

# Hipertensão arterial, risco cardiovascular e vitamina D

*Hypertension, cardiovascular risk and vitamin D*

Marília Izar Helfenstein Fonseca<sup>1</sup>

## RESUMO

A hipovitaminose D consiste em problema de saúde mundial nos dias de hoje e merece ser investigada e tratada. Indivíduos de risco devem realizar dosagem de 25(OH)D, forma estável que reflete a reserva de vitamina D. Considera-se insuficiência de vitamina D quando níveis se encontram entre 20 e 30 ng/mL e deficiência quando os níveis estão abaixo de 20 ng/mL. A suficiência em vitamina D maximiza a absorção intestinal de cálcio e fósforo e mantém a homeostase desses íons, assegurando a saúde óssea. A deficiência de vitamina D está associada a diversos fatores de risco cardiovasculares, como hipertensão arterial, diabetes, obesidade, síndrome metabólica, além de doenças ateroscleróticas, inflamatórias e alguns tipos de câncer, conforme demonstrado tanto em estudos em animais quanto em estudos em humanos e metanálises. A hipovitaminose D contribui de maneira independente para morbidade e mortalidade cardiovascular e será abordado neste artigo o elo entre vitamina D, risco cardiovascular e hipertensão arterial.

## PALAVRAS-CHAVE

Vitamina D, hipertensão, doenças cardiovasculares.

## ABSTRACT

Hypovitaminosis D is a global burden that should be investigated and treated in individuals at risk. Measurement of 25(OH)D in the peripheral blood is the appropriate way to estimate vitamin D. Levels of 25(OH)D are considered insufficient when between 20 and 30 ng/mL and deficient when below 20 ng/mL. Vitamin D levels above 30 ng/mL maximize intestinal absorption of both calcium and phosphorus, playing a role in homeostasis of both electrolytes and assuring bone health. Vitamin D deficiency is associated with many cardiovascular risk factors such as hypertension, diabetes, obesity, metabolic syndrome, beside atherosclerotic diseases, inflammatory diseases and some types of cancer, as demonstrated both in animal studies as well as in studies human and meta-analysis. Vitamin D deficiency contributes independently to cardiovascular morbidity and mortality and will be discussed in this article the link between vitamin D, cardiovascular risk and hypertension.

## KEYWORDS

Vitamin D, hypertension, cardiovascular diseases.

## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) é uma doença multifatorial decorrente da interação entre fatores genéticos e ambientais. A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) apresenta papel fundamental na gênese e na perpetuação da HA, bem como na homeostase volumétrica e eletrolítica. A ativação do SRAA está associada ao aumento de risco cardiovascular (CV) e as causas que contribuam para essa ativação, direta ou indiretamente, podem promover significativo risco. A hipovitaminose D, de elevada prevalência global, constitui fator de risco independente CV e de HA, sendo o objetivo desta revisão.

## PREVALÊNCIA DE HIPOVITAMINOSE D

A deficiência de vitamina D trata-se de problema de saúde pública nos dias de hoje em decorrência da baixa ingestão alimentar, baixa exposição solar e uso constante de bloqueadores solares,<sup>1</sup> a depender da área geográfica e estação do ano. Estudos de prevalência em diferentes populações têm demonstrado que até 50% da população pode apresentar hipovitaminose D, o que varia de acordo com os valores de corte utilizados para o diagnóstico e métodos de dosagem.<sup>2</sup>

No Brasil não dispomos de estudos populacionais, mas a prevalência de deficiência de vitamina D é estimada em 24% nas

Recebido em: 27/12/2014. Aprovado em: 12/01/2015.

