

Barbara Eržen<sup>1</sup>

# Vitamin D in njegova vloga v procesu ateroskleroze

*Vitamin D and Its Role in the Process of Atherosclerosis*

---

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** vitamin D, pomanjkanje, ateroskleroza, neklasični dejavnik tveganja, srčnožilne bolezni

Bolezni srca in ožilja so še vedno vodilni vzrok obolevnosti in umrljivosti v razvitem svetu. Poleg znanih, klasičnih dejavnikov tveganja za aterosklerozo se v zadnjem času vse večji pomen pripisuje tudi novim, t. i. neklasičnim. Enega od takih bi lahko predstavljalo pomanjkanje vitamina D, ki naj bi bilo prisotno pri okoli 30–50 % populacije. V zadnjih letih je namreč vse več podatkov o povezavi med vitaminom D in srčnožilnimi boleznimi. Številne raziskave so pokazale povezavo med pomanjkanjem vitamina D in različnimi klasičnimi dejavniki tveganja za aterosklerozo (povišan krvni tlak, sladkorna bolezen in metabolizem maščob). Prav tako vse več raziskav kaže na povezavo med pomanjkanjem vitamina D in pojavnostjo ateroskleroze (tako koronarne, periferne arterijske okluzivne bolezni kot tudi karotidne ateroskleroze). Poleg tega naj bi bilo pomanjkanje vitamina D pomembno povezano tudi z zapleti ateroskleroze. Ljudje z nižjimi vrednostmi vitamina D naj bi imeli do 2-krat večje tveganje za možgansko kap, srčni infarkt in periferno arterijsko okluzivno bolezen v primerjavi s tistimi, ki imajo višje vrednosti. Natančni mehanizem, preko katerega se vitamin D vpleta v proces ateroskleroze, še ni povsem razjasnjen. Zaključimo lahko, da bi pomanjkanje vitamina D lahko predstavljalo dodaten, neklasičen dejavnik tveganja za razvoj in napredovanje ateroskleroze, ki se ga da enostavno zdraviti. Potrebne so dodatne velike randomizirane raziskave, ki bodo pokazale vpliv zdravljenja pomanjkanja vitamina D tudi na morebitno zmanjšanje srčnožilne obolevnosti in umrljivosti. Dokler ne bodo na voljo rezultati omenjenih raziskav, je prezgodaj svetovati dodajanje vitamina D kot terapijo oz. preventivo ateroskleroze.

---

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** vitamin D, deficiency, atherosclerosis, non-classical risk factor, cardiovascular diseases

Cardiovascular diseases are still the leading cause of morbidity and mortality in the developed world. Besides well-known classical risk factors for atherosclerosis, more and more attention has in recent years been consecrated to novel, so called non-classical risk factors for atherosclerosis. One of such non-classical risk factors could be vitamin D deficiency, which is highly prevalent and is present in approximately 30–50% of the general population. Many studies have shown the relationship between vitamin D deficiency and different classical cardiovascular risk factors (arterial hypertension, diabetes mellitus and lipid metabolism). Furthermore, vitamin D deficiency is believed to be associated with an increased risk of cardiovascular complications. People with lower levels of vitamin D have a 2-fold risk of myocardial infarction, stroke and peripheral arterial occlusive disease in comparison to people with higher levels of vitamin D. The exact mechanism through which vitamin D influences the

---

<sup>1</sup> Asist. dr. Barbara Eržen, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7a, 1525 Ljubljana; erzen\_b@yahoo.com

cardiovascular system is not yet completely understood. We can conclude that vitamin D deficiency could represent an important non-classical risk factor for the development and progression of atherosclerosis, which could nevertheless be easily treatable. Further large randomized controlled trials are needed to firmly establish the relevance of treatment of vitamin D deficiency and its possible influence on the decrease of cardiovascular morbidity and mortality. As long as the results of the above-mentioned studies are not available, it is too early to recommend supplementation of vitamin D in therapy or as prevention of atherosclerosis.

## UVOD

Bolezni srca in ožilja so še vedno vodilni vzrok obolevnosti in umrljivosti v razvitem svetu. Kljub dobremu sodobnemu zdravljenju zapletov ateroskleroze (srčni infarkt, možganska kap, ishemija uda) ostajajo številna dejstva v poteku te bolezni nerazjasnjena. V zadnjem času se vse večji pomen v samem razvoju, poteku in zapletih ateroskleroze poleg klasičnih dejavnikov tveganja (povišan arterijski tlak, sladkorna bolezen, kajenje, debelost, hiperlipidemija) pripisuje dodatnim t. i. neklasičnim dejavnikom tveganja za aterosklerozo. Enega takih bi lahko predstavljalo pomanjkanje vitamina D.

Vitamin D so odkrili pred dobrimi 75 leti. Dolgo časa je veljalo, da je njegov edini pomen v zdravljenju rahitisa pri otrocih (1). Epidemiološke in klinične raziskave v zadnjih letih pa so pokazale, da ima mnogo več vlog kot samo preventivno rahitisa. Zadostne količine vitamina D so potrebne za optimalno delovanje številnih tkiv in organov v telesu, vključno s srčnožilnim sistemom (2). Receptorje za vitamin D so tako našli na številnih vrstah celic, vključno z miociti, kardiomiociti, na celicah beta trebušne slinavke, žilnih endotelnih celicah, nevronih, imunskih celicah in osteoblastih (3, 4). Pomanjkanje vitamina D je v populaciji zelo pogosto in praktično lahko govorimo o pandemiji. V večini primerov ostane pomanjkanje neodkrito in nezdravljeno. Bolezni, kot so osteoporozna, mišična šibkost, različne vrste raka, sladkorna bolezen, povišan arterijski tlak, metabolni sindrom in srčnožilne bolezni, lahko delno nastanejo tudi kot posledica komaj opaznega, vendar kroničnega pomanjkanja vitamina D (4, 5). Pričujoči prispevek obravnava vlogo vitamina D kot

možnega neklasičnega dejavnika tveganja za nastanek in razvoj srčnožilnih bolezni.

