

A.Ε. Παντελή¹
Π. Παπαποστόλου²
Π. Θεοφίλης²
A. Βορδώνη²

M. Κουκουλάκη²
Γ. Βλαχοπάνος²
P.Γ. Καλαϊτζίδης²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το ενδιαφέρον για τον ρόλο της βιταμίνης D στη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος αυξάνεται συνεχώς. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D συσχετίζεται με αυξημένη καρδιαγγειακή νόσο, υψηλότερο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, εμφράγματος μυοκαρδίου και αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας. Τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D έχουν συσχετισθεί με υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, χρόνια συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, περιφερική αρτηριακή νόσο και με την εμφάνιση υπέρτασης. Η αναπλήρωση της βιταμίνης D μειώνει τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς ασθενείς. Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και της αλβουμινουρίας. Στο ερώτημα για το κατά πόσο η χορήγηση της βιταμίνης D μειώνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο δεν έχει δοθεί ικανοποιητική απάντηση. Ωστόσο, σε ασθενείς με νεφρική νόσο η αναπλήρωση της 1,25(OH)D₃ συσχετίζεται με τη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας και της λευκωματουρίας. Η παρούσα ανασκόπηση εξετάζει τα δεδομένα από πρόσφατες μελέτες που ασχολούνται με την επίδραση των χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D στην εξέλιξη των καρδιαγγειακών και νεφρικών παθήσεων καθώς και τις επιδράσεις που έχει η αναπλήρωση της βιταμίνης D στο καρδιαγγειακό και νεφρικό σύστημα.

Λέξεις-κλειδιά: Ανεπάρκεια βιταμίνης D, καρδιαγγειακός κίνδυνος, καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική λειτουργία, αλβουμινουρία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι πολύ συχνό εύρημα σε όλο τον κόσμο. Συνήθως είναι μια σιωπηλή «ασθένεια» στο 30% έως 50% του γενικού πληθυσμού¹. Στην πραγματικότητα πρόκειται για μια πανδημία που εγείρει ανησυχία². Έχει υπολογιστεί ότι ένα δισεκατομμύριο άτομα εμφανίζουν ανεπάρκεια βιταμίνης D παγκοσμίως³.

Ο ορισμός της ανεπάρκειας ή της έλλειψης της βιταμίνης D βάσει των τιμών 25(OH)D στο πλάσμα εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο αμφισβήτησης. Ανεπαρκή θεωρούνται επίπεδα 25(OH)D μικρότερα από 30ng/mL. Ενώ επίπεδα 25(OH)D

≤ 15 ή 20 ng/mL συνιστούν έλλειψη αυτής και ορίστηκαν με βάση τις τιμές κάτω από τις οποίες αυξάνεται ο κίνδυνος μεταβολικής νόσου των οστών⁴. Ωστόσο, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η αύξηση της πρωτεΐνης που δεσμεύει τη βιταμίνη D, οδηγεί σε χαμηλά επίπεδα αυτής στο πλάσμα αλλά όχι σε χαμηλά επίπεδα της ενεργού βιταμίνης D κατά τη διάρκεια φλεγμονής⁵.

Πηγές της βιταμίνης D είναι η έκθεση του δέρματος στο φως του ήλιου και τα διατροφικά συμπληρώματα βιταμίνης D. Η χοληκαλσιφερόλη (D₃) συντίθεται από την 7-δεϋδροχοληστερόλη στο δέρμα μετά από την έκθεση στον ήλιο. Η διατροφή και τα

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹Α' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων ²Νεφρολογική Κλινική «Γ. Παπαδάκης», Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»

✉ **Αλληλογραφία:** Ρήγας Γ. Καλαϊτζίδης, Νεφρολογική Κλινική «Γ. Παπαδάκης», Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»
• E-mail: rigaska@gmail.com

συμπληρώματα αποτελούν πηγές της χοληκαλσιφερόλης (D3) και της εργοκαλσιφερόλης (D2). Η D2 όσο και η D3 υφίστανται διπλή υδροξυλίωση στο ήπαρ και στους νεφρούς. Η καλσιτριόλη ή 1,25-διυδροξυβιταμίνη D είναι η δραστική μορφή. Μπορεί επίσης να παραχθεί ένας ανενεργός μεταβολίτης, η 24, 25-διυδροξυβιταμίνη⁶.

Η παραγωγή βιταμίνης D μπορεί να επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες. Τα επίπεδα στην κυκλοφορία της 1,25(OH)₂D₃ ρυθμίζονται από τα επίπεδα στον ορό του ιονισμένου Ca⁺ και φωσφόρου. Τα υψηλά επίπεδα Ca⁺ στον ορό καταστέλλουν την παραθορμόνη (PTH) και τη νεφρική 1α-υδροξυλάση, ενώ τα χαμηλά επίπεδα Ca⁺ διεγείρουν τη σύνθεση της PTH και τη δραστηριότητα της 1α-υδροξυλάσης. Επιπλέον, τα υψηλά επίπεδα φωσφόρου διεγείρουν την έκκριση του παράγοντα Fibroblast growth factor (FGF)-23, μιας φωσφοροδιουρητικής ορμόνης που εκκρίνεται από τα οστεοκύτταρα. Ο FGF-23 καταστέλλει τη νεφρική 1α-υδροξυλάση και προάγει τη φωσφατουρία⁷.

Η παρούσα ανασκόπηση εξετάζει τα δεδομένα από πρόσφατες μελέτες που ασχολούνται με την επίδραση των χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D στην εξέλιξη των καρδιαγγειακών και νεφρικών παθήσεων καθώς και τις επιδράσεις της αναπλήρωσης της βιταμίνης D στο καρδιαγγειακό και νεφρικό σύστημα.

Βιταμίνη D και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Υπάρχουν πειστικές ενδείξεις από πρόσφατες μελέτες που συσχετίζουν την ανεπάρκεια της βιταμίνης D με την καρδιαγγειακή νόσο, τον υψηλότερο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου (ΣΝ), το έμφραγμα του μυοκαρδίου και γενικότερα την αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα⁸⁻¹⁴.

