

Analiza dowodów na istnienie zależności między witaminą D i wapniem a ryzykiem chorób układu krążenia

LU WANG, MD, PhD, HOWARD D. SESSO, SCD, JOANN E. MANSON, MD, DRPH

Korzystny wpływ wapnia i witaminy D na stan zdrowia kości jest dobrze znany. Czy istnieje związek między przyjmowaniem przez zdrowych dorosłych tych składników mineralnych w pożywieniu oraz w postaci suplementów a zwiększającą się zapadalnością na choroby układu krążenia? Pewnych wskazówek na ten temat może dostarczyć dostępne piśmiennictwo.

Zasadnicza rola odgrywana przez witaminę D i wapń w metabolizmie szkieletu jest dobrze znana. Kontrowersje budzą ich pozaszkieletowe oddziaływania zdrowotne, zwłaszcza w odniesieniu do prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego. W badaniach eksperymentalnych prowadzonych *in vitro* i *in vivo* wykazano, że witamina D (ryc. 1) i wapń (ryc. 2) zarówno niezależnie od siebie, jak i wspólnie wpływają na liczne procesy fizjologiczne, które mogą zmieniać ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego.

W niektórych, ale nie wszystkich, badaniach obserwacyjnych stwierdzono związek między nieodpowiednią podażą witaminy D i wapnia a niekorzystnym profilem czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i zwiększonym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. Zagrożenia i korzyści związane z suplementacją witaminy D i wapnia były przedmiotem oceny w kilku ukończonych randomizowanych próbach klinicznych, ale uzyskane dane nie pozwalają wyciągnąć jednoznacznych wniosków na temat możliwego wpływu tych dwóch składników odżywczych na ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego.

Ponieważ coraz więcej zasadniczo zdrowych osób, zwłaszcza w starszym wieku, przyjmuje suplementy wi-

taminy D i wapnia w celu poprawy stanu zdrowia kości, dokładne poznanie ich potencjalnego wpływu na istotne wskaźniki zdrowotne, takie jak choroby układu sercowo-naczyniowego, będzie miało ogromne znaczenie dla zdrowia publicznego.

W niniejszym artykule dokonano przeglądu najnowszych danych z prospektywnych badań obserwacyjnych i randomizowanych prób klinicznych dotyczących wpływu witaminy D i wapnia na ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego u dorosłych. Na podstawie tej analizy doszliśmy do wniosku, że dalsze badania naukowe w tej dziedzinie powinny być jednym z priorytetów zdrowia publicznego.

Badanie obserwacyjne dotyczące zależności między stężeniem krążącej witaminy D a ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

Do oceny ogólnego stanu zasobów witaminy D w organizmie jest wykorzystywany jeden z głównych krążących metabolitów witaminy D, 25-hydroksywitamina D (25OHD).¹ Zależność między stężeniem 25OHD a ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego obserwowano w kilku badaniach prospektywnych (patrz tabele 1-3 w internetowej wersji niniejszego artykułu). W badaniach przeprowadzonych wśród chorych leczonych hemodializami wykazano istotnie większą umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych^{2,3} oraz częstsze występowanie nieprowadzących do zgonu chorób układu sercowo-naczyniowego³ u osób z mniejszym stężeniem 25OHD.

Dr Wang, associate epidemiologist, Division of Preventive Medicine, Brigham and Women's Hospital.

Dr Sesso, associate epidemiologist, Division of Preventive Medicine, Brigham and Women's Hospital, assistant professor of medicine, Harvard Medical School.

Dr Manson, professor of medicine, Harvard Medical School, chief of Division of Preventive Medicine, Brigham and Women's Hospital — Boston, Massachusetts.

Żaden z autorów nie zgłosił konfliktu interesów odnoszącego się do treści tego artykułu.

