

A D-vitamin szerepe a krónikus szívelégtelenség kialakulásában

SZABÓ BOGLÁRKA DR.¹ ■ MERKELY BÉLA DR.¹ ■ TAKÁCS ISTVÁN DR.²

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹Kardiológiai Központ,
²I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A krónikus szívelégtelenség leginkább az időseket érintő népbetegség, amelyben a D-vitamin-hiány rendkívül gyakori. A legtöbb D-vitamin a bőrben képződik, ezért a szívelégtelenségben szenvedő betegek életmódja részben magyarázhatja a D-vitamin-hiány gyakoriságát. Azonban egyre több adat támasztja alá azt az elképzelést, hogy a D-vitamin-hiány nemcsak következménye, hanem oka is lehet a krónikus szívelégtelenség kialakulásának. A D-vitaminnak közvetlen hatása van a szívre és indirekt hatása a szívelégtelenséghez vezető legfőbb rizikófaktorokra. A közvetlen szívhatás a szívizomsejtek kontraktilitásában, a natriureticus fehérjék elválasztásában, az extracelluláris mátrix és a gyulladásos citokinek változásában nyilvánul meg. Emellett a D-vitamin hatással van a szívelégtelenség legfontosabb rizikófaktoraira, a vérnyomásra, a renin-angiotenzin rendszerre és az érlemezésedésre is. A sok kísérletes adat ellenére csupán néhány megfigyelés igazolja a D-vitamin kedvező hatását a krónikus szívelégtelenségre. További nagy esetszámú, randomizált vizsgálat szükséges annak megerősítésére, hogy a D-vitamin-hiányban adott D-vitamin-pótlás előnyös hatása a krónikus szívelégtelenségre és a halálozási kockázatra.

Kulcsszavak: D-vitamin, szívelégtelenség, D-vitamin-hiány

The role of vitamin D in the development of cardiac failure

Congestive heart failure is a chronic disease, whose incidence is especially growing in the subpopulation of elderly people. The majority of these patients have vitamin D levels in the insufficient range. Skin synthesis is the most important vitamin D source for humans. Congestive heart failure patients have relatively low outdoor activities. Consequently, a disease-related sedentary lifestyle is an important cause for the insufficient vitamin D status in patients. However, there is an accumulating body of evidence that vitamin D insufficiency plays a role in the etiology and pathogenesis of congestive heart failure. Vitamin D has direct effect on heart cells and indirect effect on the risk factors of the disease. Four major potential mechanisms may be important to explain the direct effects of vitamin D against congestive heart failure: the effect on myocardial contractile function, the regulation of natriuretic hormone secretion, the effect on extracellular matrix remodelling and the regulation of inflammation cytokines. It has been demonstrated that vitamin D has a high impact on congestive heart failure main risk factors as hypertension, renin-angiotensin system malfunction and atherosclerosis. In spite of the robust preclinical data only few clinical observations prove the positive effect of vitamin D on congestive heart failure.

Keywords: vitamin D, congestive heart failure, vitamin D insufficiency

(Beérkezett: 2009. május 27.; elfogadva: 2009. június 9.)

A D-vitamin-hiány [1] és a krónikus szívelégtelenség [2] rendkívül gyakori világszerte. Mindkét megbetegedés döntően az idős korosztályt érinti. Akár ez is magyarázhatná a két kórkép gyakori kapcsolódását. Sőt, adatok támasztják alá azt az elképzelést is, miszerint a szívelégtelenségben szenvedő betegek életmódja hozzájárul a D-vitamin-hiány kialakulásához [3]. Azonban az új kutatási eredmények felvetik annak a lehetőségét, hogy a D-vitamin-hiány közvetlen oki tényező a krónikus szívelégtelenség kialakulásában. Ezeket, az új eredményeket foglaljuk össze a következőkben.

A szívelégtelenség gyakorisága

A szívelégtelenség gyakori, korszerű kezelés mellett is nagy mortalitással járó kórkép. Gyakorisága az életkorral nő. A Copenhagen Studyban (1997 és 2000) az 50–59 éves férfiak körében mért 1,8%-os előfordulás 13,9%-ra nőtt a 8. dekádra. Nőknél ugyanezen korosztályokat vizsgálva 0,8%-ról 4,3%-ra emelkedett a prevalencia [4]. Vagyis a fejlett országokban a populáció öregedésével együtt a kórkép gyakoriságának növekedése várható.

