

Vitamin D a kardiovaskulární choroby. Co víme v roce 2020?

Mayer O. Jr.

II. interní klinika UK/LF a FN, Plzeň

SOUHRN

Existují přesvědčivé důkazy, že vitamin D má řadu významných fyziologických funkcí v kardiovaskulárním systému a v řadě studií byl prokázán vztah jeho nízkého cirkulujícího statusu ke zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku. Článek shrnuje potenciální mechanismus nízké hladiny vitamínu D v patofyziologii kardiovaskulárních chorob, epidemiologické důkazy a zejména nové poznatky, které nám přinesly výsledky intervenčních studií se suplementací vitamínu D.

Klíčová slova: kalcitriol; kardiovaskulární choroby; vaskulární kalcifikace; suplementace.

SUMMARY

Mayer O Jr.: Vitamin D and cardiovascular disease. What do we know about this in 2020?

There is convincing evidence that vitamin D exerts important pathophysiological effects on the cardiovascular system. Low vitamin D status seems to be associated with increased cardiovascular risk in several reports. This review summarizes possible pathophysiological mechanisms for the role of low vitamin D status in cardiovascular diseases, existing epidemiologic evidence, as well as recently available data from interventional trials.

Keywords: calcitriol; cardiovascular disease; vascular calcification; vitamin supplementation.

Vitamin D byl po řadu dekád vnímán převážně jako jen činitel kalciové homeostázy a z klinického hlediska hlavně jako jeden z mála ovlivnitelných parametrů kostního metabolismu. Zhruba od počátku 21. století však počíná být studována i jeho role za dalších patofyziologických situací.

Vlastní fyziologický účinek biologicky aktivní formy vitamínu D (1,25 - dihydroxyvitamin D₃, kalcitriol či v naší literatuře nazývaný též někdy jako D-hormon) je zprostředkován specifickým receptorem (VDR). Ten lze najít v mnoha typech lidských tkání (prozatím jich bylo nalezeno minimálně 36) a sám tento rozsah naznačuje, že role vitamínu D bude asi extenzivnější, než jen ona regulace kalciové homeostázy. Bezprostřední fyziologický mechanismus efektu kalcitriolu představuje obecně zejména regulace genové exprese (jako nukleární transkripční regulátor), lze však najít i řadu souvisejících non-genomicky zprostředkovaných efektů [1]. Navíc, některé tkáně jsou dokonce schopny apokrinní sekrece již aktivního kalcitriolu či mají svou lokální 1 α -hydroxylázu ke konverzi pro-hormonu na aktivní metabolit, jiné jsou zase naopak kompletně závislé na cirkulujícím statusu již aktivního kalcitriolu (a tedy dependentní na aktivitě renální 1 α -hydroxylázy) [2, 3]. Potenciálních bodů patofyziologické souvislosti mezi nízkým cirkulujícím statutem vitamínu D a kardiovaskulárními chorobami existuje skutečně celé řada. Již v buňkách tepenného endotelu kalcitriol reguluje jejich růst a diferenciaci, pravděpodobně cestou promoteru pro VEGF (vascular endothelial growth factor) [4]. Zvýšená exprese kalcitriolu v těchto buňkách naopak snižuje expresi tzv. adhezivních molekul [5], reguluje dozrávání makrofágu a ovlivňuje i jeho infiltraci do buněk cévní stěny a související expresi prozánětlivých cytokinů [6]. Toto vše dohromady představuje mechanismy sice velmi raných, ale o to víc kritických stádií aterosklerózy. Poměrně důležitá je zřejmě role vitamínu D také v oblasti tzv.