<sup>1</sup>Departamento de Endocrinologia do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo (HSPM); Centro de Diabetes da Disciplina de Endocrinologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para: Marília Izar Helfenstein Fonseca – Setor de Lipídeos, Aterosclerose e Biologia Vascular, Disciplina de Cardiologia – EPM/UNIFESP – Rua Loefgren, 1350 – Vila Clementino – CEP: 04040-001 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: marilia\_fonseca@yahoo.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

mulheres pós-menopausa em um estudo realizado em Recife, Pernambuco, sendo a média encontrada de 14 ng/mL em mulheres após menopausa na cidade de Curitiba, Paraná.<sup>3</sup> Outro estudo conduzido na cidade de São Paulo mostra que até 71% dos idosos institucionalizados podem apresentar níveis abaixo de 20 ng/mL.<sup>4</sup>

A prevalência de hipovitaminose D costuma ser mais elevada em determinadas populações, particularmente entre pacientes portadores de fatores de risco ou doença CV. Em pacientes portadores de doença renal crônica submetidos a transplante renal, apenas 22% apresentaram níveis adequados de vitamina D, de acordo com estudo espanhol.<sup>5</sup> Em indivíduos com doença arterial coronariana estável, até 77% dos pacientes num estudo israelense apresentaram deficiência de vitamina D,<sup>6</sup> enquanto a prevalência de níveis insuficientes ou deficientes dessa vitamina na fase aguda do infarto do miocárdio foi encontrada em até 90 a 98% dos casos, conforme diversos estudos.<sup>7-10</sup> No estudo *National Health And Nutrition Examination Survey* (NHANES), a hipovitaminose D atingiu 74% da população americana portadora de doença CV, com média populacional de vitamina D de apenas 24 ng/mL.<sup>11</sup> Deficiência de vitamina D deve, portanto, ser considerada fator de risco independente CV associada a maior morbidade e mortalidade,<sup>12</sup> devendo ser investigada em indivíduos de risco. Neste artigo iremos abordar o elo entre hipovitaminose D e HA, bem como sua associação com outros fatores de risco CV.

### SÍNTESE E METABOLISMO DA VITAMINA D

A vitamina D é um hormônio lipossolúvel que se apresenta em duas formas principais: a vitamina D<sub>2</sub>, ou ergocalciferol, e a vitamina D<sub>3</sub>, ou colecalciferol. A principal forma de obtenção da vitamina D se dá através da exposição solar.<sup>13,14</sup> A ingesta alimentar representa pequena ou quase nenhuma fonte de vitamina D para o organismo. O estudo NHANES conduzido nos Estados Unidos mostrou que a ingesta média de vitamina D proveniente de fonte alimentar representa não mais do que o equivalente a 200 U/dia, insuficiente para manter níveis adequados dessa vitamina.<sup>15</sup>

A vitamina D<sub>2</sub> não é sintetizada pelo organismo, mas encontrada em plantas e alguns peixes após a transformação solar do ergosterol (precursor da vitamina D<sub>2</sub>). A síntese da vitamina D<sub>3</sub> se inicia na pele a partir do precursor 7-deidrocolesterol (7-DHC) presente nos queratinócitos da pele e fibroblastos da derme em resposta à radiação solar ultravioleta B (pré-vitamina D<sub>3</sub>) e é rapidamente convertida em vitamina D<sub>3</sub> após exposição à temperatura quente. No fígado, ocorre hidroxilação das formas D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub> provenientes da dieta e sintetizadas pelo organismo, respectivamente. Hidroxilação hepática nada mais é do que a transformação das formas D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub> em 25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D, através da ação da 25-hidroxilase. Nos rins, a 25(OH)D sofre ação da 1,25-hidroxilase e é transformada em 1,25-di-hidroxivitamina D, ou 1,25(OH)<sub>2</sub>D.<sup>13,14</sup>

A síntese de vitamina D sabidamente depende da estação do ano, latitude, altitude, uso de protetor solar e roupas, idade, tonalidade da pele, etnia, horário do dia e tempo de exposição à luz solar.<sup>13,16,17</sup> Nos meses de inverno, quase nenhuma vitamina D é produzida pela pele e indivíduos idosos e negros apresentam menor capacidade de síntese da mesma.

A regulação da vitamina D se dá principalmente pelo paratormônio (PTH), bem como pelos níveis séricos de cálcio e fósforo.<sup>18</sup> Alteração dos níveis séricos de vitamina D estimulam ou inibem a liberação de PTH como mecanismo de retroalimentação habitual, na tentativa de se manter a homeostase de cálcio e fósforo. A Figura 1 mostra como se dá o processo de síntese e metabolismo da vitamina D.

