

PARAGH GYÖRGY DR., JENEI ZOLTÁN DR., FÜLÖP PÉTER DR.

Debreceni Egyetem Orvos-és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, I. sz. Belgyógyászati Klinika

LIPIDANYAGCSERE, ATEROSZKLERÓZIS ÉS A D-VITAMIN

A D-VITAMIN SZÉLES KÖRŰ HATÁSAI AZ UTÓBBI ÉVEK INTENZÍV KUTATÁSAINAK TÁRGYA. ISMERT, HOGY A LAKOSSÁG JELENTŐS RÉSE D-VITAMIN-HIÁNYBAN SZENVED, AMI DÖNTŐEN CIVILIZÁCIÓS ÁRTALMAKRA, ILLETVE A TÁPLÁLKOZÁSI SZOKÁSOKRA VEZETHETŐ VISSZA. AZ ELÉGTELEN D-VITAMIN-ELLÁTOTSÁG KÖVETKEZTÉBEN NŐ A SZÍV-ÉRRENDSZERI MEGBETEGEDÉSEK GYAKORSÁGA ÉS A MORTALITÁS IS. A KLINIKAI HATÁSOK HÁTTÉRÉBEN SZÁMOS ETIOLÓGIAI TÉNYEZŐ, ÍGY A RENIN-ANGIOTENZIN-RENDSZER FOKOZOTT AKTIVITÁSA, ILLETVE FOKOZOTT CITOKIN-KIÁRAMLÁS IS FELTÉTELEZHETŐ. JELEN ÖSSZEFOGLALÓNKBAN A D-VITAMIN-HIÁNY ÉS A KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉSEK KÖZÖTTI KAPCSOLATOKRA, A HÁTTÉRÉBEN ZAJLÓ LEHETSÉGES MOLEKULÁRIS FOLYAMATOKRA ÉS A KEZELÉS, AZAZ A D-VITAMIN-SZINT NORMALIZÁLÁSÁNAK LEHETŐSÉGEIRE VILÁGÍTUNK RÁ.

Kulcsszavak: D-vitamin, kardiovaszkuláris megbetegedések, renin-angiotenzin-rendszer, citokin, táplálkozás

LIPID METABOLISM, ATHEROSCLEROSIS AND VITAMIN D. THE COMPREHENSIVE EFFECTS OF VITAMIN D ARE SUBJECTS OF INTENSIVE STUDIES RECENTLY. IT IS KNOWN, THAT A SIGNIFICANT PROPORTION OF THE POPULATION IS DEFICIENT FOR VITAMIN D, POSSIBLY DUE TO THE CIVILIZATION MALEFICENCES AND DIETARY HABITS. INADEQUATE VITAMIN D SUPPLY LEADS TO INCREASED CARDIOVASCULAR MORBIDITY AND MORTALITY. SEVERAL ETIOLOGIC FACTORS, SUCH AS INCREASED ACTIVITY OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM AND INCREASED CYTOKINE RELEASE MAY PLAY A ROLE IN THESE CLINICAL OUTCOMES. IN THIS REVIEW, WE OUTLINE THE ASSOCIATIONS BETWEEN VITAMIN D DEFICIENCY AND THE CARDIOVASCULAR DISEASES TOGETHER WITH THE FEASIBLE MOLECULAR MECHANISMS, AND WE DETAIL THE POSSIBLE THERAPEUTIC OPTIONS IN NORMALIZING SERUM VITAMIN D LEVELS.

Keywords: vitamin D, cardiovascular diseases, renin-angiotensin system, cytokine, diet

A D-VITAMIN-HIÁNY OKAI

A D-vitamint szervezetünkbe egyrészt a táplálékkal – D₂-vitamin (ergokalciferol), illetve D₃-vitamin (kolekalciferol) formájában – tudjuk bejuttatni, másrészt a bőrben ultraibolya sugárzás hatására a 7-dehidrokoleszterinből kolekalciferol képződik. Utóbbi a májban 25-, majd a vesében 1 α -hidroxiláció következtében 1,25-dihidroxi-kolekalciferollá (kalcitriol: 1,25-(OH)₂-D₃) alakul, ami kifejti a sejtekben a biológiai hatását. Az elmúlt időszakban végzett vizsgálatok arra hívták fel a figyelmet, hogy a lakosság 30-50%-a valamilyen mértékű D-vitamin-hiányban