Do zapamiętania

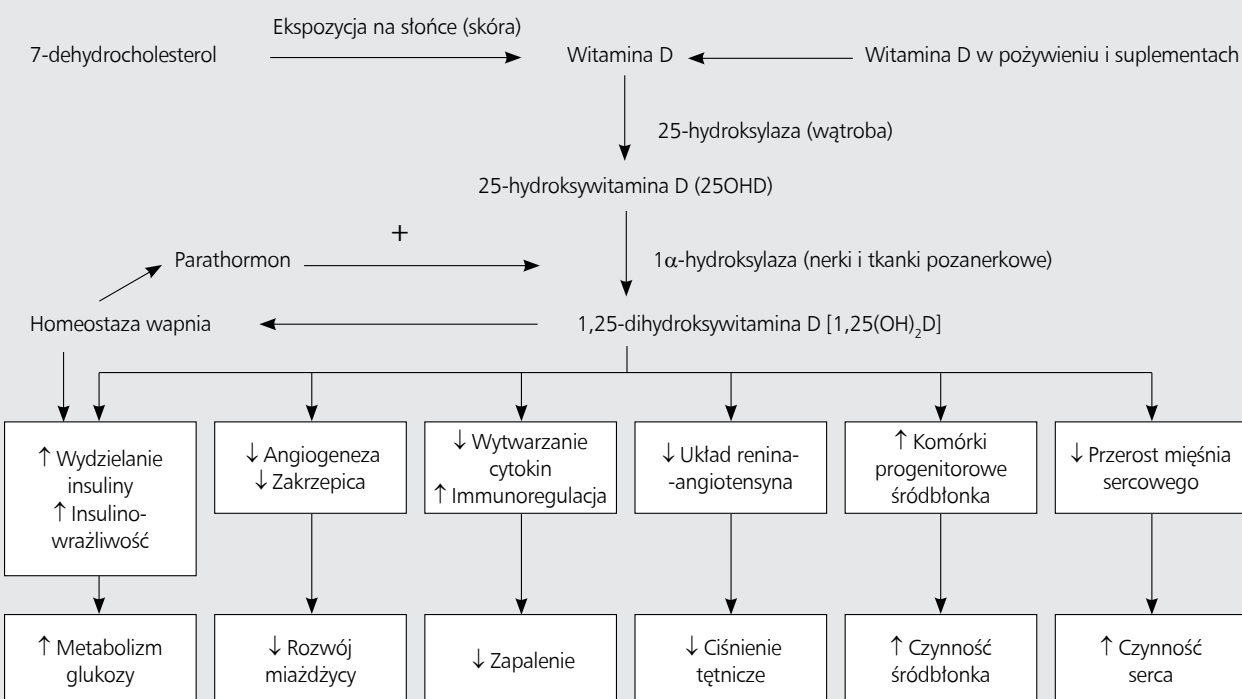
- Niedostateczna podaż witaminy D i wapnia może przyczynić się do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego za pośrednictwem oddzielnych, ale wzajemnie ze sobą powiązanych, mechanizmów.
- Mimo że w niektórych badaniach wykazano odwrotną zależność między stężeniem krążącej 25-hydroksywitaminy D i suplementacją witaminy D a ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, dowody kliniczne pozostają pobieżne.

U osób bez choroby nerek, w badaniach prowadzonych w populacji ogólnej^{4,7} lub wśród pacjentek z podejrzeniem choroby układu sercowo-naczyniowego,⁸ również wykazano związek między małym stężeniem 25OHD a dużą umieralnością z przyczyn sercowo-naczyniowych. Na podstawie tych badań nie można jednak określić wpływu witaminy D na rozwój lub progresję chorób układu sercowo-naczyniowego, ponieważ populacje oceniane w tych badaniach obejmowały zarówno uczestników z już wcześniej występującą chorobą układu sercowo-naczyniowego, jak i nową chorobą tego układu.

W kilku badaniach oceniono zależność między krążącą 25OHD a występowaniem nowych przypadków choroby układu sercowo-naczyniowego. W Tromsø Heart Study,

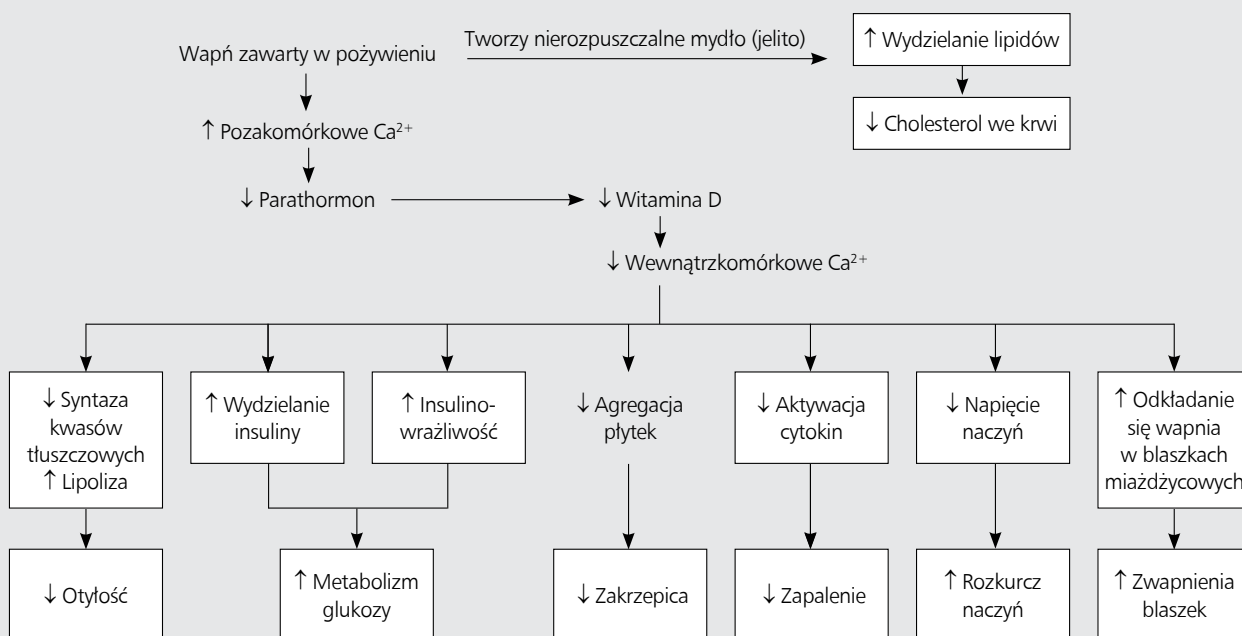
w którym posłużono się metodologią zagnieżdżonego badania kliniczno-kontrolnego, stwierdzono, że stężenie 25OHD było mniejsze u osób z nowo rozpoznany zawałem mięśnia sercowego niż w grupie kontrolnej.⁹ W analizie wielozmiennej w Health Professionals Follow-up Study obliczono, że ryzyko względne wystąpienia choroby wieńcowej u mężczyzn ze stężeniem 25OHD wynoszącym na początku obserwacji $\leq 15,0$, 15,1-22,5 lub 22,6-29,9 ng/ml wyniosło odpowiednio 2,09, 1,43 oraz 1,60 w porównaniu z osobami ze stężeniem $\geq 30,0$ ng/ml.¹⁰ W badaniu Tehran Lipid and Glucose Study stwierdzono, że iloraz szans choroby układu sercowo-naczyniowego u osób ze stężeniem 25OHD poniżej 10 ng/ml w porównaniu z osobami ze stężeniem ≥ 15 ng/ml wyniósł 2,90.¹¹

