

Βιταμίνη D και υπέρταση

Κ. Μαυροματίδης
Ε. Καλογιαννίδου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια διαπιστώθηκε ότι η βιταμίνη D₃ εκτός από τις επιδράσεις της στο ισοζύγιο του ασβεστίου και γενικότερα στο μεταβολισμό των οστών, έχει και άλλες ιδιαίτερα σημαντικές επιδράσεις. Αυτές μεταξύ άλλων περιλαμβάνουν δράσεις στην καρδιά, τους νεφρούς, το ανοσολογικό σύστημα, αλλά και δράσεις σε ενδοκρινικά όργανα (β-κύτταρα παγκρέατος) κ.ά. Η συμμετοχή της βιταμίνης D στην αρτηριακή πίεση που γίνεται κυρίως διάμεσου καταστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης είναι ιδιαίτερα σημαντική, αν ληφθεί υπόψη ότι σήμερα μεγάλο ποσοστό των ανθρώπων, άσχετα από τον τόπο στον οποίο ζει, έχει μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D₃ στο αίμα. Στην ανασκόπηση αυτή γίνεται ενδελεχής αναφορά στη σχέση μεταξύ αρτηριακής υπέρτασης και μειωμένων επιπέδων βιταμίνης D₃.

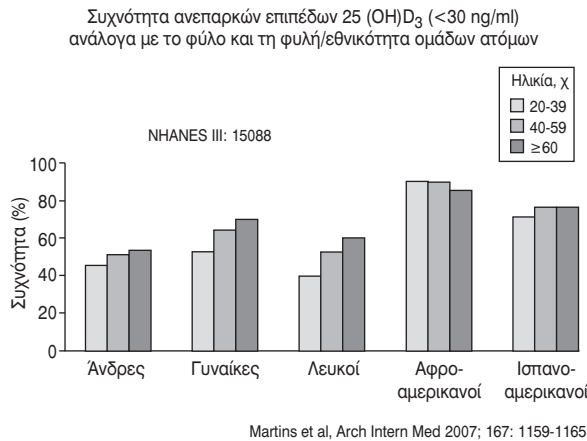
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η 1,25(OH)D₃ είναι η βιολογικά δραστική μορφή της βιταμίνης D₃, ενώ τα επίπεδα της 25(OH)D₃ αντανακλούν την ολική παραγωγή της βιταμίνης D₃ (τόσο της ενδογενούς, όσο και της εξωγενώς προερχόμενης)¹. Στις ΗΠΑ σε 15088 άτομα από πληροφορίες της NHANES III διαπιστώθηκαν διαφορετικά επίπεδα βιταμίνης D₃ ανάλογα με το φύλο, τη φυλή και την ηλικία και αυτά βρέθηκαν κάτω από τα φυσιολογικά όρια σε οποιαδήποτε ομάδα, σε ποσοστό άνω του 50% των ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη (Εικ. 1)².

Όμως η ένδεια βιταμίνης D₃, θεωρείται ότι σχετίζεται με την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης, πιθανά διαμέσου διέγερσης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ)³⁻⁷ και μάλιστα βρέθηκε μία αντίστροφη σχέση μεταξύ επιπέδων βιταμίνης D₃ και επιπέδων αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), κάτι που επιβεβαιώθηκε από πολλές επιδημιολογικές μελέτες⁸⁻¹⁴. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία δεδομένου ότι το 1/3 των Αμερικάνων έχει ένδεια βιταμίνης D₃ (επίπεδα βιταμίνης D₃ < 50 nmol/L)¹⁵.

Επίπεδα βιταμίνης D₃ και τόπος διαβίωσης: Η σχέση βιταμίνης D₃ και υπέρτασης περιγράφηκε για πρώτη φορά πριν 2 10ετίες σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση^{3,16} (Εικ. 2). Έχει βρεθεί ότι κάθε 10ο απομάκρυνσης από τον ισημερινό (προς το βορά ή το νότο) σχετίζεται με μία προοδευτική πτώση της υπερίσχυσης

Νεφρολογικό Τμήμα,
Γ.Κ. Νοσοκομείο
Κομοτηνής



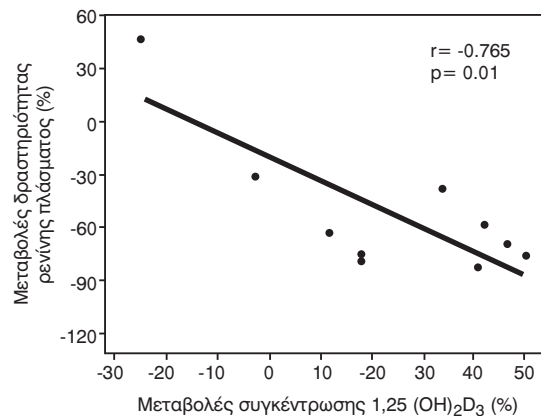
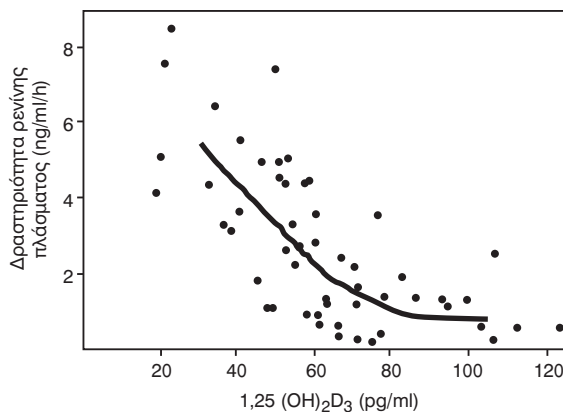
Εικ. 1. Συχνότητα ανεπαρκών επιπέδων 25(OH)D₃ (<30 ng/mL) ανάλογα με το φύλο και τη φυλή/εθνικότητα ομάδων ατόμων.

