

Витамин D и сърдечно-съдов риск

Д-р Енчо Енчев

Клиника по ендокринология, Медицински университет, Пловдив

В последните пет години е налице забележителна промяна в нашето разбиране за здравните ползи от витамин D. Класическите въздействия на този витамин като решаващи за минералната обмяна, рахита и остеомалацията, бяха разширени, включително с граничната роля върху скелетната хомеостаза и профилактиката на костните нарушения, като остеопороза. Най-много привлече вниманието наличието на несkeletalни въздействия на витамин D. Макар че многообразните отговори към него са познати от много години, новите перспективи за неklasическите въздействия се основават на две съвременни концепции. Първата е, че нарушеният статус на витамин D е обичаен за голяма част от населението по целия свят. Това подсказват проучвания за изследване на въздействията върху здравето на поднормените нива на витамина, заедно с проучвания, свързващи „недостига“ му с някои хронични здравни проблеми, включително автоимунно и сърдечно-съдово заболяване, артериална хипертония и ракови заболявания. В подкрепа на недвусмислената роля на витамин D за човешкото здраве са проучвания *in vitro* и при животински модели, имащи най-съществен дял за имуномодулиращите и антитуморните му въздействия, които, изглежда, зависят от локалното му активиране. Заключениеето от тези съобщения е, че повечето от неklasическите въздействия на този витамин са независими от общоприетата ендокринология и по тази причина са по-чувствителни на отклоненията в статуса на витамина. Този преглед обобщава разработки със специфичен книгопис от наскоро установени въздействия на витамин D върху човешкия организъм, но също и

призови за транслиране на тези наблюдения в клиничната практика.

Дефицитът на витамин D е може би най-широко разпространеният хранителен дефицит в света и вероятно най-често срещаното медицинско състояние. Съвременни данни показват, че освен основен фактор в калциево-фосфорната обмяна този витамин има съществена роля в патогенезата и превенцията на редица автоимунни, туморни и сърдечно-съдови заболявания (ССЗ).

Основен източник на витамин D за организма представлява ендогенната, стимулирана от ултравиолетовите лъчи, синтеза, тъй като съвременните храни съдържат относително малко количество, което е недостатъчно за покриване на дневните нужди от него. Витаминът постъпва в организма чрез храната и може да бъде от растителен (ергокалциферол или витамин D₂) или от животински произход (холекалциферол или витамин D₃). Синтезираният или приетият с храната е биологично неактивен. За да се образува активният метаболит 1 α ,25 (ОН)₂D₃, са необходими две последователни хидроксилации: едната се осъществява в черния дроб от ензима 25-хидроксилаза (CYP2R1) и води до образуването на 25(ОН) витамин D, а втората – в бъбрека, под действието на 1 α -хидроксилаза (CYP27B1), в резултат на което се получава активният хормон 1 α ,25(ОН)₂D₃. Последното хидроксилиране може да се извърши и в редица други органи извън бъбрека, което прави възможно наличието на паракринна секреция на 1 α ,25 (ОН)₂D₃, например в местата на възпаление, където активираните макрофаги представляват

важен източник на метаболити на витамин D. Екстрареналната продукция на $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ не е под контрола на паратироидния хормон, а може да бъде стимулирана от различни цитокини, като γ -интерферон и липополизахариди. Витамин D осъществява своите ефекти в периферните тъкани чрез свързването си с ядрен рецептор – витамин D рецептор (VDR), който има хомоложна структура с тази на редица групи стероидни ядрени рецептори, като глюкокортикоидни, тироидни и естрогенни рецептори. От друга страна, $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ показва биологични ефекти, които настъпват твърде бързо във времето, за да бъдат обяснени с постранскрипционно действие – бързо покачване на вътреклетъчния калций, активиране на фосфолипаза C и отваряне на калциевите канали, което предполага наличие и на извънгенномни ефекти. Установени са специфични свързващи места за $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ на базалната мембрана на ентероцитите.

Наличността на витамин D в организма обикновено се определя чрез измерване на нивото на $25(\text{OH})\text{D}_3$ в кръвта, тъй като образуването на този метаболит не подлежи на хормонална регулация и пряко отразява постъпващото количество в черния дроб. То се оказва ниско или липсващо в значителна част от изследваните популации и намалява с напредване на възрастта.