Spośród innych badań kohortowych można też wymienić Framingham Offspring Study, w którym oceniono 1739 uczestników objętych trwającą 5,4 roku obserwacją i stwierdzono, że w porównaniu z osobami ze stężeniem 25OHD wynoszącym ≥ 15 ng/ml u osób ze stężeniem 10-15 ng/ml lub < 10 ng/dl względne ryzyko choroby układu sercowo-naczyniowego w analizie wielozmiennej wyniosło odpowiednio 1,53 i 1,80.¹² U 27 686 pacjentów, których wybrano z ogólnej bazy danych na temat opieki zdrowotnej w Stanach Zjednoczonych, stężenie 25OHD wynoszące $\leq 15,0$ ng/ml wiązało się z większym ryzykiem zawału mięśnia sercowego (ryzyko względne 1,45), udaru

RYCINA 1**Schemat przedstawiający źródła i metabolizm witaminy D oraz jej potencjalny wpływ na układ sercowo-naczyniowy**

RYCINA 2

Schemat przedstawiający potencjalny wpływ wapnia na układ sercowo-naczyniowy



mózgu (ryzyko względne 1,78), a także większym łącznym ryzykiem zawału i udaru (ryzyko względne 1,79).¹³ Te obiecujące wyniki są jednak równoważone przez wyniki innych badań, w których nie stwierdzono istotnego związku między stężeniem 25OHD na początku obserwacji a ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego.¹⁴

Badania obserwacyjne dotyczące zależności między stosowaniem suplementów witaminy D a chorobami układu sercowo-naczyniowego

Jak stwierdziliśmy w uprzednio opublikowanym przeglądzie,¹⁵ leczenie witaminą D wiąże się z mniejszą umieralnością z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek.^{2,16-19} Te obserwacje dostarczyły ważnych wstępnych danych na temat korzystnego wpływu suplementacji witaminy D na sercowo-naczyniowe wyniki leczenia, ale nie można ich uogólniać ze względu na unikatową charakterystykę biochemiczną i metaboliczną chorych ze schyłkową niewydolnością nerek.

W Iowa Women's Health Study oceniono zależność między suplementacją witaminy D a ryzykiem choroby wieńcowej w populacji ogólnej. Kiedy kobiety spożywające w postaci suplementów 1-400 j.m. lub >400 j.m./24 h witaminy D porównano z niestosującymi takiej suplementacji, stwierdzono, że względne ryzyko zgonu z powodu choroby wieńcowej w analizie wielozmiennej wyniosło odpowiednio 0,86 i 0,85.²⁰ Należy jednak zauważyć, że

wyniki badań obserwacyjnych są obarczone potencjalnymi błędami ze względu na możliwy wpływ czynników zakłócających, które wykazują korelację ze stosowaniem suplementacji witaminy D.

Badania obserwacyjne dotyczące zależności między spożyciem wapnia a ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

W piśmiennictwie dostępne są niespójne dane na temat zależności między spożyciem wapnia a ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. W Szwecji w kohorcie mężczyzn stwierdzono granicznie istotnie mniejszą umieralność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego (ryzyko względne 0,77) w grupie spożywającej najwięcej w porównaniu z grupą z najmniejszym spożyciem wapnia.²¹

Zmniejszenie umieralności z powodu choroby wieńcowej zaobserwowano również wśród kobiet spożywających dużo wapnia, które uczestniczyły w Iowa Women's Health Study: ryzyko względne w górnym kwartylu łącznego spożycia wapnia w porównaniu z dolnym kwartylem wyniosło 0,67, a kiedy przeanalizowano tylko spożycie wapnia w pokarmach, bez suplementacji, ryzyko względne wyniosło 0,63.²⁰ W kilku innych kohortach nie stwierdzono jednak związku między spożyciem wapnia a łącznym ryzykiem choroby wieńcowej (w tym nieprowadzących do zgonu zawałów mięśnia sercowego oraz zgonów z powodu choroby wieńcowej).^{14,22-25}

W przypadku udaru mózgu odwrotny związek ze spożyciem wapnia zaobserwowano w Honolulu Heart Program,²⁶ Nurses' Health Study²⁷ oraz w dwóch kohortach japońskich,^{24,25} natomiast nie stwierdzono go w Health Professionals Follow-up Study²⁸ oraz Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study.²⁹

Badania obserwacyjne dotyczące zależności między stosowaniem suplementów wapnia a ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