Ugyanakkor a terápiás lehetőségek javulása a betegek hosszabb túlélését teszi lehetővé. A Framingham Heart Studyban az 50-es években mért 70%-os férfi és 57%-os női 5 éves mortalitás a 90-es évekre 59%, illetve 45%-ra csökkent [5]. A modern kezelési módszerek ellenére a kórkép halálozása még mindig nagyon nagy. A krónikus szívelégtelenség miatt történt első kórházi kezelés után 7 évvel a túlélés csupán 33%, ami fele a vizsgált populáció várható túlélési arányának [6].

A szívelégtelenség patomechanizmusa

A szívelégtelenség a myocardium biokémiai, molekuláris és strukturális remodellingjének károsodása miatt alakul ki. A folyamatban érintettek a myocardium sejtjei, az extracelluláris mátrix (ECM) és az intramuralis coronariarendszer is [7]. Szívtranszplantáció során eltávolított, beteg szívek vizsgálata alapján a kamrai kóros remodelling fő alappillére az ECM újrastrukturálódása. Jellemző a perivascularis/interstitialis területeken a fibrosus szövet akkumulációja és az elpusztult szívizomsejtek helyén kialakuló mikroszkopikus hegeképződés [8]. A kollagén mennyiségét cinkdependens metalloproteináz proteolitikus degradációja csökkenti. A folyamatnak nagy szerepe van a dilatált, elvékonyodott szívizomfal kialakulásában [9]. Az intracelluláris kalcium túltelítettsége (a citoszolban és a mitokondriumban) valójában patofiziológiás válasz a sejtet ért oxidatív stresszre. Normális kalciumtelítettség esetén az antioxidáns rendszeren túljutó szabad oxigénradikálok (ROS) és nitrogénradikálok (RNS) apoptózist váltanak ki, ez nem jár gyulladásos válasszal és fibrosissal. Magasabb kalciumkoncentráció esetén azonban a ROS és RNS nekrotikus sejthalált indítanak be, ezért a gyulladásos sejtek és fibroblastok odavándorolnak, így következményes mikrohegek és fibrosis alakul ki [7]. Ezt a folyamatot számos rizikófaktor, így a hipertónia, a diabetes mellitus, az atherosclerosis elősegítheti, gyorsíthatja.

A D-vitamin-hiány gyakorisága

Napjainkban a D-vitamin-hiány az egyik legnagyobb endémia a civilizált világban. Osteoporosisos nők ~60%-ában igazolták [10], de nem osteoporoticus populációban is – évszaktól függően – 50% körüli a gyakorisága [1]. Magyarországon viszonylag kis esetszámú, nem reprezentatív vizsgálatban 40–70%-nak találták előfordulását posztmenopauzális nőknél [11]!

A D-vitamin-hiány fogalma

A klasszikus elképzelés szerint a súlyos csonttünetekkel, osteomaláciával, más néven angolkórral járó betegséget azonosították a D-vitamin-hiánnyal [$25(\text{OH})\text{D}_3$ szint <15 ng/ml]. Később populációs adatok alapján 20 ng/ml-re emelték a normáltartomány alsó határát, jelenleg is ez szerepel a laboratóriumi leleteken. Élettani adatok

alapján azonban már évtizedek óta ismert, hogy 30 ng/ml alatt a D-vitamin-hiány csontvesztéssel társul. Jelenleg ezt tekintjük a D-vitamin-hiány határának [12]. Valószínűleg a csontrendszeren kívüli ideális hatáshoz 40–50 ng/ml közötti érték kellene, ez azonban még további bizonyításra vár.

A D-vitamin-hiány oka – civilizációs megbetegedés

Az emberi szervezetnek napi ~4000 NE D_3 -vitaminra van szüksége. Ebből az átlagos magyarországi étrend ~200 NE-t biztosít [13]. A többi a bőrben a nap ultra-violet B (290–315 nm) sugárzásának hatására alakul ki, majd a májban alakul át $25(\text{OH})\text{D}_3$ -má. Ideális esetben tavasztól őszig, 10 és 15 óra között, napi 10–30 perces direkt napsugárzás – ami a fedetlen végtagokat, a vállat és az arcot éri – elegendő ehhez. Azonban Magyarországon is számos civilizációs tényező gátolja a megfelelő mennyiségű D-vitamin képzését:

1. A bőr D-vitamin-termelő képessége nem lineárisan függ a fény mennyiségétől. Nagyobb fény mennyiség mellett a D-vitamin-képzés gyorsan csökken, plató alakul ki. Ehhez még a bőr növekvő pigmentációjának gátlóhatása is hozzáadódik [14].

