

Vitamin D a riziko vzniku kardiovaskulárních chorob a diabetu

prof. MUDr. Ondřej Topolčan, CSc.¹, doc. RNDr. Judita Kinkorová, CSc.², prof. MUDr. Karel Vondra, DrSc.³

¹Fakultní nemocnice Plzeň

²Technologické centrum AV ČR Praha

³Endokrinologický ústav Praha

Vitamin D je hormonem uplatňujícím se v etiopatogenezi celé řady chorob. Cílem článku bylo ukázat úlohu nedostatku vitaminu D u kardiovaskulárních chorob a diabetu. U obou těchto skupin onemocnění je jeho nedostatek významným rizikovým faktorem vzniku a rozvoje onemocnění. Chybějí však dlouhodobé prospektivní studie, které by prokázaly, jak suplementaci vitaminu D tento nepříznivý stav ovlivnit.

Klíčová slova: D vitamin, kardiovaskulární choroby, diabetes 2. typu.

Vitamin D and risk of cardiovascular diseases and diabetes

Vitamin D is a hormone in the genesis of applying a wide range of diseases. The aim of the article was to show the role of D deficiency in cardiovascular disease and diabetes. For both these groups of diseases is the lack of vitamin D a significant risk factor for development and disease. However, no long-term prospective studies that have shown vitamin D supplementation as this adversely affect the state.

Key words: D vitamine, cardiovascular diseases, 2 diabetes types.

Med. praxi 2012; 9(4): 174–178

Je tomu více jak 75 let, co byl objeven kalciferol a poznána jeho úloha při vzniku a rozvoji křivice. Ve 40. letech minulého století byla popsána struktura vitaminu D a jeho vznik. V posledních letech je vitamin D látkou, které je věnována mimořádná pozornost. V 80. letech došlo k extrémnímu nárůstu počtu publikací souvisejících s problematikou vitaminu D a úzce to souviselo se dvěma fakty. Vývoj analytických metod umožnil stanovovat vitamin D v rutinní praxi a současně s tím souvisela i skutečnost, že byly nalezeny receptory pro D vitamin skoro v každé buňce těla. Náhle z toho vyplynulo, že vitamin D souvisí nejen s kostním metabolismem, ale ovlivňuje řadu dalších metabolických pochodů v těle.

Vitamin D – základní charakteristika

Je nutno si položit otázku – „Co je vitamin D?“ Historicky patří mezi vitaminy rozpustné v tucích. Způsobem vzniku v kůži je řazen mezi prohormony. Pro svoji chemickou strukturu, existenci intracelulárních receptorů a rozmanitost svých fyziologických funkcí v organismu je nutno jej považovat za hormon (1).

V těle savců je přítomen ve dvou formách. Odlišují se způsobem vzniku, ale mají v těle prakticky shodný metabolismus, a proto často hovoříme pouze o vitaminu D a nerozlišujeme, o kterou jeho formu se jedná. Vitamin D₂ (ergokalciferol) je tvořený z ergosterolu a syntetizují ho pouze houby a rostliny. Do lidského těla se dostává pouze s potravou. Vitamin D₃ (cholecalciferol) vzniká fotokonverzí ze 7-dehydrocholesterolu v kůži. Syntéza vitaminu D v kůži vlivem sluneč-

ního záření závisí na době expozice, zeměpisné šířce, ročním období, denní době, pigmentaci kůže, používání opalovacích krémů a na pokrytí těla oblečením, věku (2). Tvorba vitaminu D v kůži má vlastní regulaci. Při déle trvající expozici UV zářením dochází ke vzniku izomerů a dalších biologicky neaktivních látek. Nedochází proto k intoxikaci vitaminem D ani při dlouhodobém vystavení kůže slunečnímu záření (2). Hydroxylací na 25 uhlíku vzniká z ergokalciferolu a cholecalciferolu 25-hydroxyvitamin D – kalcidiol (25(OH) D). Jeho hladina v krvi je ukazatelem saturace organismu. V přebytku se ukládá v adipocytech a ve svalové tkáni. Hydroxylací 1-alfa-hydroxylázou vzniká hormonálně aktivní 1,25-dihydroxyvitamin D – kalcitriol (1,25(OH)₂ D). Tato reakce probíhá především v ledvinách. Kromě toho nacházíme 1-alfa-hydroxylázu i v celé řadě dalších tkání. Je přítomna např. v B a T lymfocytech, makrofázích, v kmenových buňkách, v placentě, keratinocytech, ale i v Langerhansových buňkách pankreatu, endoteliálních buňkách, lymfatických uzlinách, buňkách hladké svaloviny cévní stěny, myocytech, nadledvinách, tlustém střevu, mozku, epiteliálních buňkách prostaty a mléčné žlázy a samozřejmě také v kostní tkáni (3). Tkáňová 1-alfa-hydroxyláza na rozdíl od ledvin je nezávislá na sérové hladině kalcia a parathormonu. Její aktivita je ovlivňována pouze nabídkou kalcidiolu, je tedy substrát-dependentní.