Σε μελέτη που συμμετείχαν 1.739 άτομα χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και με μέση παρακολούθηση 5,4 έτη φάνηκε πως όσοι ασθενείς είχαν επίπεδα 25(OH) D < 15 ng/mL εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα (HR 1,62, 95% CI 1,11 έως 2,36, p=0,01) σε σύγκριση με εκείνους που είχαν επίπεδα 25(OH) D ≥ 15 ng/mL. Αυτή η επίδραση ήταν πιο εμφανής στους υπερτασικούς ασθενείς (HR 2,13, 95% CI 1,30 έως 3,48)¹⁰.

Σε προοπτική μελέτη που περιελάμβανε 18.225 άτομα χωρίς ιστορικό νόσου, ηλικίας 40 έως 75 ετών που παρακολούθηθηκαν για 10 έτη, τα χαμηλά επίπεδα 25(OH)D συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου ακόμη και μετά τη ρύθμιση των παραγόντων που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με την καρδιαγγειακή νόσο¹¹.

Στη μελέτη ESTHER (δεδομένα παρακολούθησης) συμπεριλήφθηκαν συνολικά 9.949 άνδρες και γυναίκες, ηλικίας 50 έως 74 ετών. Η 25(OH)D μετρήθηκε κατά την έναρξη και στα 5 έτη παρακολούθησης. Τα χαμηλά επίπεδα της συσχετίστηκαν με μέτρια αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Η συσχέτιση ήταν πολύ ισχυρότερη για τα θανατηφόρα σε σύγκριση με τα μη θανατηφόρα συμβάματα¹³.

Σε μελέτη που περιελάμβανε 1.484 ασθενείς, υποβιταμίνωση D παρατηρήθηκε στο 70,4%. Η ανεπάρκεια της συσχετίστηκε σημαντικά με υψηλότερο επιπολασμό ΣΝ (OR) 95% CI 1,32, 1,1 έως 1,6, p=0,004) και σοβαρής μορφής ΣΝ (OR 95% CI 1,18,1 έως 1,39), p=0,05¹². Η υποβιταμίνωση παρατηρήθηκε στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών που υποβλήθηκαν σε στεφανιαία αγγειογραφία και συσχετίστηκε σημαντικά με ΣΝ σε τιμές < 10 ng/mL¹².

Σε μελέτη που αποσκοπούσε στον καθορισμό του ανώτατου ορίου καλσιτριόλης στον ορό πάνω από το οποίο υπήρχε αυξημένος κίνδυνος στεφανιαίου συνδρόμου ή/ και θνητότητας, η βιταμίνη D στο εύρος των 20-36 ng/mL συσχετίστηκε με τον χαμηλότερο κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας. Ο κίνδυνος κάτω και πάνω από αυτό το εύρος ήταν σημαντικά αυξημένος¹⁴.

Σε πρόσφατη μελέτη αξιολογήθηκε ο αντίκτυπος των επιπέδων της βιταμίνης D μεταξύ των ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο που υποβάλλονταν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση⁸. Η παρακολούθηση ήταν 996,5 [377-1.552] ημέρες. Τα χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D συσχετίστηκαν με υπερδιπλάσιο αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας και σοβαρών καρδιαγγειακών επεισοδίων⁸.

Μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών έδειξε ότι όσο χαμηλότερα είναι τα επίπεδα της 25(OH)D₃ τόσο χαμηλότερη είναι και η επιβίωση. Δεδομένα από αυτήν τη μετα-ανάλυση έδειξαν μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της 25(OH)D₃ και των σχετικών κινδύνων για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου⁹. Στους ηλικιωμένους ασθενείς βρέθηκε ότι η χορήγηση βιταμίνης D με ασβέστιο μειώνει τη θνητότητα⁹.

Η υποβιταμίνωση D συσχετίστηκε επίσης με δυσλιπιδαιμία, περιφερική αρτηριακή νόσο (ΠΑΝ), γνωστική δυσλειτουργία, καρδιακή αναδιαμόρφωση αγγείων, χρόνια συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) και με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΚΑ¹⁴⁻¹⁹.

Τα αποτελέσματα από κλινικές δοκιμές έδειξαν ότι οι ελαττωμένες τιμές της βιταμίνης D συσχετί-

στηκαν με δυσλιπιδαιμία και ότι η ομαλοποίηση των επιπέδων της μπορεί να βελτιώσει το προφίλ των λιπιδίων στο πλάσμα και ως εκ τούτου τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου⁹. Επιπρόσθετα, σε 246 ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και διάμεση παρακολούθηση 75,5 ημερών, η χορήγηση στατίνης, εκτός από τη μείωση των λιπιδίων, συσχετίστηκε με σημαντική αύξηση των επιπέδων της βιταμίνης D και μείωση της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων. Έτσι, η βιταμίνη D φαίνεται να μεσολαβεί με αντιφλεγμονώδεις, αντιθρομβωτικές και προστατευτικές δράσεις στα αγγεία των ασθενών και ίσως μπορεί να δώσει μια εξήγηση για τα «πλειοτροπικά» οφέλη των στατινών στην καρδιαγγειακή νόσο¹⁷.

Σε μετα-ανάλυση που περιελάμβανε έξι μελέτες και 6.418 άτομα φάνηκε ότι τα επίπεδα της 25(OH)D ήταν σημαντικά χαμηλότερα μεταξύ των ασθενών με περιφερική αρτηριακή νόσο (ΠΑΝ) με κρίσιμη ισχαιμία σε σύγκριση με τους μάρτυρες που δεν είχαν ΠΑΝ (SMD = -1,29, 95% CI: -1,66, -0,91, p <0,001 και SMD = -0,01, 95% CI: -0,15, 0,13, p = 0,88, αντίστοιχα). Αυτό υποδηλώνει ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη σημαντικής ΠΑΝ¹⁸. Επιπλέον, τα επίπεδα της βιταμίνης D φαίνεται να τροποποιούν τη σχέση της καρδιαγγειακής υγείας και της γνωστικής λειτουργίας στους άνδρες¹⁶.

Σε προοπτική μελέτη παρατήρησης με 601 συμμετέχοντες, ο συνδυασμός χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D και K⁺ συσχετίστηκε με ανεπιθύμητη καρδιακή αναδιαμόρφωση και αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας από όλα τα αίτια¹⁵.