ακτινοβολίας¹⁷. Στο περιβάλλον των ανθρώπων το φως του ήλιου παίζει μεγάλο ρόλο στην παραγωγή της βιταμίνης D₃ επειδή η υπεριώδης ακτινοβολία εισερχόμενη στην επιδερμίδα μετατρέπει την 7-υδροξυ-χοληστερόλη (προβιταμίνη D₃) στο επόμενο στάδιο του μεταβολικού της δρόμου^{18,19}, με μεταγενέστερη μεταβολή της στη σταθερή πλέον βιταμίνη D₃. Γεωγραφικές διαφορές στην ΑΠ υποδηλώνουν ότι η μειωμένη παραγωγή βιταμίνης D₃ στο δέρμα (φωτοσυνθετικά), προκαλείται από τη μείωση της υπεριώδους ακτινοβολίας του περιβάλλοντος, όσο απομακρυνόμαστε από τον ισημερινό προς τον βόρειο πόλο.

Μελέτες έδειξαν υψηλότερη συχνότητα υπέρτασης, όσο αυξάνει η απόσταση του τόπου κατοικίας των ανθρώπων από τον ισημερινό (γε-

ωγραφικό πλάτος), φαινόμενο που αποδίδεται στην υψηλότερη συχνότητα ένδειας βιταμίνης D₃ στις περιοχές με μικρότερη έκθεση στον ήλιο^{20,21}. Δημοσιευμένες πληροφορίες δείχνουν μία γραμμική συσχέτιση μεταξύ αύξησης της ΑΠ και προοδευτικής αύξησης της απόστασης από τον ισημερινό. Η μελέτη INTERSALT με περισσότερους από 10.000 συμμετέχοντες, έδειξε ότι η συστολική ΑΠ (ΣΑΠ) και η διαστολική ΑΠ (ΔΑΠ) σχετιζόνταν σημαντικά θετικά με την απόσταση από τον ισημερινό (αύξηση της απόστασης σήμαινε αύξηση της ΑΠ)^{12,22}. Ακόμη, διαπιστώθηκε ότι όσοι ζουν σε μεγάλο υψόμετρο έχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση υπέρτασης^{12,23}.

Επίπεδα βιταμίνης D₃ και χρώμα δέρματος: Μελέτες σε παιδιά Πακιστανών και Ινδών που ζουν στις ΗΠΑ έδειξαν ότι η ικανότητα του δέρματος να παράγει βιταμίνη D₃ ήταν ίδια μ' αυτή των λευκών, όμως οι Μαύροι χρειάζεται να εκτεθούν στο υπεριώδες φως για περισσότερο χρόνο, λόγω της μεγάλης περιεκτικότητας του δέρματός τους σε μελανίνη¹⁸. Η μειωμένη λοιπόν παραγωγή βιταμίνης D₃ με φωτοσύνθεση πρέπει, μερικά τουλάχιστον, να εξηγεί κάποιες διαφορές που υπάρχουν στα επίπεδα της ΑΠ και στο βαθμό χρώσης του δέρματος στους Αφρο-αμερικανούς^{24,25}. Υπάρχει δηλαδή μειωμένη παραγωγή της βιταμίνης D₃ από τα σκούρα δέρματα. Αυτή οι διαφορά μάλλον ευθύνεται για τη διαφορετική συχνότητα υπέρτασης σε σχέση με τη σκουρότητα του δέρματος των ανθρώπων. Αυτός είναι ο λόγος που οι έγχρωμοι (μαύροι) που ζουν στις ΗΠΑ²⁶ και στη Μ. Βρετανία²⁷ έχουν συχνότερα υπέρταση σε σύγκριση με



Εικ. 2. Σχέση μεταξύ 1,25(OH)₂D₃ ορού και δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος.

τους Ευρωπαίους στην καταγωγή.