2. Napvédő faktorok mellett [15] és az ablakon keresztül jutó fény hatására nincs D-vitamin-termelés.

4. Az életkorral csökken a D-vitamin-képzés [16].

5. Magyarországon október közepétől márciusig, az alacsony beeső fény miatt, a napsugárzás D-vitamin-képzésre alig (nem) hasznosítható [17].

A D-vitamin sejtszintű hatása

AD-vitaminaktívált formája, a D-hormon [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] a gének 3–5%-ának átíródását befolyásolja, receptora szinte minden emberi szövetben jelen van. Hatása endokrin, parakrin és autokrin módon is érvényesül [18]. Receptora van a sejtfelszínen, az intracelluláris membránokon és a sejtmagban, szabályozza a DNS átíródását, illetve a hírvivő RNS utólagos módosulását is [19]. A bőrben keletkező, illetve a táplálékkal bejutó D_3 -vitamin a májban gyakorlatilag korlátozás nélkül $25(\text{OH})\text{D}_3$ -má alakul át. Ezért a $25(\text{OH})\text{D}_3$ mérése jól mutatja a D_3 -vitamin-ellátottságot. Az aktív hormonná alakuláshoz szükséges $1-\alpha$ -hidroxiláció részben a vesében zajlik. Az így keletkező hormon leginkább a kalcium-anyagcserében játszik szerepet. Ugyanez a hidroxiláció létrejön más szövetekben is, például a bőrben, immunsejtekben, placentában és az erek simaizomsejtjeiben. Az ott keletkező aktív D-vitamin azonban autokrin-parakrin hatást fejt ki [20]. Az aktívált D-vitamin a D-vitamin-kötő receptorral (VDR) komplexben szabályozza a gének átíródását a sejtmagban. A gyors, nem genomikus hatás leginkább transzmembrán-szignáltranszdukciós útvonalakon keresztül valósul meg.

A D-vitamin-hiány szerepe a szívelégtelenség kialakulásában

A szívelégtelenség és a D-vitamin-hiány együttes előfordulását több megfigyelés is igazolja.

Szívelégtelenségben a D-vitamin szérumszintjét 34%-kal alacsonyabbnak találták, mint a korban illesztett egészségeseket, sőt, az 50 évnél fiatalabb szívelégtelen betegek D₃-vitamin-szérumszintje alacsonyabb volt az egészséges, 50 évnél öregebb csoport értékeinél is [21]. A Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 2001 és 2004 közötti adatai a D-vitamin-hiány és a coronariabetegség, illetve a szívelégtelenség közötti kapcsolatot megerősítették. A D-vitamin szérumszintje alapján három kategóriát alkottak (>30, 20–29, <20 ng/ml); D-vitamin-hiánynak a 30 ng/ml alatti szérumszintet tekintették. A cardiovascularis betegségek előfordulása és a D-vitamin-hiány súlyossága között korrelációt találtak. A coronariabetegség (5,3%, 6,7%, 7,3%), a szívelégtelenség (1,5%, 2,4%, 3,2%), a stroke (2,5%, 2,0%, 3,2%) és a perifériás artériás ér betegség (3,6%, 5,0%, 7,7%) előfordulása is gyakoribb volt kisebb D-vitamin-szint mellett. Coronariabetegekben D-vitamin-hiány 77%, az ischaemiás eredetű szívelégtelenségben szenvedő csoportban 89% és a kontroll, cardiovascularis betegségre alacsony kockázatú, a kor, a nem és a rassz tekintetében illesztett csoportban 68% volt [22].