matrixové homeostázy. Aktivita velké skupiny enzymů pojivové tkáně zvaných matrixové metaloproteinázy hraje dosti univerzální roli v řadě patofyziologických procesů (a to zdaleka ne jenom v kardiovaskulárním systému). Jde například o nestabilitu sklerotického plátu, progresivní tuhnutí tepenné stěny, tvorbu aneurysmat či chlopenních vad [7, 8]. Další z potenciálních průsečíků patofyziologické souvislosti mezi vitamínem D a kardiovaskulárním aparátem představuje myokard. Kalcitriol ovlivňuje proliferaci, diferenciaci, morfologii i funkci kardiomyocytu [9]. Zvyšuje expresi myokardiálního proteinu myotrofinu, naopak snižuje expresi atrálního natriuretického peptidu. Kardiomyocyty myší geneticky postrádající VDR vykazují daleko vyšší frekvenci cyklu kontrakce-relaxace, srdce těchto myší pak rychleji hypertrofuje z důvodů vyššího obsahu buněčných myofibril [10]. Výše zmíněná exprese MMP hraje svou roli i v myokardu, kde je spojena s remodelací a dilatací levé komory srdeční a klinicky tak s rozvojem srdečního selhávání [11]. U spontánně hypertenzních krys vedla léčba kalcitriolem ke snížení hmotnosti srdce, diametru levé komory i obsahu kolagenu v kardiomyocytu [12]. V již klinickém měřítku jsou nízké sérové hladiny 25-OH-D také nacházeny u pacientů s těžkým srdečním selháváním, a naopak, pokud se tyto nacházely na úrovni nejvyššího tercilu, byly spojeny s až o polovinu nižším rizikem úmrtí či srdeční transplantace [13].

Pokud hovoříme o roli vitamínu D u kardiovaskulárních chorob, asi nelze pominout otázku vaskulární (a vlastně i obecně tkáňové) kalcifikace. Blízký vztah mezi mineralizací kostí a kalcifikací cévní stěny je dán už jenom tím, že osteoblast a buňky hladké svaloviny cév pocházejí vývojově ze stejného mezenchymálního prekursoru. Vaskulární kalcifikace také není zdaleka jednosměrný a pasivní degenerativní proces, za jaký byla dlouho považována, ale naopak výslednicí vysoce

regulované balance pro- a anti-kalcifikačních faktorů. Lze také konstatovat, že biologická dostupnost kalcitriolu přímo ovlivňuje obě strany této dynamické rovnováhy. Jak již bylo řečeno výše, kalcitriol down-reguluje aktivitu již zmíněných matrixových metaloproteináz (zejména MMP2, MMP2) a naopak up-reguluje expresi jejich inhibitorů [14, 15]. Tyto enzymy stojí pravděpodobně i za vznikem vaskulárních kalcifikací, neboť myši s deficientní MMP2 a MMP9 nebyly vůbec schopny tvorby vaskulárních kalcifikací [11]. Jedním z dalších patofyziologických dějů, stojících na pozadí vaskulárních kalcifikací představuje také transformace buněk hladké svaloviny na osteoblastům-podobné buňky, kdy tento proces reguluje skupina morfogenetických proteinů (zvaných Runx2, Msx2 and Bmp2). V experimentu bylo prokázáno, že i exprese těchto proteinů je regulována kalcitriolem a manipulace tohoto mechanismu vedla ke vzniku více kalcifikovaných lézí u experimentálních zvířat [16-19].

Podobně důležitou roli má kalcitriol i z pohledu „anti-kalcifikační ochrany“. Zde je asi nejdůležitější zmínit pozici tzv. matrix Gla proteinu (MGP), který díky své unikátní struktuře umožňuje dokonce zpětné odstranění kalcia z již jednou kalcifikovaných tkání (např. z cévní stěny) a činí tak obecně tkáňovou kalcifikaci do určité míry reverzibilní. Bylo opět prokázáno, že gen pro tento MGP obsahuje v oblasti promoteru responsivní element pro kalcitriol [20]. V buněčné kultuře osteoblastických buněk také vedla léčba kalcitriolem k dramatickému (15 násobnému) nárůstu messengerové RNA pro MGP [21].

