all-cause mortality. The above presumptions are supported not only by a great number of epidemiological studies, but also by the identification of vitamin D receptors (VDRs) in many tissues and cells. The effect of vitamin D supplementation remains controversial and the need for more persuasive study outcomes is intense.

**Key words:** Vitamin D, metabolic syndrome, hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, cardiovascular disease, mortality.

Μωσής Ελισάφ

Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων  
451 10 Ιωάννινα

Τηλ.: 2561 007 509, Fax: 2651 007 016

e-mail: egepi@cc.uoi.gr, makarioustefania@yahoo.com

Moses Elisaf

School of Medicine, University of Ioannina,  
GR-451 10 Ioannina Greece

Tel.: (+30) 2651 007 509, Fax: (+30) 2651 007 016

e-mail: egepi@cc.uoi.gr, makarioustefania@yahoo.com

## 1. Εισαγωγή

Πρόσφατα έχει δοθεί μεγάλη έμφαση στον ρόλο της βιταμίνης D σε διάφορες καταστάσεις εκτός του μεταβολισμού των οστών και της ομοιοστασίας του ασβεστίου.<sup>1</sup> Υπό αυτό το πρίσμα, η ανεπάρκεια της βιταμίνης D έχει συσχετισθεί με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, με το μεταβολικό σύνδρομο και τα επιμέρους χαρακτηριστικά του (υπέρταση, αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, διαταραχή ανοχής γλυκόζης και κεντρική παχυσαρκία), καθώς επίσης με τον καρκίνο, τα αυτοάνοσα νοσήματα, τις λοιμώξεις και την ολική θνησιμότητα.<sup>2,3</sup>

Οι στόχοι της παρούσας ανασκόπησης είναι η σύνοψη των πιο πρόσφατων δεδομένων σχετικά με τη συσχέτιση της βιταμίνης D με την καρδιαγγειακή νόσο.

## 2. Μέθοδοι έρευνας

Πραγματοποιήσαμε έρευνα στη βάση δεδομένων PubMed μέχρι τον Φεβρουάριο 2012, χρησιμοποιώντας συνδυασμούς των ακόλουθων λέξεων: βιταμίνη D και μεταβολικό σύνδρομο, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, καρδιαγγειακή νόσος, θνησιμότητα.

Στην παρούσα ανασκόπηση περιλαμβάνονται τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες, πρωτότυπες εργασίες και άρθρα ανασκόπησης.

## 3. Πηγές και μεταβολισμός της βιταμίνης D

Η πλειοψηφία της βιταμίνης D του οργανισμού (80–90%) προέρχεται από ενδογενή παραγωγή στο δέρμα διαμέσου της επίδρασης της υπεριώδους ακτινοβολίας στο πρόδρομο μόριο 7-δεϋδροχοληστερόλη. Άλλες πηγές είναι τα λιπαρά ψάρια, τα αυγά, τα γαλακτοκομικά προϊόντα και τα συμπληρώματα διατροφής. Τόσο η ενδογενής όσο και η προσλαμβανόμενη με την τροφή βιταμίνη D αποθηκεύεται στον λιπώδη ιστό ως λιποδιαλυτό μόριο και μετά απελευθερώνεται στην κυκλοφορία συνδεδεμένη με ειδική πρωτεΐνη-φορέα. Η βιταμίνη D υφίσταται πρώτα μια ηπατική 25-υδροξυλίωση και μετά μια νεφρική 1α-υδροξυλίωση ώστε να παραχθεί η ενεργός ορμόνη 1,25(OH)<sub>2</sub>VitD. Η δεύτερη υδροξυλίωση ρυθμίζεται από τα επίπεδα της παραθορμόνης, του ασβεστίου και του φωσφόρου στον ορό. Η 1,25(OH)<sub>2</sub>VitD από μόνη της επάγει την έκφραση της 25(OH)VitD-24-υδροξυλάσης (CYP24), που καταβολίζει την 25(OH)VitD και την 1,25(OH)<sub>2</sub>VitD στο βιολογικά αδρανές, υδατοδιαλυτό καλσιτροϊκό οξύ. Οι βιολογικές δράσεις της βιταμίνης D πραγματοποιούνται διαμέσου της αλληλεπίδρασης της στεροειδούς ορμόνης 1,25(OH)<sub>2</sub>VitD με τον υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR)

στον πυρήνα των κυττάρων. Έτσι, η βιταμίνη D ρυθμίζει την έκφραση πολλών γονιδίων-στόχων για την παραγωγή διαφόρων μορίων, όπως η οστεοκαλσίνη, η οστεοποντίνη, η καλμπιντίνη-D28K, η καλμπιντίνη-D9K, ο TGF-β2 και η 24-υδροξυλάση της βιταμίνης D και άλλα.<sup>4–6</sup> Η εικόνα 1 συνοψίζει τις πηγές και τον μεταβολισμό της βιταμίνης D, όπως επίσης και τα κύρια σημεία δράσης της.