## VITAMIN D

### Nastanek

Vitamin D je v maščobah topen steroidni vitamin, čigar poglavitna naloga je ohranjanje normalne količine kalcija v krvi. Sodeluje pri absorpciji kalcija iz črevesja, izplavljanju kalcija iz kosti v kri in zmanjšanju izgube kalcija z urinom. Poznamo več oblik vitamina D; najbolj preučeni sta: vitamin D<sub>3</sub> (holekalciferol) in D<sub>2</sub> (ergokalciferol). D<sub>3</sub> lahko pod vplivom ultravijoličnih žarkov B (UVB) sončne svetlobe nastaja v koži, zato ga nekateri imenujejo sončni vitamin. Obe obliki vitamina D lahko zaužijemo tudi s hrano. V normalnih razmerah naj bi večino (80–90%) vitamina D dobili iz kože pod vplivom žarkov UVB. Vitamin D je v telesu neaktiven, dokler ga encimi v jetrih (25-hidroksilacija holekalciferola) in v ledvicah (1 $\alpha$ -hidroksilacija 25-hidroksiholekalciferola (25(OH)D<sub>3</sub>)) ne spremenijo v fiziološko aktivno obliko 1,25-dihidroksiholekalciferol (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), ki se nato veže na receptorje za vitamin D (angl. *vitamin D receptor*, VDR). Vse več je podatkov, da ledvice niso edino mesto, kjer lahko poteka 1 $\alpha$ -hidroksilacija 25-hidroksiholekalciferola. Številna tkiva, ki vsebujejo VDR, imajo namreč tudi zmožnost 1 $\alpha$ -hidroksilacije 25-hidroksiholekalciferola. Vloga omenjenega parakrinega nastanka 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> še ni popolnoma raziskana. *In vitro* raziskave pa so pokazale, da naj bi ravno ta proces lahko razjasnil številne »nove« fiziološke funkcije vitamina D, kot so regulacija sproščanja citokinov, vnetni odgovor, aktivacija renin-angiotenzinskega sistema itd. (6).

## Normalne vrednosti in določanje

Za določanje vitaminskega statusa se največkrat uporablja določanje koncentracije  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , čeprav je aktivna oblika vitamina  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Pri pomanjkanju  $25(\text{OH})\text{D}_3$  pride namreč do povečane hidroksilacije le-tega v ledvicah zaradi delovanja parathormona (PTH), kar posledično privede do normalnih ali celo zvišanih koncentracij aktivne oblike vitamina D. Zato vitaminski status najbolje odražajo koncentracije  $25(\text{OH})\text{D}_3$  (4, 5). Ni natančnih priporočil za spodnjo vrednost, ki bi določala pomanjkanje. Sprva je veljalo, da se o pomanjkanju vitamina D pri odraslih osebah govori pri serumskih vrednostih  $25(\text{OH})\text{D}_3$  pod 20 ng/ml/l (pod 50 nmol/l) (7, 8). Kasnejše raziskave pa so pokazale, da naj bile optimalne serumske vrednosti  $25(\text{OH})\text{D}_3$  nad 32 ng/ml (80 nmol/l), saj naj bi bilo pojavljanje najrazličnejših bolezni (arterijska hipertenzija, diabetes, motena toleranca za glukozo itd.), ki jih povezujejo s pomanjkanjem vitamina D, nad to vrednostjo manjše. Manjšo pojavnost srčnega infarkta povezujejo z vrednostmi  $25(\text{OH})\text{D}_3$  nad 107 nmol/l (8, 9). Večina avtorjev se strinja, da o insuficienci vitamina D govorimo pri serumskih vrednostih  $25(\text{OH})\text{D}_3$  med 21–29 ng/ml, vrednosti pod 20 ng/ml pa kažejo na pomanjkanje (9–12).

## Dnevne potrebe

Trenutno znaša v Združenih državah Amerike (ZDA) priporočljiv dnevni vnos vitamina D za mlajše od 50 let 200 internacionalnih enot/dan (IE/dan), za tiste, stare med 50 in 70 let, 400 IE/dan in za starejše od 70 let 600 IE/dan. Glede na to, da so dnevne potrebe po vitaminu D približno 4.000 IE/dan, večina avtorjev verjame, da bi bilo potrebno dodajanje 1.000–4.000 IE/dan, da bi zagotovili zadostno količino vitamina D pri splošni populaciji. Vnos 1.000 IE vitamina D dnevno dvigne serumski nivo  $25(\text{OH})\text{D}_3$  za približno 10 ng/ml (13, 14). Raziskave kažejo, da se varno dodajajo odmerki vse do 10.000 IE/dan, saj je hipervitaminoza D izjemno redka in se stranski učinki (hiperkalcemija, ledvična insuficienca itd.) pojavijo šele pri serumskih vrednostih  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , večjih od 70 ng/ml (6, 15, 16). Zanimiv je podatek, da ob veliki izpostavljenosti sončnim žarkom lahko v koži

dnevno lahko nastane tudi do 20.000 IE vitamina D, vendar dermatologi odsvetujejo kakršnokoli poskušanje povečanja preskrbe telesa z vitaminom D z namernim sončenjem ali celo z uporabo solarija zaradi nevarnosti nastanka kožnega raka (14). V poletnih mesecih večina ljudi dobi dovolj vitamina D z naključnim izpostavljanjem soncu. Tako npr. za večino ljudi s fototipom 3, ki je v Sloveniji najpogostejši, zadošča dnevno približno 15 minut izpostavitve obraza, rok in podlakti soncu. Bolj zdrav način preskrbe telesa z vitaminom D je uživanje hrane in napitkov, ki bodisi sami po sebi vsebujejo veliko vitamina D bodisi so z njim obogateni, ali uživanje vitaminskih pripravkov ter sočasna zaščita pred soncem. Dobri prehranski viri so z vitaminom D obogateno mleko, sir, jogurt, žitarice in nekatere ribe, kot so losos, sardine in tuna. Vitamin D iz hrane (vitamin  $\text{D}_2$ ) in prehranskih dodatkov je enako učinkovit kot vitamin D, ki se v koži proizvaja pod vplivom UV svetlobe (vitamin  $\text{D}_3$ ), vendar ne povečuje tveganja kožnega raka. Nobenega od njiju telo ne more uporabiti, dokler se v ledvicah ne pretvorita v aktivno obliko  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , imenovano tudi kalcitriol. Ta aktivna oblika se tvori iz obeh na enak način.