Pro klíčovou roli vitamínu D v patogenezi vaskulárních kalcifikací také hovoří i řada klinických důkazů, např. pokud použijeme tzv. rychlosti pulsově vlny jako klinického ukazatele tepenné tuhosti (jducí přinejmenším částečně na vrub depozici kalcia v matrix cévní stěny). Ve studii Londona a kolegů byl takto u pacientů s pokročilou renální insuficiencí nalezen vztah mezi zvýšenou aortální tuhostí a nízkými hladinami 25-OH-D [22]. V naší vlastní studii jsme však našli podobnou inverzní asociaci i u obecně zdravých osob [23] a toto bylo posléze potvrzeno i dalšími studii v jiných typech populací (od hypertoniků, diabetiků, starších zdravých osob až po pacienty s autoimunní chorobou) [24-27]. Stejně vynikající data o asociaci cirkulujícího statusu vitamínu D a koronárních kalcifikací nám však dávají i studie se zobrazovacími metodami, jmenovitě ion-beam CT (Agatso-novým score) [28, 29]. Kalcifikace se také nemusí nutně týkat výhradně cévní stěny, ale např. třeba i chlopenního aparátu, kde biologická dostupnost vitamínu D též zřejmě hraje důležitou roli [30].

Pro úplnost je ještě třeba zmínit, vitamin D bývá dáván i do souvislosti s patofyziologií diabetu či hypertenze, které rovněž jistě zásadním způsobem ovlivňují riziko incidence či fatality všech typů kardiovaskulárních chorob (tato problematika již ale nebude dále probírána z důvodů omezeného prostoru).

Pokud máme považovat vitamin D za rizikový faktor kardiovaskulárních chorob, je nutno dále posoudit důkazy o asociaci jeho nízkého statusu a incidence kardiovaskulárních příhod obecně. Prospektivní Fra-

mingham Offspring Study prokázala, že nízká hladina 25-OH-D ($< 37,5$ nmol/L) byla spojena s asi 62% zvýšením incidence kardiovaskulárních příhod v obecné populaci ($\approx 1\ 800$ subjektů) [31]. Daleko rozsáhlejší a opět primárně preventivní Physicians Health Study ($\approx 18\ 000$ participantů) tento nále z v podstatě potvrdila. Osoby se sníženou hladinou 25-OH-D (opět $< 37,5$ nmol/L) vykazovaly tentokrát více než dvojnásobné riziko infarktu myokardu, než ty s dostatečnými hladinami (> 75 nmol/L) [32]. Podobně tak i další prospektivní studie u ≈ 3200 pacientů po koronarografii ukázala, že ti s hladinou 25-OH-D nižší než medián (< 33 nmol/L) vykazovali po dobu sledování (≈ 8 let) více než dvojnásobnou celkovou i kardiovaskulární mortalitu [33]. Lze tedy konstatovat, že epidemiologické důkazy hypotézu o vlivu vitamínu D na riziko kardiovaskulárních chorob podporují.

Za ultimátní důkaz kauzality jakéhokoliv ovlivnitelného rizikového faktoru se však podle principů „Medicíny založené na důkazu“ považuje až intervenční studie zaměřená na terapeutickou manipulaci příslušného faktoru. Ve smyslu kardiovaskulárního benefitu byly po dlouhou dobu takovéto důkazy pouze nepřímé, a to ze studií zaměřených převážně na léčbu osteoporózy. Metaanalýza 18 randomizovaných, placebem kontrolovaných, intervenčních studií v obecné populaci (při celkovém počtu 57 311 subjektů) z roku 2007 prokázala signifikantní, asi 7% pokles celkové mortality [34], což daleko převyšuje očekávatelný benefit, daný redukcí osteoporotických fraktur. Je ale fakt, že zase jiné velké intervenční studie ze stejného období vyzněly ve směru mortalitního efektu spojeného se suplementací vitamínu D v primární prevenci jen neutrálně (např. British Vitamin Interventional Trial [35] a Womens Health Initiative [36]). Zvláštní skupinu představují pacienti s terminálním selháváním ledvin (zejména v dialyzačním programu), kde podávání aktivních forem vitamínu D představuje zavedené a doporučované opatření. Jakkoliv je toto v první řadě jen empiricky podloženo, bylo objektivizováno u 520 pacientů v předdialyzačním stádiu, že podání kalcitriolu vedlo ke zlepšení přežívání až o 75% v průběhu dvou let (čili efekt byl velmi robustní) [37]. Nejnovější data ve směru kardiovaskulárního benefitu suplementace vitamínu D představuje velká intervenční studie VITAL, publikovaná v roce 2019 [38]. V této studii bylo sledováno takřka 26 000 participantů starších 50 let (resp. 55 let u žen), kteří obdrželi 2000 IU cholekalciferolu denně nebo placebo (studie kromě toho v 2x2 faktoriálním designu zahrnovala i suplementaci omega-3 mastných kyselin v celkové dávce 1 g denně). Efekt vitamínu D na incidenci celkové mortality, koronárních či cerebrovaskulárních příhod však byl bohužel zcela neutrální [38]. Jiná intervenční studie (ViDA) u ≈ 5100 subjektů z obecné populace, substituovaných podle odlišného dávkovacího schématu (100 000 IU měsíčně) rovněž žádný kardiovaskulární benefit této léčby neprokázala [39]; stejně tak nebyla účinnost suplementace vitamínu D (tentokrát 4 000 UI denně) prokázána ani u pacientů se srdečním selháním (studie EVITA) [40]. A podobně pesimisticky nakonec vyzněla i nejnovější metaanalýza (zahrnující i výše uvedené