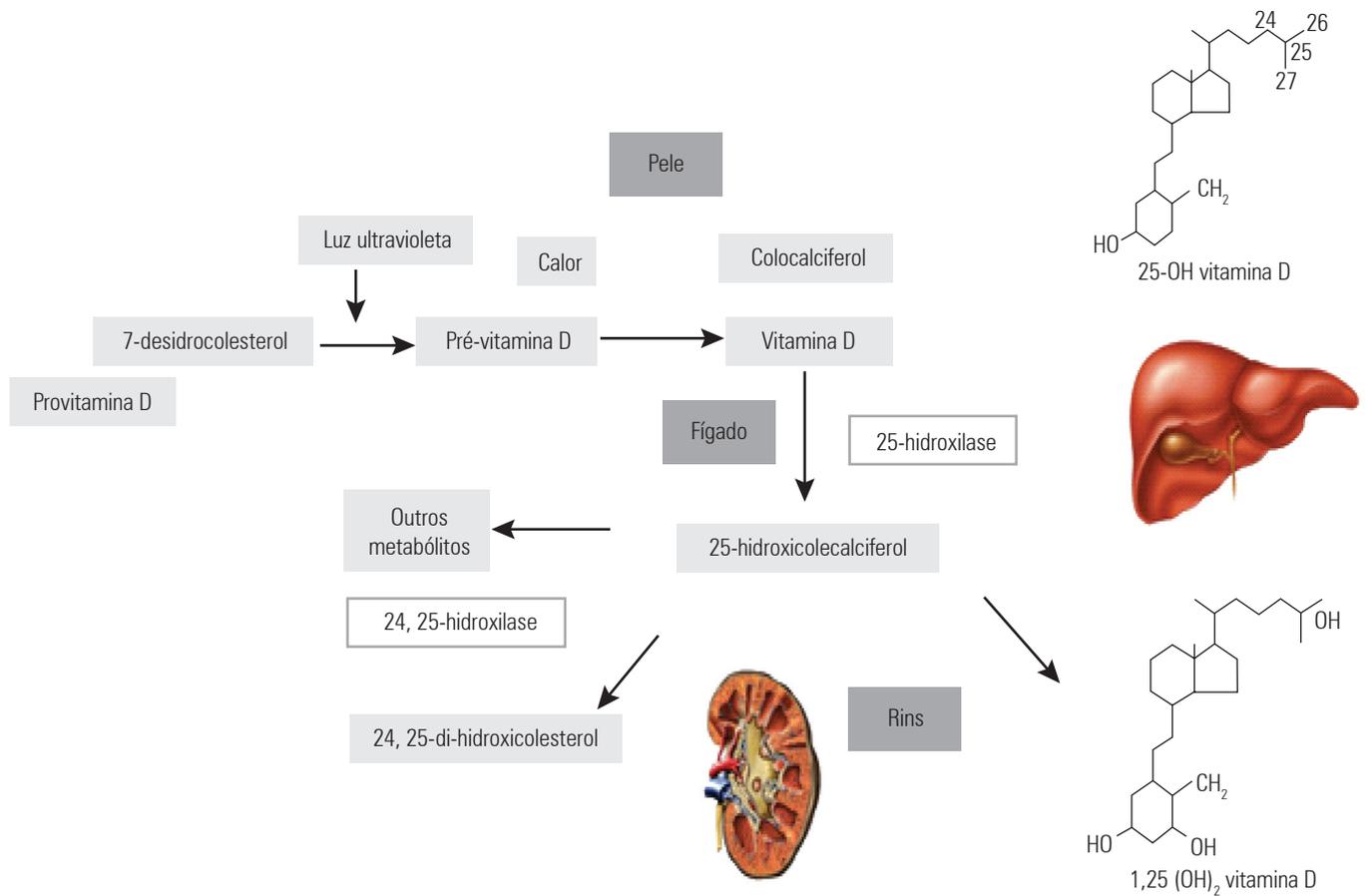
### AÇÕES DA VITAMINA D

A 1,25(OH)<sub>2</sub>D é a forma biologicamente ativa da vitamina D, também conhecida como calcitriol, que irá exercer ações nos mais diversos tecidos ao se ligar ao receptor nuclear de vitamina D (VDR), presente no intestino, célula endotelial e muscular, neurônio, linfócito T, monócito, cardiomiócito, ilhota pancreática, aparelho justaglomerular, placenta e rins, dentre outras células e órgãos.<sup>19-23</sup> Mais de 36 tecidos do organismo expressam VDR. Além disso, a presença da enzima 1,25-hidroxilase nesses diferentes tecidos possibilita, ainda, a produção local de vitamina D, que pode regular a expressão de mais de 200 genes e permitir seus efeitos pleiotrópicos.