Vitamin D je v krvi transportován vázajícím proteinem (DBP). Jen malá část je přenášena albuminem a lipoproteiny. DBP patří do stejné skupiny jako albumin a alfa – fetoprotein, s kterým je pří-

buzný strukturou. DBP má molekulovou hmotnost 58 kD a je stejně tak jako většina bílkovin krevní plazmy tvořen v játrech. Biologický poločas je krátký (2,5–3 dny). Plazmatická koncentrace DBP se zvyšuje v těhotenství a při podávání estrogenů. Ke snížení hladin dochází při jaterních onemocněních, malnutrici a nefrotickém syndromu (1, 4). DBP má několikanásobně vyšší vazebnou kapacitu než má transkortin nebo thyreo binding globulin. Kalcitriol (1,25(OH)₂ D) se váže intracelulárně na receptor vitaminu D (VDR), který je zodpovědný za většinu, ne-li všechny jeho biologické účinky. Aktivovaný VDR působí jako specifický transkripční faktor, který ovlivňuje expresi až 500 genů z více než 20 tisíc genů lidského genomu (5). Kromě regulace genové exprese může přímo aktivovat některé buněčné signální dráhy (1).

Vitamin D a kardiovaskulární choroby

Patogeneze kardiovaskulárních chorob je multifaktoriální. Běžné rizikové faktory vysvětlují pouze asi 80 % kardiovaskulárního rizika. V poslední době epidemiologické a experimentální studie prokazují, že nízká hladina vitaminu D hraje roli mimo jiné i v etiopatogenezi kardiovaskulárních chorob – onemocnění periferních arterií, ischemické chorobě srdeční, městnavém srdečním selhání, chlopenních vadách, kardiomyopatiích, mozkových cévních příhodách a hypertenzi. Vitamin D ovlivňuje metabolismus cévní stěny (6), systém renin-angiotenzin (7) a přímo působí i v myokardu (8). V experimentech na endoteliálních buňkách bylo prokázáno,

že kalcitriol a jeho deriváty snižují cévní tonus zabráněním vstupu vápníku do buněk a poklesem produkce EDCF (endothelium derived relaxin factor). Vitamin D působí proti kalcifikaci cévních stěn způsobenou TNF alfa a fosforem (9). Současně vitamin D inhibuje proliferaci endotelu a indukuje apoptotický proces (6). Klinicky se nedostatek vitaminu D projevuje zvýšenými vaskulárními kalcifikacemi, zvýšenou arteriální rigiditou a výraznou progresí růstu endoteliálních buněk. V srdci jsou VDR receptory lokalizovány především v myocytech a fibroblastech. Při nedostatku vitaminu D dochází k hypertrofii jednotlivých srdečních oddílů, především levé komory srdeční až k srdečnímu selhání. Léčebný vliv vitaminu D a jeho analogů se v experimentech na zvířatech projevil nejen normalizací hladin sérového vápníku a fosforu, ale především normalizací srdeční struktury a funkce. Výsledky jsou perspektivní pro humánní medicínu, ale zatím neexistuje žádná dostatečně velká prospektivní studie, která by to prokázala. Vitamin D působí pozitivně na myokard potlačováním myofibrózy (9), která je průvodním jevem srdeční hypertrofie a kardiomyopatií. Při akutní indukované myokarditidě, jako modelu myokardiální fibrózy u pokusných zvířat, vedl analog vitaminu D k potlačení sekrece biomarkerů souvisejících se vznikem myokarditidy (osteopontinu, metaloproteinázy 3 a 9, TIMP-1 a prokolagenu) a tím vymizení myokarditidy. Obdobně jako v cévách i v myokardu a chlopním aparátu vede nedostatek vitaminu D ke kalcifikacím. V následujících částech článku je dokumentováno, jak vitamin D ovlivňuje jednotlivá kardiovaskulární onemocnění.