Η συσχέτιση των επιπέδων βιταμίνης D διερευνήθηκε σε 80 βρέφη με συμφορητική ΚΑ. Η αναπλήρωση της βιταμίνης D βελτίωσε το στάδιο της ΚΑ, αύξησε το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και τον δείκτη απόδοσης του μυοκαρδίου με συνοδό σημαντική αύξηση της ιντερλευκίνης (IL)-10 ενώ μειώθηκαν η PTH, η IL-6 και ο TNF-άλφα¹⁹.

Στην πολυκεντρική μελέτη GISSI-HF (Sopranvivenza nell'Insufficienza Cardiana-Heart failure) περιελήφθησαν 1.237 ασθενείς με ΚΑ και για 3,9 χρόνια παρακολούθηθηκε ο λόγος 1,25(OH)D/PTH πλάσματος (1-84). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, ο συγκεκριμένος λόγος ήταν δείκτης κινδύνου επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και ήπια νεφρική δυσλειτουργία όπως επίσης δείκτης θνησιμότητας και εισαγωγής στο νοσοκομείο για καρδιαγγειακούς λόγους²⁰.

Οι προαναφερθείσες μελέτες υποστηρίζουν ξεκάθαρα ότι τα πολύ χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D <10-15 ng/mL συσχετίζονται με καρδιαγγειακή νόσο και με χαμηλότερη επιβίωση.

Είναι ωστόσο αξιοσημείωτο ότι οι πρόσφατες μελέτες παρέμβασης απέτυχαν να αποδείξουν την αιτιολογική σχέση ανάμεσα στη χορήγηση της βιταμίνης D και τις ευεργετικές επιδράσεις στην καρδιαγγειακή υγεία²¹. Πράγματι παρατηρήθηκαν μεγάλες αποκλίσεις ανάμεσα στα αποτελέσματα πειραματικών μελετών και σε δοκιμές κλινικής παρέμβασης²¹. Επιπρόσθετα στην πρόσφατη μελέτη VITAL (βιταμίνη D και ωμέγα-3 λιπαρά) για την πρόληψη του καρκίνου και των καρδιαγγειακών παθήσεων, η χορήγηση βιταμίνης D δεν συσχετίστηκε με μείωση των καρδιαγγειακών παθήσεων ή του καρκίνου²². Τα επίπεδα της βιταμίνης D παραμένουν ένα δίλημμα στα παιδιά και τους εφήβους. Σε μια μελέτη στην παιδική ηλικία με 2.680 παιδιά και εφήβους ηλικίας 7-18 ετών τα επίπεδα της βιταμίνης D συσχετίστηκαν αντίστροφα με τη γενική παχυσαρκία (OR 1,95, 95% CI: 1,08-3,49), αλλά όχι με άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου²³. Με βάση αυτά τα δεδομένα, το σκεπτικό της χορήγησης βιταμίνης D οδηγεί σε απογοητευτικά αποτελέσματα.

Βιταμίνη D και υπέρταση

Η συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης D και της υπέρτασης είναι επίσης θέμα αντιπαράθεσης²⁴⁻²⁶. Παρατηρήθηκε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D και της συχνότητας υπέρτασης. Σε μελέτη με 1.586 ασθενείς και υπέρταση που παρακολούθηθηκαν για 8,5 χρόνια αξιολογήθηκε η προγνωστική τιμή της βιταμίνης D για την εμφάνιση ΣΝ. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης οι ασθενείς με τα χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D παρουσίασαν τον μεγαλύτερο αριθμό επεισοδίων ΣΝ. Είναι ενδιαφέρον ότι η προσθήκη βιταμίνης D κατέταξε τους υπέρτατους ασθενείς σε διαφορετικές ομάδες κινδύνου για ΣΝ και βελτίωσε την πρόγνωσή τους²⁴.

Η συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης D και του κινδύνου εμφάνισης υπέρτασης αξιολογήθηκε επίσης σε 3 μεγάλες προοπτικές μελέτες: τη Nurses Health Study I (NHS I; n=77,436), τη NHS II (n=93,803) και τη Health Professionals' μελέτη παρακολούθησης (n=38,074). Η παρακολούθηση για κάθε μελέτη ήταν ≥8 έτη. Σε όλες αυτές τις μελέτες η μεγαλύτερη πρόσληψη βιταμίνης D δεν συσχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης²⁵. Είναι ωστόσο

αξιοσημείωτο ότι μετά την προσεκτικότερη ανάλυση αυτών των μελετών, προτάθηκε ότι η χορήγηση της βιταμίνης D ασκεί αντιυπερτασική δράση σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ανεπάρκεια βιταμίνης D²⁶. Ο μη καλός σχεδιασμός των μελετών ήταν ο κυριότερος λόγος που οι μελέτες δεν έδειξαν την αντιυπερτασική δράση της βιταμίνης D²⁶. Θα πρέπει επίσης να λάβουμε υπόψη ότι το βραχυπρόθεσμο συμπλήρωμα βιταμίνης D δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα αρτηριακής πίεσης σε άτομα με φυσιολογική πίεση²⁶. Προτάθηκε ότι η υπέρταση εμφανίζεται όταν η ισορροπία μεταξύ της αγγειοσύσπασης και αγγειοδιαστολής μετατοπίζεται υπέρ της αγγειοσύσπασης και ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D προκαλεί μετατόπιση προς την πλευρά της αγγειοσύσπασης²⁶.

Μηχανισμοί συσχέτισης της βιταμίνης D και της καρδιαγγειακής νόσου

Ο σημαντικός ρόλος της βιταμίνης D στη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος γίνεται όλο και περισσότερο αποδεκτός. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D συσχετίζεται με παράγοντες κινδύνου όπως η υπέρταση, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης¹⁷.

Επιπρόσθετα αποδεικνύεται ότι το καρδιαγγειακό σύστημα είναι πολύ ευαίσθητο στην ανεπάρκεια της βιταμίνης D. Αναμφισβήτητα, η ανεπάρκεια βιταμίνης D αντιπροσωπεύει ένα μοντέλο με μεταβολικές αλλαγές, ακολουθούμενες από φλεγμονή και υπερτροφία του μυοκαρδίου, αλλοιώσεις στις αριστερές κοιλότητες και συστολική δυσλειτουργία²⁷.