Az európai adatok a coronariabetegséggel nem, de a szívelégtelenséggel szoros korrelációt mutatnak. Több mint háromezer-háromszáz, koronarográfián átesett beteg adatait elemezve a D-vitamin-hiányos betegek között a coronariabetegség előfordulása nem volt gyakoribb, de a 25(OH)D₃-vitamin és az 1,25(OH)₂D₃-vitamin-szint és a proBNP, illetve a balkamra-elégtelenség között fordított összefüggést találtak. Az utánkövetés során a D-vitamin-hiány független rizikófaktornak bizonyult a szívelégtelenségből adódó mortalitás és a hirtelen szívhalál vonatkozásában is [23]. D-vitamin-hiányban, az ismert cardiovascularis rizikófaktorok hatásának kizárása után is, a rizikónövekedés 2,08-szoros volt a cardiovascularis és 2,22-szoros az összes halálozás szempontjából [24].

A D-vitamin-hiány és a szívelégtelenség gyakorisága között kimutatott összefüggést magyarázhatja az aktivált vitamin hatásának hiánya, de a szívelégtelenség rizikófaktoraira kifejtett előnytelen hatás is.

A D-vitamin-hiány közvetlen hatása a szívelégtelenség kialakulásában

Chen és mtsai [25] megerősítették a VDR jelenlétét a szívizomsejtekben és fibroblastokon, illetve az 1-alfa-hidroxiáz, valamint a 24-alfa-hidroxiáz jelenlétét a szívizomban, ami az aktivált D-vitamin klasszikus hormonhatása mellett autokrin és parakrin hatásokat valószínűsít.

A szívizomsejtek esetében is megfigyelhető egy lassabb, a DNS-átíródás szabályozásán keresztül ható genomikus és egy gyors nem genomikus hatás.

Ezek befolyásolják a kontraktilitást, a natriureticus peptid expresszióját, a mátrix metalloproteináz rendszert és a gyulladáshoz vezető citokinek mennyiségét.

Csirkeembrió szívizomsejt-kultúrájában az aktivált D-vitamin gyorsan, dóziszfüggő módon stimulálja a kalciumbeáramlást a sejtbe, feszültségfüggő kalciumcsatornán keresztül. Ebben a folyamatban a cAMP és a G protein útvonal is részt vesz [26]. *Green és mtsai* izolált patkányszívizomsejteken vizsgálták az aktivált D-vitamin hatását. A proteinkináz C aktivációján keresztül a foszfolambán B és a troponin I a foszforilációjának növekedését, a kontrakciós és relaxációs idő rövidülését, valamint a relaxációs sebesség növekedését írták le. Krónikusan (2 napon keresztül) adva az aktivált D-vitamint, a gyorsult relaxációs sebesség tartósan fennmaradt, de a proteinkináz C aktiválódása elmaradt [27]. Úgy tűnik, hogy a kontraktilitásra gyakorolt hatáshoz mind a gyors, nem genomikus, mind a genomikus hatás is szükséges.

Genetikai módszerrel D-vitamin-receptor-hiányossá tett egerekben (VDR-KO) megváltozott, gyorsult a kontraktilitás kinetikája. A fiziológiás koncentrációban alkalmazott D-vitamin a vad típusban rövidítette a kontrakciós és relaxációs időt, de a D-vitaminnak ez a kontraktilitást gyorsító hatása a VDR-KO egerekben már nem figyelhető meg [28].

A D-vitamin a szívizomsejtek mellett hatással van a szív „hormontermelésére”, a natriureticus peptid elválasztására is. Szabályozza az atrialis natriureticus peptidet (ANP) és brain natriureticus peptidet (BNP) kötő natriureticus peptid A típusú receptor (NPR-A) átíródását. Emellett az (aktivált D-vitamin-D-vitamin receptor) komplex befolyásolja a BNP expresszióját is [25].

In vitro vizsgálatokban a D-vitamin megváltoztatta a gyulladáshoz vezető citokinek profilját. VDR-KO egerek fibroblastsejtjei emelkedett NF-kappa-B-aktivitást mutattak, és az IL-6-, TNF-alfa- vagy IL-1-béta-indukció sokkal kifejezettebb volt a vad típushoz képest. Ezek a sejtek érzékenyebben reagáltak a gyulladást okozó stimulusra [29]. D-vitamin-hiányban a gyulladáshoz vezető citokinek emelkedett szintje hozzájárulhat a szívelégtelenség kialakulásához [30].