A forma ativa da vitamina D, em conjunto com o PTH, atua no duodeno, promovendo aumento da absorção intestinal de cálcio e fósforo provenientes da dieta; ao estimular o PTH, ocorre maior reabsorção renal de cálcio e indução da diferenciação de osteoblastos em osteoclastos, que mobilizam cálcio do osso para a corrente sanguínea.<sup>24</sup>

Estudos mostram que a absorção intestinal de cálcio e fósforo é máxima na presença de níveis suficientes de 25(OH)D e encontra-se significativamente reduzida quando esses níveis estão diminuídos.<sup>14,25</sup> Por tal razão, a suficiência em vitamina D é importante para regular a calcemia e manter a saúde óssea.

Efeitos não calcêmicos da vitamina D incluem ação sobre a função endotelial e aterosclerose, efeito anti-inflamatório e imunomodulador ao diminuir a liberação de citocinas, menor risco de quedas<sup>26</sup> ao melhorar a função muscular,<sup>27,28</sup> estímulo à secreção de insulina e menor risco de diabetes,<sup>29-33</sup> inibição da produção de renina<sup>34,35</sup> e subsequente menor risco de hipertensão arterial<sup>36</sup> e efeito antiproliferativo ao inibir diferenciação celular e angiogênese e regular apoptose. A vitamina D parece ainda ter papel nos processos inflamatórios, infecciosos,<sup>37</sup> auto-imunes,<sup>38</sup> neurodegenerativos<sup>39</sup> e até mesmo no câncer.<sup>40</sup> Estudos *in vitro* demonstram que a ativação do VDR induz a formação de óxido nítrico na célula endotelial,<sup>41</sup> regula proliferação,<sup>42</sup> migração,<sup>43</sup> mineralização<sup>44</sup> e trombogênese<sup>45</sup> nas células musculares lisas vasculares.



**Figura 1.** Síntese e metabolismo da vitamina D.<sup>14</sup>

### DIAGNÓSTICO DE DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D

O diagnóstico de insuficiência ou deficiência de vitamina D se dá através da dosagem da forma 25(OH)D no sangue periférico, metabólito mais estável, abundante no plasma e de longa meia-vida.<sup>46</sup> Não há indicação de se dosar 1,25(OH)<sub>2</sub>D sérica, uma vez que não reflete reserva de vitamina D, apresenta meia-vida curta, de aproximadamente quatro horas, circula em níveis extremamente baixos, em concentração mil vezes menor do que a 25(OH)D.<sup>46</sup>

Existe grande controvérsia a respeito dos valores que deveriam ser utilizados como critérios diagnósticos para níveis anormais de vitamina D. A *Endocrine Society*<sup>46</sup> e o *Institute of Medicine (IOM)*<sup>47,48</sup> apresentam divergências nos pontos de corte, mas as recomendações da *Endocrine Society* são mais aceitas pelos clínicos e endocrinologistas que lidam com a doença no dia-a-dia, uma vez que as recomendações da IOM avaliam impacto populacional e de saúde pública. A Tabela 1 evidencia os níveis de corte atualmente utilizados para classificação de deficiência ou insuficiência de vitamina D.