В световен мащаб сърдечно-съдовата болест продължава да е водеща причина за смърт и инвалидност¹. Макар че нивото на ССЗ намалява в някои от страните с висок стандарт, през 2008 г. повече от 17 милиона души са починали от ССЗ и се предполага, че почти 23.8 милиона ще починат от ССЗ през 2020 г. Ето защо се полагат изключителни усилия за установяване на изменящите се сърдечно-съдови рискови фактори за предотвратяване на атеросклерозата, като главна причина за ССЗ. Етиологията на сърдечно-съдовата болест все още не е напълно изяснена. Епидемиологичните данни показват, че географската ширина, надморската височина, сезонът и местоживеенето (градско или селско) са свързани с наличието на сърдечно-съдово заболяване. По интересен начин всички тези фактори оказват влияние и върху времето на въздействие на ултравиолетовите лъчи върху хората и по този начин – върху статуса на витамин D. Първите интервенционални анализи показват, че дефицитът на този витамин се свързва с добре известните рискови фактори за сърдечно-съдови заболявания като хипертония, затлъстяване и захарен диабет. Въпреки това, различни директни ефекти на витамин D, като ин-

хибиране на съдовата гладкомускулна пролиферация и калцификация, потискане на образуването на провъзпалителни и стимулиране на отделянето на антивъзпалителни цитокини, супресирание на активността на ренин-ангиотензиновата система, може би определят протективната му роля при сърдечно-съдовите заболявания. Необходими са обаче повече контролирани проучвания, които да покажат дали оптималната суплементация с витамин D е в състояние да намали сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност².

Проведеният от Wang, L.³ системен преглед на проучванията, касаещи ефекта на витамин D и калциевата субституция върху риска от сърдечно-съдови заболявания, показва, че приложен в средни до високи дози, този витамин може да редуцира сърдечно-съдовия риск, докато самостоятелната калциева субституция има минимален сърдечно-съдов ефект.

От друга страна, ниските нива на $25(\text{OH})\text{D}$ се асоциират с влошен липиден профил, с който може да се обясни връзката със сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) и смъртността. Откриват се двадесет и две кръстосани проучвания (всяко от които включва минимум по 500 лица), в които се намира връзка между серумните нива на $25(\text{OH})\text{D}$ и липидите и 10 плацебо-контролирани двойно-слепи интервенционални проучвания, всяко с повече от 50 лица. При всички кръстосани проучвания серумният $25(\text{OH})\text{D}$ е бил положително свързан с HDL-холестерола, като последица от благоприятното съотношение между LDL- и HDL-холестерола. От друга страна, повечето проучвания разкриват отрицателната връзка между серумния $25(\text{OH})\text{D}$ и триглицеридите (ТГ). Интервенционните проучвания предоставят противоречиви резултати, като някои от тях показват положително, а други – отрицателно въздействие върху липидния профил при суплементация с витамин D. Тези проучвания не са били специално замислени да оценят връзката между този витамин и липидите и никое от тях не включва критерия хиперлипидемия и затова няма статистическа значимост. Само в едно проучване се вижда сигнификантно въздействие, тоест покачване с 8% (0.28 mmol/L) на серумния LDL-холестерол и намаление с 16% (0.25 mmol/L) на серумните ТГ (триглицериди) при лица, приемащи витамин D, в сравнение с плацебо. Несъмнено, засега остава несигурно въздействието на суплементацията с витамин D върху серумните липиди⁴.

В едно съвременно изследване се подчертава ролята на витамин D дефицита като сърдечно-съдов рисков фактор. Човешките кардиомиоцити експе-

сират както ензими, участващи в метаболизма на този витамин, така и функционално активни рецептори за него, като броят им се повишава при миокардна хипертрофия⁵.

При животински модели на сърдечна недостатъчност беше доказано, че лечението с витамин D намалява сърдечната хипертрофия и миокардната дисфункция⁶. Витамин D потиска активността на редица гени, които участват в процеса на сърдечна хипертрофия, включително на тези на натриуретичните пептиди и ренина. Натрупват се все повече молекулярни и клинични доказателства за необходимостта от достатъчно витамин D за поддържане на диастолната функция на сърцето^{6, 7}. Нещо повече, описани са няколко клинични случая на деца с дилатативна кардиомиопатия, лекувани успешно с витамин D и калций⁸. В подкрепа на горното са и данните от над 3000 пациенти, насочени за коронарна ангиография, които показват сигнификантна връзка между дефицита на витамин D и намалената левокамерна функция⁹, както и проспективната му връзка със смъртността от сърдечна недостатъчност и честотата на внезапна сърдечна смърт. При пациенти на хронично лечение с витамин D води до регресия на левокамерната хипертрофия и до редуциране на QT-интервала и депресията на ST-сегмента^{4, 10}.