A sejt-szövet szintű hatásnak megfelelő eredményeket adtak az állatkísérletek is. A D-vitamin fontos szerepet játszik az extracelluláris mátrix integritásában, hatással van a metalloproteinázok (MMP) és szöveti inhibitoraik (TIMP) közötti egyensúlyra. D-vitamin-hiányban ezen egyensúly megbomlása hozzájárulhat a myocardiumhypertrophiához, majd -dilatációhoz. A VDR-KO egerek hypertrophiás szívizomzatában nagyobb MMP-2- és MMP-9-, kisebb a TIMP-1- és TIMP-3-expressziót, emellett nagy mennyiségű kollagéndepozíciót írtak le.

A szívtömeg/testtömeg arány 41%-kal nagyobb volt a vad típushoz képest [31]. Szívelégtelen egérmodellben szintén az MMP-2- és MMP-9-növekedést figyeltek meg. TNF- α -gátlás megszüntette az MMP-9 és csökkentette az MMP-2 mennyiségét és a kollagéncsökkentést, javította a diasztolés funkciót [32]. A hipertóniás, szívelégtelen egérmodellben az aktivált D-vitaminnal végzett terápia csökkentette a szív tömegét, a szívizom kollagéntartalmát, a balkamra-átmérőt és a cardiac output mértékét [33]. Patkányokban, tartós D-vitaminhiányban a szívizomsejtek átmérője csökkent, ezzel párhuzamosan az extracelluláris tér és a myocardialis kollagén mennyisége nőtt. A szívizomerő-csökkenést és a szövettani eltéréseket fokozott kalciumpótlással nem lehetett ellensúlyozni [34]. VDR-KO egerekben a nagy kalciumtartalmú diéta a legtöbb fenotípusbeli tünetet javította, de a szívhypertrophiára és a szívizomzat fibrosisára nem volt hatással [35].

Humán adatok csak korlátozott számban állnak rendelkezésünkre. Több esettanulmány is leírt olyan súlyos D-vitamin-hiányban kialakuló szívelégtelenséget, ami a megfelelő D₃-vitamin-pótlást követően reverzibilisnek bizonyult [36, 37, 38]. Egy 54 betegen végzett vizsgálatban korrelációt találtak a D₃-vitamin-szint és a szívelégtelenség súlyossága között. *Maiya és munkatársai* [39] tizenhat, súlyos szívelégtelenségben és D₃-vitaminhiányban szenvedő csecsemőről számoltak be, akik közül hárman meghaltak, de a megkezdett kalcium- és D₃-vitamin-pótlás után egy évvel a túlélők szív mérete és funkciója teljesen normalizálódott.

Mind ez idáig prospektív, kontrollált, randomizált vizsgálatban még nem mérték fel a D-vitamin-hiányban adott D-vitamin-kezelés hatását a szívelégtelenségre.

A D-vitamin-hiány hatása a szívelégtelenséghez vezető rizikófaktorokra

Régóta ismert, hogy a szérumban 1,25(OH)₂D₃-vitaminszintje fordítottan arányos a vérnyomással mind egészséges, mind hipertóniás betegeknél [40]. Ugyanez az összefüggés igaz a 25(OH)D₃ és a vérnyomás kapcsoltára nem hipertóniás populáción végzett epidemiológiai vizsgálat alapján is [41]. A D-vitamin és a vérnyomás kapcsolatát részben a renin-angiotenzin-aldoszteron tengely (RAAS) változása magyarázza. Egerekben a D-vitamin az extracelluláris kalcium- és foszforszinttől függetlenül gátolja a renin-angiotenzin rendszert [42]. VDR-KO egerekben a vese renin, illetve renin-mRNS mennyisége és a plazma angiotenzin-II-szintje jelentősen emelkedett, amely együtt járt hipertóniával és megnövekedett vízfelvétellel. Ez a hipertónia korrigálható volt angiotenzinkonvertáz-enzimgátlókkal [43]. Vad típusban, gátolt D-vitamin-szintézis mellett, hasonló reninemelkedést tapasztaltak, ez az emelkedés normalizálódott aktív D-vitamin adása után [44]. A szívizom-

hypertrophiához is hozzájárulhat a RAAS változása, mert nyomásterhelés vagy ischaemia a szívizomban, az azt ellátó erek falában indukálhatja az angiotenzin-konvertáló enzim szintéziséért felelős gén expresszióját és lokálisan növelheti az angiotenzin-II mennyiségét. Klinikai vizsgálatban a D-vitamin-terápia csökkentette a vérnyomást, a plazmarenin-aktivitást, az angiotenzin-II-szintet és a myocardium-hypertrophia mértékét is [45].