Muitos consideram, no entanto, que o nível anormal de vitamina D deve ser aquele a partir do qual começa a haver elevação

**Tabela 1.** Valores considerados normais e alterados de 25(OH)D, compatíveis com Insuficiência ou Deficiência de Vitamina D conforme recomendação da *Endocrine Society*

	Níveis de 25(OH)D séricos	
	Valores em ng/mL	Valores em nmol/L
Normal	> 30	> 75
Insuficiência de vitamina D	20 – 30	50 – 75
Deficiência de vitamina D	< 20	< 50

Para se obter valores em nmol/L, basta multiplicar os valores em ng/mL pela constante 2,496.

progressiva do PTH, que seria um valor bastante variável de indivíduo para indivíduo, mas existem controvérsias a esse respeito. Além disso, estudos mostram que os níveis de 25(OH)D obtidos no sangue podem variar em até 17 ng/mL, a depender do método utilizado em diferentes laboratórios e ensaios, dificultando ainda mais estabelecer qualquer valor de corte para diagnóstico ou indicação de tratamento.<sup>46</sup>

### VITAMINA D E RISCO CARDIOVASCULAR

Vários estudos mostram ainda associação de deficiência de vitamina D com aumento do risco cardiovascular e mortalidade<sup>10,28,49-54</sup>

e de desenvolvimento de HA,<sup>55</sup> diabetes tipo 2<sup>56</sup> e síndrome metabólica. Entretanto, ainda existe controvérsia sobre causalidade.<sup>57</sup>

A presença de 1,25-hidroxilase e VDR em diversos tecidos, como na célula beta da ilhota pancreática,<sup>58,59</sup> sugere produção e ação local da 25(OH)D. Tanto o cálcio quanto a vitamina D parecem ter ação sobre a secreção insulínica.<sup>60-62</sup> Em casos de diabetes tipo 1 (DM1), há muito tempo é conhecida a associação de hipovitaminose D com DM1.<sup>63-65</sup> Os baixos níveis de 25(OH)D na ilhota poderiam levar a uma resistência insulínica local, resultando em menor secreção insulínica.<sup>66,67</sup> Estudos em ratos mostraram que a dieta pobre em vitamina D prejudica a tolerância à glicose desses animais<sup>68</sup> e estudos clínicos e epidemiológicos confirmam a hipótese de que as mais baixas concentrações de 25(OH)D séricas representam maior risco de desenvolver diabetes.<sup>69,70</sup>

Com relação à obesidade e à síndrome metabólica, já existem evidências sugerindo associação com hipovitaminose D. Por fim, conforme citado anteriormente, níveis baixos de 25(OH)D associam-se a diversos fatores de risco CV, incluindo doença arterial coronária e infarto do miocárdio.<sup>6-12</sup>

Estudos com suplementação de vitamina D são escassos, apresentam falhas metodológicas e grande heterogeneidade. Não há evidências suficientes, até o momento, de que a suplementação com vitamina D altere desfecho cardiovascular.<sup>71-75</sup>

## VITAMINA D E HIPERTENSÃO ARTERIAL

Vários estudos vêm demonstrando associação de deficiência de vitamina D com hipertensão arterial.<sup>34-46,76-81</sup> O estudo NHANES incluiu mais de 12 mil americanos e confirmou associação de baixos níveis de 25(OH)D com aumento significativo da pressão arterial sistólica.<sup>55</sup> Enquanto isso, metanálise de 18 estudos incluindo 14 estudos transversais e apenas 4 prospectivos, comprovou associação de baixos níveis de 25(OH)D com mais alto risco de HA.<sup>82</sup> Nessa publicação, evidenciou-se que a cada 16 ng/mL de incremento nos níveis de 25(OH)D existe uma diminuição de 16% de HA.<sup>82</sup> Mais recentemente, outra metanálise incluiu apenas estudos prospectivos com 283.537 pacientes e mais de 55 mil casos de HA e analisou risco de desenvolvimento de HA de acordo com níveis basais de vitamina D.<sup>83</sup> O risco relativo para surgimento de HA em comparação entre indivíduos no tercil superior para níveis basais de 25(OH)D e indivíduos no tercil inferior foi de 0,70, com intervalo de confiança de 0,58 – 0,86.<sup>83</sup> Para cada aumento de 10 ng/mL nos níveis de 25(OH)D, demonstrou-se ainda redução de 12% de risco de HA.<sup>83</sup> Entretanto, outras metanálises não confirmaram esse mesmo efeito.<sup>57</sup>

As possíveis causas para essa associação serão descritas a seguir. Ativação do SRAA parece ser o principal efeito decorrente ou associado à hipovitaminose D,<sup>84-87</sup> efeito esse que parece ser independente da calcemia e do PTH.<sup>88</sup> Estudos em ratos