Εποχή και επίπεδα βιταμίνης D₃: Μεταξύ των πολυάριθμων παραγόντων που επηρεάζουν την παραγωγή της βιταμίνης D₃ είναι και εποχικές μεταβολές²⁸. Η ελάχιστη υπεριώδης ακτινοβολία που υπάρχει το χειμώνα και η περισσότερη το καλοκαίρι^{17,28} πρέπει να ευθύνεται για τη μείωση των επιπέδων της βιταμίνης D₃ κατά το χειμώνα στα εύκρατα κλίματα²⁸⁻³⁰. Όμως έχουν παρατηρηθεί και εποχικές μεταβολές της ΑΠ σε εύκρατα κλίματα^{31,32}, με υψηλότερη την ΑΠ το χειμώνα, όταν η υπεριώδης ακτινοβολία είναι ελάχιστη και στα κατώτερα επίπεδα όταν η υπεριώδης ακτινοβολία είναι στο μέγιστο (καλοκαίρι). Αντίστοιχα, επειδή τα επίπεδα της βιταμίνης D₃ το χειμώνα είναι κατώτερα, η ΑΠ την εποχή αυτή είναι υψηλότερη^{33,34}.

Οι Argiles και συν. σε 22 σταθεροποιημένους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, που παρακολούθησαν από το 1994 έως το 1997 με μετρήσεις της ΑΠ (>12.000 μετρήσεις σε ύπτια θέση, τόσο της ΣΑΠ, όσο και της ΔΑΠ) και της 25(OH)D₃ (κάθε 3 μήνες στο διάστημα αυτό) διαπίστωσαν υψηλότερα επίπεδα ΑΠ το φθινόπωρο που έτεινε να μειωθεί την άνοιξη και τους θερμότερους μήνες (καλοκαίρι), γεγονός που αποδόθηκε στα χαμηλότερα επίπεδα 25(OH)D₃ το φθινόπωρο³⁵.

1. Πειραματικά δεδομένα

Η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ ένδειας της βιταμίνης D₃ και αρτηριακής υπέρτασης φαίνεται από το ότι: α) η 1,25(OH)₂D₃ συμμετέχει στη ρύθμιση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ) με άμεση καταστολή της έκφρασης του γονιδίου της ρενίνης^{4,36} (4,36) και β) τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων και τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν υποδοχείς της βιταμίνης D₃ και έχουν τη δυνατότητα να μετατρέπουν την 25(OH)D₃ σε 1,25(OH)₂D₃^{37,38}. Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι ένδεια βιταμίνης D₃ προάγει απ' ευθείας την εμφάνιση υπέρτασης (4), και ότι η 1,25(OH)₂D₃ σε ποντικούς καταστέλλει τουλάχιστον μερικά την έκφραση του γονιδίου της ρενίνης³⁹.

1α-υδροξυλάση: Οι Zhou και συν. μελέτησαν ποντικούς, στους οποίους προκάλεσαν μείωση της βιοσύνθεσης της 1,25(OH)₂D₃ και διαπίστωσαν ότι εμφάνισαν αρτηριακή υπέρταση, εξαιτίας υπερδραστικότητας του συστήματος ΡΑΑ. Το πείραμα στηρίχθηκε στη μετάλλαξη που προκάλεσαν σε ποντικούς, τους οποίους κατέστησαν ανίκανους να πα-

ράγουν 1α-υδροξυλάση, κάτι που επιβεβαίωσαν με πειράματα σε ποντικούς που δεν είχαν υποδοχείς της βιταμίνης D₃ (δηλαδή και στις δύο περιπτώσεις δεν υπήρχε δράση της βιταμίνης D₃)⁴⁰.

Η βιοσύνθεση της ρενίνης ήταν έντονα αυξημένη σε ποντικούς στους οποίους έλειπε το γονίδιο της 1α-υδροξυλάσης, υποδηλώνοντας ότι η βιταμίνης D₃ είναι απαραίτητη για την διατήρηση φυσιολογικών των επιπέδων της ρενίνης. Αύξηση των επιπέδων της ρενίνης και αγγειοτενσίνης-II (ΑG-II) οδηγεί σε εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης και σε καρδιακή υπερτροφία⁴. Οι παρατηρήσεις αυτές υποδηλώνουν ότι η βιταμίνη D₃ παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιοστάση της νεφρο-καρδιο-προστασίας επιδρώντας αρνητικά ως ενδοκρινικός ρυθμιστής του συστήματος ΡΑΑ⁴.