W prospektywnych badaniach kohortowych porównano również ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego u osób stosujących lub nie suplementy wapnia. W Health Professionals Follow-up Study wartości względnego ryzyka choroby wieńcowej u osób przyjmujących najczęściej suplementów w porównaniu z niestosującymi suplementacji wapnia wyniosły 0,87 dla łącznej zapadalności na chorobę wieńcową, 1,02 dla zawałów mięśnia sercowego nieprowadzących do zgonu oraz 0,61 dla zgonów z powodu choroby wieńcowej.²³ W Iowa Women's Health Study ryzyko względne zgonu z powodu choroby wieńcowej wśród kobiet przyjmujących suplementy wapnia w dawce powyżej 500 mg/24 h w porównaniu z niestosującymi suplementacji wyniosło 0,88.²⁰ Ryzyko względne udaru mózgu wśród osób przyjmujących suplementy wapnia w dawce ≥ 400 mg/24 h w porównaniu z niestosującymi suplementacji wyniosło 0,88 w Health Professionals Follow-up Study²⁸ oraz 0,75 w Nurses' Health Study.²⁷

Stosowanie suplementów wapnia wiązało się ze zwiększeniem ryzyka choroby wieńcowej tylko w jednym z niedawno przeprowadzonych badań, obejmującym 10 555 Finek w wieku 52-62 lat. W ciągu trwającej 6,6 roku obserwacji w Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study ryzyko względne choroby wieńcowej w analizie wielozmiennej u kobiet stosujących suplementy wapnia lub wapnia i witaminy D w porównaniu z niestosującymi takiej suplementacji wyniosło 1,24 (95% przedział ufności [PU] 1,02-1,52).³⁰

Wpływ suplementacji witaminy D i/lub wapnia na choroby układu sercowo-naczyniowego w randomizowanych próbach klinicznych

Nie jest nam znana żadna ukończona randomizowana próba kliniczna, którą zaprojektowano by w celu oceny wpływu suplementacji witaminy D i wapnia na ryzyko choroby układu sercowo-naczyniowego jako głównego punktu końcowego zdefiniowanego prospektywnie w protokole badania.

Uprzednio dokonaliśmy przeglądu ukończonych prób klinicznych, w których oceniano sercowo-naczyniowe wyniki leczenia w drugorzędowych analizach.¹⁵ Odnaleźliśmy tylko jedną próbę kliniczną, w której zbadano wpływ su-

plementacji samej witaminy D (100 000 j.m. witaminy D₃ doustnie lub stosowanie placebo przez cztery miesiące) na ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego.³¹ W grupie otrzymującej witaminę D₃ stwierdzono niewielkie zmniejszenie zarówno częstości występowania nieprowadzących do zgonu chorób układu sercowo-naczyniowego (ryzyko względne 0,90), jak i umieralności z powodu tych chorób (ryzyko względne 0,84). W próbie klinicznej przeprowadzonej w Australii porównano rezultaty skojarzonej suplementacji witaminy D i wapnia ze stosowaniem tylko suplementów wapnia i stwierdzono rzadsze występowanie choroby wieńcowej (1,3 vs 2%), ale nie udarów mózgu w grupie skojarzonej suplementacji.³² Nie stwierdzono istotnego wpływu na ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych w dwóch próbach klinicznych, w których oceniano suplementy witaminy D i wapnia w porównaniu z podwójnym placebo: były to wielośrodkowa próba kliniczna przeprowadzona we Francji³³ oraz badanie Women's Health Initiative (WHI).³⁴

Spśród trzech badań, w których porównano występowanie incydentów sercowo-naczyniowych podczas stosowania lub nie suplementacji wapnia,³⁵⁻³⁷ tylko w jednym badaniu przeprowadzonym w Nowej Zelandii stwierdzono istotną różnicę: zwiększone ryzyko zawału mięśnia sercowego w grupie otrzymującej suplementy wapnia.³⁷ Kiedy jednak w ogólnokrajowej bazie danych odszukano incydenty, które nie zostały zgłoszone w trakcie trwania badania, zwiększone ryzyko względne przestało być istotne statystycznie. Kiedy połączyliśmy te dane, łączne ryzyko względne choroby układu sercowo-naczyniowego wyniosło 0,90 dla stosowania suplementów witaminy D w porównaniu z placebo, 1,14 dla stosowania suplementów wapnia w porównaniu z placebo oraz 1,04 dla skojarzonej suplementacji witaminy D i wapnia w porównaniu z podwójnym placebo.¹⁵

Podsumowanie

Niedobory witaminy D i wapnia mogą przyczyniać się do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego za pośrednictwem zarówno oddzielnych, jak wzajemnie powiązanych mechanizmów. Nasz przegląd dostępnych badań dotyczących związków tych składników odżywczych z ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego wykazał znaczne różnice protokołów badań, charakterystyki uczestników oraz potencjalnego wpływu czynników zakłócających. W kilku badaniach obserwacyjnych wykazano odwrotną zależność między stężeniem 25OHD lub stosowaniem suplementów witaminy D, ale nie ma danych z prób klinicznych, które potwierdziłyby, że te zależności mają charakter przyczynowo-skutkowy. Wydaje się, że spożycie wapnia – czy to w produktach żywnościowych, czy w postaci suplementów – ma w sumie jedynie niewielki wpływ na ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego.