Hypertenze

Epidemiologické studie prokazují přímou souvislost mezi hladinou vitaminu D a vznikem a rozvojem hypertenze (10). Ve studii Forman, et al. (7) bylo prokázáno, že insuficience vitaminu D představuje u obou pohlaví vysoké riziko vzniku hypertenze – u mužů RR 3,3 (95 % CI 0,94–9,76), u žen 1,45 (95 % CI 0,79–2,56). Genetické variace a Folk polymorfismus VDR genu jsou spojeny s nízkoreninovou hypertenzí. Hladina (25(OH) D) vitaminu v této studii měla výrazně signifikantní korelaci s plazmatickou reninovou aktivitou (7). Rozsáhlá americká studie, ve které byla prováděna suplementace vápníku a D vitaminu, jednoznačně prokázala pokles rizika vzniku hypertenze. V experimentu vede podání vitaminu D k poklesu krevního tlaku. Nejvýraznější efekt byl u zvířat s hypertenzí v terminálním stadiu renální insuficience, obdobný efekt byl prokázán i u lidí.

Koronární ateroskleróza

Role vitaminu D při vzniku a rozvoji aterosklerózy a jejích komplikací je předmětem celé řady retrospektivních, ale především prospektivních epidemiologických studií (11, 13). Bylo prokázáno, že sérová hladina vitaminu D negativně koreluje s BMI, hypertenzí, hypercholesterolemií a hypertriglyceridemií. V prospektivních studiích věnovaných problematice ischemické choroby srdeční měly osoby s hladinou (25(OH) D) vitaminu < 37,5 nmol/l vysokou incidenci kardiovaskulárních příhod (14). Wang, et al. (13) ve své prospektivní studii prokázali, že nemocní s hladinou (25(OH) D) vitaminu < 37,5 nmol/l mají více než dvojnásobné riziko vzniku infarktu myokardu proti osobám s hladinami (25(OH) D) vitaminu > 75 nmol/l. Systematické 8leté sledování 3 200 zdravých osob (při zahájení studie byla provedena koronarografie) ukázalo, že osoby se sérovou hladinou (25(OH) D) vitaminu nižší než 33 nmol/l měly více než dvojnásobnou kardiovaskulární a celkovou mortalitu než osoby s hladinami nad tuto hodnotu (16). Nejsou k dispozici výsledky dostatečně velkých randomizovaných intervenčních studií, které by jednoznačně prokázaly příznivý dlouhodobý efekt suplementace vitaminem D. Epidemiologické studie hypotézu o vlivu vitaminu D na riziko kardiovaskulárních chorob podporují. Zdá se rovněž, že vitamin D je zodpovědný za vznik kombinací kardiovaskulárních chorob s diabetem (17).

Kardiomyopatie a srdeční selhání

Pozorování o výskytu srdečního selhání u dětí s krivicí jednoznačně prokazují souvislost se sérovou hladinou vitaminu D (17) a srdečním selháním. V NHANES studii bylo u osob se sérovými hladinami vitaminu D pod 75 nmol/l riziko vzniku srdeční dekompenzace RR 1,7 (95 % CI 0,87–3,32) a dokonce RR 3,5 (95 % CI 1,58–7,84) pro kombinaci kardiomyopatie a srdečního selhání. Byla rovněž prokázána i negativní korelace D vitaminu s N terminalem pro-BNP a současně i s NYHA klasifikací. Riziko úmrtí na kardiovaskulární onemocnění bylo 5x větší (95 % CI 2,13–11,978) u osob s hladinou pod 25 nmol/l na rozdíl od osob s hladinou nad 75 nmol/l. Je tedy zřejmé, že nedostatek vitaminu D je závažným faktorem ovlivňujícím a korelujícím se vznikem i úmrtností (18).