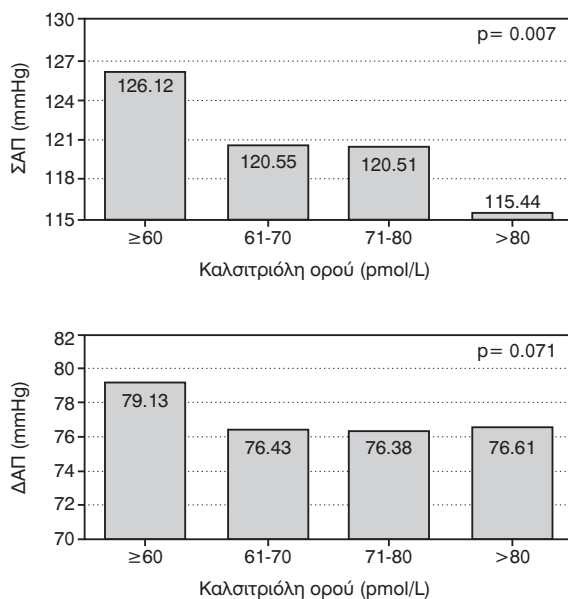
Υποδοχείς D₃: Μελέτες σε ποντικούς έδειξαν ότι και η απουσία υποδοχέων της βιταμίνης D₃ οδηγεί σε απορρύθμιση του συστήματος ΡΑΑ, με την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης και υπερτροφίας της αριστεράς^{4,39}. Το ιστικό σύστημα ΡΑΑ αναφέρθηκε ότι παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ΑΠ και της καρδιαγγειακής λειτουργίας⁴¹. Ειδικότερα, η αύξηση της δραστηριότητας του καρδιακού συστήματος ΡΑΑ σχετίζεται με υπέρταση και υπερτροφία της καρδιάς. Το σύστημα ΡΑΑ ενεργοποιείται όταν οι υποδοχείς της βιταμίνης D₃ (VDR) δεν είναι ενεργοποιημένοι, λ.χ. σε ποντικούς που δεν έχουν υποδοχείς βιταμίνης D₃, οι οποίοι εμφανίζουν υπερρρεναιμία και υψηλή ΑΠ (η οποία μπορεί να μειωθεί με α-MEA)⁴.

Οι Xiang και συν. μελέτησαν ποντικούς χωρίς υποδοχείς της βιταμίνης D₃ σε σύγκριση με ποντικούς που είχαν υποδοχείς της, για να δουν αν οι πρώτοι εμφανίζουν υπερτροφία των μυοκαρδιοκυττάρων, ως συνέπεια της ενεργοποίησης του συστήματος ΡΑΑ. Διαπιστώθηκε ότι στους ποντικούς με τη μετάλλαξη υπήρχε αύξηση του λόγου βάρους καρδιάς/βάρους σώματος, που σχετιζόταν με αύξηση του μεγέθους των μυοκαρδιακών κυττάρων της αριστεράς και με απορρύθμιση του νατριουρητικού πεπτιδίου (ANP). Επίσης είδαν ότι η υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων στους μεταλλαγμένους ποντικούς σχετιζόταν με σημαντικά αυξημένα επίπεδα ρενίνης στην καρδιά. Τα ευρήματα αυτά καταδεικνύουν ότι στους μεταλλαγμένους ποντικούς (χωρίς υποδοχείς της βιταμίνης D₃) όλα όσα παρατήρησαν και αναφέρθηκαν οφείλονταν στη διέγερση του συστήματος ΡΑΑ (συστηματικού

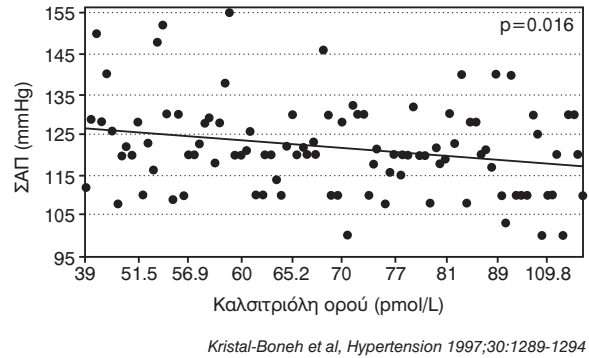
και καρδιακού), που οδηγεί σε υπέρταση και ενεργοποίηση της διαδικασίας υπερτροφίας που γίνεται διαμέσου της AG-II³⁶.

Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαίωσαν και οι Trivedi και συν. σε ποντικούς, στους οποίους επίσης προκλήθηκε γενετικά έλλειψη των υποδοχέων της βιταμίνης D₃ (knockout mice), όπου δείχθηκε ότι αυξάνει το μέγεθος των μυοκαρδιακών κυττάρων και τα επίπεδα του ANP σε σύγκριση με τους ποντικούς που είχαν υποδοχείς για τη βιταμίνη D₃⁴². Ακόμη, το μοντέλο αυτό εμφάνισε αρτηριακή υπέρταση και αύξηση του λόγου βάρους καρδιάς/σωματικό βάρος, κάτι που υποδηλώνει υπερτροφία της αριστεράς⁴².

Πρόσφατα τέλος οι Freundlich και συν. σε 5/6 νεφρεκτομηθέντες ποντικούς διαπίστωσαν ότι η παρικαλιτόλη μειώνει την έκφραση του συστήματος PAA ενδονεφρικά⁴³. Ειδικότερα διαπίστωσαν ότι η θεραπεία με παρικαλιτόλη όσον αφορά στο αγγειοτενσινογόνο, τη ρενίνη και τον υποδοχέα της ρενίνης μειώνει το mRNA τους, αλλά και την έκφραση της πρωτεΐνης (δηλαδή την παραγωγή του αντίστοιχου λευκώματος). Δηλαδή οι ποντικοί που έλαβαν παρικαλιτόλη είχαν σημαντικά χαμηλότερη συστολική ΑΠ σε σχέση με τους νεφρεκτομηθέντες και μη θεραπευθέντες ποντικούς⁴³.