szenved, amelynek mértékét különböző súlyossági fokokban lehet megadni a szérumban 25-hidroxi-D₃-vitamin- (25-OH-D₃)-tartalma alapján, amely a szervezet D-vitamin-ellátottságának markere. Súlyos hiányról beszélünk abban az esetben, hogyha a szérumszint 25 nmol/l-nél kisebb; enyhébb hiányt a 25-50 nmol/l közötti, elégtelen D-vitamin szintet az 50-75 nmol/l közötti értékek tükrözik. Megfelelő a D-vitamin-szintje 75 nmol/l felett, míg 375 nmol/l-t meghaladó értékek már toxikus tartományt jeleznek. Számos tényező befolyásolja a D-vitaminszintet, többek között az életkor is. Így időskorban a bőr D-vitamin-terme-

ző képessége kb. 75%-kal alacsonyabb, mint 20 éves korban (1). A napfény hiánya, vagy az épületekben történő bezártság, valamint az Egyenlítőtől való nagyobb távolság, és a téli időszak jelentős mértékben csökkenti a bőr D-vitamin-termelő képességét. A napsugárzás káros hatásának csökkentése érdekében, és a bőrdaganatok előfordulásának fokozódása miatt indított megelőző kampányok jótékony hatása mellett megemlítendő, hogy a használt fényvédő krémek mintegy 90%-kal csökkentik – napsugárzás mellett is – a bőr kolekalciferol-termelő képességét. A levegőszennyeződés az UVB-sugárzás mérséklése

mellett a bőr D-vitamin termelését is csökkenti. Ezen kívül felszívódási zavarok, máj-, veseelégtelenség is hozzájárulhat a D-vitamin-hiányhoz. A fejlett nyugati országokban a lakosság jelentős részében kialakuló elhízás, a zsírszövet felhalmozódása következtében a D-vitamin-szint csökkenéséhez vezet, ugyanis a vitamin jelentős része a zsírsejtekben deponálódik. Ezen kívül bizonyos gyógyszerek alkalmazása is csökkenti a D-vitamin-szintet. Fentiek eredőjeként a lakosság jelentős részénél alacsony D-vitamin-szintek figyelhetők meg (1. ábra).

A D-VITAMIN-HIÁNY ÖSSZEFÜGGÉSE A KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉSEKSEL

A szív-érrendszeri betegségek kialakulása szempontjából érdekes megfigyelés volt az, hogy napfény-hiányos helyeken élőknek gyakrabban fordul elő a koszorúér-betegség és hipertónia (2, 3). Wang és munkatársai a D-vitamin-ellátottság és a hipertóniás egyének kardiovaszkuláris rizikója közötti összefüggéseket kutatva azt találták, hogy azon egyénekben, akiknek a szérumban 25-OH-D₃-szintje 37 nmol/l-nél alacsonyabb, szignifikánsan gyakrabban fordult elő kardiovaszkuláris betegség azokhoz képest, akiknek a hormonszintje ennél magasabb volt (2. ábra). Vizsgálatukban arra is felhívták a figyelmet, hogy a szívbetegségek és a stroke okozta halálozás szoros, inverz összefüggést mutatott a szérumban 25-OH-D₃ szintjével (4, 5).

Giovanucci és munkatársai azt mutatták ki, hogy D-vitamin-hiányos egyénekben az akut miokardiális infarktust

rizikója 2-szerese a megfelelő D-vitamin-szinttel rendelkező egyénekhez képest (6). Dobnig és munkatársai 3258 beteget vizsgáltak, akiknek elektív szívkatéterezése történt. Az intervenció időszakában elvégezve a 25-OH-D₃-szint meghatározást, a katéterezést követően 7,2 évig követték a betegeket. Vizsgálatukban azt találták, hogy a legalacsonyabb 25-OH-D₃ kvartilisben 2-szeres volt a halálozás a legmagasabb kvartilisba eső betegekhez képest (7). Blachoff és munkatársai 5124 egyént átlagosan 5,4 évig követve vizsgálták a major kardiovaszkuláris eseményeket, amely a halálos és nem-halálos akut miokardiális infarktust, az iszkémiát, a stroke-ot és a szív-elégtelenséget foglalta magába. Vizsgálatuk során azt találták, hogy a 37,5 nmol/l-nél nagyobb 25-OH-D₃-szinttel rendelkező egyéneknél 53% volt a major kardiovaszkuláris események száma, míg az ez alatti szinteknél 80%-os volt (8). A Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) tanulmányban 15088 egyénnél vizsgálták a kardiovaszkuláris rizikófaktorok és a szérumban 25-OH-D₃-szint közötti összefüggést. A hipertónia, diabetes mellitus, hypertrigliceridaemia és az elhízás prevalenciája inverz kapcsolatot mutatott a D-vitamin-szinttel (9).