recentní trialy) z roku 2019 na více než 83 000 subjektech, kde závěrem bylo rovněž, že intervence zaměřená na status vitamínu D k redukci kardiovaskulárního rizika nevede [41].

Souhrnně je tedy bohužel nutno konstatovat, že podle platných principů Medicíny založené na důkazu zatím suplementaci vitamínu D se záměrem redukce kardiovaskulárního rizika doporučit nelze. To samozřejmě nijak nevylučuje jeho potenciální význam za specifických situací typu léčby osteoporózy či chronické renální insuficience. Přes negativní argumenty v podobě intervenčních studií také roli vitamínu D u kardiovaskulárních chorob přinejmenším stále stojí za to studovat. Nelze totiž vyloučit, že budoucnost přinese nové poznatky (např. ve smyslu upraveného dávkování, přesnější stratifikace rizika, identifikace cílové populace, atd.), které by otázku terapeutického potenciálu vitamínu D v tomto směru opět otevřely.

Reference

1. **Norman, A. W.** From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am. J Clin. Nutr.*, 2008, 88, p. 491-9.
2. **Somjen, D., Weisman, Y., Kohen, F., Gayer, B., Limor, R., Sharon, O., 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, p. 1666-71.
3. **Hewison, M., Zehnder, D., Chakraverty, R., Adams, J. S.** Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1 α -hydroxylase. *Mol. Cell Endocrinol.*, 2004, 215, p. 31-8.
4. **Merke, J., Milde, P., Lewicka, S., Hugel, U., Klaus, G., Mangelsdorf, D. J. 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, p. 1903-15.
5. **Martinesi, M., Bruni, S., Stio, M., Treves, C.** 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits tumor necrosis factor- α -induced adhesion molecule expression in endothelial cells. *Cell Biol. Int.*, 2006, 30, p. 365-75.
6. **Kassi, E., Adamopoulos, C., Basdra, E. K., Papavasiliou, A. G.** Role of vitamin D in atherosclerosis. *Circulation*. 2013, 128, p. 2517-31.
7. **Freestone, T., Turner, R. J., Coady, A., Higman, D. J., Greenhalgh, R. M., Powell, J. T.** Inflammation and matrix metalloproteinases in the enlarging abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1995, 15, p. 1145-51.
8. **Perovic, M., Obradovic, M., Resanovic, I., Isenovic, E. R.** Editorial: Relationship between Vitamin D and Metalloproteinases (MMPs) in Acute Myocardial Infarction (AMI). *Curr Vasc Pharmacol. United Arab. Emirates*, 2018, p. 361-2.
9. **O'Connell, T. D., Berry, J. E., Jarvis, A. K., Somerman, M. J., Simpson, R. U.** 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy. *Am. J Physiol.*, 1997, 272, p. 1751-8.
10. **Tishkoff, D. X., Nibbelink, K. A., Holmberg, K. H., Dandu, L., Simpson, R. U.** Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility. *Endocrinology*, 2008, 149, p. 558-64.
11. **Simpson, R. U., Hershey, S. H., Nibbelink, K. A.** Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. *J Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 2007, 103, p. 521-4.