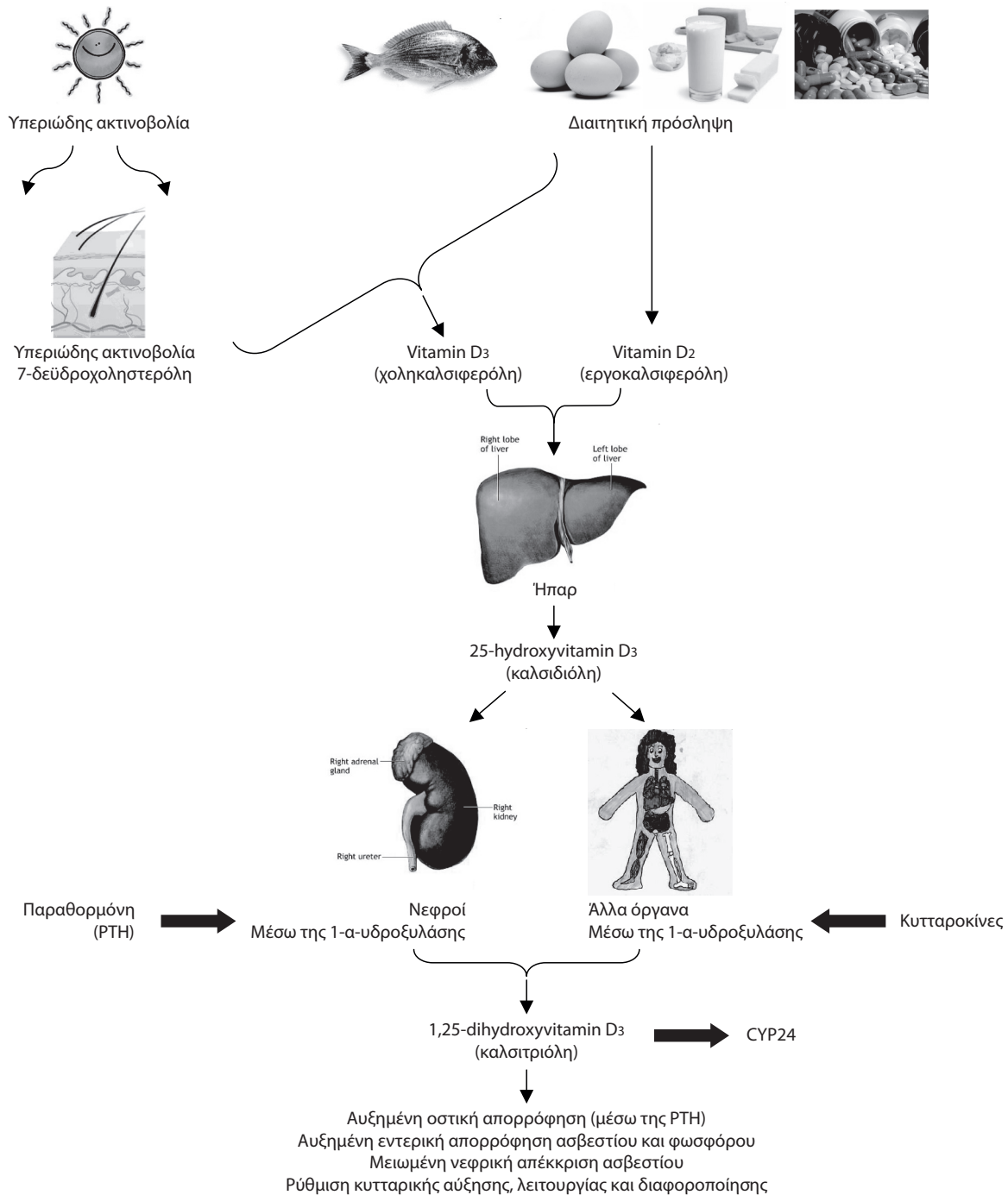
## 4. Ορισμός, συχνότητα και παράγοντες κινδύνου για ανεπάρκεια βιταμίνης D

Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα όρια για τα επίπεδα της 25(OH)VitD στον ορό στους ενήλικες είναι >75 nmol/L (>30 ng/mL) για την επάρκεια (sufficiency), 50–70 nmol/L (20–28 ng/mL) για έλλειψη (insufficiency) και <50 nmol/L (<20 ng/mL) για ανεπάρκεια (deficiency) της βιταμίνης D.<sup>7–9</sup> Εκτιμάται ότι περίπου ένα δισεκατομμύριο άνθρωποι παγκοσμίως έχουν έλλειψη ή ανεπάρκεια βιταμίνης D,<sup>8,10</sup> ενώ η μελέτη NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) αναφέρει ότι η επίπτωση της ανεπάρκειας της βιταμίνης D στους ενήλικες στις ΗΠΑ είναι 25–57%.<sup>11</sup>

Επιπρόσθετα, εκτιμάται ότι το 40–100% των μη διαμενόντων σε ιδρύματα ηλικιωμένων ανθρώπων σε Ευρώπη και ΗΠΑ έχει ανεπαρκή επίπεδα βιταμίνης D, κυρίως γιατί το γήρας σχετίζεται με μειωμένες συγκεντρώσεις της 7-διυδροξυχοληστερόλης στο δέρμα.<sup>2,12</sup> Ένας άλλος ισχυρός παράγοντας κινδύνου για ανεπάρκεια βιταμίνης D θεωρείται η παχυσαρκία, πιθανόν εξαιτίας της κατακράτησης της λιποδιαλυτής βιταμίνης D στα λιποκύτταρα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανότητα τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D στα ηλικιωμένα και παχύσαρκα άτομα να οφείλονται στη μειωμένη σύνθεσή της εξαιτίας της ανεπαρκούς σωματικής δραστηριότητας και έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία.<sup>12,13</sup> Επιπρόσθετα, αυξημένο κίνδυνο εμφανίζουν φυλετικές ομάδες ανθρώπων με σκούρα απόχρωση δέρματος, ιδίως αν ζουν στο βόρειο ημισφαίριο, αφού η μελανίνη απορροφά την υπεριώδη ακτινοβολία, μειώνοντας έτσι τη σύνθεση της βιταμίνης D.<sup>12,14</sup> Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι παιδιά και νέοι ενήλικες, όπως και έγκυες και θηλάζουσες μητέρες (ιδιαίτερα οι έγχρωμες) και τα βρέφη τους, ιδιαίτερα όταν υπάρχουν σύντομα διαστήματα μεταξύ των κυήσεων και αποκλειστικός θηλασμός, έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν ανεπάρκεια βιταμίνης D.<sup>9</sup>

## 5. Βιταμίνη D και μεταβολικό σύνδρομο

Το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) αποτελεί ένα άθροισμα διαφόρων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου,



**Εικόνα 1.** Σύνθεση και δράσεις βιταμίνης D.

όπως είναι η σπλαγχνική παχυσαρκία, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και η υπεργλυκαιμία. Τα άτομα με ΜΣ έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν καρδιαγγειακή νόσο και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.<sup>15,16</sup> Μεγάλες μελέτες όπως οι NHANES III και NHANES 2003–2004 έδειξαν ότι υπάρχει αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D στον ορό και το ΜΣ συνολικά,

αλλά και με καθένα από τα διαγνωστικά του κριτήρια.<sup>6,17,18</sup> Επιπρόσθετα, ανάλυση των δεδομένων της μελέτης Medical Research Council Ely Prospective Study έδειξε ότι τα αρχικά επίπεδα της 25(OH)VitD στον ορό συσχετίζονται αντίστροφα με τον κίνδυνο εμφάνισης ΜΣ στα επόμενα 10 χρόνια.<sup>19</sup> Άλλη μελέτη σε 6.810 ενήλικες έδειξε ότι η συγκέντρωση της 25(OH)VitD στον

ορό συσχετίζονταν αντίστροφα με την παρουσία του ΜΣ.<sup>20</sup> Ωστόσο, η ανωτέρω συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε σε άλλες μελέτες.<sup>21-23</sup> Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση έδειξε ότι η παρουσία του ΜΣ μειωνόταν κατά περίπου 50% όταν τα επίπεδα της 25(OH)VitD ορού ήταν υψηλά.<sup>24</sup> Μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με την πιθανή επίδραση της χορήγησης βιταμίνης D στην εμφάνιση του ΜΣ.<sup>6</sup>