Στους μηχανισμούς με τους οποίους η βιταμίνη D μπορεί να μειώσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, περιλαμβάνονται η ρύθμιση του αγγειακού τόνου, η ομοιοστασία του δραστηκού όγκου αίματος²⁸, η λειτουργία του ενδοθηλίου και η αναδιαμόρφωση των αγγείων¹⁷. Επιπρόσθετα, η υποβιταμίνωση D προάγει την αθηροσκλήρωση και την αθηροθρόμβωση και συσχετίζεται με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο όπως η ασβεστοποίηση των αγγείων και η αυξημένη αρτηριακή σκληρία¹⁷⁻²⁹.

Η ενεργοποίηση των υποδοχέων της βιταμίνης D συσχετίζεται με την αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων και η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μπορεί να ρυθμιστεί από μια μιτοχονδριακή μη γονιδιωματική δραστηριότητα του υποδοχέα της βιταμίνης D³⁰.

Η βιταμίνη D εμπλέκεται και στον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων, στους

μηχανισμούς που καταστέλλουν τον πολλαπλασιασμό, στην ανοσία και στη ρύθμιση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS)³¹. Πράγματι, πειραματικά μοντέλα σε υπερτασικούς αρουραίους έδειξαν σαφώς ότι η χορήγηση των αναλόγων της βιταμίνης D εμφανίζει αντιυπερτροφική δράση και καταστέλλει τη ρενίνη στους νεφρούς και την καρδιά. Συνδυασμός αυτών των αναλόγων της βιταμίνης D με έναν αναστολέα RAAS εξασθενεί την υπερτροφία των κυττάρων του μυοκαρδίου και καταστέλλει τα νατριουρητικά πεπτιδικά των κόλπων και του εγκεφάλου, με αποτέλεσμα καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα³².

Επιπλέον, σε πειραματικά μοντέλα έχει βρεθεί ότι τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D συσχετίζονται με αυξημένη απελευθέρωση κυτταροκινών, οξειδωτικό στρες, απόπτωση και ίνωση, καθώς και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και μειωμένο κλάσμα εξώθησης²⁷.

Επίδραση της Βιταμίνης D στους νεφρούς

Η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εξέλιξη της νεφρικής νόσου και τη σπειραματοσκλήρυνση^{33;34}. Κλασικό παράδειγμα αποτελεί η IgA νεφροπάθεια που εμφανίζει εξαιρετικά υψηλό ποσοστό ανεπάρκειας βιταμίνης D και που συσχετίζεται με δυσμενέστερη κλινική έκβαση και ιστολογικά ευρήματα από τους νεφρούς. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι ένας παράγοντας κινδύνου για την πρόκληση οξείας νεφρικής βλάβης ενώ οι υποδοχείς της βιταμίνης D θα μπορούσαν να είναι ένας πολλά υποσχόμενος θεραπευτικός στόχος για την αποφυγή της³⁵.

Στην κληρονομική νόσο των πολυκυστικών νεφρών, πρόσφατα ευρήματα έδειξαν ότι τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D και η ελαττωμένη έκφραση των υποδοχέων της 25(OH)D συσχετίζονται με μεγαλύτερο όγκο των νεφρών³⁶. Επιπλέον, σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία διερευνήθηκε ο ρόλος της υποβιταμίνωσης D στην ογκογένεση και βρέθηκε μια αρνητική ρύθμιση στις πρωτεΐνες που σηματοδοτούν την έκφραση της βιταμίνης D σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου και καρκίνο των νεφρών. Τα ευρήματα πιθανά οφείλονται στην έλλειψη αντικαρκινικής δράσης της βιταμίνης D στην ανάπτυξη καρκίνου των νεφρικών κυττάρων σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου³⁷.

Αντίθετα, η δράση της βιταμίνης D στη διατήρηση ενός υγιούς νεφρού αποκτά αυξημένο ενδιαφέρον. Η χορήγηση βιταμίνης D και των αναλόγων της μειώνουν τους δείκτες επιδείνωσης της σπειρα-

ματικής βλάβης³⁸ όπως τη λευκωματουρία και τη σπειραματοσκλήρυνση³⁹. Πράγματι, η αναπλήρωση με 1,25-βιταμίνη D₃ ή 1,25-βιταμίνη D₂ εμπόδισε την αποδόμηση των ποδοκυττάρων ή ανέστρεψε τη βλάβη στο σπείραμα και το σωληναριοδιάμεσο ιστό σε πειραματόζωα με έλλειψη 1,25 βιταμίνης D₃³⁴. Η βιταμίνη D έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την πρωτεϊνουρία και στη νεφρίτιδα Heymann, ένα πειραματικό μοντέλο που αναπαράγει τη μεμβρανώδη νεφροπάθεια στον άνθρωπο⁴⁰.

Σε ασθενείς με εγκατεστημένη χρόνια νεφρική νόσο (XNN) και χαμηλά επίπεδα 25(OH)D στον ορό, η χορήγηση δραστηκής βιταμίνης D χαμηλής δόσης θα μπορούσε να μειώσει την πρωτεϊνουρία⁴¹. Ακόμη, σε στάδια 3 και 4 XNN η χορήγηση βιταμίνης D κατά τη διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών για 16 εβδομάδες, βελτίωσε τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και μείωσε στην κυκλοφορία τους βιοδείκτες E-σελεκτίνη, ICAM-1 και VCAM-1⁴². Επιπρόσθετα, σε τρεις διπλές τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες αξιολογήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης ενός αναλόγου της βιταμίνης D, της παρικαλιτόλης. Συμπεριελήφθησαν 220 ασθενείς με στάδια 3 και 4 XNN και με δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό, που παρακολούθηθηκαν για 24 εβδομάδες. Η χορήγηση παρικαλιτόλης συσχετίστηκε με τη μείωση της πρωτεϊνουρίας ανεξάρτητα από την ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του RAAS³⁹.

Τέλος, σε ασθενείς με XNN μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα χορήγησης της βιταμίνης D στην αγγειακή λειτουργία και απέδειξε ότι η βιταμίνη D μείωσε σημαντικά την ταχύτητα σφυγμικού κύματος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο⁴³.

Ωστόσο, όλες οι μελέτες δεν συμφωνούν μεταξύ τους. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει όφελος από την αναπλήρωση της βιταμίνης D στην αγγειακή λειτουργία και τη φλεγμονή σε ασθενείς με XNN^{42,44}.