Az aktivált D-vitamin befolyásolja az értónust, csökkentve a kalciumbeáramlást az endothelsejtekbe. Hipertóniás patkánytörzs aortagyök-vizsgálata során az aktivált D-vitamin-terápia csökkentette az acetil-kolin és az ATP indukálta endotheliumdependens kontrakciót, és csökkentette az acetil-kolin indukálta prosztaciklinfelszabadulást, valamint az acetil-kolin által okozott kalciumfelszabadulás mértékét is [46].

Az eddigi adatok alapján úgy tűnik, hogy a D-vitamin az érmezesedés folyamatában dózisdependens bifázisos görbe szerint fejti ki hatását. Mind a D-vitamin-hiány, mind a szuprafiziológias dózisu D-vitamin fokozza a kalcifikációt [47].

A D-vitamin renin-angiotenzin rendszerre és az ér endothelen ható gyulladáscsökkentő citokinprofilra gyakorolt hatása együttesen limitálhatja az atherosclerosis progresszióját. Emellett az aktív D-vitamin in vitro gátolta endothelialis sejtadhéziós molekula-1 expresszióját, csökkentette az lipopoliszacharid (LPS) indukálta glikált termékek képződését, az IL-6 és NF-kappa-B aktivációját [48].

Ezek alapján nem meglepő, hogy a coronariabetegségre nagy és közepes rizikójú betegek csoportjában a D-vitamin-szint és a coronariák elmeszesedése között fordított arányosságot találtak [49]. A Health Professionals Follow Up vizsgálatban 18 225 férfi követésével, a D-vitamin-hiányos betegek 2,5-szeres myocardialis infarctus rizikónövekedését igazolták. Még a közepesen csökkent D-vitamin-szérumszint (22,6–29,9 ng/ml) esetében is szignifikáns volt a rizikónövekedés [50].

A sejtszintű mechanizmusok, az állatkísérletes eredmények és a humán obszervációs vizsgálatok eredményei alapján úgy tűnik, hogy a szívelégtelenségben megfigyelt D₃-vitamin-hiány nem csupán a betegek megváltozott életmódjának következménye, de közvetlenül hozzájárul a szívelégtelenség kialakulásához, súlyosbodásához is. Ez az összefüggés részben magyarázhatja a D₃-vitaminhiányban fokozódó kardiális halálozást is [24].

A rendkívül fontos kérdés eldöntéséhez olyan kontrollált, randomizált klinikai vizsgálatokra van szükség, amelyekben D-vitamin-hiányos betegek szívizomfunkciójának változását mérik, megfelelő D-vitamin-pótlás hatására.

Köszönetnyilvánítás

Az összefoglaló létrejöttét a „Simmelweis-híd projekt 2008” TAMOP-4.2.2-08/01/kmr-2008-0004 támogatta.