## Epidemiologija pomanjkanja

Podatki v zadnjih letih kažejo, da je pomanjkanje vitamina D mnogo pogostejše, kot se je včasih mislilo. Prisotno naj bi bilo pri do 50 % mladih odraslih (3). Raziskava NHANES III je pokazala, da je pomanjkanje vitamina D prisotno med 25–57 % odraslih prebivalcev ZDA (17). Pogostost pomanjkanja vitamina D narašča z oddaljenostjo od ekvatorja. Etnične skupine s temnejšo obarvano kožo potrebujejo več sončne svetlobe, da sintetizirajo zadostno količino vitamina D, kot tiste s svetlejšo (18). Zaradi modernega načina življenja v razvitem svetu, ki vsebuje predvsem gibanje v zaprtih prostorih in majhno izpostavljenost soncu zaradi vse večje zaščite pred nevarnostmi sončnih žarkov z zaščitnimi faktorji, je pomanjkanje vitamina D v modernih kulturah še pogostejše. Zaščita z zaščitnim faktorjem 15 naj bi tako zmanjšala nastanek vitamina D v koži do 99 % (19). Poleg tega je pomanjkanje vitamina D pogostejše pri debelosti zaradi zmanjšane biorazpoložljivosti,

saj se vitamin kopiči v maščobnem tkivu (20). Zelo pogosto je zlasti pri starejših – pri enaki izpostavljenosti soncu se pri starejših od 70 let v koži proizvede 75 % manj vitamina D kot pri 20-letnikih, poleg tega je pri njih pogosto prisotna še malnutricija (4). Poleg omenjenih so dejavniki tveganja za pomanjkanje vitamina D še malabsorbicija, jetrne in ledvične bolezni ter jemanje nekaterih zdravil (4).

## VITAMIN D IN ATEROSKLEROZA

### Vpletanje vitamina D v srčnožilni sistem

Kot smo že omenili, se receptorji za vitamin D nahajajo v številnih tkivih v telesu. Znotraj srčnožilnega sistema jih najdemo na gladkih mišičnih celicah žil, žilnem endoteliju in srčnih miocitih. Na mišjem modelu, ki so mu blokirali receptorje za vitamin D in na ta način simulirali hipovitaminozo D, je prišlo do povišanega krvnega pritiska, povišanih vrednosti serumskega angiotenzina in vrednosti tkivnega renina. *In vitro* raziskave so pokazale, da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  neposredno zavira ekspresijo reninskega gena (21). Prav tako so *in vitro* dokazali, da ima vitamin D imunosupresivne lastnosti, ki zavirajo nastanek številnih provnetnih citokinov, kot so interlevkin-1 (IL-1), interlevkin-6 (IL-6) in dejavnik tumorske nekroze alfa (angl. *tumor necrosis factor alpha*, TNF- $\alpha$ ), ter zveča nastanek protivnetnega citokina IL-10. Vse to vodi v zaviranje aktivacije makrofagov, zmanjšano nastajanje matriksnih metaloproteinaz (MMP), zmanjšano oksidacijo lipoproteina majhne gostote (angl. *low density lipoprotein*, LDL) ter posledično zmanjšano nastajanje oz. manjšo nestabilnost aterosklerotičnega plaka. Poleg tega naj bi vitamin D zaviral škodljiv vpliv končnih produktov pospešene glikacije (angl. *advanced glycation end products*, AGE) na endotelijske celice (22). Zaviral naj bi tudi nastanek žilnih kalcifikacij preko zaviranja matriksnega GIa proteina (MGP), osteopontina in osteoblastom podobnih celic. Poleg tega so *in vitro* dokazali, da naj bi vitamin D uravnaval rast in proliferacijo gladkih mišičnih celic žil, vplival na vnetje in metabolizem maščob, zmanjševal oksidativni stres in trombotično agregacijo. Igral naj bi pomembno

vlogo v prenosu kalcija v gladke mišične celice žil (ga zmanjševal) in na ta način uravnaval žilni tonus (23–28). Vsi omenjeni mehanizmi skupaj razlagajo možen vpliv vitamina D na razvoj srčnožilnih bolezni. Konceptualni model glavnih možnih poti vpletanja vitamina D v proces ateroskleroze je prikazan na sliki 1.