Εικ. 3. Καλιτριόλη και αρτηριακή πίεση σε άνδρες με φυσιολογική αρτηριακή πίεση.



Kristal-Boneh et al, Hypertension 1997;30:1289-1294

Εικ. 4. Συσχέτιση μεταξύ συστολικής ΑΠ και καλιτριόλης ορού.

2. Κλινικά δεδομένα

Επίπεδα βιταμίνης D και υπέρταση: Δείχθηκε ότι η 1,25(OH)₂D₃ σχετίζεται αντίστροφα με την ΑΠ σε νορμοτασικά και υπερτασικά άτομα^{34,44-46} (Εικ. 3). Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες σε νορμοτασικά άτομα (12644 άτομα) στις ΗΠΑ (NHANES III) έδειξαν αντίθετη σχέση μεταξύ επιπέδων βιταμίνης D₃ ορού και επιπέδων ΑΠ¹³.

Οι Kristal-Boneh και συν. μελέτησαν 1000 νορμοτασικούς εργαζόμενους στη βιομηχανία για να εκτιμήσουν αν υπήρχε σχέση μεταξύ επιπέδων καλιτριόλης και συστολο-διαστολικής πίεσης (Εικ. 4). Διαπίστωσαν στατιστικά σημαντικά αντίθετη συσχέτιση μεταξύ επιπέδων καλιτριόλης και ύπαρξης συστολικής υπέρτασης (p=0,0051) και επίσης οριακά σημαντική αντίστροφη συσχέτιση όσον αφορά στην ύπαρξη διαστολικής υπέρτασης (p=0,061). Μάλιστα χωρίζοντας τους ασθενείς σε ομάδες ανάλογα με τα επίπεδα της καλιτριόλης, διαπίστωσαν ότι όσο χαμηλότερα ήταν αυτά, τόσο υψηλότερη ήταν η ΑΠ (συστολική και διαστολική). Τα δεδομένα αυτά υπογραμμίζουν τη σχέση της βιταμίνης D₃ και της αρτηριακής υπέρτασης³⁴, αποτελέσματα με τα οποία συμφωνούν και άλλοι⁴⁷.

Αντίστοιχα και οι Duprez και συν. σε 25 υπερτασικούς με μέτριου βαθμού υπέρταση, διαπίστωσαν αντίστροφη σχέση μεταξύ συστολικής και διαστολικής ΑΠ από τη μία και επιπέδων βιταμίνης D₃ από την άλλη⁴⁸.

Χορήγηση βιταμίνης D₃ και υπέρταση: Ένας αριθμός πρόσφατων μελετών έδειξε ότι η ένδεια βιταμίνης D₃ πρέπει να σχετίζεται με υψηλή ΑΠ. Για το λόγο αυτό, αλλά και επειδή η ένδεια της βιταμίνης D₃ σχετίζεται και με καρδιαγγειακά νοσή-

ματα, η National Academy of Science στις ΗΠΑ συνέστησε τη λήψη 200 IU βιταμίνης D₃/ημέρα για τους ενήλικες έως 50 ετών. Γι' αυτούς που είναι άνω των 50 ετών σύστησε 400-600 IU βιταμίνης D₃/ημέρα.

Σε κλινικές μελέτες η θεραπεία με βιταμίνη D₃ μείωσε την ΑΠ σε υπερτασικά άτομα⁴⁹. Ειδικότερα σε 65 άνδρες που είχαν διαταραχή της ανοχής γλυκόζης, διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση 0,75 mcgr βιταμίνης D₃ (alfacacidol), σε μία περίοδο 12 εβδομάδων μείωσε σημαντικά την ΑΠ (από 171/95 mmHg σε 150/88 mmHg)⁴⁹. Αντίστοιχα, οι Pfeifer και συν. σε 145 ηλικιωμένες γυναίκες, έδειξαν ότι η χορήγηση 400 IU βιταμίνης D₃ μαζί με ασβέστιο μείωσε σημαντικά την ΑΠ (κατά 9,3%) σε διάστημα 8 εβδομάδων, ενώ θεραπεία με μόνο 600 mg ασβέστιο μείωσε την ΑΠ μόνο κατά 4% (p=0,02)⁵⁰. Επιπλέον οι ίδιοι διαπίστωσαν ότι η χορήγηση παρικαλσιτόλης καταστέλλει σημαντικά το mRNA της ρενίνης και τη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος⁵⁰. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαίωσαν και άλλοι που διαπίστωσαν ότι η χορήγηση 1,25(OH)₂D₃ μείωσε την ΑΠ, τη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος, τα επίπεδα της AG-II και την μυοκαρδιακή υπερτροφία, διαμέσου του συστήματος PAA⁴⁰.