## 6. Βιταμίνη D και υπέρταση

Επιδημιολογικές παρατηρήσεις υποστηρίζουν την πιθανή συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης D και της ΑΠ.<sup>12</sup> Τέτοιες παρατηρήσεις δείχνουν ότι η επίπτωση της υπέρτασης αυξάνεται όσο αυξάνει το γεωγραφικό πλάτος, ότι η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) εμφανίζει υψηλότερες τιμές τον χειμώνα<sup>2,25</sup> και ότι φυλετικές/εθνικές διαφορές επηρεάζουν τα επίπεδα της 25(OH)VitD. Αυτές οι παρατηρήσεις εξηγούν κατά περίπου 50% την αυξημένη συχνότητα υπέρτασης σε έγχρωμους ανθρώπους μη ισπανικής καταγωγής σε σύγκριση με λευκούς. Συγκεκριμένα, η μελέτη NHANES III έδειξε ότι τα άτομα που κατατάσσονταν στο ανώτερο τεταρτημόριο των επιπέδων της 25(OH)VitD (>85,7 nmol/L) είχαν συστολική ΑΠ (ΣΑΠ) και διαστολική ΑΠ (ΔΑΠ) κατά 3,0 και 1,6 mm Hg χαμηλότερη, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τα άτομα που βρίσκονταν στο χαμηλότερο τεταρτημόριο επιπέδων 25(OH)VitD (<40,4 nmol/L).<sup>26</sup> Επιπρόσθετα, στις μεγάλες προοπτικές μελέτες κοόρτης Health Professionals' Follow up Study (HPFS) (n=613) και Nurses' Health Study (NHS) (n=1.198) παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος για εμφάνιση ιδιοπαθούς υπέρτασης σε άτομα με έλλειψη βιταμίνης D (<37,5 nmol/L) σε σύγκριση με όσους είχαν επαρκή επίπεδα (>75 nmol/L).<sup>27</sup> Επίσης, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 3 μελετών κοόρτης έδειξε ότι τα χαμηλότερα επίπεδα της 25(OH)VitD συσχετίζονται με έναν κατά 80% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης.<sup>28</sup>

Διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν τον ρόλο της βιταμίνης D στη ρύθμιση της ΑΠ. Σε μελέτες τρωκτικών η 1,25(OH)<sub>2</sub>VitD δρα ως αρνητικός ρυθμιστής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.<sup>29</sup> Επιπρόσθετα, η βιταμίνη D έχει άμεση δράση στα αγγεία, όπως υποδηλώνει η ανίχνευση της 1α-υδροξυλάσης στα λεία μυϊκά και ενδοθηλιακά αγγειακά κύτταρα, καθώς και η παρουσία υποδοχέων βιταμίνης D (VDRs) στα ενδοθηλιακά κύτταρα.<sup>6</sup> Συγκεκριμένα, η ευεργετική επίδραση της βιταμίνης D στα αγγεία μπορεί να αποδοθεί στην παρατηρούμενη μείωση των ενδοθηλιακών μορίων προσκόλλησης,

σε αντιφλεγμονώδεις δράσεις και στην αγγειοδιαστολή.<sup>30-32</sup>

Μέχρι σήμερα υπάρχουν λίγα μόνο διαθέσιμα δεδομένα από τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές σχετικά με την επίδραση της υποκατάστασης της βιταμίνης D στα επίπεδα της ΑΠ. Συγκεκριμένα, στη μελέτη των Pfeifer et al παρατηρήθηκε μια κατά 7 mm Hg μείωση της ΣΑΠ στην ομάδα της βιταμίνης D σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (p=0,02).<sup>33</sup> Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που συνέκρινε τη βιταμίνη D με εικονικό φάρμακο έδειξε μια μικρή αλλά σημαντική μείωση της ΔΑΠ (3 mm Hg) στα άτομα που λάμβαναν βιταμίνη D και είχαν υπέρταση στην έναρξη της μελέτης.<sup>34</sup> Ωστόσο, η μεγάλη μελέτη Women's Health Initiative (WHI) απέτυχε να καταδείξει κάποια σημαντική επίδραση της χορήγησης χαμηλής δόσης βιταμίνης D (400 IU) σε συνδυασμό με 1000 mg ασβεστίου/ημέρα στα επίπεδα ΣΑΠ ή ΔΑΠ κατά τη διάρκεια 7 ετών παρακολούθησης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.<sup>35</sup> Μια μετα-ανάλυση 10 μελετών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η υποκατάσταση βιταμίνης D μείωσε μόνο τη ΣΑΠ κατά 2 mmHg (p=0,05) και όχι τη ΔΑΠ.<sup>28</sup> Συνολικά, τα δεδομένα που υποστηρίζουν τον ρόλο της υποκατάστασης της βιταμίνης D στη μείωση της ΑΠ δεν είναι αρκετά ισχυρά και απαιτούνται περισσότερες τυχαίοποιημένες μελέτες.

## 7. Βιταμίνη D και ομοιοστασία των υδατανθράκων

Διάφορες μελέτες έχουν διαπιστώσει την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των χαμηλών επιπέδων της 25(OH)VitD και της παχυσαρκίας, της διαταραχής ανοχής στη γλυκόζη, της υπερινσουλιαιμίας και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2). Παρά το γεγονός ότι τα κύτταρα του λιπώδους ιστού κατακρατούν τη λιποδιαλυτή βιταμίνη D, η συσχέτιση της ανεπάρκειας της 25(OH)VitD με τον σακχαρώδη διαβήτη παραμένει ακόμη και μετά τον συνυπολογισμό του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), της φυσικής δραστηριότητας και άλλων πιθανών συγχυτικών παραγόντων.<sup>3</sup> Μάλιστα, σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση καταγράφεται μικρότερη επίπτωση ΣΔ2 στα άτομα με υψηλότερες τιμές 25(OH)VitD στον ορό σε σύγκριση με άτομα που έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις.<sup>28</sup>

Η βιταμίνη D φαίνεται ότι επηρεάζει την εξαρτώμενη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης τόσο άμεσα, όσο και έμμεσα.<sup>37,38</sup> Οι άμεσες δράσεις πιθανά πραγματοποιούνται διαμέσου της σύνδεσης της κυκλοφορούσας ή της τοπικά, εντός του β-παγκρεατικού κυττάρου, παραγόμενης 1,25(OH)<sub>2</sub>VitD στους VDRs του β-κυττάρου.<sup>39-41</sup> Οι έμμεσες δράσεις μπορεί να σχετίζονται με

τη ρύθμιση της ροής των ιόντων ασβεστίου εντός των β-κυττάρων,<sup>41,42</sup> δεδομένου ότι η έκκριση της ινσουλίνης εξαρτάται από το ασβέστιο.<sup>43</sup> Επιπρόσθετα, η βιταμίνη D ενισχύει την ευαισθησία των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης δεδομένου ότι διεγείρει την έκφραση των υποδοχέων της ινσουλίνης<sup>44</sup> και ρυθμίζει τον μεταβολισμό των ελεύθερων λιπαρών οξέων στους σκελετικούς μύες και στον λιπώδη ιστό<sup>45</sup> διαμέσου αύξησης της έκφρασης των πυρηνικών υποδοχέων PPAR-δ (peroxisome proliferators-activated receptor-δ).<sup>46</sup>