TABELA

Zalecane spożycie wapnia i witaminy D w zależności od wieku

Grupa (wiek i płeć)	Wapń		Witamina D		
	RDA (mg/24 h) ^a (spożycie zaspokajające potrzeby $\geq 97,5\%$ populacji)	Górny poziom spożycia (mg/24 h) ^b	RDA (j.m./24 h) ^a (spożycie zaspokajające potrzeby $\geq 97,5\%$ populacji)	Stężenie 25OHD w surowicy (ng/ml) (odpowiadające RDA)	Górny poziom spożycia (j.m./24 h) ^b
1-3 lata (M + K)	700	2500	600	20	2500
4-8 lat (M + K)	1000	2500	600	20	3000
9-13 lat (M + K)	1300	3000	600	20	4000
14-18 lat (M + K)	1300	3000	600	20	4000
19-30 lat (M + K)	1000	2500	600	20	4000
31-50 lat (M + K)	1000	2500	600	20	4000
51-70 lat (M)	1000	2000	600	20	4000
51-70 lat (K)	1200	2000	600	20	4000
≥ 71 lat (M + K)	1200	2000	800	20	4000
Kobiety w ciąży lub karmiące piersią					
14-18 lat	1300	3000	600	20	4000
19-50 lat	1000	2500	600	20	4000

K – kobiety, M – mężczyźni, 25OHD – 25-hydroksywitamina D.

Oszacowane przeciętne zapotrzebowanie (estimated average requirement, EAR) na wapń wynosi 500 mg/24 h w wieku 1-3 lat (M + K), 800 mg/24 h w wieku 4-8 lat i 19-50 lat (M + K) oraz 51-70 lat (M), 1000 mg/24 h w wieku 51-70 lat (K) oraz 1100 mg/24 h w wieku 9-18 lat (M + K). EAR dla witaminy D wynosi 400 j.m./24 h we wszystkich grupach wiekowych.

^aRDA – zalecane dzienne spożycie (recommended daily allowance).

^bGórny poziom spożycia oznacza spożycie, powyżej którego istnieje ryzyko działań niepożądanych. Wartości tej nie należy interpretować jako docelowego spożycia (nie ma zgodnych dowodów większych korzyści w przypadku spożycia przekraczającego RDA).

Zaadaptowane za: Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Institute of Medicine.³⁹

Za wiarygodny wskaźnik ogólnego stanu zasobów witaminy D w organizmie uważa się pomiar stężenia 25OHD. Zależności między stężeniem 25OHD a rokowaniem kardiometabolicznym, które stwierdza się w badaniach obserwacyjnych, nie dowodzą jednak związku przyczynowo-skutkowego i dane te powinny być interpretowane ostrożnie. Trzeba bowiem brać pod uwagę możliwe zakłócające oddziaływanie wielu czynników wpływających na stężenie 25OHD, takich jak rasa i pochodzenie etniczne, pigmentacja skóry, ekspozycja na słońce, dieta, otyłość, aktywność fizyczna oraz stosowanie leków.

Brak ukończonych randomizowanych prób klinicznych dotyczących suplementacji witaminy D, w których choroby układu sercowo-naczyniowego byłyby prospektywnie zaplanowanym głównym punktem końcowym, jest istotną luką w badaniach naukowych na ten temat. Zdecydowanie największą próbą kliniczną, w której oceniano skojarzoną suplementację witaminy D i wapnia, było badanie WHI, ale jego wyniki nie wykazały istotnego wpływu na ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego. Bardzo

mała dawka witaminy D (400 j.m./24 h), którą oceniano w badaniu WHI, jest jednak uważana przez wielu za niewystarczającą do poprawy jej zasobów w organizmie. Trwają nowe randomizowane próby kliniczne mające na celu ocenę roli umiarkowanych i dużych dawek witaminy D w pierwotnej prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego, które w ciągu 5-6 lat powinny dostarczyć ważnych informacji na ten temat.

W badaniach obserwacyjnych nie wykazano silnego związku między spożyciem wapnia w produktach żywnościowych lub w postaci suplementów a ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. Dane z prób klinicznych na temat wpływu suplementacji wapnia na to ryzyko również są ograniczone do wtórnych analiz. W niedawno opublikowanej metaanalizie danych z 15 prób klinicznych wykazano, że suplementacja wapnia bez jednoczesnej suplementacji witaminy D wiązała się ze zwiększonym ryzykiem zawału mięśnia sercowego.³⁸ Ten wynik powinien być jednak interpretowany ostrożnie. Po pierwsze, żadnej z prób klinicznych uwzględnionych w metaanalizie nie zaprojektowano w celu oceny chorób układu sercowo-na-

czyniowego jako głównego punktu końcowego. Po drugie, statystycznie istotny niekorzystny rezultat wykazano tylko dla łącznego ryzyka względnego, natomiast nie stwierdzono go w żadnej z indywidualnych prób klinicznych. Po trzecie, analiza połączonych danych wykazała, że przyjmowanie suplementów wapnia zwiększa ryzyko zawału mięśnia sercowego, ale nie zwiększa ryzyka udaru mózgu ani umieralności ogólnej, a więc możliwym wytłumaczeniem takich wyników jest przypadek. Obecnie dostępne dane nie dowodzą więc jednoznacznie, że suplementacja wapnia ma niekorzystny wpływ na ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego.