12. **Mancuso, P., Rahman, A., Hershey, S. D., Dandu, L., Nibbelink, K. A., Simpson, R. U.** 1,25-Dihydroxyvitamin-D₃ treatment reduces cardiac hypertrophy and left ventricular diameter in spontaneously hypertensive heart failure-prone (cp/+) rats independent of changes in serum leptin. *J Cardiovasc. Pharmacol.*, 2008, 51, p. 559-64.
13. **Zittermann, A., Schleithoff, S. S., Gotting, C., Dronow, O., Fuchs, U., Kuhn, J. et al.** Poor outcome in end-stage heart failure patients with low circulating calcitriol levels. *Eur. J Heart. Fail.*, 2008, 10, p. 321-7.
14. **Zittermann, A., Koerfer, R.** Protective and toxic effects of vitamin D on vascular calcification: clinical implications. *Mol. Aspects Med.*, 2008, 29, p. 423-32.
15. **Timms, P. M., Mannan, N., Hitman, G. A., Noonan, K., Mills, P. G., Syndercombe-Court, D. et al.** Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *Qjm.*, 2002, 95, p. 787-96.
16. **Shao, J. S., Cheng, S. L., Sadhu, J., Towler, D. A.** Inflammation and the osteogenic regulation of vascular calcification: a review and perspective. *Hypertension*. 2010, 55, p. 579-92.
17. **Towler, D. A., Shao, J. S., Cheng, S. L., Pingsterhaus, J. M., Loewy, A. P.** Osteogenic regulation of vascular calcification. *Ann. N Y Acad. Sci.*, 2006, 1068, p. 327-33.
18. **Zebboudj, A. F., Shin, V., Bostrom, K.** Matrix GLA protein and BMP-2 regulate osteoinduction in calcifying vascular cells. *J Cell Biochem.*, 2003, 90, p. 756-65.
19. **Schmidt, N., Brandsch, C., Kuhne, H., Thiele, A., Hirche, F., Stangl, G. I.** Vitamin D receptor deficiency and low vitamin D diet stimulate aortic calcification and osteogenic key factor expression in mice. *PLoS One*. 2012, 7, e35316.
20. **Cancela, L., Hsieh, C. L., Francke, U., Price, P. A.** Molecular structure, chromosome assignment, and promoter organization of the human matrix Gla protein gene. *J Biol. Chem.*, 1990, 265, p. 15040-8.
21. **Fraser, J. D., Otawara, Y., Price, P. A.** 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ stimulates the synthesis of matrix gamma-carboxyglutamic acid protein by osteosarcoma cells. Mutually exclusive expression of vitamin K-dependent bone proteins by clonal osteoblastic cell lines. *J Biol. Chem.*, 1988, 263, p. 911-6.
22. **London, G. M., Guerin, A. P., Verbeke, F. H., Pannier, B., Boutouyrie, P., Marchais, S. J. et al.** Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am. Soc. Nephrol.*, 2007, 18, p. 613-20.
23. **Mayer, O. Jr., Filipovsky, J., Seidlerova, J., Vanek, J., Dolejsova, M., Vrzalova, J. et al.** The association between low 25-hydroxyvitamin D and increased aortic stiffness. *J Hum. Hypertens.*, 2012, 26, 650-5.
24. **Giallauria, F., Milaneschi, Y., Tanaka, T., Maggio, M., Canepa, M., Elango, P. et al.** Arterial stiffness and vitamin D levels: the Baltimore longitudinal study of aging. *J Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012, 97, p. 3717-23.
25. **Jha, P., Dolan, L. M., Khoury, P. R., Urbina, E. M., Kimball, T. R., Shah, A. S.** Low Serum Vitamin D Levels Are Associated With Increased Arterial Stiffness in