Μηχανισμοί συσχέτισης της βιταμίνης D και της νεφρικής λειτουργίας

Τα κύτταρα των εγγύς σωληναρίων είναι η θέση της σύνθεσης καλσιτριόλης και μπορεί να συνεισφέρουν στη διατήρηση της ακεραιότητας της νεφρικής μικροκυκλοφορίας^{45,46}. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D οδηγεί σε επιδείνωση της λειτουργίας των νεφρών μέσω μιας ποικιλίας μηχανισμών. Χαμηλά επίπεδα

βιταμίνης D εξασθενούν τη σπειραματική λειτουργία³⁹ και αυξάνουν τη σωληναριοδιάμεση βλάβη⁴⁷.

Πειραματικά δεδομένα και κλινικές δοκιμές υποστηρίζουν ότι η ενεργός βιταμίνη D προκαλεί μείωση της πρωτεϊνουρίας κυρίως μέσω της καταστολής του συστήματος RAAS και του μετριασμού της φλεγμονώδους σπειραματοσκλήρυνσης και της σωληναριοδιάμεσης ίνωσης και οδηγεί στη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας⁴⁸. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα της βιταμίνης D μπορεί να τροποποιήσουν την επίδραση της θεραπείας με αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II στη νεφρική λειτουργία σε Αφροαμερικανούς. Συγκεκριμένα, οι αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης II μπορεί να βελτιώσουν τη νεφρική λειτουργία μεταξύ ασθενών με ικανοποιητικά επίπεδα βιταμίνης D⁴⁹. Αυτή η προστατευτική επίδραση της βιταμίνης D στην ανάπτυξη πρωτεϊνουρίας σε πειραματικά μοντέλα που εκτίθενται σε αδριαμυκίνη προκαλείται από την αναστολή της δραστηριότητας του υποκινητή της ηπαράσης στα ποδοκύτταρα⁵⁰.

Η χορήγηση βιταμίνης D βελτιώνει τη βλάβη από επαναιμάτωση μετά από ισχαιμία στους νεφρούς μέσω της μείωσης της φλεγμονής και της μείωσης του σχηματισμού μυοϊνοβλαστών⁵¹. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα της βιταμίνης D προστατεύει επίσης από την οξεία νεφρική βλάβη που προκαλείται από λιποπολυσακχαρίτες αναστέλλοντας την απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων⁵².

Τέλος, έχει βρεθεί ότι η ενδογενής βιταμίνη D που αναδύεται με καταλυτικό σίδηρο θεωρείται ως σημαντικός στόχος για τη βελτίωση των νεφρικών κυτταρικών βλαβών, πιθανώς με την έγκαιρη χορήγηση βιταμίνης D⁵³.

Σε ασθενείς με XNN, η χορήγηση της βιταμίνης D μπορεί να είναι μια αποτελεσματική θεραπευτική στρατηγική για την αποφυγή του σχηματισμού λιπώδους ιστού και της απώλειας μυϊκής μάζας⁵⁴.

Επίπεδα βιταμίνης D σε ασθενείς με XNN και καρδιαγγειακή νόσο

Η νεφρική δυσλειτουργία αντιπροσωπεύει έναν δυνητικά σημαντικό σύνδεσμο μεταξύ των χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D και των κινδύνων για συμβάματα καρδιαγγειακής νόσου. Η μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης οδηγεί σε μειωμένη απέκκριση φωσφορικών και μειωμένη νεφρική παραγωγή 1,25 (OH)D₃. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο. Τελικά, το χαμηλό ασβέστιο στον ορό διεγείρει την πα-

Πίνακας 1. Η βιταμίνη D και η επίδρασή της σε πρόσφατες μελέτες καρδιαγγειακής νόσου

| Μελέτη | Σκοπός της μελέτης | Τύπος της μελέτης και συμμετέχοντες | Παρακολούθηση | Αποτελέσματα |
|-----------------------------------|--|--|---|--|
| Η μελέτη Dal et al. ¹⁵ | Συσχέτιση της βιταμίνης D και K με την καρδιαγγειακή υγεία και την θνησιμότητα των ασθενών | Προοπτική μελέτη παρακολούθησης Hoorn 601 συμμετέχοντες | | Τα μειωμένα επίπεδα D και συσχετίστηκαν με αυξημένη LVMI (5,9 g/m 2,7, 95% CI: 1,8, 10,0 g/m 2,7) Θνητότητα από όλες τις αιτίες HR 1,64 (95% CI: 1,12-2,39) |
| Jeon et al. ¹⁶ | Συσχέτιση της CVH και της γνωστικής λειτουργίας σύμφωνα με τα επίπεδα της βιταμίνης D | Συγχρονική μελέτη 840 άνδρες 1.811 γυναίκες μέσης ηλικίας | | Η βιταμίνη D είναι ένας τροποποιητής αποτελέσματος μεταξύ CVH και γνωστικής λειτουργίας |
| Tang et al. ²³ | Η βιταμίνη D και η συσχέτισή της με παράγοντες CV κινδύνου | Συγχρονική μελέτη 2.680 παιδιά ηλικίας 7-18 ετών | | Η βιταμίνη D συσχετίζεται με την παχυσαρκία, αλλά όχι με άλλους παράγοντες CV κινδύνου |
| Μελέτη VITAL ²² | Καρκίνος οποιουδήποτε τύπου και CV συμβάντα (σύνθετο MI, εγκεφαλικό επεισόδιο ή θάνατος από CV αιτίες) | Τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη δύο προς δύο 25.871 ασθενείς άνδρες ≥50 χρ. γυναίκες ≥55 χρ. | | Η βιταμίνη D δεν αποτρέπει τον καρκίνο ή τη CV νόσο |
| Scragg et al. ⁶⁶ | Η χορήγηση βιταμίνης D σε υψηλές δόσεις αποτρέπει την CV προσβολή και τον θάνατο | Τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο διπλή τυφλή μελέτη 5.110 ασθενών 50 με 84 έτη. | Παρακολούθηση 30 μήνες | Χορήγηση βιταμίνης D υψηλής δόσης δεν αποτρέπει την CV νόσο HR 1,02 (95% CI: 0,87-1,20) |
| Verdoia et al. ⁸ | Συνολική θνησιμότητα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI | 705 ασθενείς | Μέση διάρκεια παρακολούθησης 996,5 [377-1.552] ημέρες | Η ανεπάρκεια βιταμίνης D που συσχετίζεται με τη συνολική θνησιμότητα HR 3,6 (95% CI: 1,43-8,9), p=0,006 MACE HR 1,32 (95% CI: 1,07-1,63), p=0,01 Σύνθετο θανάτου & MI HR 1,3 (95% CI: 1,03-1,65, p=0,03) |