Σε μία μελέτη μετά από χορήγηση βιταμίνης D₃ διαπιστώθηκε αύξηση της ΑΠ (συνοδευόταν και από αύξηση του ιονισμένου ασβεστίου) σ' αυτούς που είχαν χαμηλά επίπεδα ρενίνης πλάσματος και διαπιστώθηκε μείωση της ΑΠ σ' αυτούς που είχαν υπέρταση με υψηλά επίπεδα ρενίνης πλάσματος⁵¹. Έχει διαπιστωθεί τελικά ότι η καλσιτριόλη καταστέλλει τη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος⁵¹.

Τέλος οι Krause και συν. σε 18 ασθενείς με υπέρταση, που εκτέθηκαν σε υπερϊώδη β ακτινοβολία 3 φορές την εβδομάδα για 3 μήνες, διαπίστωσαν αύξηση των επιπέδων της βιταμίνης D₃ στο αίμα κατά 180% (από 50 σε 152 nmol/L) και σημαντική μείωση της ΑΠ (τόσο της συστολικής, όσο και της διαστολικής) μετά από 6 εβδομάδες⁵².

Υπεύθυνοι μηχανισμοί υπέρτασης: Αρκετές in vivo μελέτες έδειξαν ότι η 1,25(OH)₂D₃ έχει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του συστήματος PAA⁴. Πειραματικά δεδομένα έδειξαν ότι η 1,25(OH)₂D₃ αναστέλλει την έκφραση της ρενίνης στην παρασπειραματική συσκευή^{4,5} και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών των μυοκυττάρων (VSMC)⁵³, επιδράσεις που επηρεάζουν τη συστηματική ΑΠ.

Δηλαδή η σχέση βιταμίνης D₃ και αρτηριακής υπέρτασης αποδίδεται στην επίδραση της βιταμίνης D₃ στο σύστημα PAA και στις λείες μυϊκές ίνες. Διότι όπως διαπιστώθηκε η 1α-υδροξυλάση που μετατρέπει την 25(OH)D₃ σε 1,25(OH)₂D₃ εκφράζεται σε ποικίλους ιστούς, περιλαμβανομένων των ενδοθηλιακών κυττάρων και των λείων μυϊκών ινών του ανθρώπου^{38,54,55}.

Υπάρχουν πολλές ενδείξεις από πειραματόζωα που επισημαίνουν ότι οι διεγέρτες των VDR υποδοχέων (βιταμίνη D₃ και τα ανάλογά της), δρουν ως αρνητικοί ενδοκρινικοί ρυθμιστές του συστήματος PAA. Βέβαια τόσο η καλσιτριόλη, όσο και η παρικαλσιτόλη καταστέλλουν την έκφραση του mRNA της ρενίνης με παρόμοιο και δοσοεξαρτώμενο τρόπο^{56,57}. Η παρικαλσιτόλη όμως είναι ισχυρότερος καταστολέας από την καλσιτριόλη, παρά το ότι η πρώτη είναι 4 φορές ηπιότερη από την καλσιτριόλη στην καταστολή της PTH και 10 φορές λιγότερο ασβεστιαστική. Σε ποντικούς που δεν είχαν βιταμίνη D₃ και είχαν αυξημένα επίπεδα PTH και υπασβεστιασμία, η παρικαλσιτόλη κατέστειλε τη νεφρική έκφραση του mRNA της ρενίνης, όπως και τα επίπεδα της PTH, σε δόσεις που δεν είχαν σημαντική επίδραση στο ασβέστιο του ορού⁵⁸. Αυτά υποδηλώνουν ότι η παρικαλσιτόλη πρέπει να έχει μεγαλύτερο θεραπευτικό παράθυρο, όσον αφορά στην ωφέλεια που παρέχει στο σύστημα PAA και υπάρχει μ' αυτή μικρότερος κίνδυνος για υπερασβεστιασμία.

Στην Ιαπωνία σε έναν ασθενή με ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό, θεραπεία διάρκειας 2 εβδομάδων με 1,25(OH)₂D₃, μείωσε σημαντικά τόσο τη συστολική, όσο και τη διαστολική ΑΠ, όπως και τη δραστηριότητα της ρενίνης πλάσματος⁵⁹.

Αντίστοιχα κλινικά διαπιστώθηκε αντίστροφη σχέση μεταξύ μεταβολών της βιταμίνης D και επιπέδων της δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος, όπως και της αρτηριακής πίεσης, υποδηλώνοντας ότι η 1,25(OH)₂D₃ ίσως είναι μεσολαβητής της υπέρτασης υψηλής ρενίνης³. Τα επίπεδα της ρενίνης του πλάσματος, της AG-II και του νατριουρητικού πεπτιδίου μειώθηκαν μέσα σε 15 ημέρες θεραπείας αιμοκαθαιρόμενου ασθενούς με καλσιτριόλη⁶⁰.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Τόσο τα πειραματικά, όσο και τα κλινικά δεδομένα, δείχνουν με σαφήνεια τη σχέση αρτηριακής υπέρτασης και ένδειας της βιταμίνης D₃. Το

γεγονός αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία αν ληφθεί υπόψη ο τρόπος ζωής των ανθρώπων σήμερα, που χαρακτηρίζεται από περιορισμένο βαθμό έκθεσης στον ήλιο. Ίσως κρατικές παρεμβάσεις με προσθήκη της βιταμίνης D₃ σε ορισμένες βασικές τροφές της καθημερινής διαίτας, θα μπορούσαν να περιορίσουν αυτή την ένδεια και να απομακρύνουν κάθε βλαπτική επίδραση αυτής στην υγεία μας.