Η υποκατάσταση της βιταμίνης D σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 βελτιώνει την έκκριση της ινσουλίνης, την περιφερική ευαισθησία στην ινσουλίνη, καθώς και τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.<sup>47-49</sup> Ωστόσο, σε άλλες μελέτες δεν επιβεβαιώθηκε το αναμενόμενο από τη χορήγηση βιταμίνης D όφελος όσον αφορά στα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας, την ανοχή της γλυκόζης και την ευαισθησία στην ινσουλίνη.<sup>50,51</sup> Αυτές οι διαφορές πιθανόν να οφείλονται στους διαφορετικούς υπό μελέτη πληθυσμούς ή στους πολυμορφισμούς των VDRs.<sup>52</sup> Μεταξύ των γυναικών που συμμετείχαν στη μελέτη NHS (Nurses' Health Study) και παρακολούθηθηκαν για πάνω από 20 χρόνια δεν παρατηρήθηκε κάποια συσχέτιση μεταξύ της συνολικής πρόσληψης βιταμίνης D και του διαβήτη τύπου 2.<sup>53</sup> Επιπρόσθετα, μία εκ των υστέρων ανάλυση της μεγάλης τυχαίοποιημένης κλινικής μελέτης WHI (Women's Health Initiative, n=33.951) έδειξε ότι η χορήγηση 1000 mg ασβεστίου μαζί με 400 IU βιταμίνης D την ημέρα δεν μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη κατά τη διάρκεια 7 ετών παρακολούθησης και δεν προκάλεσε καμία αλλαγή στα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας, της ινσουλίνης και του δείκτη ινσουλινοαντίστασης HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance).<sup>54</sup> Ωστόσο, σε αυτή τη μελέτη χορηγήθηκε χαμηλή δόση βιταμίνης D, χορηγήθηκε ταυτόχρονη θεραπεία με ασβέστιο, ενώ στην ομάδα ελέγχου χορηγούνταν συμπληρώματα βιταμίνης D για άλλους λόγους. Παρομοίως, μια μετα-ανάλυση 8 μελετών δεν ανέδειξε κάποια επίδραση της χορήγησης βιταμίνης D στα επίπεδα γλυκόζης στον ορό ή στην εμφάνιση του διαβήτη τύπου 2.<sup>28</sup>

Σε άλλη μελέτη νεαρών εθελοντών χωρίς ανεπάρκεια βιταμίνης D, η χορήγηση υψηλών δόσεων βιταμίνης D3 (καλσιτριόλης) (1,5 mg/ημέρα για 7 μέρες) δεν αύξησε την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε σύγκριση με άτομα που δεν έλαβαν βιταμίνη D3.<sup>51</sup> Αντίθετα, υψηλές δόσεις βιταμίνης D (4000 IU/ημέρα) βελτίωσαν την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε ασθενείς από τη Νότια Ασία που εμφάνιζαν αντίσταση στην ινσουλίνη.<sup>55</sup> Επιπρόσθετα, σε άλλη μελέτη ο συνδυασμός βιταμίνης D και ασβεστίου για 3 χρόνια περιόρισε την αύξηση της γλυκόζης

νηστείας στα άτομα που παρουσίαζαν διαταραχή γλυκόζης νηστείας κατά την έναρξη της μελέτης.<sup>56</sup> Έτσι, η χορήγηση βιταμίνης D πιθανόν είναι αποτελεσματική κατά κύριο λόγο στους ασθενείς που εμφανίζουν διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων και ταυτόχρονα ανεπάρκεια βιταμίνης D.<sup>48,57-59</sup>

Για τη διερεύνηση αυτής της υπόθεσης βρίσκονται σε εξέλιξη κλινικές μελέτες ειδικά σχεδιασμένες για την εκτίμηση της δράσης υψηλών δόσεων βιταμίνης D (2000-7000 IU/ημέρα) σε άτομα υψηλού κινδύνου για ανεπάρκεια βιταμίνης D, με ταυτόχρονη διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης.<sup>60</sup>

## 8. Βιταμίνη D και μεταβολισμός των λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών

Μια ανάλυση της μελέτης NHANES III που ερευνούσε διάφορους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων και των λιπιδίων σε ενήλικες Αμερικανούς (n=15.088), έδειξε ότι ο επιπολασμός αυξημένων επιπέδων των τριγλυκεριδίων του ορού ήταν υψηλότερος στο χαμηλότερο σε σύγκριση με το υψηλότερο τεταρτημόριο των επιπέδων της 25(OH)VitD στον ορό (P<0,001, λόγος πιθανοτήτων=1,47).<sup>14</sup> Ωστόσο, μια ανάλυση που χρησιμοποίησε δεδομένα από τη μελέτη NHANES 2003-2004 (n=1654) έδειξε μια θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D και των επιπέδων της χοληστερόλης των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL-C, p=0,004), αλλά όχι με τα τριγλυκερίδια.<sup>18</sup> Αντίθετα, σε μια μεγάλη ευρωπαϊκή μελέτη κοόρτης (n=6810), η 25(OH)VitD του ορού φαίνεται ότι συσχετίζεται αντίστροφα με τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων του ορού (p<0,004) μετά από διόρθωση για διάφορους παράγοντες όπως ο IGF-1 (insulin growth factor-1), η παχυσαρκία καθώς και για άλλους παράγοντες που συσχετίζονται με τον τρόπο ζωής.<sup>20</sup> Επιπρόσθετα, τα επίπεδα της 25(OH)VitD συσχετιζόταν θετικά με τα επίπεδα της HDL-C (p<0,01) σε 381 νέους ενήλικες και αντίστροφα με τα επίπεδα της χοληστερόλης των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C), μόνο στους άνδρες που συμμετείχαν στη μελέτη (n=201, p=0,007).<sup>61</sup> Σε άλλη μελέτη παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της 25(OH)VitD με τα επίπεδα της απολιποπρωτεΐνης AI (p<0,03) και αρνητική συσχέτιση με τον λόγο LDL-C/HDL-C (p<0,044) σε 51 υγιή άτομα.<sup>62</sup> Άλλοι ερευνητές αναφέρουν αντίστροφες συσχετίσεις των επιπέδων της 1,25(OH)<sub>2</sub>VitD με τα επίπεδα της χοληστερόλης των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL-C) και των τριγλυκεριδίων του ορού.<sup>63</sup>