LVMI: δείκτης υπερτροφίας αριστερής κοιλίας, CVH: καρδιαγγειακή υγεία, CV: καρδιαγγειακή, MI: έμφραγμα μυοκαρδίου, LVH: υπερτροφία αριστερής κοιλίας, PCI: διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, MACE: σημαντικά ανεπιθύμητο καρδιακό συμβάν

ραγωγή PTH, η οποία μειώνει περαιτέρω τη νεφρική παραγωγή 1,25 (OH)D⁵⁵. Έτσι, η βιταμίνη D μειώνεται κατά τη διάρκεια της μείωσης της νεφρικής λειτουργίας. Ωστόσο, παράλληλα με τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας και των επιπέδων της βιταμίνης D, ο FGF-23, η ορμόνη που ρυθμίζει τα φωσφορικά, αυξάνει και είναι προγνωστικός παράγο-

ντας για ταχύτερη εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με XNN⁵⁶. Τα επίπεδα της βιταμίνης D μειώνονται δραματικά από την επίδραση του FGF-23. Παράλληλα και ο Klotho, ένας συν-υποδοχέας του FGF-23 που σταδιακά μειώνεται στη XNN, συμβάλλει στην αντίσταση των νεφρών στη δράση του FGF-23 και στην περίσσεια των επιπέδων του στο πλάσμα⁵⁷.

Τα επίπεδα του FGF-23 στο πλάσμα τροποποιούν επίσης τη σχέση μεταξύ επιπέδων της βιταμίνης D και της καρδιακής αναδιαμόρφωσης⁵⁸. Σε ασθενείς με ΧΝΝ τα αυξημένα επίπεδα FGF-23 στο πλάσμα συσχετίζονται με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, καρδιακή υπερχορμία⁵⁹ και συμβάλλουν αναμφίβολα στην υπερχορμία της αριστερής κοιλίας και την ανάπτυξη ΚΑ⁶⁰, εμφράγμα του μυοκαρδίου, κολπικής μαρμαρυγής, χαμηλής καρδιακής συστολικής λειτουργίας ενώ αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και της θνησιμότητας⁶¹.

Η ΧΝΝ θεωρείται τελικά παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Η αύξηση του FGF-23 και η μείωση της πρωτεΐνης Klotho φαίνεται να διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην εξέλιξη του καρδιονεφρικού συνδρόμου. Προτείνεται ότι η σωματική αδράνεια λόγω της γήρανσης και η νεφρική ανεπάρκεια προκαλούν υπερχορμία, αυξημένα επίπεδα FGF-23, χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D με τελικό αποτέλεσμα τη μειωμένη συστατικότητα του μυοκαρδίου και την ΚΑ. Η απώλεια της Klotho ασκεί δυσμενή επίδραση στη λειτουργία του ενδοθηλίου, αυξάνει την αγγειακή αβεστοποίηση και την εξέλιξη της ΧΝΝ. Η μείωση της κυκλοφορούσας πρωτεΐνης Klotho ταυτόχρονα με την αύξηση του FGF 23 προκαλεί πρόωρη γήρανση. Η μείωση της επιταχύνει την εξέλιξη της καρδιακής αναδιαμόρφωσης⁵⁷ και επίσης σχετίζεται με υπερχορμία της αριστερής κοιλίας και τη συστολική δυσλειτουργία⁶². Έτσι, υπό το φως αυτών των επιδράσεων αυτές οι διεργασίες χαρακτηρίζουν τη συσχέτιση των επιπέδων της 1,25(OH)2D₃ και των επιπέδων της FGF-23 με την ΚΑ. Δεν είναι καθόλου περίεργο λοιπόν ότι η χορήγηση των αναλόγων της βιταμίνης D μειώνει τον κίνδυνο της ΚΑ⁶³.

Οι προαναφερθέντες μηχανισμοί ενισχύουν το σκεπτικό ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D σχετίζεται με τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Η συσχέτιση μεταξύ χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D και κινδύνου καρδιακής νόσου έχει αποδειχθεί στις μελέτες παρατήρησης¹⁵. Επιπρόσθετα, οι φαρμακολογικές παρεμβάσεις που στοχεύουν στην ανεπάρκεια της βιταμίνης D ή στον καταρράκτη των δράσεών της, είναι σε θέση να περιορίσουν την έναρξη και τη σοβαρότητα των κύριων αγγειακών εγκεφαλικών παθήσεων⁶⁴. Δυστυχώς όμως οι μελέτες παρέμβασης δεν απέδειξαν τη σχέση μεταξύ αναπλήρωσης των επιπέδων της βιταμίνης D και των ενεργητικών επιδράσεων στο καρδιαγγειακό σύστημα²¹. Μια πιθανή εξήγηση είναι οι ανυπέροβλητες δυσκολίες στον

σχεδιασμό τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών με τη χορήγηση βιταμίνης D για τη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων καθώς και η σωστή ανάλυση των αποτελεσμάτων τους⁶⁵. Δεν υπάρχει ωστόσο καμία αμφιβολία ότι η χορήγηση αναλόγων της βιταμίνης D είναι αποτελεσματική στην επιβράδυνση της εξέλιξη της νεφρικής νόσου και της αλβουμινουρίας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι περισσότερες μελέτες παρατήρησης υποστηρίζουν ότι η βιταμίνη 25(OH)D έχει προστατευτικά αποτελέσματα στο καρδιαγγειακό σύστημα. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η επαρκής χορήγηση της βιταμίνης D για την επίτευξη των βέλτιστων επιπέδων βιταμίνης D είναι σημαντική για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου και την επιβράδυνση των νεφρικών παθήσεων. Απαιτούνται καλά σχεδιασμένες, στατιστικά ισχυρές, μακροχρόνιες κλινικές δοκιμές για να αποδειχτεί αυτή η συσχέτιση.