SUMMARY

Mavromatidis K, Kalogiannidou E. Vitamin D and hypertension. *Arterial Hypertension* 2009; 18: 24-31.

The last years it was found that vitamin D has a lot of actions (pleiotropic, non-calcitropic actions) apart those on the bone metabolism. These include actions on heart, kidney, immune system and on others endocrine organs such as b-cell of the pancreas. The relationship between arterial hypertension due to the rennin-angiotensin-system is another action of vitamin D (vitamin D suppress the system) is very important, because a lot of people nowadays have low levels of vitamin D in their blood. In this review we discuss in depth the relationship between arterial hypertension and vitamin D levels.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503-511.
2. 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.
3. Burgess ED, Hawkins RG, Watanabe M. Interaction of 1,25-dihydroxyvitamin D and plasma renin activity in high renin essential hypertension. *Am J Hypertens* 1990; 3: 903-905.
4. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229-238.
5. Qiao G, Kong J, Uskokovic M, Li YC. Analogs of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D(3) as novel inhibitors of renin biosynthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 96: 59-66.
6. Sigmund CD. Regulation of renin expression and blood pressure by vitamin D(3). *J Clin Invest* 2002; 110: 155-156.
7. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003; 88: 327-331.
8. Brennan PJ, Greenberg G, Miall WE, Thompson SG. Seasonal variation in arterial blood pressure. *BMJ Clin Research Ed* 1982; 285: 919-923.
9. Minami J, Kawano Y, Ishimitsu T, Yoshimi H, Takishita S. Seasonal variations in office, home and 24h ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1996; 14: 1421-1425.
10. Narang R, Wasir HS. Seasonal variation in the incidence of hypertension and coronary artery disease. *Int J Cardiol* 1996; 56: 90-92.
11. Rosenthal T. Seasonal variations in blood pressure. *Am J Geriatr Cardiol* 2004; 13: 267-272.
12. Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997; 30: 150-156.
13. 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.
14. Judd ES, Nanes MS, Ziegler TR, Wilson PWF, Tangpricha V. Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 136-141.
15. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 353-373.
16. Resnick LM, Muller FB, Laragh JH. Calcium-regulating hormone in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann Intern Med* 1986; 105: 649-654.
17. Diffey BL. Solar ultraviolet radiation effects on biologic systems. *Phys Med Biol* 1991; 36: 299-328.
18. Holick MF. Photosynthesis of vitamin D in the skin: effect of environmental and life-style variables. *Fed Proc* 1987; 46: 1876-1882.
19. Fraser DR. Vitamin D. *Lancet* 1995; 345: 104-107.
20. Voors AW, Johnson WD. Altitude and arteriosclerotic heart disease mortality in white residents of 99 of the 100 largest cities in the United States. *J Chronic Dis* 1979; 32: 157-162.
21. Fleck A. Latitude and ischaemic heart disease. *Lancet* 1989; 1: 613.
22. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988; 297: 319-328.
23. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 339-348.
24. Harburg E, Gleiberman L, Roeper P, Schork MA, Schull WJ. Skin color, ethnicity, and blood pressure, I: Detroit blacks. *Am J Public Health* 1978; 68: 1177-1183.
25. Klag MJ, Whelton PK, Coresh J, Grim CE, Kuller LH. The association of skin color with blood pressure in U.S. blacks with low socioeconomic status. *JAMA* 1991;