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D φαίνεται ότι επηρεάζει το λιπιδαιμικό προφίλ τόσο με άμεσους, όσο και με έμμεσους μηχανισμούς. *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι η 1,25(OH)<sub>2</sub>VitD πιθανόν ασκεί άμεση δοσοεξαρτώμενη επίδραση στη λιπογένεση, ώστε τα χαμηλά επίπεδα της 1,25(OH)<sub>2</sub>VitD έχουν διεγερτική επίδραση, ενώ αντίθετα τα υψηλά να αναστέλλουν τη λιπογένεση.<sup>64,65</sup> Επιπρόσθετα, τα υψηλά επίπεδα της 25(OH)VitD έχουν ως αποτέλεσμα αύξηση της απορρόφησης του ασβεστίου, έτσι ώστε λιγότερο ασβέστιο να παραμένει στον εντερικό σωλήνα με αποτέλεσμα μειωμένη δυνατότητα σχηματισμού σαπώνων ασβεστίου-λιπαρών οξέων που αποβάλλονται με τα κόπρανα. Με αυτό το μηχανισμό πιθανόν αυξάνεται η εντερική απορρόφηση του λίπους με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στον ορό.<sup>66</sup> Ωστόσο, η επίδραση του ασβεστίου στην εντερική απορρόφηση του λίπους είναι πολύ μικρή για να επηρεάσει σημαντικά τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων.<sup>67</sup> Η επίδραση της βιταμίνης D στα λιπίδια μπορεί να οφείλεται στην καταστολή της έκκρισης της παραθορμόνης (PTH), αφού η PTH έχει συσχετισθεί με μείωση της λιπόλυσης, τουλάχιστον *in vitro*.<sup>68</sup> Επιπρόσθετα, η 25(OH)VitD αυξάνοντας τα επίπεδα ασβεστίου μπορεί να μειώσει την ηπατική σύνθεση και/ή έκκριση των τριγλυκεριδίων.<sup>69,70</sup> Επίσης, η 25(OH)VitD μπορεί να επηρεάζει τόσο την έκκριση της ινσουλίνης, όσο και την ευαισθησία στην ινσουλίνη, δράσεις που επηρεάζουν έμμεσα τον μεταβολισμό των λιπιδίων.<sup>71</sup>

Στην κλινική πράξη, η από του στόματος χορήγηση της βιταμίνης D σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν φαίνεται να βελτιώνει τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και LDL-C, ενώ αντίθετα συσχετίστηκε με μείωση της HDL-C σε μια μελέτη.<sup>72</sup> Ανάλυση των δεδομένων της WHI δεν έδειξε σημαντική επίδραση της χορήγησης ασβεστίου και βιταμίνης D στα λιπίδια του ορού μετά από 5 χρόνια.<sup>73</sup> Ωστόσο, η χορήγηση συνδυασμού ασβεστίου και βιταμίνης D (600 mg και 200 IU/ημέρα, αντίστοιχα) σε συνδυασμό με πρόγραμμα απώλειας βάρους διάρκειας 15 εβδομάδων οδήγησε σε σημαντικές μειώσεις των λόγων ολικής χοληστερόλης/LDL-C και LDL-C/HDL-C ( $p < 0,01$ ), καθώς και των επιπέδων της LDL-C ( $p < 0,05$ ) σε σύγκριση με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου σε υπέρβαρες/παχύσαρκες γυναίκες ( $n=63$ ). Η μείωση των συγκεντρώσεων των λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών μπορεί εν μέρει να αποδοθεί στην πρόσληψη του ασβεστίου διαμέσου διαφόρων μηχανισμών.<sup>74</sup> Σε άλλη μελέτη, όταν στο πρόγραμμα απώλειας βάρους προστέθηκε βιταμίνη D, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση των τριγλυκεριδίων σε σύγκριση μόνο με την απώλεια βάρους, αλλά παραδόξως παρατηρήθηκε και μια αύξηση της LDL-C.<sup>69</sup>

Συνολικά, τα δεδομένα συνηγορούν υπέρ μιας ευεργετικής επίδρασης της 25(OH)VitD στην ολική χοληστερόλη, την LDL-C και τα τριγλυκερίδια, ενώ τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα σχετικά με την επίδρασή της στα επίπεδα της HDL-C.

## 9. Βιταμίνη D και επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα

Πολλοί καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου, όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, αλλά και η δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων<sup>75</sup> και η εναπόθεση ασβεστίου στο τοίχωμα των αγγείων<sup>76</sup> μπορεί να επηρεάζονται από τη βιταμίνη D. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D θεωρείται σήμερα ως ένας ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου,<sup>60</sup> με βάση όχι μόνο προηγούμενες παρατηρήσεις γεωγραφικών και εποχικών διαφορών στη θνητότητα από ισχαιμική καρδιακή νόσο,<sup>77</sup> αλλά και αποτελέσματα μεγάλων μελετών που χρησιμοποίησαν βάσεις δεδομένων της NHANES ( $n=16.603$ ), σύμφωνα με τα οποία η συχνότητα ισχαιμικής καρδιακής νόσου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου συσχετιζόνταν με την ανεπάρκεια της βιταμίνης D ( $p < 0,0001$ ).<sup>78</sup> Μια ανάλυση 8.351 ενηλίκων έδειξε υψηλή επίπτωση ανεπάρκειας βιταμίνης D (74%) σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>79</sup> Σε μια ανάλυση >27.000 ασθενών από το Intermountain Healthcare System η ανεπάρκεια της βιταμίνης D συσχετιζόνταν ισχυρά με στεφανιαία νόσο, έμφραγμα μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια και εγκεφαλικό επεισόδιο, όπως επίσης και με την ολική θνησιμότητα.<sup>80</sup> Σε μια πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη που αξιολόγησε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, παρατηρήθηκε ότι το 96% των ατόμων είχαν χαμηλά επίπεδα 25(OH)VitD (<30 ng/mL).<sup>81</sup>

Η ανεπάρκεια βιταμίνης D (<15 ng/mL) συσχετίστηκε με διπλάσιο κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια 10 ετών παρακολούθησης σε υγιείς άνδρες ( $n=18.225$ ).<sup>82</sup> Επιπρόσθετα, η ανεπάρκεια βιταμίνης D συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου, ανεπάρκειας στεφανιαίων αγγείων, αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και καρδιακής ανεπάρκειας στη μελέτη Framingham Offspring σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν επίπεδα >15 ng/mL μετά από προσαρμογή για την ηλικία και συμβατικούς παράγοντες κινδύνου.<sup>83</sup> Επίσης, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση υποστηρίζει τη συσχέτιση των χαμηλών επιπέδων της 25(OH)VitD με καρδιαγγειακά συμβάματα σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν υψηλότερες τιμές (λόγος κινδύνου=1,54, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,22–1,95). Σε αυτή τη μετα-ανάλυση παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των χαμηλών επιπέδων 25(OH)VitD και

της καρδιαγγειακής θνητότητας (λόγος κινδύνου=1,38, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,19–2,80).<sup>82</sup>