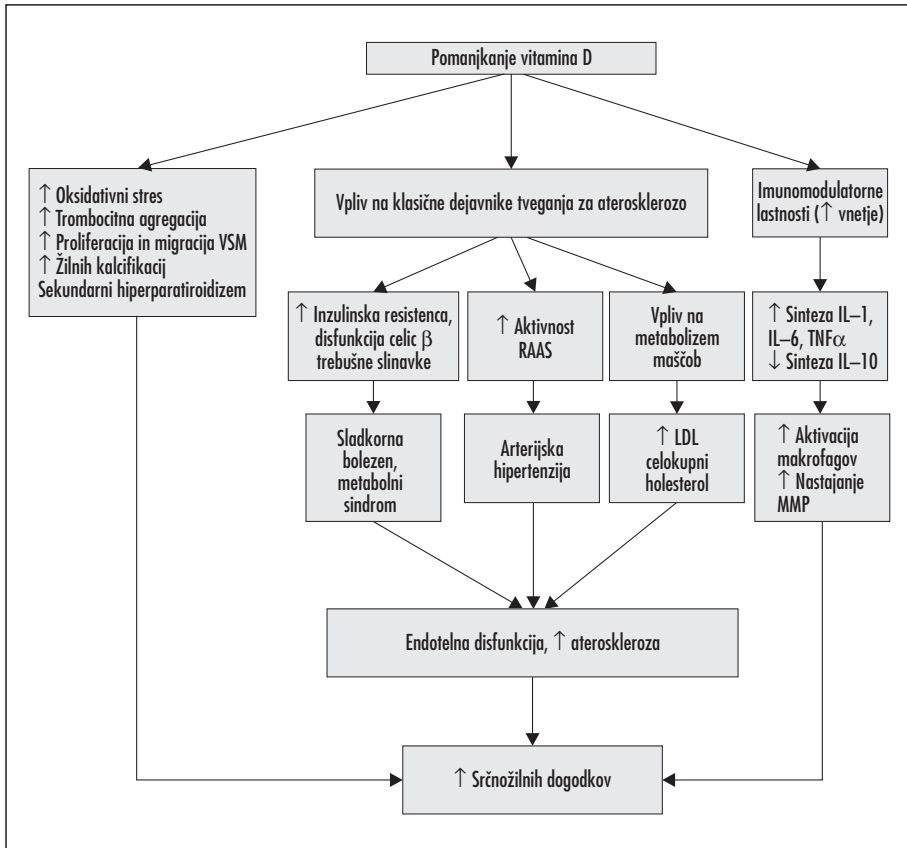
### Vitamin D in dejavniki tveganja za aterosklerozo

Veliko število epidemioloških in kliničnih raziskav je pokazalo povezavo med pomanjkanjem vitamina D in klasičnimi dejavniki tveganja za aterosklerozo. Že omenjena raziskava NHANES III, ki je vključevala več kot 13.000 odraslih, je pokazala močno povezavo med pomanjkanjem vitamina D in glavnimi klasičnimi dejavniki tveganja za aterosklerozo (arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, prekomerna telesna teža, hipertrigliceridemija).

Številne raziskave so pokazale, da naj bi bilo pomanjkanje vitamina D tudi samostojni napovedni dejavnik za srčnožilno umrljivost neodvisno od klasičnih dejavnikov tveganja za aterosklerozo (29, 30). Obstaja negativna povezava med serumskimi vrednostmi  $25(\text{OH})\text{D}_3$  in pojavnostjo srčnožilnih bolezni. Omenjena povezava naj bi bila najočitnejša pri vrednostih  $25(\text{OH})\text{D}_3$  pod 25 ng/ml.

### Arterijska hipertenzija

Vitamin D lahko vpliva na krvni pritisk preko več mehanizmov, najbolj preučen pa je njegov vpliv na zaviranje renin-angiotenzinskega sistema. V eksperimentalnem modelu, v katerem so mišim blokirali receptorje za vitamin D, so imele le-te zvišano aktivnost renina in zvišan krvni pritisk (21). Vpliv vitamina D na zaviranje renina je najverjetneje posledica neposrednega vpliva na gensko ekspresijo, možen vzrok pa so tudi spremembe v znotrajcelični koncentraciji kalcija, vendar omenjeni mehanizem še ni popolnoma razjasnjen (27). Več raziskav je pokazalo povezavo med visokim krvnim pritiskom in znižanimi vrednostmi vitamina D. Ena od takih je omenjena velika multicentrična ameriška raziskava NHANES III, ki je pokazala, da je krvni tlak v negativni povezavi s serumskimi vrednost-



Slika 1. Model glavnih poti vpletanja vitamina D v proces ateroskleroze. RAAS – renin-angiotenzin-aldosteranski sistem, IL-6 – interleukin-6, IL-1 – interleukin-1, IL-10 – interleukin-10, TNF- $\alpha$  – dejavnik tumorske nekroze alfa (angl. tumor necrosis factor alpha), MMP – matriksne metaloproteinaze, LDL – lipoprotein majhne gostote (angl. low density lipoprotein), VSM – gladke mišične celice.

mi 25(OH)D<sub>3</sub> (31). Narejenih je bilo tudi že nekaj intervencijskih raziskav z namenom ugotoviti, ali je mogoče znižati krvni tlak z zdravljenjem hipovitaminoze D. Pfeifer in sodelavci so že leta 1986 dokazali, da pride po kratkotrajnem zdravljenju z 800 IE 25(OH)D<sub>3</sub> skupaj z dodatkom 1.200 mg kalcija pri starejših ženskah do znižanja krvnega pritiska in PTH (32). Kasneje so bile objavljene tri velike metaanalize, ki so med drugim preučevale tudi vpliv zdravljenja z vitaminom D na krvni tlak. Rezultati analiz niso enotni. Prva je pokazala znižanje sistolnega krvnega pritiska pri hipertenzivnih bolnikih, ne pa tudi pri normotenzivnih, druga analiza ni pokazala znižanja ne sistolnega, ne diastolnega krvnega pritiska, zadnja, najnovejša pa je prav

tako dokazala znižanje sistolnega, ne pa tudi diastolnega krvnega pritiska po dodajanju vitamina D (33–35).

### Metabolizem maščob

Na eksperimentalnih modelih so pokazali, da ima aktivni vitamin D vlogo v metabolizmu maščob. Ena izmed takšnih raziskav je tako pokazala, da aktivni vitamin D zmanjša prevzem holesterola v makrofage in nastanek penastih celic (26). Možna razlaga je tudi, da pomanjkanje vitamina D povzroči nastanek periferne inzulinske rezistence in s tem nastanek metabolnega sindroma, ki ima za posledico dislipidemijo. Opravljenih je bilo tudi že več raziskav na ljudeh o povezavi med vitaminom D in vrednostmi serumskih maščob.