Ismert az is, hogy a D-vitamin-hiányos területeken élők körében a metabolikus szindróma és a 2-es típusú cukorbetegség gyakrabban fordul elő (10). Pittas és munkatársai vizsgálatukban azt találták, hogy napi 800 NE (nemzetközi egység) D-vitamin fogyasztása 1/3-ával csökkentette a 2-es típusú diabetes kialakulásának rizikóját, napi 400 NE beviteléhez viszonyítva (11). Hypponen és

munkatársai 10 366 csecsemőnél alkalmaztak napi 2000 NE D-vitamint, majd ezt követően 31 évig követték az egyéneket. A kora gyermekkorban elkezdett D-vitamin szubsztitúció 78%-kal csökkentette az 1-es típusú diabetes mellitus előfordulási gyakoriságát (12). Öt obszervációs vizsgálat metaanalízise is megerősítette azt, hogy a megfelelő D-vitamin csökkenti az 1-es típusú diabetes előfordulását (13).

Ahogy fentebb részleteztük, a D-vitamin hiánya jelentős része civilizációs ártalmakkal hozható összefüggésbe; jóval kevesebbet tartózkodunk a szabad levegőn és a testfelületünk kisebb részét éri rendszeresen napsugárzás. Krause és munkatársai heti 3-szori UV-sugárzást alkalmaztak 3 hónapon keresztül, amelynek hatására 180%-kal nőtt a szérumban 25-OH-D₃-vitamin szintje. Ezzel párhuzamosan az is észlelték, hogy 6 Hgmm-rel csökkent mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás (14). Sugden és munkatársai 2-es típusú diabeteszes, alacsony 25-hidroxi-D-vitamin-szinttel rendelkező egyéneknél egyszeri nagy dózist (100 000 NE) D₂-vitamint alkalmazva a szisztolés vérnyomás 14 Hgmm-es csökkenését és az endothel-funkció javulását észlelték (15).

Az NHANES III-tanulmányban a 25-hidroxi-D-vitamin-szint alapján 5 csoportra osztották a betegeket; és azt találták, hogy a legmagasabb kvintilisbe esőknél 3 Hgmm-rel alacsonyabb volt a szisztolés vérnyomás a legalacsonyabb kvintilishoz képest (16). Hsia és munkatársai olyan elhízott egyéneket vizsgáltak, akiknek D-vitamin-hiányuk volt és többszörös koszorúér-rizikóval rendelkeztek. Az alkalmazott D-vitamin-pótlás a kardiovaszkuláris rizikót jelentős mértékben csökkentette (17). 57 ezer egyén adatait magában foglaló, 18 randomizált kontrollált tanulmány metaanalízise során azt találták, hogy napi 500 NE-t meghaladó D-vitamin mennyiség bevitelének csökkentette a halálozást, ami elsősorban a kardiovaszkuláris halálozás csökkenésével volt magyarázható. Azoknál az egyéneknél, akik kalciumpótlásban nem részesültek, a kardiovaszkuláris előny nagyobb volt (18). Scragg és Poole tanulmányukban arra mutattak rá, hogy a kardiovaszkuláris betegség miatt kórházba került betegeknél az alacsony 25-OH-D₃-szint növelte a

1. ÁBRA: D-VITAMIN HIÁNYÁRA HAJLAMOSÍTÓ ÁLLAPOTOK

- ➡ IDŐSKOR, ZÁRT TÉRBEN VALÓ HOSSZAS TARTÓZKODÁS
- ➡ ERŐSEN PIGMENTÁLT BŐR
- ➡ EGYENLÍTŐTŐL VALÓ NAGYOBB TÁVOLSÁG
- ➡ TÉLI IDŐSZAK
- ➡ LEVEGŐSZENNYEZÉS
- ➡ DOHÁNYZÁS
- ➡ ELHÍZÁS
- ➡ FELSZÍVÓDÁSI ZAVAR, MÁJ- ÉS VESEBETEGSÉG
- ➡ GYÓGYSZEREK