Εκτός από την πιθανή επίδραση στους κλασικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, η βιταμίνη D μπορεί να επηρεάσει την καρδιακή λειτουργία και την αθηροσκλήρωση διαμέσου πολλαπλών μηχανισμών. Για παράδειγμα, η ανεπάρκεια βιταμίνης D έχει συσχετιστεί με αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης,<sup>84</sup> με τον αγγειακό τόνο, την καρδιακή συσταλτικότητα, τη συγκέντρωση του κολλαγόνου στα καρδιακά κύτταρα και την ωρίμανση του καρδιακού ιστού,<sup>85</sup> και έχει άμεση επίδραση στην αποτιτάνωση και στον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων.<sup>86</sup> Επιπρόσθετα, η υποβιταμίνωση D έχει συσχετισθεί με την παρουσία χρόνιας υποξείας φλεγμονής και την ενεργοποίηση του παράγοντα NF-κΒ<sup>87</sup> με αποτέλεσμα την ευόδωση της δημιουργίας των αφρωδών κυττάρων<sup>31</sup> διαμέσου της οποίας πιθανά συμβάλει στην εξέλιξη των αθηροσκληρωτικών βλαβών. Ενδιαφέροντα είναι τα αποτελέσματα μιας πολύ πρόσφατης, cross-sectional μελέτης που βασίστηκε σε δεδομένα της μελέτης NHANES 2001–2006, η οποία βρήκε μια αντίστροφη συσχέτιση των επιπέδων της βιταμίνης D με τα επίπεδα της CRP (έναν από τους πιο γνωστούς δείκτες φλεγμονής) σε ασυμπτωματικούς ενήλικες με επίπεδα 25(OH)VitD <21 ng/mL. Ωστόσο, η σχέση αυτή έγινε θετική, όταν τα επίπεδα της 25(OH)VitD ήταν >21 ng/mL, ενώ περαιτέρω αύξησή τους σχετιζόταν με αύξηση, παρά με μείωση, των επιπέδων της CRP. Συνεπώς, επίπεδα βιταμίνης D πάνω από τη διάμεσο τιμή του πληθυσμού (21 ng/mL) πιθανόν να ασκούν προφλεγμονώδεις δράσεις, ενώ η υποκατάσταση βιταμίνης D μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της φλεγμονής μόνο στα άτομα με χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D από τα παραπάνω.<sup>88</sup>

Ωστόσο, η χορήγηση βιταμίνης D και ασβεστίου δεν οδήγησε σε μείωση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο ή αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια σε διάστημα 7 ετών στη μελέτη WHI.<sup>89,90</sup> Αυτά τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνευτούν με προσοχή εξαιτίας της μικρής δόσης βιταμίνης D και της κακής συμμόρφωσης στη χορήγησή της. Πρέπει να σημειωθεί ότι η χορήγηση ασβεστίου μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας του εμφράγματος μυοκαρδίου.<sup>91</sup> Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα, γυναίκες που συστηματικά έπαιρναν υποκατάστατα ασβεστίου και βιταμίνης D δεν εμφάνισαν περισσότερα καρδιαγγειακά συμβάματα ή θανάτους σε σύγκριση με γυναίκες που δεν έπαιρναν.<sup>92</sup> Μάλιστα, μια μετα-ανάλυση 8 μελετών έδειξε ότι πιθανά υπάρχει μια ήπια, αλλά μη σημαντική μείωση κατά 10% του κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου με τη χορήγηση μέτριων δόσεων βιταμίνης D (~1.000 IU

ημερησίως).<sup>93</sup> Αντίθετα, μια πολύ πρόσφατη μετα-ανάλυση 51 μελετών δεν έδειξε σημαντική επίδραση της χορήγησης βιταμίνης D σε καταληκτικά σημεία, όπως ο θάνατος, το έμφραγμα μυοκαρδίου και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.<sup>94</sup> Επιπρόσθετα, στην τυχαioποιημένη κλινική δοκιμή PRIMO, η χορήγηση ενός ενεργού μεταβολίτη της βιταμίνης D, της paricalcitol, για 48 εβδομάδες σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, δεν οδήγησε σε αλλαγή του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας της καρδιάς, ούτε βελτίωσε συγκεκριμένους δείκτες διαστολικής δυσλειτουργίας στον πληθυσμό αυτό, σε σύγκριση με αντίστοιχους μάρτυρες.<sup>95</sup>

Αξίζει να σημειωθεί ότι τόσο στη μελέτη Framingham,<sup>83</sup> όσο και στη μελέτη NHANES III<sup>3</sup> προτάθηκε η ύπαρξη μιας καμπύλης σχήματος U με μια τάση για αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων και θνησιμότητας όταν τα επίπεδα της 25(OH)VitD αυξάνονταν. Ωστόσο, αυτή η τελευταία σχέση δεν ήταν στατιστικά σημαντική αφού τα άτομα με πολύ υψηλά επίπεδα 25(OH)VitD ήταν λίγα.

Συμπερασματικά φαίνεται ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης D αποτελεί έναν σημαντικό νέο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Απαιτούνται περισσότερες κλινικές δοκιμές άμεσα ώστε να προσδιορισθεί εάν υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση και εάν η χορήγηση βιταμίνης D θα μπορούσε να οδηγήσει σε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Η μελέτη VITAL (Vitamin D and Omega-3 Trial), μια τυχαioποιημένη διπλή τυφλή μελέτη διάρκειας 5 ετών, στην οποία συμμετέχουν 20.000 Αμερικανοί, είναι η μόνη μέχρι σήμερα μελέτη σε εξέλιξη που στοχεύει στη διερεύνηση της χορήγησης βιταμίνης D (2000 IU/ ημέρα) με ή χωρίς την προσθήκη ωμέγα-3 λιπαρών οξέων στην πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου και του καρκίνου.<sup>96</sup>

## 10. Βιταμίνη D και ολική θνησιμότητα

Πολλές μελέτες και μετα-αναλύσεις προτείνουν ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης D έχει αρνητική συσχέτιση με την επιβίωση, ενώ η υποκατάστασή της μπορεί να μειώσει την ολική θνησιμότητα.<sup>5,97</sup> Μάλιστα, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 18 τυχαioποιημένων κλινικών δοκιμών (n=57.000) έδειξε ότι η υποκατάσταση της βιταμίνης D (300–2000 IU/ημέρα) είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της θνησιμότητας από κάθε αιτία [σχετικός κίνδυνος 0,93, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,92–1,18].<sup>2,98</sup> Επιπρόσθετα, μεταξύ των 13.331 ενηλίκων Αμερικανών που συμμετείχαν στη μελέτη NHANES III, τα άτομα στο χαμηλότερο τεταρτημόριο όσον αφορά στα επίπεδα της 25(OH)VitD ορού (<18 ng/mL, <45 nmol/L) είχαν κατά 26% μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου από κάθε αιτία κατά τη διάρκεια των 8,7 ετών παρακολούθησης