čob. V eni izmed njih so tako dokazali, da je  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  v negativni povezavi s celokupnim holesterolom in LDL-holesterolom (27). Nedavna velika finska raziskava je pokazala različen vpliv  $25(\text{OH})\text{D}_3$  in  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  na metabolizem maščob. Tako so bile nizke vrednosti  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  povezane z nizkimi vrednostmi holesterola v lipoproteinu velike gostote (angl. *high density lipoprotein*, HDL), nizke vrednosti  $25(\text{OH})\text{D}_3$  pa z visokimi vrednostmi celokupnega holesterola, LDL in trigliceridov (36). Potrebne so nadaljnje raziskave, ki bodo natančno razjasnile vpliv vitamina D na lipidni status. Opravljenih je bilo tudi že več intervencijskih raziskav, ki so spremljale učinek dodajanja vitamina D na lipidni status. Tudi njihovi rezultati so si nasprotujoči. Nekatere raziskave niso pokazale sprememb v lipidnem statusu po dodajanju vitamina D, pri drugih pa je po dodajanju prišlo do ugodnega učinka (37–40).

### Sladkorna bolezen

Disfunkcija celic beta trebušne slinavke, periferna tkivna rezistenca na inzulin in kronično vnetje so verjetni mehanizmi za vlogo vitamina D v sladkorni bolezni (41). Receptorji za vitamin D se namreč nahajajo tudi na celicah beta trebušne slinavke. Na eksperimentalnem mišjem modelu so dokazali, da po blokiranju omenjenih receptorjev pride do znižanja postprandialnega izločanja inzulina (42). Vitamin D naj bi vplival tudi na znotrajcelično količino kalcija v celicah trebušne slinavke, kar je pomemben stimulus za izločanje inzulina – pomanjkanje vitamina D vodi v zmanjšano izločanje inzulina. V perifernih tkivih so našli receptorje za vitamin D na skeletnih mišicah in v maščobnem tkivu. Vitamin D naj bi imel vpliv na ekspresijo receptorjev za inzulin – pomanjkanje vitamina D povzroči zmanjšano ekspresijo receptorjev za inzulin, kar vodi v periferno rezistenco na inzulin (43). Raziskave na ljudeh so pokazale sezonsko in geografsko pojavljanje sladkorne bolezni tipa 1 in njegovo povezavo s pomanjkanjem vitamina D. Raziskava EURODIAB je tako pokazala 33 % manjšo verjetnost za nastanek sladkorne bolezni tipa 1 v otroštvu pri otrocih, ki so jim dodajali vitamin D (44). Izkazalo se je, da dodajanje vitamina D pri sladkorni bolezni tipa 2 izboljša izločanje inzulina,

periferno občutljivost tkiv na inzulin in vrednosti glikozilirane hemoglobina (45–47). Pri pomanjkanju vitamina D naj bi bilo pogostejše tudi pojavljanje metabolnega sindroma (48). Čeprav nekatere raziskave niso pokazale ugodnega učinka dodajanja vitamina D na sladkorno bolezen, pa sta dve veliki metaanalizi pokazali, da imajo zadostne vrednosti vitamina D pomembno vlogo v preprečitvi sladkorne bolezni tipa 2 (41, 49).

### Vitamin D in vnetje

Poleg že omenjenih ugodnih učinkov na dejavnike tveganja za aterosklerozo ima vitamin D dokazane tudi ugodne imunomodulatorne lastnosti (50, 51). Ker je vnetje temeljni patofiziološki mehanizem ateroskleroze, je tudi to mesto, kjer se vitamin D vpleta v proces ateroskleroze, hkrati pa predstavlja možnost terapevtskega okna za zdravljenje same bolezni. Tako so različne raziskave pokazale njegov vpliv na različne avtoimune bolezni kot na npr. multiplo sklerozo in ankilozirajoči spondilitis, pri katerih vitamin D lahko vpliva na resnost in potek same bolezni. Višje vrednosti  $25(\text{OH})_2\text{D}_3$  so tako povezane z zmanjšanimi vrednostmi C-reaktivnega proteina, sedimentacijo eritrocitov in proinflammatoryh citokinov (52–54). Omenjeno odkritje je izredno pomembno, saj je znano, da je zmanjšana intenziteta vnetja pomemben pokazatelj oz. etiološki dejavnik v zaviranju procesa ateroskleroze (55, 56). Raziskave *in vitro* so pokazale, da vitamin D od odmerka odvisno zavre sintezo IL-6 in TNF- $\alpha$  (57). Klinične raziskave so pokazale obratno povezavo med vrednostmi TNF- $\alpha$  in  $25(\text{OH})\text{D}_3$  (57, 58). Druga klinična raziskava je pokazala, da dodajanje vitamina D pri preiskovancih, ki imajo pomanjkanje vitamina D, zniža vrednost C-reaktivnega proteina (59). Če povlečemo analogijo s statini, ki imajo poleg »osnovnega« učinka znižanja lipidov tudi ugodne pleotropne učinke in protivnetne lastnosti, ima vitamin D poleg t. i. »osnovnih« učinkov na kostno maso prav tako ugodne protivnetne lastnosti. Obstaja torej neke vrste »podobnost« med vplivom statinov in vitamina D na srčnožilni sistem; obstajajo celo hipoteze, da naj bi statini aktivirali receptorje za vitamin D (60). Nedavno objavljena raziskava je med drugim pokazala, da zdravljenje z atorvastatinom zvi-

ša vrednosti 25(OH)D<sub>3</sub> pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom (61).

### **Sekundarni hiperparatiroidizem in srčnožilna obolenja**

Omeniti je treba še, da kronično pomanjkanje vitamina D povzroči nastanek sekundarnega hiperparatiroidizma, ki še dodatno okrepi škodljiv učinek pomanjkanja vitamina D na srčnožilni sistem. Prag za dvig PTH naj bi bil pri vrednostih 25(OH)D<sub>3</sub> pod 30 ng/ml. Vpliv škodljivega učinka primarnega hiperparatiroidizma na srčnožilni sistem je bil lepo prikazan v raziskavi, v kateri je bilo za 40% manj srčnih infarktov, možganskih kapi in nenadnih smrti pri bolnikih, ki so bili operirani zaradi sekundarnega hiperparatiroidizma v primerjavi z neoperiranimi bolniki (62). Bolniki z ledvično odpovedjo in sekundarnim hiperparatiroidizmom, ki so imeli povišane vrednosti PTH (nad 250 pg/ml), so imeli 2-krat večje tveganje za nastanek srčnožilne bolezni v primerjavi s tistimi, ki so imeli vrednosti PTH pod to mejo (63).