Institute of Medicine (IOM) uaktualnił ostatnio dane na temat zalecanego spożycia witaminy D i wapnia dla dorosłych w Stanach Zjednoczonych, opierając się głównie na wpływie tych czynników na stan zdrowia kości (tabela).³⁹ Raport IOM obejmuje również wszechstronny i rygorystyczny przegląd dostępnych danych na temat pozaszkieletowego działania wapnia i witaminy D, na podstawie którego wyciągnięto wniosek, że informacje dotyczące wpływu tych składników na choroby układu sercowo-naczyniowego, cukrzycę, inne elementy rokowania kardiometabolicznego oraz nowotwory pozostają nieśpójne i nierozstrzygające. Biorąc pod uwagę powszechne stosowanie suplementów wapnia i witaminy D u osób w podeszłym wieku, a także utrzymującą się w tej populacji dużą zapadalność na choroby układu sercowo-naczyniowego oraz dużą umieralność z powodu tych chorób, dalsze badania, których celem będzie dokładniejsze wyjaśnienie potencjalnie szkodliwych lub korzystnych oddziaływań wapnia i witaminy D na stan zdrowia układu sercowo-naczyniowego – szczególnie randomizowane próby kliniczne – powinny być bez wątpienia jednym z priorytetów zdrowia publicznego.

Kluczowe zagadnienia

- Badania *in vitro* i *in vivo* wskazują, że witamina D oraz wapń działają zarówno oddzielnie, jak i razem, wpływając na czynniki fizjologiczne modyfikujące ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego.
- Małe stężenie 25-hydroksywitaminy D wiąże się ze zwiększoną umieralnością z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego.
- Dane na temat związku między stężeniem wapnia a umieralnością z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego są sprzeczne.
- Stosowanie suplementów wapnia wiązało się ze zwiększeniem ryzyka choroby wieńcowej tylko w jednym niedawnym badaniu.
- Czynniki wpływające na stężenie 25-hydroksywitaminy D mogą zakłócać zależności między tym metabolitem a rokowaniem kardiometabolicznym.
- Dostępnych jest zbyt mało zakończonych randomizowanych prób klinicznych, aby na ich podstawie jednoznacznie rozstrzygnąć możliwy związek między witaminą D i wapniem a chorobą wieńcową.

Contemporary OB/GYN, Vol. 57, No. 2, February 2012, p. Examining the evidence on vitamin D, calcium, and CVD risk.

PIŚMIENNICTWO

1. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92(1):39-48.
2. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007;72(8):1004-1013.
3. Wang AY, Lam CW, Sanderson JE, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status and cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients: a 3-y prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(6):1631-1638.
4. Pilz S, Dobnig H, Nijpels G, et al. Vitamin D and mortality in older men and women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(5):666-672.
5. Kilkinen A, Knekt P, Aro A, et al. Vitamin D status and the risk of cardiovascular disease death. *Am J Epidemiol.* 2009;170(8):1032-1039.
6. Semba RD, Houston DK, Bandinelli S, et al. Relationship of 25-hydroxyvitamin D with all-cause and cardiovascular disease mortality in older community-dwelling adults. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(2):203-209.
7. Fiscella K, Franks P. Vitamin D, race, and cardiovascular mortality: findings from a national US sample. *Ann Fam Med.* 2010;8(1):11-18.
8. 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(12):1340-1349.
9. Vik B, Try K, Thelle DS, Førde OH. Tromsø Heart Study: vitamin D metabolism and myocardial infarction. *Br Med J.* 1979;2(6183):176.
10. 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(11):1174-1180.
11. Hosseinpour F, Yarjanli M, Sheikholeslami F, Heibatollahi M, Eskandary PS, Azizi F. Associations between vitamin D and cardiovascular outcomes; Tehran Lipid and Glucose Study. *Atherosclerosis.* 2011;218(1):238-242.
12. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008;117(4):503-511.
13. Anderson JL, May HT, Horne BD, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol.* 2010;106(7):963-968.
14. Marniemi J, Alanen E, Impivaara O, et al. Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005;15(3):188-197.
15. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med.* 2010;152(5):315-323.
16. Marco MP, Craver L, Betriu A, Belart M, Fibla J, Fernández E. Higher impact of mineral metabolism on cardiovascular mortality in a European hemodialysis population. *Kidney Int Suppl.* 2003(85):S111-S114.
17. Shoji T, Shinohara K, Kimoto E, et al. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1alpha-hydroxy vitamin D3 users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(1):179-184.
18. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(4):1115-1125.
19. Naves-Díaz M, Alvarez-Hernández D, Passlick-Deetjen J, et al. Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2008;74(8):1070-1078.
20. Bostick RM, Kushi LH, Wu Y, Meyer KA, Sellers TA, Folsom AR. Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women. *Am J Epidemiol.* 1999;149(2):151-161.
21. Kaluza J, Orsini N, Levitan EB, Brzozowska A, Roszkowski W, Wolk A. Dietary calcium and magnesium intake and mortality: a prospective study of men. *Am J Epidemiol.* 2010;171(7):801-807.
22. Van der Vijver LP, van der Waal MA, Weterings KG, Dekker JM, Schouten EG, Kok FJ. Calcium intake and 28-year cardiovascular and coronary heart disease mortality in Dutch civil servants. *Int J Epidemiol.* 1992;21(1):36-39.
23. Al-Delaimy WK, Rimm E, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. A prospective study of calcium intake from diet and supplements and risk of ischemic heart disease among men. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(4):814-818.
24. Umesawa M, Iso H, Ishihara J, et al. Dietary calcium intake and risks of stroke, its subtypes, and coronary heart disease in Japanese: the JPHC Study Cohort I. *Stroke.* 2008;39(9):2449-2456.
25. Umesawa M, Iso H, Date C, et al. Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: the JACC Study. *Stroke.* 2006;37(1):20-26.
26. Abbott RD, Curb JD, Rodriguez BL, Sharp DS, Burchfiel CM, Yano K. Effect of dietary calcium and milk consumption on risk of thromboembolic stroke in older middle-aged men. *The Honolulu Heart Program. Stroke.* 1996;27(5):813-818.