σε σύγκριση με τα άτομα που ανήκαν στο ανώτερο τεταρτημόριο.<sup>3,12</sup> Ωστόσο, μια πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη (RECORD) με 5292 συμμετέχοντες έδειξε ότι η ολική θνησιμότητα [σχετικός κίνδυνος=0,93, 95% διάστημα εμπιστοσύνης=0,85–1,02], η καρδιαγγειακή θνησιμότητα [σχετικός κίνδυνος=0,91, 95% διάστημα εμπιστοσύνης=0,79–1,05] και η θνησιμότητα λόγω καρδίου [σχετικός κίνδυνος=0,85, 95% διάστημα εμπιστοσύνης=0,68–1,06] δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ατόμων που ελάμβαναν και εκείνων που δεν έπαιρναν βιταμίνη D.<sup>99</sup>

## 11. Συμπέρασμα

Πολλές επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες έδειξαν τα οφέλη των επαρκών επιπέδων 25(OH)VitD στη βελτίωση και προαγωγή της υγείας. Αντίθετα φαίνεται ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D μπορεί να αποτελεί έναν νέο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, χωρίς ωστόσο να έχει αποδειχθεί ότι πρόσληψη πέραν των επαρκών επιπέδων μπορούν να τον μειώσουν. Συνεπώς, υπάρχει ανάγκη για περαιτέρω μελέτες που θα διερευνήσουν την πολλά υποσχόμενη χορήγηση βιταμίνης D στην κλινική πράξη.

## Βιβλιογραφία

- Peterlik M, Cross HS. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. *Eur J Clin Invest* 2005, 35:290–304
- Nadir MA, Szwejkowski BR, Witham MD. Vitamin D and cardiovascular prevention. *Cardiovasc Ther* 2010, 28:e5–12
- Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008, 168:1629–1637
- Muszkat P, Camargo MB, Griz LH, Lazaretti-Castro M. Evidence-based non-skeletal actions of vitamin D. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010, 54:110–117
- Reddy Vanga S, Good M, Howard PA, Vacek JL. Role of vitamin D in cardiovascular health. *Am J Cardiol* 2010, 106:798–805
- Florentin M, Elisaf MS, Mikhailidis DP, Liberopoulos EN. Vitamin D and metabolic syndrome: is there a link? *Curr Pharm Des* 2010, 16:3417–3434
- Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011, 364:248–254
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007, 357:266–281
- Pearce SH, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ* 2010, 340:b5664
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006, 84:18–28
- Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone* 2002, 30:771–777
- Michos ED, Reis JP, Melamed ML. Vitamin D status and cardiovascular health: A 2009 Update. *Open Clin Chem J* 2010, 3:51–59
- Scragg R and Camargo CA, Jr. Frequency of leisure-time physical activity and serum 25-hydroxyvitamin D levels in the US population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2008, 168:577–586, (Discussion) 587–591
- Martins D, Wolf M, Pan D et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007, 167:1159–1165
- Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Diagnosis and management of the metabolic syndrome in obesity. *Obes Rev* 2005, 6:283–296
- Grundys SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92:399–404
- Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care* 2005, 28:1228–1230
- Reis JP, von Muhlen D, Miller ER 3rd. Relation of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels with metabolic syndrome among US adults. *Eur J Endocrinol* 2008, 159:41–48
- Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990–2000. *Diabetes* 2008, 57:2619–2625
- Hypponen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes* 2008, 57:298–305
- Hjelmsaeth J, Hofso D, Aasheim ET et al. Parathyroid hormone, but not vitamin D, is associated with the metabolic syndrome in morbidly obese women and men: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2009, 8:7
- McGill AT, Stewart JM, Lithander FE, Strik CM, Poppitt SD. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr J* 2008, 7:4
- Reis JP, von Muhlen D, Kritiz-Silverstein D, Wingard DL, Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. *Diabetes Care* 2007, 30:1549–1555
- Parker J, Hashmi O, Dutton D et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010, 65:225–236
- Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M. Seasonal variation of blood pressure and its relationship to ambient temperature in an elderly population. *J Hypertens* 1993, 11:1267–1274
- Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens* 2007, 20:713–719
- Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007, 49:1063–1069
- Pittas AG, Chung M, Trikalinos T et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010, 152:307–314
- Li YC, Kong J, Wei M et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002, 110:229–238



30. Kahonen M, Nappi S, Jolma P et al. Vascular influences of calcium supplementation and vitamin D-induced hypercalcemia in NaCl-hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003, 42:319–328
31. Cohen-Lahav M, Douvdevani A, Chaimovitz C, Shany S. The anti-inflammatory activity of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in macrophages. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007, 103:558–562
32. Giulietti A, van Etten E, Overbergh L et al. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) works as anti-inflammatory. *Diabetes Res Clin Pract* 2007, 77:47–57
33. 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
34. 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
35. Margolis KL, Ray RM, Van Horn L et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *Hypertension* 2008, 52:847–855
36. Bayens KC, Boucher BJ, Feskens EJ, Kromhout D. Vitamin D, glucose intolerance, and insulinemia in elderly men. *Diabetologia* 1997, 40:344–347
37. Bourlon PM, Billaudel B, Faure-Dussert A. Influence of vitamin D<sub>3</sub> deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *J Endocrinol* 1999, 160:87–95
38. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW et al. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J* 2003, 17:509–511
39. Johnson JA, Grande JP, Kumar R. Immunohistochemical localization of the 1,25 (OH)<sub>2</sub> Vit D<sub>3</sub> receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. *Am J Physiol* 1994, 267:E356–360
40. Maestro B, Molero S, Bajo S, Davila N, Calle C. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Cell Biochem Funct* 2002, 20:227–232
41. Bland R, Markovic D, Hills CE et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1alpha-hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004, 89–90:121–125
42. Sooy K, Schermerhorn T, Noda M. Calbindin-D(28k) controls [Ca(2+)] (i) and insulin release. Evidence obtained from calbindin-d (28k) knockout mice and beta cell lines. *J Biol Chem* 1999, 274:34343–34349
43. Milner RD, Hales CN. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied *in vitro*. *Diabetologia* 1967, 3:47–49
44. Maestro B, Campion J, Davila N, Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J* 2000, 47:383–391
45. Luquet S, Gaudel C, Holst D. Roles of PPAR delta in lipid absorption and metabolism: a new target for treatment of type 2 diabetes. *Biochim Biophys Acta* 2005, 1740:313–317
46. Dunlop TW, Vaisanen S, Frank C et al. The human peroxisome proliferator-activated receptor delta gene is a primary target of 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and nuclear receptor. *J Mol Biol* 2005, 349:248–260
47. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004, 79:820–825
48. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D<sub>3</sub> on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract* 2003, 57:258–261
49. Schwalfenberg G. Vitamin D and diabetes: improvement of glycaemic control with vitamin D<sub>3</sub> repletion. *Can Fam Physician* 2008, 54:864–866
50. Tai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM. Glucose tolerance and vitamin D: effects of treating vitamin D deficiency. *Nutrition* 2008, 24:950–956
51. Fliser D, Stefanski A, Franek E. No effect of calcitriol on insulin-mediated glucose uptake in healthy subjects. *Eur J Clin Invest* 1997, 27:629–633
52. Malecki MT, Frey J, Moczulski D et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and association with type 2 diabetes mellitus in a Polish population. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003, 111:505–509
53. 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, 29:650–656
54. de Boer IH, Tinker LF, Connelly S et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care* 2008, 31:701–707
55. von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient-A randomized, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2010, 103:549–555
56. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care* 2007, 30:980–986
57. Cade C and Norman AW. Vitamin D<sub>3</sub> improves impaired glucose tolerance and insulin secretion in the vitamin D-deficient rat *in vivo*. *Endocrinology* 1986, 119:84–90
58. Kumar S, Davies M, Zakaria Y et al. Improvement in glucose tolerance and beta-cell function in a patient with vitamin D deficiency during treatment with vitamin D. *Postgrad Med J* 1994, 70:440–443
59. Isaia G, Giorgino R, Adami S. High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. *Diabetes Care* 2001, 24:1496
60. Baz-Hecht M, Goldfine AB. The impact of vitamin D deficiency on diabetes and cardiovascular risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010, 17:113–119
61. Gannage-Yared MH, Chedid R, Khalife S et al. Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population. *Eur J Endocrinol* 2009, 160:965–971
62. Carbone LD, Rosenberg EW, Tolley EA et al. 25-Hydroxyvitamin D, cholesterol, and ultraviolet irradiation. *Metabolism* 2008, 57:741–748
63. Lind L, Hanni A, Lithell H et al. Vitamin D is related to blood pressure and other cardiovascular risk factors in middle-aged men. *Am J Hypertens* 1995, 8:894–901
64. Dace A, Martin-el Yazidi C, Bonne J, Planells R, Torresani J. Calcitriol is a positive effector of adipose differentiation in the OB 17 cell line: relationship with the adipogenic action of triiodothyronine. *Biochem Biophys Res Commun* 1997, 232:771–776
65. Shi H, Norman AW, Okamura WH, Sen A, Zemel MB. 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits uncoupling protein 2 expression in human adipocytes. *Faseb J* 2002, 16:1808–1810
66. Boon N, Hul GB, Stegen JH et al. An intervention study of the effects of calcium intake on faecal fat excretion, energy metabo-