*knockout* para VDR mostram estímulo do SRAA, aumento da ingesta hídrica, desenvolvimento de HA e hipertrofia ventricular esquerda (HVE).<sup>89-91</sup> Ratos selvagens com VDR preservado e que sofreram inibição da síntese da vitamina D através da ingesta oral de estrôncio também apresentaram aumento da expressão de renina, tendo a suplementação com calcitriol promovido *down-regulation* do SRAA de maneira dependente do VDR.<sup>89,90</sup> O uso de bloqueadores do SRAA em ratos *knockout* para VDR impediu o surgimento de HVE, comprovando efeito causal. Em humanos, parece se confirmar correlação entre níveis baixos de vitamina D e ativação do SRAA.<sup>92,93</sup> Outro estudo em obesos hipertensos demonstra que a correção da hipovitaminose D apresenta o mesmo efeito sobre a angiotensina II do que a administração de captopril, sugerindo mecanismo de ação semelhante ao bloqueio da enzima conversora de angiotensina (ECA).<sup>94</sup> A concomitância de obesidade e hipovitaminose D parece estar associada à maior ativação do SRAA.<sup>95,96</sup>

As hipóteses mais aceitas para a ação da vitamina D no desenvolvimento da HA incluem ação direta no SRAA e no endotélio vascular, além de ação indireta na aterosclerose, função e estrutura renal e calcificação vascular.<sup>34</sup> No endotélio capilar, a vitamina D promoveria aumento da síntese de óxido nítrico, inibiria a expressão de moléculas de adesão, promovendo, assim, vasculoproteção.

A suficiência de vitamina D, ao suprimir o hormônio PTH, também exerce efeito protetor sobre a pressão arterial, uma vez que concentrações elevadas de PTH estão associadas a diversos fatores de risco cardiovascular, dentre eles hipertensão.<sup>97</sup> Mecanismos postulados para essa associação não são totalmente esclarecidos e envolvem ativação do SRAA direta ou indiretamente, aumento da calcemia e ativação do sistema nervoso simpático.<sup>34,98</sup> Estudo em pacientes com hiperparatireoidismo primário e hipercalcemia evidenciou redução da dilatação mediada pelo fluxo,<sup>99</sup> marcador de disfunção endotelial, reversível após paratireoidectomia.<sup>100</sup>

Um efeito renoprotetor da vitamina D tem sido descrito de maneira dependente do VDR. Estudo em ratos *knockout* para VDR e portadores de diabetes mostrou maior susceptibilidade para desenvolvimento de nefropatia diabética, maior excreção urinária de albumina e significativa glomerulosclerose secundária ao espessamento da membrana basal e lesão de podócitos.<sup>101</sup> Outro estudo sugere que a associação de inibidores da ECA com um análogo da vitamina D em ratos urêmicos suprimiu a progressão para insuficiência renal.<sup>102</sup> Mais estudos nessa área são necessários.

A sazonalidade da HA é bastante conhecida e questiona-se a baixa exposição solar nos meses de inverno, principalmente em áreas geográficas distantes do Equador, como possível fator de causalidade, associado a baixos níveis de 25(OH)D.<sup>103,104</sup>

Uma vez pensando-se na possibilidade de hipovitaminose D como fator de risco para HA, vários estudos propuseram intervenção farmacológica com reposição ou suplementação vitamínica na tentativa de se buscar efeito pressórico.<sup>78,105-107</sup> Metanálise de estudos com suplementação com vitamina D *versus* placebo não mostrou significativa redução pressórica com o tratamento. Entretanto, os estudos incluídos apresentavam baixa qualidade, poucos pacientes, doses utilizadas no grupo intervenção não foram homogêneas e, portanto, significativas falhas metodológicas foram encontradas.<sup>108</sup> Dessa forma, há necessidade de mais estudos com melhor qualidade para nos fornecer suficiente evidência sobre tratamento da hipovitaminose D visando à correção da hipertensão e de outras doenças metabólicas ou inflamatórias.