- Youth With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 2015, 38, p. 1551-7.
26. **Sabio, J. M., Vargas-Hitos, J. A., Martinez-Bordado, J., Navarrete-Navarrete, N., Diaz-Chamorro, A., Olvera-Porcel, C. et al.** Association between low 25-hydroxyvitamin D, insulin resistance and arterial stiffness in nondiabetic women with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2015, 24, p. 155-63.
 27. **Kuloglu, O., Gur, M., Seker, T., Kalkan, G. Y., Sahin, D. Y., Tanboga, I. H. et al.** Serum 25-hydroxyvitamin D level is associated with arterial stiffness, left ventricle hypertrophy, and inflammation in newly diagnosed hypertension. *J Investig. Med.*, 2013, 61, p. 989-94.
 28. **Lee, S., Ahuja, V., Masaki, K., Evans, R. W., Barinas-Mitchell, E. J., Ueshima, H., et al.** A Significant Positive Association of Vitamin D Deficiency with Coronary Artery Calcification among Middle-aged Men: For the ERA JUMP Study. *J Am. Coll. Nutr.*, 2016, 35, p. 614-20.
 29. **Lai, S., Fishman, E. K., Gerstenblith, G., Brinker, J., Tai, H., Chen, S. et al.** Vitamin D deficiency is associated with coronary artery calcification in cardiovascularly asymptomatic African Americans with HIV infection. *Vasc. Health Risk Manag.*, 2013, 9, p. 493-500.
 30. **Linhartova, K., Veselka, J., Sterbakova, G., Racek, J., Topolcan, O., Cerkak, R.** Parathyroid hormone and vitamin D levels are independently associated with calcific aortic stenosis. *Circ. J.*, 2008, 72, p. 245-50.
 31. **Wang, T. J., Pencina, M. J., Booth, S. L., Jacques, P. F., Ingelsson, E., Lanier, K. et al.** Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*, 2008, 117, p. 503-11.
 32. **Giovannucci, E., Liu, Y., Hollis, B. W., Rimm, E. B.** 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch. Intern. Med.*, 2008, 168, p. 1174-80.
 33. **Dobnig, H., Pilz, S., Scharnagl, H., Renner, W., Seelhorst, U., Wellnitz, B. 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, p. 1340-9.
 34. **Autier, P., Gandini, S.** Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.*, 2007, 167, p. 1730-7.
 35. **Trivedi, D. P., Doll, R., Khaw, K. T.** 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, p. 469.
 36. **Hsia, J., Heiss, G., Ren, H., Allison, M., Dolan, N. C., Greenland, P. et al.** Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation*, 2007, 115, p. 846-54.
 37. **Kovesdy, C. P., Ahmadzadeh, S., Anderson, J. E., Kalantar-Zadeh, K.** Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch. Intern. Med.*, 2008, 168, p. 397-403.
 38. **Manson, J. E., Cook, N. R., Lee, I. M., Christen, W., Bassuk, S. S., Mora, S. et al.** Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl. J Med.*, 2019, 380, p. 33-44.
 39. **Scragg, R., Stewart, A. W., Waayer, D., Lawes, C. M. M., Toop, L., Sluyter, J. 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, p. 608-16.
 40. **Zittermann, A., Ernst, J. B., Prokop, S., Fuchs, U., Dreier, J., Kuhn, J. et al.** Effect of vitamin D on all-cause mortality in heart failure (EVITA): a 3-year randomized clinical trial with 4000 IU vitamin D daily. *Eur. Heart. J.*, 2017, 38, p. 2279-86.
 41. **Barbarawi, M., Kheiri, B., Zayed, Y., Barbarawi, O., Dhillon, H., Swaid, B. et al.** Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 83000 Individuals in 21 Randomized Clinical Trials: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol.*, 2019, 4, p. 765-76.

Autor prohlašuje, že není ve střetu zájmů.

Do redakce došlo 19. 5. 2020.

Adresa pro korespondenci:
 Prof. MUDr. Otto Mayer jr., CSc.
 II. interní klinika, Fakultní nemocnice
 E. Beneše 13
 301 00 Plzeň
 email: mayero@fnplzen.cz