- lism and adipose tissue mRNA expression of lipid-metabolism related proteins. *Int J Obes (Lond)* 2007, 31:1704–1712
67. Reid IR, Mason B, Horne A et al. Effects of calcium supplementation on serum lipid concentrations in normal older women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2002, 112:343–347
  68. Zemel MB, Shi H, Greer B, Dirienzo D, Zemel PC. Regulation of adiposity by dietary calcium. *Faseb J* 2000; 14:1132–1138
  69. Zittermann A, Frisch S, Berthold HK et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr* 2009, 89:1321–1327
  70. Cho HJ, Kang HC, Choi SA et al. The possible role of Ca<sup>2+</sup> on the activation of microsomal triglyceride transfer protein in rat hepatocytes. *Biol Pharm Bull* 2005, 28:1418–1423
  71. Kamycheva E, Jorde R, Figenschau Y, Haug E. Insulin sensitivity in subjects with secondary hyperparathyroidism and the effect of a low serum 25-hydroxyvitamin D level on insulin sensitivity. *J Endocrinol Invest* 2007, 30:126–132
  72. Heikkinen AM, Tuppurainen MT, Niskanen L et al. Long-term vitamin D3 supplementation may have adverse effects on serum lipids during postmenopausal hormone replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 1997, 137:495–502
  73. Rajpathak SN, Xue X, Wassertheil-Smoller S et al. Effect of 5 y of calcium plus vitamin D supplementation on change in circulating lipids: results from the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 2010, 91:894–899
  74. Major GC, Alarie F, Dore J, Phouttama S, Tremblay A. Supplementation with calcium+vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations. *Am J Clin Nutr* 2007, 85:54–59
  75. Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94:4023–4030
  76. Zittermann A, Fischer J, Schleithoff SS et al. Patients with congestive heart failure and healthy controls differ in vitamin D-associated lifestyle factors. *Int J Vitam Nutr Res* 2007, 77:280–288
  77. Fleck A. Latitude and ischaemic heart disease. *Lancet* 1989, 1:613
  78. Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2009, 205:255–260
  79. Kim DH, Sabour S, Sagar UN, Adams S, Whellan DJ. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol* 2008, 102:1540–1544
  80. Anderson JL, May HT, Horne BD et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol* 2010, 106:963–968
  81. Lee JH, Gadi R, Spertus JA, Tang F, O'Keefe JH. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011, 107:1636–1638
  82. Grandi NC, Breitling LP, Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev Med* 2010, 51:228–233
  83. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008, 117:503–511
  84. Milliez P, Girerd X, Plouin PF et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005, 45:1243–1248
  85. Achinger SG, Ayus JC. The role of vitamin D in left ventricular hypertrophy and cardiac function. *Kidney Int Suppl* 2005, S37–S42
  86. Cardus A, Parisi E, Gallego C. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates vascular smooth muscle cell proliferation through a VEGF-mediated pathway. *Kidney Int* 2006, 69:1377–1384
  87. Cohen-Lahav M, Shany S, Tobvin D. Vitamin D decreases NFkappaB activity by increasing IkappaBalpha levels. *Nephrol Dial Transplant* 2006, 21:889–897
  88. Amer M, Qayyum R. Relation between serum 25-hydroxyvitamin D and C-reactive protein in asymptomatic adults (from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2006). *Am J Cardiol* 2012, 109:226–230
  89. Hsia J, Heiss G, Ren H et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007, 115:846–854
  90. LaCroix AZ, Kotchen J, Anderson G et al. Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative calcium-vitamin D randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009, 64:559–567
  91. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008, 336:262–266
  92. Shah SM, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Cook DG. Calcium supplementation, cardiovascular disease and mortality in older women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010, 19:59–64
  93. 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
  94. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96:1931–1942
  95. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA* 2012, 307:674–684
  96. Manson JE. Vitamin D and the heart: why we need large-scale clinical trials. *Cleve Clin J Med* 2010, 77:903–910
  97. Stechschulte SA, Kirsner RS, Federman DG. Vitamin D: bone and beyond, rationale and recommendations for supplementation. *Am J Med* 2009, 122:793–802
  98. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007, 167:1730–1737
  99. Avenell A, MacLennan GS, Jenkinson DJ et al. Long-term follow-up for mortality and cancer in a randomized placebo-controlled trial of vitamin D(3) and/or calcium (RECORD trial). *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97:614–622

Ημερομηνία Υποβολής 08/01/2012  
 Ημερομηνία Έγκρισης 14/04/2012