2. ÁBRA: A D-VITAMIN-HIÁNNYAL ÖSSZEFÜGGÉSBE HOZHATÓ KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉSEK

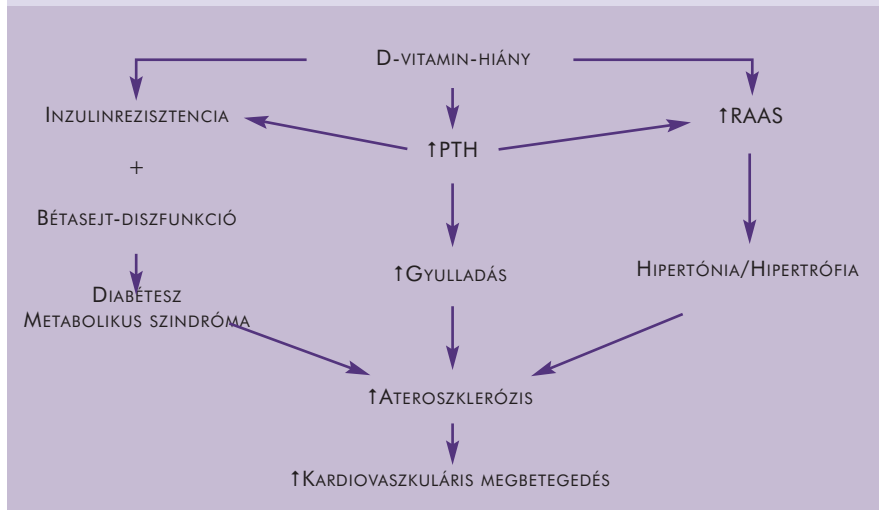
- ➡ HIPERTÓNIA
- ➡ METABOLIKUS SZINDRÓMA
- ➡ DIABETES MELLITUS
- ➡ ISZKÉMIÁS SZÍVBETEGSÉG, SZÍVINFARKTUS
- ➡ SZÍVELÉGTELENSÉG
- ➡ HYPERLIPIDAEMIA
- ➡ STROKE

kardiovaszkuláris események gyakoriságát és a D-vitamin-szint előrejelzője volt a kardiovaszkuláris eseményeknek (19, 20). A krónikus veseelégtelenség jelentős mértékben fokozza az érlemezés progresszióját és a szívkoszorúér-események előfordulását, emiatt a vesebetegek a magas kardiovaszkuláris rizikójú betegcsoportba tartoznak. Ezért is volt érdekes Wolf és munkatársai vizsgálata, amelyben azt észlelték, hogy a hemodializált betegek D-vitamin-hiánya esetén nő a kardiovaszkuláris halálozás (21).

A D-VITAMIN MOLEKULÁRIS HATÁSAI

Az előbb említett tanulmányok azt bizonyítják, hogy a D-vitamin-hiány szerepet játszik a szív-érrendszeri betegségek kialakulásában és progressziójában (3. ábra). A szív-érrendszeri betegségek szerteágazó etiológiája miatt nehéz megítélni azt, hogy a D-vitamin-hiány milyen módon fejt ki a hatását ezen megbetegedésekre. Ennek a pontos megismerése érdekében állatkísérletes és in vitro tanulmányok segítenek. Sigmund és Li vizsgálatai arra mutattak rá, hogy a D-vitamin gátló hatást fejt ki a renin gén expressziójára és a renin–angiotenzinrendszer negatív regulátora (22, 23). O’Connell és munkatársai pedig arra hívták fel a figyelmet, hogy a D-vitamin szabályozza a vaszkuláris simaizomsejtek és a szívizomsejtek növekedését és proliferációját (24). Li és munkatársai vad típusú egereken a D-vitamin-szintézis gátlásával párhuzamosan a renin expresszió fokozódását figyelték meg (23). D-vitamin-hiányos egerekben a renin–angiotenzinrendszer fokozott aktivitása figyelhető meg, amelynek eredményeként simaizomsejt-proliferáció, hipertónia és balkamra-hipertrofia alakul ki (23, 25, 26). Az 1,25-(OH)₂-D₃ lebontását a mitokondriális 24-hidroxiláz végzi, amelynek hatására inaktív kalcitriolsav képződik. A 24-hidroxiláz fokozottan expresszált patkányoknál az érlemezés folyamatának fokozódását mutatták ki (27). Az érlemezés kialakulásában és fenntartásában a krónikus, alacsony grádusú gyulladásnak és a limfocitákból történő folyamatos citokin-kiráramlásnak jelentős szerepe van, amit a D-vitamin gátolni képes (28). Ismert, hogy az 1,25-dihidroxi-kolekalciferol a membránon átjutva a