SUMMARY

A.E. Panteli, P. Papapostolou, P. Theophilis, E. Vordoni, M. Koukoulaki, G. Vlachopoulos, R.G. Kalaitzidis

Vitamin D deficiency in cardiac and renal risk
Arterial Hypertension 2021; 31: 141-149.

Interest in the role of vitamin D in the functioning of the cardiovascular system is constantly increasing. Vitamin D deficiency is associated with increased cardiovascular disease, higher risk of coronary heart disease, myocardial infarction and increased risk of morbidity and mortality. Low levels of vitamin D have been linked to hypertension, dyslipidemia, chronic congestive heart failure, peripheral arterial disease and the occurrence of hypertension. Vitamin D supplementation lowers blood pressure levels in hypertensive patients. Low levels of vitamin D are an independent risk factor for impaired renal function and albuminuria. The question of whether vitamin D reduces the risk of cardiovascular disease has not been answered satisfactorily. However, in patients with kidney disease, replacement of 1,25(OH)D₃ is associated with improved renal function and albuminuria. This review examines data from recent studies dealing with the effect of low vitamin D levels on the progression of cardiovascular and renal disease as well as the effects of vitamin D replacement on the cardiovascular and renal systems.

Key-words: Vitamin D deficiency, cardiovascular risk, heart failure, renal function, albuminuria

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1949-56.
2. Cashman KD, Dowling KG, Skrabakova Z et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 2016; 103: 1033-44.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
4. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 50-60.
5. Reijven PLM, Soeters PB. Vitamin D: A magic bullet or a myth? *Clin Nutr* 2020; 39: 2663-74.
6. Wimalawansa SJ. Vitamin D and cardiovascular diseases: Causality. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;175:29-43.
7. Razzaque MS. The dualistic role of vitamin D in vascular calcifications. *Kidney Int* 2011; 79: 708-14.
8. Verdoia M, Nardin M, Rolla R, et al. Prognostic impact of Vitamin D deficiency in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur J Intern Med* 2020.
9. Rejnmark L, Avenell A, Masud T, et al. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2670-81.
10. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503-11.
11. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1174-80.
12. Verdoia M, Schaffer A, Sartori C, et al. Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease. *Eur J Clin Invest* 2014; 44: 634-42.
13. Perna L, Schottker B, Holleczeck B, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D and incidence of fatal and nonfatal cardiovascular events: a prospective study with repeated measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4908-15.
14. Dror Y, Giveon SM, Hoshen M, Feldhamer I, Balicer RD, Feldman BS. Vitamin D levels for preventing acute coronary syndrome and mortality: evidence of a non-linear association. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 2160-67.
15. Dal CE, Beulens JWJ, Elders P, et al. The Association of Vitamin D and Vitamin K Status with Subclinical Measures of Cardiovascular Health and All-Cause Mortality in Older Adults: The Hoorn Study. *J Nutr* 2020.
16. Jeon YJ, Jung SJ, Kim HC. Does serum vitamin D level affect the association between cardiovascular health and cognition? Results of the Cardiovascular and Metabolic Diseases Etiology Research Center CMERC study. *Eur J Neurol* 2020.
17. Verdoia M, Pergolini P, Rolla R, et al. Impact of high-dose statins on vitamin D levels and platelet function in patients with coronary artery disease. *Thromb Res* 2017; 150: 90-5.
18. Nsengiyumva V, Fernando ME, Moxon JV, et al. The association of circulating 25-hydroxyvitamin D concentration with peripheral arterial disease: A meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis* 2015; 243: 645-51.
19. Shedeed SA. Vitamin D supplementation in infants with chronic congestive heart failure. *Pediatr Cardiol* 2012; 33: 713-9.
20. Masson S, Barlera S, Colotta F, et al. A low plasma 1,25OH₂ vitamin D/PTH 1-84. ratio predicts worsening of renal function in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2016; 224: 220-5.
21. Latic N, Erben RG. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int J Mol Sci* 2020; 21.
22. Tice JA, Halalau A, Burke H. Vitamin D Does Not Prevent Cancer or Cardiovascular Disease: The VITAL Trial : Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Basuk SS, Mora S, Gibson H, Gordon D, Copeland T, D'Agostino D, Friedenberg G, Ridge C, Bubes V, Giovannucci EL, Willett WC, Buring JE 2019. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 380 (1): 33-44. *J Gen Intern Med* 2020.
23. Tang Z, Huang S, Ma R, Zheng H, Zhu Y. Low vitamin D status is associated with obesity but no other cardiovascular risk factors in Chinese children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020; 30: 1573-81.
24. Nargesi AA, Heidari B, Esteghamati S et al. Contribution of vitamin D deficiency to the risk of coronary heart disease in subjects with essential hypertension. *Atherosclerosis* 2016; 244: 165-71.
25. Forman JP, Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Stampfer MJ, Curhan GC. Vitamin D intake and risk of incident hypertension: results from three large prospective cohort studies. *Hypertension* 2005; 46: 676-82.
26. Chen S, Sun Y, Agrawal DK. Vitamin D deficiency and essential hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2015;9:885-901.
27. Assalin HB, Rafacho BP, dos Santos PP, et al. Impact of the length of vitamin D deficiency on cardiac remodeling. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 809-16.
28. Danik JS, Manson JE. Vitamin d and cardiovascular disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2012; 14: 414-24.
29. Wimalawansa SJ. Vitamin D and cardiovascular diseases: Causality. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 175: 29-43.
30. Verdoia M, Pergolini P, Rolla R, et al. Vitamin D levels and high-residual platelet reactivity in patients receiving dual antiplatelet therapy with clopidogrel or ticagrelor. *Platelets* 2016; 27: 576-82.
31. Hii CS, Ferrante A. The Non-Genomic Actions of Vitamin D. *Nutrients* 2016; 8: 135.
32. Kong J, Kim GH, Wei M, et al. Therapeutic effects of vitamin D analogs on cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Am J Pathol* 2010; 177: 622-31.
33. Li XH, Huang XP, Pan L, et al. Vitamin D deficiency may predict a poorer outcome of IgA nephropathy. *BMC Nephrol* 2016; 17: 64.
34. Sonneveld R, Hoenderop JG, Stavenuiter AW, et al. 1,25-Vitamin D₃ Deficiency Induces Albuminuria. *Am J Pathol* 2016; 186: 794-804.
35. Jiang S, Huang L, Zhang W, Zhang H. Vitamin D/VDR in acute kidney injury: a potential therapeutic target. *Curr Med Chem* 2020.