### **Vitamin D in subklinična ateroskleroza**

#### **Endotelna disfunkcija in arterijska togost**

Obstaja nekaj raziskav, v katerih so ugotavljali tudi povezavo med vitaminom D in funkcijskimi ter strukturnimi spremembami arterijske stene. Vitamin D naj bi imel ugodne učinke na žilno complianco. Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo so bile tako vrednosti vitamina D v negativni povezavi s hitrostjo pulznega vala v aorti in v pozitivni povezavi z od pretoka odvisno vazodilatacijo brahialne arterije (16, 64). V intervencijski raziskavi so dokazali, da zdravljenje hipovitaminoze D izboljša od endotelija odvisno dilatacijo brahialne arterije, kar kaže na ugoden vpliv vitamina D na gladke mišične celice (65).

#### **Debelina kompleksa intima-medija**

Merjenje debeline kompleksa intima-medija se je v zadnjih dveh desetletjih izkazalo za dober neinvazivni pokazatelj prisotnosti in napredovanja t. i. subklinične ateroskleroze in tudi prognostični pokazatelj za prihodnje

srčnožilne zaplete. Povečana debelina kompleksa intime-medije je tako močan napovedni dejavnik za koronarno bolezen in možgansko kap (66, 67). V raziskavi, v kateri so bolnikom s sladkorno boleznijo tipa 2 merili debelino kompleksa intima-medija, so bile vrednosti vitamina D v obratnem sorazmerju z debelino kompleksa (68). V raziskavi, ki je zajemala skupino starejših bolnikov, pri katerih je pogostejše pojavljanje pomanjkanja vitamina D, so prav tako našli negativno povezavo med vrednostmi 25(OH)D<sub>3</sub> in debelino kompleksa intima-medija, neodvisno od prisotnosti klasičnih dejavnikov tveganja za aterosklerozo (69). Ne glede na to pa v drugi raziskavi, ki je prav tako zajemala starejše preiskovance, omenjene povezave niso našli (70).

### **Vitamin D in klinično izražena ateroskleroza**

Kot je bilo že prej omenjeno, vitamin D vpliva na veliko klasičnih dejavnikov tveganja za aterosklerozo (arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, metabolizem maščob). Poleg tega smo tudi že omenili, da ima vpliv tudi na vnetje in endotelno (dis)funkcijo. Prav tako vse več raziskav kaže na povezavo med pomanjkanjem vitamina D in pojavnostjo klinično manifestne ateroskleroze (tako koronarne, periferne arterijske okluzivne bolezni kot tudi karotidne ateroskleroze). Številne raziskave so tako pokazale, da je pomanjkanje vitamina D napovedni dejavnik za vse vrste srčnožilne obolevnosti in umrljivosti neodvisno od prisotnosti klasičnih dejavnikov tveganja (6). Dobnig s sodelavci je tako dokazal, da so vrednosti 25(OH)D<sub>3</sub>, ki se nahajajo v spodnjih dveh kvartilih, povezane z višjo incidenco vseh vrst srčnožilne umrljivosti (sledenje 7,7 let) (71). Prav tako je Wang s sodelavci dokazal, da so nizke vrednosti 25(OH)D<sub>3</sub> (pod 15 ng/ml) povezane s povečano srčnožilno umrljivostjo (sledenje 5,4 leta) (29).

#### **Koronarna bolezen in srčni infarkt**

Že zgodnje raziskave iz osemdesetih in devetdesetih let so pokazale geografske in sezonske razlike v obolevnosti zaradi koronarne bolezni. Prve podatke, da naj bi imel vitamin D možno zaščitno vlogo v koronarni bolezni, so dali izsledki britanske raziskave, ki so poka-

zali, da je smrtnost zaradi koronarne bolezni v obratnem sorazmerju z urami izpostavljenosti sončnim žarkom (72). V veliki raziskavi NHANES, ki je vključevala preiskovance obeh spolov, starejše od 18 let, so ugotovili, da imajo preiskovanci s koronarno boleznijo ali možgansko kapjo pogostejše pomanjkanje  $25(\text{OH})\text{D}_3$  (73). Enako je potrdila tudi kasnejša analiza, ki je vključevala več kot 8.000 odraslih preiskovancev, kjer je bila pri preiskovancih s koronarno boleznijo prevalenca pomanjkanja vitamina D kar 74% (10). Rezultati vseh teh epidemioloških raziskav torej kažejo, da je pomanjkanje vitamina D povezano s slabim srčnožilnim izidom. Številne raziskave so preučevale tudi prognoistični pomen pomanjkanja vitamina D na srčnožilne zaplete pri preiskovancih, ki še niso imeli razvite koronarne bolezni. Tako je bilo pri zdravih moških preiskovancih, starimi med 40 in 75 let, brez anamneze koronarne bolezni pomanjkanje vitamina D (vrednosti  $25(\text{OH})\text{D}_3$  pod 15 ng/ml) povezano z 2-krat večjim tveganjem za nastanek srčnega infarkta v prihodnjih 10 letih (74). V drugi raziskavi so imeli preiskovanci, ki niso imeli koronarne bolezni in so imeli pomanjkanje vitamina D (vrednosti  $25(\text{OH})\text{D}_3$  pod 10 ng/ml), povečano tveganje za nastanek srčnožilnega zapleta v prihodnjih 5 letih v primerjavi s preiskovanci, ki so imeli vrednosti  $25(\text{OH})\text{D}_3$  nad 15 ng/ml (stopnja tveganja 1,8) (29). Med več kot 3.000 bolniki, pri katerih so opravili koronarografijo, so imeli tisti s pomanjkanjem vitamina D (vrednosti pod 10 ng/ml) 3–5-krat večje tveganje za nenadno srčno smrt, srčno popuščanje ali možgansko kap v prihodnjih 7 letih v primerjavi s tistimi, ki so imeli optimalne vrednosti vitamina D (nad 30 ng/ml) (75, 76).