Irodalom

- [1] *Bruyere, O., Malaise, O., Neuprez, A. és mtsai:* Prevalence of vitamin D inadequacy in European postmenopausal women. *Current Medical Research and Opinion*, 2007, 23, 1939–1944.
- [2] *Loehr, L. R., Rosamond, W. D., Chang, P. P. és mtsai:* Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). *Am. J. Cardiol.*, 2008, 101, 1016–1022.
- [3] *Zittermann, A., Fischer, J., Schleithoff, S. S. és mtsai:* Patients with congestive heart failure and healthy controls differ in vitamin D-associated lifestyle factors. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 2007, 77, 280–288.
- [4] *Raymond, I., Pedersen, F., Steensgaard-Hansen, F. és mtsai:* Prevalence of impaired left ventricular systolic function and heart failure in a middle aged and elderly urban population segment of Copenhagen. *Heart*, 2003, 89, 1422–1429.
- [5] *Levy, D., Kenchaiah, S., Larson, M. G. és mtsai:* Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, 1397–1402.
- [6] *Tribouilloy, C., Buicu, O., Rusinaru, D. és mtsai:* Long-term outcome after a first episode of heart failure. A prospective 7-year study. *Int. J. Cardiol.*, 2008. Dec. 17. [Epub ahead of print]
- [7] *Weber, K. T., Simpson, R. U., Carbone, L. D.:* Vitamin D and calcium dyshomeostasis-associated heart failure. *Heart*, 2008, 94, 540–541.
- [8] *Beltrami, C. A., Finato, N., Rocco, M. és mtsai:* Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans. *Circulation*, 1994, 89, 151–163.
- [9] *Spinale, F. G.:* Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart. *Circ. Res.*, 2002, 90, 520–530.
- [10] *Lips, P., Hosking, D., Lippuner, K. és mtsai:* The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J. Intern. Med.*, 2006, 260, 245–254.
- [11] *Bhattoa, H. P., Bettembuk, P., Ganacharya, S. és mtsai:* Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in community dwelling postmenopausal Hungarian women. *Osteoporosis International*, 2004, 15, 447–451.
- [12] *Dawson-Hughes, B., Heaney, R. P., Holick, M. F. és mtsai:* Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos. Int.*, 2005, 16, 713–716.
- [13] *Heaney, R. P.:* Vitamin D endocrine physiology. *J. Bone Miner. Res.*, 2007, 22, V25–27.
- [14] *Clemens, T. L., Adams, J. S., Henderson, S. L. és mtsai:* Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D₃. *Lancet*, 1982, 319, 74–76.
- [15] *Matsuoka, L. Y., Ide, L., Wortsman, J. és mtsai:* Sunscreens suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1987, 64, 1165–1168.
- [16] *Need, A. G., Morris, H. A., Horowitz, M. és mtsai:* Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1993, 58, 882–885.
- [17] *Webb, A. R., Kline, L., Holick, M. F.:* 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.
- [18] *Jones, G.:* Expanding role for vitamin D in chronic kidney disease: importance of blood 25-OH-D levels and extra-renal 1 α ,25-dihydroxylase in the classical and nonclassical actions of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃. *Semin. Dial.*, 2007, 20, 316–324.
- [19] *Ellison, T. I., Dowd, D. R., MacDonald, P. N.:* Calmodulin-dependent kinase IV stimulates vitamin D receptor-mediated transcription. *Mol. Endocrinol.*, 2005, 19, 2309–2319.
- [20] *Somjen, D., Weisman, Y., Koben, F. és mtsai:* 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation*, 2005, 111, 1666–1671.
- [21] *Zittermann, A., Schleithoff, S. S., Tenderich, G. és mtsai:* Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *Am. J. Coll. Cardiol.*, 2003, 41, 105–112.
- [22] *Kim, D. H., Sabour, S., Sagar, U. N. és mtsai:* 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.
- [23] *Pilz, S., März, W., Wellnitz, B. és mtsai:* 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, 3927–3935.
- [24] *Dobnig, H., Pilz, S., Scharnagl, H. és mtsai:* 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, 1340–1349.
- [25] *Chen, S., Glenn, D. J., Ni, W. és mtsai:* Expression of the vitamin D receptor is increased in the hypertrophic heart. *Hypertension*, 2008, 52, 1106–1112.
- [26] *Sellés, J., Bellido, T., Boland, R.:* Modulation of calcium uptake in cultured cardiac muscle cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1994, 26, 1593–1599.
- [27] *Green, J. J., Robinson, D. A., Wilson, G. E. és mtsai:* Calcitriol modulation of cardiac contractile performance via protein kinase C. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2006, 41, 350–359.
- [28] *Tishkoff, D. X., Nibbelink, K. A., Holmberg, K. H. és mtsai:* Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility. *Endocrinology*, 2008, 149, 558–564.
- [29] *Szeto, F. L., Sun, J., Kong, J. és mtsai:* Involvement of the vitamin D receptor in the regulation of NF-kappa-B activity in fibroblasts. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2007, 103, 563–566.
- [30] *Zittermann, A.:* Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 2006, 92, 39–48.
- [31] *Rahman, A., Hershey, S., Ahmed, S. és mtsai:* Heart extracellular matrix gene expression profile in the vitamin D receptor knockout mice. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2007, 103, 416–419.
- [32] *Li, Y. Y., Feng, Y. Q., Kadokami, T. és mtsai:* Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor alpha can be modulated by anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, 97, 12746–12751.
- [33] *Mancuso, P., Rahman, A., Hershey, S. D. és mtsai:* 1,25-dihydroxyvitamin-D₃ treatment reduces cardiac hypertrophy and left ventricular diameter in spontaneously hypertensive heart failure-prone (cp/+) rats independent of changes in serum leptin. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2008, 51, 559–564.
- [34] *Weishaar, R. E., Simpson, R. U.:* Involvement of vitamin D₃ with cardiovascular function. II. Direct and indirect effects. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 1987, 253, E675–E683.
- [35] *Simpson, R. U., Hershey, S. H., Nibbelink, K. A.:* Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2007, 103, 521–524.
- [36] *Olgun, H., Ceviz, N., Ozkan, B.:* A case of dilated cardiomyopathy due to nutritional vitamin D deficiency rickets. *Turk. J. Pediatr.*, 2003, 45, 152–154.
- [37] *Carlton-Conway, D., Tulloh, R., Wood, L. és mtsai:* Vitamin D deficiency and cardiac failure in infancy. *J. R. Soc. Med.*, 2004, 97, 238–239.
- [38] *Brunvand, L., Haga, P., Tangsrud, S. E. és mtsai:* Congestive heart failure caused by vitamin D deficiency? *Acta Paediatr.*, 1995, 84, 106–108.