3. ÁBRA: A D-VITAMIN-HIÁNY KÖVETKEZTÉBEN KIALAKULÓ SZÍV-ÉRRENDSZERI BETEGSÉGEK LEHETÉGES MOLEKULÁRIS MECHANIZMUSAI



D-vitamin receptorhoz (VDR-hez) kötődik. A ligandkötést követően a komplex a sejtmagba kerül és a retinsav X-receptorral (RXR-rel) összekapcsolódva heterodimert képez. Ezután a szabályozott gén D-vitamin rezponzív eleméhez (VDRE)-hez kapcsolódva – mintegy nukleáris transzkripciós faktorként – befolyásolja az adott gén expresszióját és a kódolt fehérje szintézisét (29). Közvetlenül, vagy közvetetten a D-vitamin több, mint 200 gén működését szabályozza, többek között azokat, amelyek részt vesznek a vese renin-, illetve a hasnyálmirigy inzulintermelésében. Szuppresszorként szabályozza a citokinek limfocitákból történő felszabadulását reguláló géneket, valamint azokat, amelyek a simaizomsejtek és a szívizomsejtek növekedésében és proliferációjában szerepet játszanak (29). A 25-OH-D₃ alacsony szérumszintje esetén csökken a vese-, az endothel-, a vaszkuláris simaizom- és a szívizomsejtek prekursor-kínálata, ami miatt a lokális 1,25-(OH)₂-D₃ képzése, azaz az aktív D-vitamin metabolit termelése is csökken. Ennek következtében számos fehérje nem megfelelő mennyiségben képződik, így a vitaminhiány kiindulópontja lehet olyan metabolikus változásoknak, amelyek elősegíthetik a szív-érrendszeri betegségek kialakulását.

A D-VITAMIN-SZINT NORMALIZÁLÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI

Egyik lehetőség, hogy a táplálékkal történő D-vitamin-bevitelt fokozzuk.

4. ÁBRA: A D-VITAMIN-PÓTLÁS LEHETŐSÉGEI

- ⇒ NAPI SZÜKSÉGLET: 400–800 NE:
 - TÉLEN: NAPI 800–1000 NE
- ⇒ TERMÉSZETES D-VITAMIN FORRÁSOK:
 - CSUKAMÁJOLAJ, LAZAC, MAKRELA, TONHAL
 - TEJTERMÉKEK, TOJÁS
- ⇒ NAPPÉNY, SZOLÁRIUM
- ⇒ GYÓGYSZERES PÓTLÁS

Általánosságban elfogadott, hogy az egészséges egyének napi D₃-vitamin szükséglete 400-800 NE; télen pedig napi 800-1000 NE-re érdemes növelni a bevittelt (4. ábra); a D₂- és D₃-vitamin egyenértékűnek minősül (30). A magyar és a nemzetközi adatok ugyanakkor arra utalnak, hogy a szokványos táplálkozás mellett jóval kevesebb D-vitamint viszünk be, mint ami szükséges a megfelelő szintek biztosításához. Ételeink közül a csukamájolaj, lazac, makréla, tonhal, a tejtermékek és a tojássárgája tartalmaz nagyobb mennyiségben D-vitamint és szolgálhat D-vitamin-forrásként (31). A másik lehetőség a rendszeres napozás; téli időszakban pedig a szoláriumozás képes biztosítani a bőr D-vitamin-képzését, utóbbinak sajnos következménye lehet a bőrdaganatok számának növekedése. A megfelelő vitaminképzéshez egyebekben elegendő napi félórás, akár természetes, szórt fényen való tartózkodás is. Harmadik lehetőségként a D-vitamin gyógyszerként történő rendszeres adása merül fel. D-vitamin-hiány esetén 50 000 NE