### Periferna arterijska okluzivna bolezen

Nedavne raziskave so pokazale neposredno povezavo med pomanjkanjem vitamina D in periferno arterijsko okluzivno boleznijo (PAOB) (77–80). Serumske vrednosti vitamina D so tako v negativni povezavi s pogostostjo pojavljanja PAOB. V eni od raziskav, ki je preučevala omenjeno povezavo, so tako odkrili, da vsako zmanjšanje  $25(\text{OH})\text{D}_3$  za 10 ng/ml poveča prevalenco PAOB za 1,35 (80). Poleg tega naj bi bilo pomanjkanje vitamina D povezano z večjo incidenco amputacij pri bolnikih

s PAOB (80). V eni od raziskav so tako pokazali, da imajo bolniki s pomanjkanjem vitamina D (vrednosti vitamina D pod 20 ng/ml) zvečano tveganje za amputacijo od tistih, ki pomanjkanja vitamina D niso imeli (6,7% proti 4,2%) (78).

### Vpliv zdravljenja pomanjkanja vitamina D na zmanjšanje oz. preprečevanje srčnožilne obolevnosti

Čeprav je veliko epidemioloških raziskav pokazalo, da obstaja jasna povezava med pomanjkanjem vitamina D in aterosklerozo, obstaja le malo študij, ki obravnavajo vpliv dodajanja vitamina D na izid srčnožilne obolevnosti in umrljivosti. V raziskavi, ki je vključevala postmenopavzalne ženske, med ženskami, ki so prejemale dodatek vitamina D 400 IE v kombinaciji s kalcijem 1.000 mg dnevno, v primerjavi s tistimi, ki so prejemale placebo, v prihodnjih sedmih letih ni bilo razlik v umrljivosti (79). Prav tako ni bilo razlik v umrljivosti med starejšimi preiskovanci (starimi med 65 in 85 let), ki so jim pet let vsake štiri mesece dodajali bodisi 100.000 IE vitamina  $\text{D}_3$  oralno bodisi placebo (80).

### ZAKLJUČEK

Kot je pokazal prispevek, ima vitamin D pomembno vlogo v srčnožilnem sistemu. Številne raziskave kažejo, da ima tako posreden vpliv preko klasičnih dejavnikov tveganja (arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen in metabolizem maščob) kakor tudi neposreden vpliv na srčnožilni sistem neodvisno od klasičnih dejavnikov tveganja. Obstaja vse več podatkov o povezavi med pomanjkanjem vitamina D in večjo srčnožilno obolevnostjo. Pomanjkanje vitamina D bi torej lahko predstavljalo nov, neklasičen dejavnik tveganja za razvoj in napredovanje ateroskleroze. Nekaj podatkov si še vedno nasprotuje, prav tako ostaja odprto vprašanje, koliko omenjenih povezav je vzročno povezanih. Natančni mehanizmi, preko katerih vitamin D vpliva na srčnožilni sistem, še niso povsem jasni. Njegovo pomanjkanje je v populaciji zelo pogosto in praktično lahko govorimo o pandemiji. Trenutne priporočene serumske vrednosti  $25(\text{OH})\text{D}_3$  (30–32 ng/ml) so zasnovane na osnovi opti-



malnega zdravja kosti in preventive rahitisa, ne pa tudi na osnovi zmanjšanja/napredovanja srčnožilnih bolezni oz. pojavljanja/reznosti dejavnikov tveganja. Podatkov o zmanjšanju srčnožilne obolenosti ob dodajanju vita-

mina D za zdaj še ni. V prihodnje so potrebne dodatne, dobro zasnovane prospektivne raziskave, ki bodo dokončno razjasnile pomen dodajanja vitamina D v morebitni preventivi srčnožilnih obolenj.

## LITERATURA

1. Krestin D. Prophylaxis of rickets by single massive doses of vitamin D. *Br Med J*. 1945; 1 (4385): 78–80.
2. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006; 92 (1): 39–48.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357 (3): 266–81.
4. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, et al. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52 (24): 1949–56.
5. Zerwekh JE. Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87 (4): 1087S–91S.
6. Artaza JN, Mehrotra R, Norris KC. Vitamin D and the cardiovascular system. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4 (9): 1515–22.
7. Fosnight SM, Zafirau WJ, Hazelett SE. Vitamin D supplementation to prevent falls in the elderly: evidence and practical considerations. *Pharmacotherapy*. 2008; 28 (2): 225–34.
8. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84 (1): 18–28.
9. Scragg R, Bartley J. Vitamin D – how do we define deficiency and what can we do about it in New Zealand? *N Z Med J*. 2007; 120 (1262): U2735.
10. Kim DH, Sabour S, Sagar UN, et al. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol*. 2008; 102: 1540–4.
11. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357: 266–81.
12. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, et al. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1949–56.
13. Vanga SR, Good M, Howard P, et al. Role of vitamin D in cardiovascular health. *Am J Cardiol*. 2010; 106: 798–805.
14. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, et al. Vitamin D deficiency and myocardial diseases. *Mol Nutr Food Res*. 2010; 54: 1103–13.
15. Heaney RP. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3: 1535–41.
16. Brewer LC, Michos ED, Reis J. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Current Drug Targets*. 2011; 12: 54–60.
17. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANESIII. *Bone*. 2002; 30 (5): 771–7.
18. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, et al. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet*. 1982; 1 (8263): 74–6.
19. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, et al. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987; 64 (6): 1165–8.
20. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72(3): 690–3.
21. 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: 229–38.
22. Talmor Y, Golan E, Bencherit S, et al. Calcitriol blunts the deleterious impact of advanced glycation end products (AGEs) on endothelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008; 294: F1059–64.
23. Merke J, Hofmann W, Goldschmidt D, et al. Demonstration of 1,25(OH)2 vitamin D3 receptors and actions in vascular smooth muscle cells in vitro. *Calcif Tissue Int*. 1987; 41: 112–4.
24. O'Connell TD, Giachero DA, Jarvis AK, et al. Inhibition of cardiac myocyte maturation by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Endocrinology*. 1995; 136: 482–8.
25. O'Connell TD, Berry JE, Jarvis AK, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy. *Am J Physiol*. 1997; 272: H1751–8.
26. Oh J, Weng S, Felton SK, et al. 1,25(OH)2 Vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2009; 120: 687–98.