- 265: 599-602.
26. *Drizd T, Dannenberg AL, Engel A.* Blood pressure in persons 18-74 years of age in 1976-1980, and trends in blood pressure from 1960 to 1980 in the United States. Washington, DC: US Public Health Service; 1986:1-68. Vital and Health Statistics, Series 11, No. 234. DHHS publication 86-1684.
 27. *Chaturvedi N, McKeigue PM, Marmot MG.* Resting and ambulatory blood pressure differences in Afro-Caribbeans and Europeans. *Hypertension* 1993; 22: 90-96.
 28. *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.
 29. *Stamp TCB, Round JM.* Seasonal changes in human plasma levels of 25-hydroxyvitamin D. *Nature* 1974; 247: 563-565.
 30. *Lips P, Hackeng WHL, Jongen MJM, van Ginkel FC, Netelenbos JC.* Seasonal variations in serum concentrations of parathyroid hormone in elderly people. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 204-206.
 31. *Kuneš J, Tremblay J, Bellavance F, Hamet P.* Influence of environmental temperature on the blood pressure of hypertensive patients in Montreal. *Am J Hypertens* 1991; 4: 422-426.
 32. *Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M.* Seasonal variation of blood pressure and its relationship to ambient temperature in an elderly population. *J Hypertens* 1993; 11: 1267-1274.
 33. *Sherman SS, Hollis BW, Tobin JD.* Vitamin D status and related parameters in a healthy population: the effects of age, sex and season. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 405-413.
 34. *Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, et al.* Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 1997; 30: 1289-1294.
 35. *Argiles A, Lorho R, Savel MF, Couret I, Chong G, Mourad G.* Blood pressure is correlated with vitamin D(3) serum levels in dialysis patients. *Blood Purif* 2002; 20: 370-375.
 36. *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.
 37. *Zehnder D, Bland R, Chana RS, et al.* Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) by human endothelial cells is regulated by inflammatory cytokines: a novel autocrine determinant of vascular cell adhesion. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 621-629.
 38. *Somjen D, Weisman Y, Kohen F, et al.* 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.
 39. *Yuan W, Pan W, Kong J, et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ suppress renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *J Biol Chem* 2007; 282: 29821-29830.
 40. *Zhou C, Lu F, Cao K, Xu D, Goltzman D, Miao D.* Calcium-independent and 1,25(OH)₂D₃-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1 α -hydroxylase knockout mice. *Kidney Int* 2008; 74: 170-179.
 41. *Lavoie JL, Sigmund CD.* Minireview: Overview of the renin-angiotensin system-an endocrine and paracrine system. *Endocrinology* 2003; 144: 2179-2183.
 42. *Trivedi HS.* Bone mineral parameters, vitamin D, and outcomes in chronic kidney disease. *Renal week. Am Soc Nephrol Annual Meetings, Emerging therapies for management of mineral bone disorders in chronic kidney disease* 2007.
 43. *Freundlich M, Quiroz Y, Zhang Z, et al.* Suppression of renin-angiotensin gene expression in kidney by paricalcitol. *Kidney Int* 2008; 74: 1394-1402.
 44. *Lind L, Hanni A, Lithell H, et al.* Vitamin D is related to blood pressure and other cardiovascular risk factors in middle-aged men. *Am J Hypertens* 1995; 8: 894-901.
 45. *Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et al.* Plasma 25-dihydroxyvitamin D levels and risk of incidence hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1063-1069.
 46. *Forman JP, Curhan GC, Taylor EN.* Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. *Hypertension* 2008; 52: 828-832.
 47. *Forman JP, Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, et al.* Vitamin D intake and risk of incidence hypertension: results from three large prospective cohort studies. *Hypertension* 2005; 46: 676-682.
 48. *Duprez D, Buyzwe M, de Backer T, Clement D.* Relationship between vitamin D₃ and the peripheral circulation in moderate arterial primary hypertension. *Blood Press* 1994; 3: 389-393.
 49. *Lind L, Lithell H, Skarfors E, Wide L, Ljunghall S.* Reduction of blood pressure by treatment with alphacalcidol: a double-blind, placebo-controlled study in subjects with impaired glucose tolerance. *Acta Med Scand* 1988; 223: 211-217.
 50. *Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C.* Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1633-1637.
 51. *Resnick LM, Laragh JH.* Short-term effects of 1,25-dihydroxy vitamin D₃ on blood pressure in essential hypertension. *Kidney Int* 1984; 26: 206 (Abstract).
 52. *Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM.* Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998; 352: 709-710.
 53. *Carthy EP, Yamashita W, Hsu A, Ooi BS.* 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and rat vascular smooth muscle cell growth. *Hypertension* 1989; 13: 954-959.
 54. *Merke J, Milde P, Lewicka S, Hugel U, et al.* Identification and regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor activity and biosynthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃.

- Studies in cultured bovine aortic endothelial cells and human dermal capillaries. *J Clin Invest* 1989; 83: 1903-1915.
55. *Zehnder D, Bland R, Walker EA, et al.* Expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1α-hydroxylase in the human kidney. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2465-2473.
56. *Wu-Wong JR, Nakane M, Traylor L, et al.* Cardiovascular disease in chronic kidney failure: is there a role in vitamin D analogs. *Curr Opin Invest Drug* 2005; 6: 245-254.
57. *Wu-Wong JR, Nakane R, Ruan X, et al.* The role of vitamin D receptor in regulating rennin (abstract no. So35). XLIII European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Congress 2005; 4-7 Jun, Istanbul.
58. *Nakane M, Fey TA, Droz BA, et al.* Effect of paricalcitol on renal renin mRNA expression in vitamin D-deficient rats (abstract no. TH-P0288). American Society of Nephrology (ASN) 38th Renal Week Meeting: 2005 Nov 8-13 Philadelphia (PA).
59. *Kimura Y, Kawamura M, Owada M, et al.* Effectiveness of 1,25-dihydroxyvitamin D supplementation on blood pressure reduction in a pseudohypoparathyroidism patient with high renin activity. *Intern Med* 1999; 38: 31-35.
60. *Park CW, Oh YS, Shim YS, et al.* Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 73-81.