36. Vendramini LC, Dalboni MA, de Carvalho JTG, Batista MC, Nishiura JL, Heilberg IP. Association of Vitamin D Levels With Kidney Volume in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease ADPKD. *Front Med Lausanne* 2019; 6: 112.
37. Docs J, Banyai D, Flasko T, Szanto A, Kovacs G. Impaired Vitamin D Signaling Is Associated With Frequent Development of Renal Cell Tumor in End-stage Kidney Disease. *Anticancer Res* 2020; 40: 6525-30.
38. Schwarz U, Amann K, Orth SR, Simonaviciene A, Wesels S, Ritz E. Effect of 1,25 OH.2 vitamin D3 on glomerulosclerosis in subtotaly nephrectomized rats. *Kidney Int* 1998; 53: 1696-1705.
39. Agarwal R, Acharya M, Tian J, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 2823-8.
40. Lemire JM, Ince A, Takashima M. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/l mice. *Autoimmunity* 1992; 12: 143-8.
41. Wu CC, Liao MT, Hsiao PJ, et al. Antiproteinuria Effect of Calcitriol in Patients With Chronic Kidney Disease and Vitamin D Deficiency: A Randomized Controlled Study. *J Ren Nutr* 2020; 30: 200-7.
42. Chitalia N, Ismail T, Tooth L, et al. Impact of vitamin D supplementation on arterial vasomotion, stiffness and endothelial biomarkers in chronic kidney disease patients. *PLoS One* 2014; 9: e91363.
43. Dou D, Yang B, Gan H, Xie D, Lei H, Ye N. Vitamin D supplementation for the improvement of vascular function in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urol Nephrol* 2019; 51: 851-8.
44. Hu C, Wu X. Effect of Vitamin D Supplementation on Vascular Function and Inflammation in Patients with Chronic Kidney Disease: A Controversial Issue. *Ther Apher Dial* 2019.
45. Weinreich T, Muller A, Wuthrich RP, Booy C, Binswanger U. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and the synthetic vitamin D analogue, KH 1060, modulate the growth of mouse proximal tubular cells. *Kidney Blood Press Res* 1996; 19: 325-31.
46. Ferreira de AL, Della Coletta FH, Antunes-Rodrigues J et al. Imbalance of Pro- and Anti-Angiogenic Factors Due to Maternal Vitamin D Deficiency Causes Renal Microvasculature Alterations Affecting the Adult Kidney Function. *Nutrients* 2019; 11.
47. Schwarz U, Amann K, Orth SR, Simonaviciene A, Wesels S, Ritz E. Effect of 1,25 OH.2 vitamin D3 on glomerulosclerosis in subtotaly nephrectomized rats. *Kidney Int* 1998; 53: 1696-1705.
48. Lucisano S, Buemi M, Passantino A, Aloisi C, Cernaro V, Santoro D. New insights on the role of vitamin D in the progression of renal damage. *Kidney Blood Press Res* 2013; 37: 667-8.
49. Chen L, Zhu H, Harshfield GA, Huang Y, Dong Y. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and the effects of Angiotensin II receptor blocker on renal function among African Americans: A post hoc analysis of a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Hypertens Greenwich* 2020.
50. Garsen M, Sonneveld R, Rops AL, et al. Vitamin D attenuates proteinuria by inhibition of heparanase expression in the podocyte. *J Pathol* 2015; 237: 472-81.
51. Arfian N, Budiharjo S, Wibisono DP, et al. Vitamin D Ameliorates Kidney Ischemia Reperfusion Injury via Reduction of Inflammation and Myofibroblast Expansion. *Kobe J Med Sci* 2020; 65: E138-E143.
52. Du J, Jiang S, Hu Z, et al. Vitamin D receptor activation protects against lipopolysaccharide-induced acute kidney injury through suppression of tubular cell apoptosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019; 316: F1068-F1077.
53. Annamalai C, Ganesh RN, Viswanathan P. Ferrotoxicity and its amelioration by endogenous vitamin D in experimental acute kidney injury. *Exp Biol Med Maywood* 2020; 245: 1474-89.
54. Cheung WW, Ding W, Hoffman HM, et al. Vitamin D ameliorates adipose browning in chronic kidney disease cachexia. *Sci Rep* 2020; 10: 14175.
55. Stenvinkel P, Larsson TE. Chronic kidney disease: a clinical model of premature aging. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 339-51.
56. Seiler S, Heine GH, Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2009; S34-S42.
57. Xie J, Yoon J, An SW, Kuro-o M, Huang CL. Soluble Klotho Protects against Uremic Cardiomyopathy Independently of Fibroblast Growth Factor 23 and Phosphate. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 1150-60.
58. Ky B, Shults J, Keane MG, et al. FGF23 modifies the relationship between vitamin D and cardiac remodeling. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 817-24.
59. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011; 121: 4393-4408.
60. Andrukhova O, Slavic S, Smorodchenko A, et al. FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO Mol Med* 2014; 6: 744-59.
61. Seiler S, Cremers B, Rebling NM, et al. The phosphatonin fibroblast growth factor 23 links calcium-phosphate metabolism with left-ventricular dysfunction and atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2011; 32: 2688-96.
62. Shibata K, Fujita S, Morita H, et al. Association between circulating fibroblast growth factor 23, alpha-Klotho, and the left ventricular ejection fraction and left ventricular mass in cardiology inpatients. *PLoS One* 2013; 8: e73184.
63. Zittermann A, Ernst JB. Calcitropic and phosphaturic hormones in heart failure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26: 971-9.
64. Kim HA, Perrelli A, Ragni A, et al. Vitamin D Deficiency and the Risk of Cerebrovascular Disease. *Antioxidants Basel* 2020; 9.
65. Boucher BJ, Grant WB. Difficulties in designing randomised controlled trials of vitamin D supplementation for reducing acute cardiovascular events and in the analysis of their outcomes. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020; 29: 100564.
66. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, et al. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 608-16.