27. Iso H, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Prospective study of calcium, potassium, and magnesium intake and risk of stroke in women. *Stroke*. 1999;30(9):1772-1779.
28. Ascherio A, Rimm EB, Hernán MA, et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. *Circulation*. 1998;98(12):1198-1204.
29. Larsson SC, Virtanen MJ, Mars M, et al. Magnesium, calcium, potassium, and sodium intakes and risk of stroke in male smokers. *Arch Intern Med*. 2008;168(5):459-465.
30. Pentti K, Tuppurainen MT, Honkanen R, et al. Use of calcium supplements and the risk of coronary heart disease in 52–62-year-old women: The Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. *Maturitas*. 2009;63(1):73-78.
31. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ*. 2003;326(7387):469.
32. Prince RL, Austin N, Devine A, Dick IM, Bruce D, Zhu K. Effects of ergocalciferol added to calcium on the risk of falls in elderly high-risk women. *Arch Intern Med*. 2008;168(1):103-108.
33. Brazier M, Grados F, Kamel S, et al. Clinical and laboratory safety of one year's use of a combination calcium + vitamin D tablet in ambulatory elderly women with vitamin D insufficiency: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther*. 2005;27(12):1885-1893.
34. Hsia J, Heiss G, Ren H, et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation*. 2007;115(7):846-854.
35. Baron JA, Beach M, Mandel JS, et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340(2):101-107.
36. Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med*. 2006;166(8):869-875.
37. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;336(7638):262-266.
38. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3691.
39. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academy Press; 2010.
40. Fahrleitner-Pammer A, Herberth J, Browning SR, et al. Bone markers predict cardiovascular events in chronic kidney disease. *J Bone Miner Res*. 2008;23(11):1850-1858.
41. Mehrotra R, Kermah DA, Salusky IB, et al. Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. *Kidney Int*. 2009;76(9):977-983.
42. Pilz S, Dobnig H, Fischer JE, et al. Low vitamin D levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. *Stroke*. 2008;39(9):2611-2613.
43. Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA Jr. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(9):1595-1603.
44. Cawthon PM, Parimi N, Barrett-Connor E, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10):4625-4634.
45. Michaelsson K, Baron JA, Snellman G, et al. Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(4):841-848.
46. Hutchinson MS, Grimnes G, Joakimsen RM, Figenschau Y, Jorde R. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased all-cause mortality risk in a general population: the Tromsø study. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(5):935-942.
47. Jassal SK, Chonchol M, von Muhlen D, Smits G, Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular mortality in older adults: the Rancho Bernardo study. *Am J Med*. 2010;123(12):1114-1120.
48. Reid IR, Ames R, Mason B, et al. Randomized controlled trial of calcium supplementation in healthy, non-osteoporotic, older men. *Arch Intern Med*. 2008;168(20):2276-2282.

ciąg dalszy piśmiennictwa ze str. 87

21. Darragh TM, Winkler B. Anal cancer and cervical cancer: key differences. *Cancer Cytopathol*. 2011;119(1):5-19.
22. Watson AJ, Smith BB, Whitehead Mr, Sykes PH, Frizelle FA. Malignant progression of anal intra-epithelial neoplasia. *ANZ J Surg*. 2006;76(8):715-717.
23. Scholefield JH, Castle MT, Watson NF. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg*. 2005;92(9):1133-1136.
24. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer*. 2004;101(2):281-288.
25. New York State Department of Public Health AIDS Institute. HIV clinical resource: neoplastic complications of HIV infection. section v. anal dysplasia and cancer. www.hivguidelines.org/clinical-guidelines/adults/neoplasticcomplications-of-hiv-infection/#top. Updated July 2007. Accessed February 24, 2012.
26. Patel HS, Silver AR, Northover JM. Anal cancer in renal transplant patients. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22(1):1-5.
27. Melbye M, Sprogel P. Aetiological parallel between anal cancer and cervical cancer. *Lancet*. 1991;338(8768):657-659.
28. Ogunbiyi OA, Scholefield JH, Robertson G, Smith JH, Sharp F, Rogers K. Anal human papillomavirus infection and squamous neoplasia in patients with invasive vulvar cancer. *Obstet Gynecol*. 1994;83(2):212-216.
29. Darragh TM, Jay N, Tupkelewicz BA, Hogeboom CJ, Holly EA, Palefsky JM. Comparison of conventional cytologic smears and ThinPrep preparations from the anal canal. *Acta Cytol*. 1997;41(4):1167-1170.
30. Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, Berry JM, Jay N, Darragh TM. Anal cytology as a screening tool for anal squamous intraepithelial lesions. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997;14(5):415-422.
31. Arain S, Walts AE, Thomas P, Bose S. The anal Pap smear: cytomorphology of squamous intraepithelial lesions. *Cytojournal*. 2005;2(1):4.
32. Sherman ME, Friedman HB, Busseniers AE, Kelly WF, Carner TC, Saah AJ. Cytologic diagnosis of anal intraepithelial neoplasia using smears and cytology thin-preps. *Mod Pathol*. 1995;8(3):270-274.
33. de Ruiter A, Carter P, Katz DR, et al. A comparison between cytology and histology to detect anal intraepithelial neoplasia. *Genitourin Med*. 1994;70(1):22-25.
34. Bean SM, Chhieng DC. Anal-rectal cytology: a review. *Diagn Cytopathol*. 2010;38(7):538-546.
35. Berry JM, Palefsky JM, Jay N, Cheng SC, Darragh TM, Chin-Hong PV. Performance characteristics of anal cytology and human papillomavirus testing in patients with high-resolution anoscopy-guided biopsy of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(2):239-247.
36. Park IU, Palefsky JM. Evaluation and management of anal intraepithelial neoplasia in HIV-negative and HIV-positive men who have sex with men. *Curr Infect Dis Rep*. 2010;12(2):126-133.
37. Cuvelier C, Ferdinand L, Demetter P. Tumours and tumor-like conditions of the anal canal and anus. *Acta Endoscopica*. 2003;33(3):357-365.
38. Risch M, Glimelius B, van de Brule AJ, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med*. 1997;337(19):1350-1358.
39. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LF, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*. 2004;101(2):270-280.
40. US Food and Drug Administration. Gardasil approved to prevent anal cancer [press release]. www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm237941.htm. December 22, 2010. Accessed February 24, 2012.