- [39] *Maiya, S., Sullivan, I., Allgrove, J. és mtsai:* Hypocalcaemia and vitamin D deficiency: an important, but preventable, cause of life-threatening infant heart failure. *Heart*, 2008, 94, 581–584.
- [40] *Kristal-Boneh, E., Froom, P., Harari, G. és mtsai:* Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension*, 1997, 30, 1289–1294.
- [41] *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.
- [42] *Zhou, C., Lu, F., Cao, K. és mtsai:* Calcium-independent and 1,25(OH)₂D₃-dependent regulation of the renin-angiotensin system in alpha-hydroxylase knockout mice. *Kidney International*, 2008, 74, 170–179.
- [43] *Xiang, W., Kong, J., Chen, S. és mtsai:* Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2005, 288, E125–E132.
- [44] *Li, Y. Y., Kadokami, T., Wang, P. és mtsai:* MMP inhibition modulates TNF-alpha transgenic mouse phenotype early in the development of heart failure. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2002, 282, H983–H989.
- [45] *Park, C. W., Oh, Y. S., Shin, Y. S. és mtsai:* Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am. J. Kidney Dis.*, 1999, 33, 73–81.
- [46] *Wong, M. S., Delansorne, R., Man, R. Y. és mtsai:* Vitamin D derivatives acutely reduce endothelium-dependent contractions in the aorta of the spontaneously hypertensive rat. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2008, 295, H289–H296.
- [47] *Zittermann, A., Schleithoff, S. S., Koerfer, R.:* Vitamin D and vascular calcification. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2007, 18, 41–46.
- [48] *Talmor, Y., Bernheim, J., Klein, O. és mtsai:* Calcitriol blunts proatherosclerotic parameters through NFkappaB and p38 in vitro. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2008, 38, 548–554.
- [49] *Watson, K. E., Abrolat, M. L., Malone, L. L. és mtsai:* Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation*, 1997, 96, 1755–1760.
- [50] *Giovannucci, E., Liu, Y., Hollis, B. W. és mtsai:* 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch. Intern. Med.*, 2008, 168, 1174–1180.

(Takács István dr.,
Budapest, Korányi S. u. 2/A, 1083
e-mail: takist@bell.sote.hu)

Tisztelt Olvasónk!

Kórházak, egészségügyi intézmények,
tudományos társaságok
szakmai és továbbképző programjait,
az egészségüggyel, az orvostudománnyal
kapcsolatos **pályázatok felhívásait,**
ösztöndíj-felhívásait és
a kórházak, az egészségügyi intézmények
pályázati hirdetményeit
kedvezményes áron tudjuk közölni lapunkban.

Szódíj: 20 Ft + áfa
Előfizetőink hirdetéseit
70 szó terjedelemben térítésmentesen
jelentetjük meg.

A hirdetés megrendelhető e-mailen,
a Budai.Edit@akkr.hu címen.

A számla kiegyenlítése átutalással vagy
a kiadó által küldött csekk befizetésével lehetséges.