Kardiovaskulární komplikace u nemocných s chronickým onemocněním ledvin

Je známým faktem, že u nemocných s renální insuficiencí dochází k akceleraci aterosklerózy a současně je významnou měrou narušen kost-

ní metabolismus. Změněny jsou velice často hladiny parathormonu, vápníku a D vitaminu. Kardiovaskulární morbidita i mortalita je u těchto osob značně vysoká. Wolf, et al. (18) prokázali, že dialyzovaní nemocní mají při hladinách pod 25 nmol/l 1,9x větší riziko kardiovaskulárního úmrtí než nemocní nad tuto hladinu. Ve studii Patel, et al. (19) byl výrazný vzestup mortality u nemocných s renální insuficiencí s hladinami pod 37 nmol/l a prokázal v multivariační analýze, že je příčinná souvislost mezi hladinou vitaminu D a kardiovaskulární úmrtností.

Vitamin D a diabetes

Etiologie diabetu je multifaktoriální a kromě genetiky se silně uplatňují vlivy zevního prostředí včetně rizikového životního stylu. Odhaduje se, že nedostatkem vitaminu D trpí více jak miliarda obyvatel na světě. Pro vzájemné vztahy diabetu a deficitu D vitaminu svědčí sezónní variace bazálních glykemií a glykovaného hemoglobinu (HbA1c), jejichž hodnoty bývají vyšší v zimních měsících a nižší v letním období. Hladina D vitaminu kolísá inverzně proti glykemii. V zimě je tvorba snížena v důsledku poklesu slunečního svitu a v létě je tomu naopak. Jak již bylo zmíněno, B buňky Langerhansových ostrůvků obsahují 1-alfa-hydroxylázu, jejímž prostřednictvím je 25-hydroxyvitamin D po svém vstupu do buňky přeměněn na aktivní formu schopnou aktivovat jaderné receptory a aktivovat tvorbu genů (1). V souvislosti se vznikem diabetu mají význam geny kódující proteiny související s normální funkcí B buněk a geny zajišťující normální funkce imunitního systému, tj. např. pro tvorbu cytokinů, transkripčních faktorů, apoptózy, funkce T lymfocytů a další (4). Aplikace 1,25 D vitaminu vede též k expresi calbindin-D28k (Ca-vazebný protein) a dojde ke zvýšení influxu extracelulárního Ca²⁺ do intracelulárního prostoru B buněk a ke stimulaci sekrece inzulinu a současně i ovlivnění citlivosti tkání k inzulinu. Jsou to právě změny koncentrace intracelulárního Ca²⁺, které vedou k inzulinorezistenci poruchou přenosu inzulinu do buňky s následným poklesem aktivity transportéru glukózy-4 (GLUT 4). Expresce calbindin-D28k v B buňkách rovněž chrání nekrózou způsobenou cytokiny.

Na základě řady poznatků z experimentálních i humánních studií lze vitamin D považovat za významný faktor uplatňující se mimo jiné i u diabetu 1. a 2. typu. Studie Forouhi, et al. (20) prokázala inverzní vztah mezi aktuální hladinou (25(OH) D) vitaminu a budoucím vývojem hyperglykemie a inzulinorezistencí u nediabetických 40–70letých osob. Obdobně Grimnes, et al. v Tromsø studii prokázali při 11letém sledování

4157 účastníků vztah mezi deficitem D vitamínu a budoucím vznikem DM.

Některými autory byla popsána asociace mezi vznikem DM 2, metabolickým syndromem, patologickou glukózovou tolerancí a polymorfismem receptorů pro 1,25 D vitamín. Výsledky jsou výrazně ovlivněny studovanými populacemi a nejsou zatím diskutovány v souvislosti s možným klinickým využitím.