Съгласно наличните доказателства суплементацията с витамин D може да се използва за превенция и лечение на миокардните заболявания⁹. Дефицитът на този витамин се среща в около 30–50% от общото население. Новите данни показват, че ниските нива на 25(OH)D могат да въздействат отрицателно на сърдечно-съдовото здраве. Недостигът на витамин D активира РААС (ренин-ангиотензин-алдостероновата система) и може да предизвика хипертония и левокамерна хипертрофия. Допълнително той причинява покачване на РТН (паратхормон), който увеличава инсулиновата резистентност и нейната връзка със захарния диабет, хипертонията, възпалението и повишава сърдечно-съдовия риск. Епидемиологични проучвания свързват ниските нива на 25(OH)D с коронарните рискови фактори и с отрицателните сърдечно-съдови резултати. Суплементацията с витамин D е лесна, безопасна и евтина. Големи рандомизирани контролирани анализи са необходими за категорично установяване на важноста на статуса на този витамин за сърдечно-съдовото здраве. Мониторингът на серумните му нива е условие за подобрене на мускуло-скелетното и общото здраве⁵.

В проведен систематичен обзор и мета-анализ с цел оценка и сравнение на риска от развитие на

сърдечно-метаболически заболявания при лицата с високи и ниски серумни нива на витамин D от 6130 цитирания са открити 28 проучвания (с 99 745 участници), които отговарят на включващите критерии. Данните показали, че високите серумни нива на 25(OH)D са били свързани с 43% намаление на кардиометаболическите заболявания [OR 0.57, 95% (CI 0.48–0.68)]. Подобни нива са били наблюдавани независимо от увеличението на отделен проучен кардиометаболически резултат или гоза. Високите нива на витамин D сред зрели и възрастни хора са били свързани със съществено намаление на сърдечно-съдовите заболявания, захарния диабет и метаболитния синдром. Ако се окаже, че съотношението е следствие на намесите, насочени към профилактика на недостига на витамин D при възрастните лица, може потенциално да намали сегашната епидемия от кардиометаболически заболявания¹¹.

Витамин D принадлежи към семейството на ярените стероидни хормони, които имат плейотропни въздействия върху различни органи системи. През последните двадесет години бяха проучени различни видове витамин D като възможни кардиопротективни вещества. Резултатите варират в зависимост от вида и дозата на прилагания витамин D по време на анализа. През последните пет години анализи описват връзката на различните видове витамин D и сърдечно-съдовото здраве чрез понижаване на кръвното налягане и възпалителните биомаркери, подобряване на инсулиновата чувствителност и намаляване на сърдечно-съдовите усложнения и смъртността. Налични са различни видове витамин D (естествен и синтетични аналози), като непрекъснато се увеличава обемът от данни, показващи, че суплементацията с него и ритмичното лечение със синтетичните му аналози е може би кардиопротективно, но относително малко са проучванията, изследващи и двата вида в рандомизирани, контролирани модели¹².

В ретроспективно проучване при 437 пациенти, приети в сектор по интензивни медицински грижи, е установен недоимък (≤ 19.9 ng/dL) на 25(OH)D при 340 (77.8%), недостатъчност (20 до 29.9 ng/dL) при 74 (16.9%) и нормални нива (≥ 30 ng/dL) при 23 (5.3%). В проучването се открива сигурна връзка между нивата на 25(OH)D и болничната смъртност при критично болни пациенти. Нива на 25(OH)D от 10 ng/dL предсказват болничната смъртност в 83.6% (късна (69.5%) срещу ранна смъртност (30.5%) ($P < 0.0005$). Наблюдаваната болнична смъртност при пациенти с недостиг на 25(OH)D е била по-висока от прогнозираната въз основа на приетия по APACHE IV score¹³.