27. Motiwala SR, Wang TJ. Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011; 20 (4): 345–53.
28. Zittermann A, Koerfer R. Vitamin D in the prevention and treatment of coronary heart disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008, 11: 752–7.
29. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008; 117: 503–11.
30. Melamed ML, Muntner P, Michos ED, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28 (6): 1179–85.
31. 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: 713–19.
32. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. 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 (4): 1633–7.
33. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2009; 27: 1948–54.
34. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med.* 2010; 152: 307–14.
35. Wu SH, Ho SC, Zhong L. Effects of vitamin D supplementation on blood pressure. *South Med J.* 2010; 103: 729–37.
36. Karhapaa P, Pihlajamaki J, Porsti I, et al. Diverse associations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D with dyslipidaemias. *J Intern Med.* 2010; 268: 604–10.
37. Gannage-Yared MH, Azoury M, Mansour I, et al. Effects of a short-term calcium and vitamin D treatment on serum cytokines, bone markers, insulin and lipid concentrations in healthy postmenopausal women. *J Endocrinol Invest.* 2003; 26: 748–53.
38. 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: 894–9.
39. Major GC, Alarie F, Dore J, et al. Supplementation with calcium vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 54–9.
40. Zitterman 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: 1321–7.
41. Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 2017–29.
42. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, et al. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J.* 2003; 17: 509–11.
43. Maestro B, Campion J, Davila N, et al. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J.* 2000; 47: 383–91.
44. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1999; 42: 51–4.
45. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, et al. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract.* 2003; 57: 258–61.
46. Chiu KC, Chu A, Go VL, et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79: 820–5.
47. Schwalfenberg G. Vitamin D and diabetes: improvement of glycemic control with vitamin D3 repletion. *Can Fam Physician.* 2008; 54: 864–6.
48. Martini LA, Wood RJ. Vitamin D status and the metabolic syndrome. *Nutr Rev.* 2006; 64: 479–86.
49. Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocrine.* 2009; 35: 11–7.
50. Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25 dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med.* 2002; 8: 174–8.
51. Lemire JM. Immunomodulatory role of 1,25 dihydroxyvitamin D3. *J Cell Biochem.* 1992; 49: 26–31.
52. Lange U, Jung O, Teichmann J, et al. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and parathyroid hormone in ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int.* 2001; 12: 1031–5.
53. Mahon BD, Gordon SA, Cruz J. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol.* 2003; 134: 128–32.
54. Hayes CE. Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis. *Proc Nutr Soc.* 2000; 59: 531–5.
55. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk factor or mediator in atherothrombosis. *Hypertension.* 2004; 44: 6–11.
56. Verma S. C-reactive protein incites atherosclerosis. *Can J Cardiol.* 2004; 20S: 29B–32B.
57. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, et al. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 105–12.
58. Muller K, Haahr PM, Diamant M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits cytokine production by human blood monocytes at the post-transcriptional level. *Cytokine.* 1992; 4: 506–12.

59. Timms PM, Mannan N, Hitman GA, et al. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM*. 2002; 95: 787–96.
60. Grimes DS. Are statins analogues of vitamin D? *Lancet*. 2006; 368: 83–6.
61. Perez-Castrillon JL, Vega G, Abad L, et al. Effects of Atorvastatin on vitamin D levels in patients with acute ischemic heart disease. *Am J Cardiol*. 2007; 99: 903–5.
62. Vestergaard P, Mosekilde L. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ*. 2003; 327: 530–4.
63. Soubassi LP, Chiras TC, Papadakis ED, et al. Incidence and risk factors of coronary heart disease in elderly patients on chronic hemodialysis. *Int Urol Nephrol*. 2006; 38: 795–800.
64. 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: 613–20.
65. 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: 4023–30.
66. Nguyen-Thanh HT, Benzaquen BS. Screening for subclinical coronary artery disease measuring carotid intima media thickness. *Am J Cardiol*. 2009; 104: 1383–8.
67. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999; 340: 14–22.
68. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 65: 593–7.
69. Reis JP, von Muhlen D, Michos ED, et al. Serum vitamin D, parathyroid hormone levels, and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2009; 207 (2): 585–90.
70. Michos ED, Streeten EA, Ryan KA, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are not associated with subclinical vascular disease or C-reactive protein in the old order amish. *Calcif Tissue Int*. 2009; 84: 195–202.
71. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 1340–9.
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. Kendrick J, Targher G, Smits G, et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*. 2009; 205: 255–60.
74. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, et al. 25-Hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 1174–80.
75. Pilz S, Dobnig H, Fischer JE, et al. Low vitamin D levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. *Stroke*. 2008; 39: 2611–3.
76. Pilz S, Marz W, Wellnitz B, et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 3927–35.
77. Chua GT, Chan YC, Cheng SW. Vitamin D status and peripheral arterial disease: evidence so far. *Vasc Health Risk Manag*. 2011; 7: 671–5.
78. Gaddipati VC, Bailey BA, Kuriacose R, et al. The relationship of vitamin D status to cardiovascular risk factors and amputation risk in veterans with peripheral arterial disease. *J Am Med Dir Assoc*. 2011; 12 (1): 58–61.
79. Reis JP, Michos ED, von Mühlen D, et al. Differences in vitamin D status as a possible contributor to the racial disparity in peripheral arterial disease. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88 (6): 1469–77.
80. Melamed ML, Michos ED, Post W, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med*. 2008; 168 (15): 1629–37.

Prispelo 11. 6. 2012