Vitamin D a diabetes mellitus 2. typu

Většina autorů zjišťuje v epidemiologických studiích inverzní vztah mezi hladinami D vitamínu a rizikem pro vznik porušené glukózové tolerance a diabetu. Metaanalýza Pittase (21) po korekci etnických vlivů prokázala významný negativní vztah mezi prevalencí diabetu a hladinou (25(OH) D) vitamínu. Parker, et al. (22) v metaanalýze 28 průřezových a observačních studií, které byly publikovány v letech 1990–2009 s 99 745 účastníky, zjistil v souvislosti s hladinami (25(OH) D) vitamínu > 80 nmol/l v 55 % pokles rizika pro vznik diabetu a v 51 % pokles pro vznik metabolického syndromu. V US PLCO Cancer Screening Trial, po adjustaci na ostatní rizikové faktory byla pravděpodobnost výskytu DM 2 poloviční u hladin (25(OH) D) vitamínu > 80 nmol/l ve srovnání s hladinou < 37 nmol/l. Významný pokles rizika vzniku DM 2 u vyšších hladin (25(OH) D) vitamínu byl prokázán i v Mini-Finland Health Survey (25 D vitamín 75 nmol/l vs. 22 nmol/l). Ginde, et al. prokázali, že negativní vztah mezi obecnou mortalitou a hladinou 25 D vitamínu je u diabetické populace silněji vyjádřený. V analýze publikované Joergensenem, et al. se výrazný deficit D vitamínu u DM 2 ukázal jako nezávislý faktor, který byl schopen predikovat zvýšené riziko budoucí kardiovaskulární (KV) mortality nezávisle na dalších KV rizikových faktorech (16). U již manifestního DM 1 významný deficit D vitamínu predikoval obecnou mortalitu, ale neměl vztah k vývoji mikrovaskulárních komplikací.

Lau, et al. (23) demonstrovali význam deficitu D vitamínu i v patogenezi poruch metabolismu glukózy během těhotenství a tím, že prokázali nezávislý vztah mezi nízkými hodnotami 25 D vitamínu a horší kompenzací gestačního DM (30).

Vitamin D a diabetes mellitus 1. typu

Deficit D vitamínu je již dlouho považován za výrazné riziko vzniku DM 1. Nepřímé doklady pocházejí z pozorování, že incidence i prevalence DM 1 v severských zemích je vyšší, dále ze sezónní variace narození nemocných s DM 1 (vyšší riziko vzniku DM je spojeno s narozením

na jaře a v letních měsících v důsledku sníženého slunečního osvětlení v době těhotenství). Vlastní onemocnění DM 1 se naopak manifestuje nejčastěji v zimě.

Ve 4 retrospektivních a 1 prospektivní studii z Evropy autoři zjistili inverzní vztah mezi příjmem D vitamínu během laktace, nebo po narození a incidencí DM. Metaanalýza těchto dat prokázala nižší riziko pro vznik DM 1 s příjmem D vitamínu v době gravidity a v časném dětství. Na základě těchto nálezů většina autorů připisuje D vitamínu příznivý (preventivní) účinek při vzniku a rozvoji autoimunity B buněk. Takový závěr významně podporuje i studie Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY), v níž výskyt specifických protilátek proti Langerhansovým ostrůvkům měl negativní korelaci s příjmem D vitamínu během gravidity. Tyto pozitivní výsledky ukazují, že v praxi je důležitá systematická prevence deficitu D vitamínu v kritických obdobích jako je gravidita, laktace, časné období po narození a ne supersuplementace suprafyziologickými dávkami D vitamínu.

Předpoklad, že ovlivněním imunitního systému může (1,25(OH)₂ D) vitamín změnit i řadu autoimunitních pochodů v B buňkách v průběhu inzultidy a zabránit vzniku DM 1, byl potvrzen v experimentu. Dlouhodobé podávání extrémně vysokých dávek (1,25(OH)₂ D) vitamínu významně snížilo incidenci autoimunitního diabetu. V klinické praxi tyto dávky ale vyvolávají hyperkalcemii a další nežádoucí projevy v kostním metabolismu. Naproti tomu se perspektivními jeví v experimentu testovaná strukturální analoga D vitamínu, která si zachovávají vliv na imunitní systém a jsou schopna zabránit vzniku inzultidy bez vedlejších efektů. Tato zkušenost je velkým příslibem pro klinickou praxi. Představuje možnost, jak ovlivnit destrukci B buněk v průběhu inzultidy a další vývoj do manifestního diabetu typu 1 či resekci po transplantaci endogenního pankreatu, resp. Langerhansových ostrůvků.