D₂-, vagy D₃-vitamin adása javasolt hetente 8 héten keresztül, ez biztosítja a D-vitamin-raktárak feltöltését (32–34). Ezt követően fenntartó kezelésként két lehetőségünk van; egyrészt minden második héten 50 000 NE D₂-vitamin, másrészt naponta 1000–2000 NE D₃-vitamin adása. Ezt követően 3–6 havonta javasolt a szérumban 25-OH-D₃-szintjének mérése a kezelés hatékonyságának, illetve a túlada-golás elkerülésének ellenőrzése céljából. Szintén érdemes a plazmakalcium-szint és a vizelet kalciumürítés ellenőrzése a hypercalcaemia, hyperkalciuria és a vesekőképződés megelőzése végett. Amennyiben ezen lehetősé-

gekkel megfelelően élünk, helyre tudjuk állítani azokat a kóros anyagcsere-folyamatokat, amelyek D-vitamin-hiányban a magas vérnyomás, a cukorbetegség, lipidabnormalitások és a fokozott érlemezésedés, valamint a következményes szív-érrendszeri betegségek irányába mutatnak.

ÖSSZEFOGLALÁS

Megállapítható, hogy a D-vitamin-szint alacsony volta szoros korrelációt mutat a kardiovaszkuláris betegségek fokozott előfordulási gyakoriságával. A D-vitamin pótlása javíthatja a kardiovaszkuláris kimenetelt, azonban meg-

kell jegyezni azt, hogy jelenleg nem áll rendelkezésünkre A-típusú evidencia erre vonatkozóan; ezért a jövőben prospektív, multicentrikus, kettős vak tanulmányok szükségesek a kezelés hatékonyságának megerősítésére. A D-vitamin-szinteket ellenőrizni kell minden olyan betegeknél, akiknek magas a kardiovaszkuláris rizikója, vagy kardiovaszkuláris betegségben szenved. Szintén megemlítendő, hogy a D-vitamin-hiány fokozhatja a statinok által esetlegesen okozott mio-pátiát, ezért a lipidcsökkentő kezelés mellett jelentkező izompanaszok esetén gondolni kell a D-vitamin-pótlás lehetőségére is.

IRODALOM

- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1678S–1688S.
- Grimes DS, Hindle E, Dyer T. Sunlight, cholesterol and coronary heart disease. *QJM* 1996; 89: 579–589.
- Fleck A. Latitude and ischaemic heart disease. *Lancet* 1989; 1: 613.
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503–511.
- Wang L, Manson JE, Song Y, et al. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* 2010; 152: 315–323.
- 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: 1174–1180.
- 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: 1340–1349.
- 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: 18–28.
- Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1159–1165.
- Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, et al. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 1997; 40: 344–347.
- Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29: 650–656.
- Hypponen E, Laara E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500–1503.
- Zippiti CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008; 93: 512–517.
- Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, et al. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998; 352: 709–710.
- Sugden JA, Davies JJ, Witham MD, et al. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med* 2008; 25: 320–325.
- 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.
- Hsia J, Heiss G, Ren H, et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007; 115: 846–854.
- Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730–1737.
- Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, et al. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 559–563.
- Poole KE, Loveridge N, Barker PJ, et al. Reduced vitamin D in acute stroke. *Stroke* 2006; 37: 243–245.
- Wolf M, Shah A, Gutierrez O, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 1004–1013.
- Sigmund CD, Okuyama K, Ingelfinger J, et al. Isolation and characterization of renin-expressing cell lines from transgenic mice containing a renin-promoter viral oncogene fusion construct. *J Biol Chem* 1990; 265: 19916–19922.
- Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229–238.
- 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–H1758.
- Wu J, Garami M, Cao L, et al. 1,25(OH)2D3 suppresses expression and secretion of atrial natriuretic peptide from cardiac myocytes. *Am J Physiol* 1995; 268: E1108–E1113.
- Xiang W, Kong J, Chen S, et al. 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.
- Kasuga H, Hosogane N, Matsuoka K, et al. Characterization of transgenic rats constitutively expressing vitamin D-24-hydroxylase gene. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 297: 1332–1338.
- Rigby WF, Denome S, Fanger MW. Regulation of lymphokine production and human T lymphocyte activation by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Specific inhibition at the level of messenger RNA. *J Clin Invest* 1987; 79: 1659–1664.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–281.
- Lakatos P, Speer G. A D-vitamin biológiai és klinikai hatásvai. *LAM* 2002; 1: 8–17.
- Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin D. Office of Dietary Supplements (ODS), National Institutes of Health (NIH), <http://ods.od.nih.gov/factsheets/vitaminD/> 2011.
- Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research 2006; 129–137.
- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 353–373.
- Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998; 351: 805–806.