Wang, H.¹⁴ провежда мета-анализ на рандомизирани контролирани анализи за оценка на потенциалното въздействие на суплементацията с витамин D върху серумния липиден профил. Данните от мета-анализа показват, че суплементацията с витамин D може да повиши концентрацията на LDL-холестерола, но не показва сигнификантно въздействие на общия холестерол, HDL и триглицеридите. Липидомодулиращите въздействия от употребата на този витамин е необходимо допълнително да бъдат проучени посредством широкомащабни рандомизирани анализи с подходящи дози от витамина, които могат ефикасно да покачат активната му форма в плазмата при подходяща популация като ключов критерий хиперлипидемията¹⁴.

Най-голямото епидемиологично проучване до момента свързва ниския витамин D с риска от ССЗ. Авторите изследват граничните нива на 25(OH)D при 10 170 мъже и жени от Copenhagen City Heart Study от 1981–1983 г. През 29-годишното проследяване на 3100 лица, развили исхемична болест на сърцето (ИБС), 1625 са прекарвали миокарден инфаркт (МИ), а 6747 са починали. Сравняват се 5% – най-ниските серумни нива на витамин D (<5 nmol/L), с 50% – най-високите (>50 nmol/L). След мултивариантно ажустирание се намира стъпаловидно повишение на риска: лицата с най-ниски нива на витамин D имат 40% по-голям риск от ИБС, 64% са с по-голям риск от МИ, 57% са с по-голям риск от ранна смърт и 81% са с по-голяма вероятност от фатална ИБС/МИ. За потвърждение на тези заключения изследователите провеждат мета-анализ на всички публикувани до януари 2012 г. популационно-базирани проспективни проучвания (17 проучвания плюс 1 собствено) за връзката между серумните нива на 25(OH)D и

риска от ИБС и ранната сърдечна смъртност. И за двата анализа рискът от ИБС и ранна смъртност е увеличен при 39% и 40% за най-ниския срещу най-високия кватил на нивото на витамин D. Мета-анализът показва, че при намалените нива на витамин D се наблюдава повишаване на риска от ИБС и смърт, независимо от обогатяването на храната с витамина¹⁵.

Заклучение

В последните пет години е налице забележителна промяна в нашето разбиране за здравните ползи от витамин D. Най-много привлече вниманието наличието на несkeletalни въздействия на този витамин. Нарушеният му статус е чест за голяма част от населението по света. Проучвания свързват „недостига“ му с някои хронични здравни проблеми, включително с автоимунно и сърдечно-съдово заболяване, артериална хипертония, ракови заболявания и гр.

Малко лица ще позволят техният лекар просто да отгатне нивото на техният серумен холестерол или кръвна захар и да назначи съответното лечение. Лекарите имат достъп до прецизно изследване на серумните липиди и захари, което улеснява контрола на лечението. Същото е вярно и за серумните нива на витамин D.

Може би е време в името на добрата медицинска практика НЗОК да включи рутинно изследването на серумния витамин D, както е при групи ендокринни заболявания. Препоръчителният дневен прием на витамин D₃ ще бъде индивидуален (възраст, бременност, лактация и гр.) с цел достигане на нормални (35–40 ng/ml или 87.5–100 nmol/L) серумни нива на 25(OH)D, т.е. на „хормонална ремисия“.

Книгопис

1. Lopez, A. D., C. D. Mathers, M. Ezzati, D. T. Jamison, C. J. Murray. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001:systemic analysis of population health data. – *Lancet*, 2006, № 367 (9524), 1747–1757.
2. Zittermann, A., S. S. Schleithoff, R. Koerfer. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. – *Br J Nutr*, Oct, 2005, № 94 (4), 483–492.
3. Wang, L., J. E. Manson, Y. Song, H. D. Sesso. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. – *Ann Intern Med*, 2010, № 152 (5), 315–323.
4. Jorde, R., G. Grimnes. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. – *Prog Lipid Res*, Oct, 2011, № 50 (4), 303–312.
5. Lee, J. H., H. O’Keefe, D. Bell, D. D. Hensrud, M. F. Holick. Vitamin D deficiency. – *J Am Coll Cardiol*, 2008, № 52, 1949–1956.
6. Bodyak, N., J. C. Ayus, S. Achinger et al. Activated vitamin D attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive animals. – *Proc Natl Acad Sci*, 2007, № 104, 16810–16815.
7. Tishkoff, D. X., K. A. Nibbelink, K. H. Holberg, L. Dandu, R. U. Simpson. Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility. – *Endocrinology*, 2008, № 149, 558–564.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.