KOMENTARZ

Prof. dr hab. n. med. Roman S. Lorenc
Zakład Biochemii i Medycyny Doświadczalnej,
Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”,
Warszawa

Praca Lu Wang i wsp. stanowi, zgodnie z tytułową zapowiedzią, próbę analizy dowodów zależności między witaminą D i wapniem a ryzykiem chorób układu krążenia. W pracy, opierając się na szerokim zakresie badań epidemiologicznych, zawarto przegląd aktualnych badań obserwacyjnych, w których analizowano stan zasobów witaminy D, wynik jej suplementacji, a także zawartość wapnia w diecie i suplementach diety obserwowanych pacjentów i badano wpływ tych czynników na ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego.

Jak podają autorzy, część badań obserwacyjnych ujawnia odwrotną zależność między stężeniem 25OHD lub stosowaniem suplementów witaminy D a wyznacznikami chorób układu krążenia, w tym śmiertelnością i częstością występowania schorzeń. Nadal brakuje danych, które potwierdziłyby, że zależności te mają charakter przyczynowo-skutkowy. Niedostatek opracowań dotyczy szczególnie ukończonych randomizowanych prób klinicznych poświęconych suplementacji witaminy D, w których choroby układu sercowo-naczyniowego byłyby prospektywnie zaplanowanym głównym punktem końcowym.

Podobnie nie wykazano przekonującego związku między spożyciem wapnia zawartego w produktach żywnościowych lub w postaci suplementów a ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego.

Lektura omawianej pracy skłania do wielu przemyśleń, które dotyczą zakresu działania witaminy D i wapnia w fizjologii i patologii układu krążenia, efektywności stosowanej w profilaktyce tych schorzeń suplementacji, a zwłaszcza dobrania optymalnych stężeń witaminy D i wapnia. Zasadnicza trudność kom-

plikująca interpretację obserwacji dotyczy faktu, że witamina D w ustroju działa dopiero na szczepku metabolizowanego w wyniku dwóch hydroksylacji aktywnego metabolitu 1,25(OH)₂D oraz ustrojowych receptorów witaminy D (VDR), a w przypadku wapnia na poziomie czułych na wapń receptorów.

Aktualny konsensus oscyluje w kierunku poglądów, że dopiero wzrost stężenia 25OHD do wartości przekraczających 30 ng/ml u pacjentów z wyjściowym stężeniem 25OHD <15 ng/ml istotnie poprawia wskaźniki biochemiczne i kliniczne zarówno w przebiegu choroby sercowo-naczyniowej, chorób autoimmunologicznych, w tym cukrzycy typu 1, powikłań w przebiegu niewydolności nerek w stadium 2-3, schorzeń mięśniowo-szkieletowych, jak i w zakresie odporności organizmu.

Decydujących dowodów na poparcie tezy o optymalnym stężeniu 25OHD w surowicy 30-80 ng/ml powinny dostarczyć interwencyjne badania prospektywne, z których największą moc dowodową mają badania randomizowane z podwójnie ślepą próbą kontrolowane placebo.

Duże nadzieje pokłada się w będącym w toku badaniu VITAL, w którym 5-letniej suplementacji poddano 20 000 osób w wieku >65 roku życia. Przedmiotem analizy jest skuteczność dobowej suplementacji witaminy D w dawce 2000 IU oraz kwasów tłuszczowych omega 3 w dawce 1 g/24 h w zmniejszeniu ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, a także schorzeń nowotworowych.

Zarówno VITAL, jak i coraz liczniej prowadzone badania obserwacyjne i interwencyjne, istotnie przybliżają perspektywę opracowania tak potrzebnych dla szerszej praktyki klinicznej algorytmów postępowania w tym zakresie. Wydaje się, że w sytuacji uogólnionego populacyjnie niedoboru witaminy D zalecenia te zwiększą, przy osobniczym uwzględnieniu syntezy skórnej, rekomendowane dobowe dawki suplementacyjne witaminy D co najmniej do poziomu stosowanych w badaniu VITAL.