Intervenční studie

Intervenční studie provedené u nediabetických osob, ale pro vznik diabetu rizikových jedinců s přítomnou poruchou glukózové tolerance či inzulinorezistencí přinesly jednoznačný efekt. Typickým příkladem je 3 roky randomizovaná studie Pittase (25) o nemocných s porušenou glukózovou tolerancí. Prokázal, že u osob suplementovaných vitaminem D došlo k poklesu glykemie i inzulinorezistence na rozdíl od skupiny nesuplementovaných, kde naopak došlo k progresi onemocnění. Dlouhodobé randomizované intervenční studie prokazující vliv podávání

D vitamínu na průběh již manifestního DM 1 nejsou však dosud k dispozici. Intervenční studie často přinesly jednoznačné důkazy pro pozitivní ovlivnění stavů doprovázejících vlastní diabetes, zejména vlivu na hypertenzi (17).

Závěrem nutno říci, že nedostatek vitamínu D hraje významnou roli nejen u uvedených onemocnění, ale i u nádorů, infekčních onemocnění a autoimunitních chorob. Hlavním problémem současnosti se jeví optimální referenční rozmezí pro sérovou hladinu D vitamínu a především jak optimálně provádět suplementaci vitamínu D.

Článek byl podpořen specifickým školským výzkumem LF UK v Plzni, č. SVV 264 801.

Literatura

- Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D – new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 619–630.
- Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 373–378.
- Hewison M, Zehnder D, Chakraverty R, Adams JS. Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1 alpha-hydroxylase. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 215: 31–38.
- Bikle DD, Gee E, Halloran B, et al. Free 1,25-dihydroxyvitamin D levels in serum from normal subjects, pregnant subjects, and subjects with liver disease. *J Clin Invest* 1984; 74: 1966–1971.
- Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, et al. Vitamin D receptor (VDR) -mediated actions of 1α, 25(OH)2 vitamin D3: genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 543–559.
- Sugden JA, Davies JJ, Witham, et al. Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes and low vitamin D levels. *Diabet Med* 2008; 25: 320–325.
- Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension*. 2010; 55(5): 1283–
- Tishkoff DX, Nibbelink Ka, Holmberg KH, et al. Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility. *Endocrinology* 2008; 149: 558–564.
- Aoshima Y, Mizobuchi M, Ogata H, Kumata C, Nakazawa A, Kondo F, Ono N, Koiwa F, Kinugasa E, Akizawa T. Vitamin D receptor activators inhibit vascular smooth muscle cell mineralization induced by phosphate and TNF-α. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Jan 28.
- Kota SK, Kota SK, Jammula S, Meher LK, Panda S, Tripathy PR, Modi KD. Renin-angiotensin system activity in vitamin D deficient, obese individuals with hypertension: An urban Indian study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011; 15 Suppl.
- Hsia J, Heiss G, Ren H, et al. Women's Health Initiative Investigators. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation*. 2007; 115: 846–854.
- Giovannucci E. Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2009; 11(6): 456–461. Review.
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008; 117: 503–511.
- Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 1174–1180.
- Dobnig H, Pilz S, Schrnagl H, Renner W, 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.

16. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systematic review. Vitamin D and cardiometabolic outcomes. Ann Intern Med 2010; 152: 307–310.

17. 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(1): 255–260.

18. Wolf M. Should activated vitamin D be used in patients with end-stage renal disease and low levels of parathyroid hormone? Semin Dial. 2011; 24(4): 428–434.

19. Patel R, Rizvi A, A. Vitamin D deficiency in patients with congestive heart failure: mechanisms, manifestations, and management. South Med J. 2011; 104(5): 325–330.

20. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, et al. Baseline 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance Diabetes 2008; 57: 2619–2626.

21. 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(6): 2017–2029. Review.

22. Parker J, Hashmi O, Dutton D, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders. Systematic review and meta-analysis Review Maturitas. 2010; 5(3): 225–236.

23. Lau SL, Gunton JE, Athayde NP, et al. Serum 25-hydroxyvitamin and glycated hemoglobin levels in women with gestational diabetes mellitus Med J Aust 2011; 194(7): 334–337.

24. Pittas AG, Hartus SS, Stark PC, et al. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and

markers of inflammation in nondiabetic adults. Diabetes Care 2007; 30: 980–986.

prof. MUDr. Ondřej Topolčan, CSc.
Fakultní nemocnice Plzeň
Dr. Edvarda Beneše 13, 305 99 Plzeň-Bory
topolcan@fnplzen.cz