Enquanto isso, diversos estudos e metanálises demonstram que a suplementação de cálcio em forma de comprimido está associada a significativo incremento do risco de infarto do miocárdio e outros eventos cardiovasculares.<sup>109-111</sup> e conclui definitivamente que a suplementação de cálcio não deve ser rotina, mas sim reservada a casos específicos. Esses estudos e metanálises avaliaram tanto o uso de cálcio isoladamente quanto em associação com a vitamina D, e a indicação de suplementação objetivava prevenção de fratura. Em ambas as situações, o risco de desfechos CV foi inquestionável, superando o benefício de redução de risco de fratura. Postula-se que a ingesta da suplementação de cálcio em comprimido ocasione pico sérico de cálcio, propiciando maior depósito vascular, quando comparado à ingesta de cálcio pela alimentação. Recomenda-se, então, apenas ingesta adequada de cálcio através de fontes alimentares para que se mantenha calcemia apropriada e saúde óssea.<sup>109-111</sup>

## CONCLUSÃO

A deficiência de vitamina D consiste em doença de elevada prevalência, que deve ser investigada nos indivíduos de risco. Estudos transversais vêm demonstrando sua associação com diversos fatores de risco CV, dentre eles a HA. Entretanto, poucos estudos prospectivos foram realizados buscando avaliar tanto associação entre ambas ou redução de risco com a suplementação e correção da deficiência vitamínica. Há necessidade de mais estudos para que se possa chegar à conclusão definitiva de causalidade e recomendar suplementação de vitamina D como parte do tratamento dessas situações, como a HA ou outras doenças de risco CV.

## REFERÊNCIAS

1. Sun Q, Shi L, Rimm EB, et al. Vitamin D intake and risk of cardiovascular disease in US men and women. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(2):534-42.
2. Peterlik M, Boonen S, Cross HS, Lambert-Allardt C. Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: an emerging world-wide public health problem. *Int J Environ Res Public Health*. 2009;6(10):2585-2607.

3. Bandeira F, Griz L, Freese E, et al. Vitamin D deficiency and its relationship with bone mineral density among postmenopausal women living in the tropics. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(2):227-32.
4. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, et al. Prevalence of vitamin D deficiency, insufficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly inpatients and living in the community of the city of São Paulo, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(3):437-42.
5. Marcén R, Jimenez S, Fernández-Rodríguez A, et al. Are low levels of 25-hydroxyvitamin D a risk factor for cardiovascular diseases or malignancies in renal transplantation? *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(Suppl 4):iv47-52.
6. Shor R, Tirosh A, Shemesh L, et al. 25 hydroxyvitamin D levels in patients undergoing coronary artery catheterization. *Eur J Intern Med*. 2012;23(5):470-3.
7. Mahdavi K, Amirajam Z, Yazdankhah S, et al. The prevalence and prognostic role of vitamin D deficiency in patients with acute coronary syndrome: single-center study in South-West of Iran. *Heart Lung Circ*. 2013;22(5):346-51.
8. Goleniewska B, Kacprzak M, Zielińska M. Vitamin D level and extent of coronary stenotic lesions in patients with first acute myocardial infarction. *Cardiol J*. 2014;21(1):18-23.
9. Lee JH, Gadi R, Spertus JA, Tang F, O'Keefe JH. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2011;107(11):1636-8.
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):1174-80.
11. Kim DH, Sabour S, Sagar UN, Adams S, Whellan DJ. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol*. 2008;102(11):1540-4.
12. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1629-37.
13. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl):1678S-88S.
14. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.
15. National Institutes of Health (NIH). Vitamin D: fact sheet for health professionals. Available from: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/#h4>
16. Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res*. 2007;22(Suppl 2):V28-33.
17. Artaza JN, Contreras S, Garcia LA, cardiovascular disease: potential role in health disparities. *J Health Care Poor Underserved*. 2011;22(4 Suppl):23-38.
18. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med*. 2011;364(3):248-54.
19. Haussler MR, Haussler CA, Jurutka PW, et al. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. *J Endocrinol*. 1997;154(Suppl):S57-73.
20. Merke J, Hofmann W, Goldschmidt D, Ritz E. Demonstration of 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> receptors and actions in vascular smooth muscle cells in vitro. *Calcif Tissue Int*. 1987;41(2):112-4.
21. Somjen D, Weisman Y, Kohen F, et al. 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation*. 2005;111(13):1666-71.
22. Merke J, Milde P, Lewicka S, et al. Identification and regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor activity and biosynthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: studies in cultured bovine aortic endothelial cells and human dermal capillaries. *J Clin Invest*. 1989;83(6):1903-15.
23. Sigmund CD, Okuyama K, Ingelfinger J, et al. Isolation and characterization of renin-expressing cell lines from transgenic mice containing a renin promoter viral oncogene fusion construct. *J Biol Chem*. 1990;265(32):19916-22.
24. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: the "sunshine" vitamin. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3(2):118-26.
25. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr*. 2003;22(2):142-6.
26. Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, et al. Clinical review: the effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(10):2997-3006.
27. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality: a review of recent evidence. *Autoimmun Rev*. 2013;12(10):976-89.
28. Pedrosa MAC, Castro ML. Papel da vitamina D na função neuro-muscular. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005;49(4):495-502.
29. Pitocco D, Crino A, Di Stasio E, et al. The effects of calcitriol and nicotinamide on residual pancreatic beta-cell function in patients with recent-onset type 1 diabetes (IMDIAB XI). *Diabet Med*. 2006;23(8):920-3.

30. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract.* 2003;57(4):258-61.
31. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science.* 1980;209(4458):823-5.
32. Fadda GZ, Akmal M, Lipson LG, Massry SG. Direct effect of parathyroid hormone on insulin secretion from pancreatic islets. *Am J Physiol.* 1990;258(6 Pt 1):E975-84.
33. Kolb H, Mandrup-Poulsen T. An immune origin of type 2 diabetes? *Diabetologia.* 2005;48(6):1038-50.
34. Carbone F, Mach F, Vuilleumier N, Montecucco F. Potential pathophysiological role for the vitamin D deficiency in essential hypertension. *World J Cardiol.* 2014;6(5):260-76.
35. Ajabshir S, Asif A, Nayer A. The effects of vitamin D on the renin-angiotensin system. *J Nephropathol.* 2014;3(2):41-3.
36. Vimalaswaran KS, Cavadino A, Berry DJ, et al. Association of vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk: a mendelian randomization study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(9):719-29.
37. Gunville CF, Mourani PM, Ginde AA. The role of vitamin D in prevention and treatment of infection. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2013;12(4):239-45.
38. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. Vitamin D and autoimmune rheumatologic disorders. *Autoimmun Rev.* 2010;9(7):507-10.
39. Annweiler C, Rolland Y, Schott AM, Blain H, Vellas B, Beauchet O. Serum vitamin D deficiency as a predictor of incident non-Alzheimer dementias: a 7-year longitudinal study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2011;32(4):273-8.
40. Freedman DM, Looker AC, Abnet CC, Linet MS, Graubard BI. Serum 25-hydroxyvitamin D and cancer mortality in the NHANES III study (1988-2006). *Cancer Res.* 2010;70(21):8587-97.
41. Molinari C, Uberti F, Grossini E, et al. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxycholecalciferol induces nitric oxide production in cultured endothelial cells. *Cell Physiol Biochem.* 2011;27(6):661-8.
42. Chen S, Law CS, Grigsby CL, Olsen K, Gardner DG. A role for the cell cycle phosphatase Cdc25a in vitamin D-dependent inhibition of adult rat vascular smooth muscle cell proliferation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;122(5):326-32.
43. Tukaj C, Trzonkowski P, Pikula M, Hallmann A, Tukaj S. Increased migratory properties of aortal smooth muscle cells exposed to calcitriol in culture. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121(1-2):208-11.
44. Aoshima Y, Mizobuchi M, Ogata H, et al. Vitamin D receptor activators inhibit vascular smooth muscle cell mineralization induced by phosphate and TNF- $\alpha$ . *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(5):1800-6.
45. Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J. Vitamin D analogs modulate the expression of plasminogen activator inhibitor-1, thrombospondin-1 and thrombomodulin in human aortic smooth muscle cells. *J Vasc Res.* 2007;44(1):11-8.
46. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.
47. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):53-8.
48. Ross AC. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *Public Health Nutr.* 2011;14(5):938-9.
49. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008;117(4):503-11.
50. Sokol SJ, Tsang P, Aggarwal V, Melamed ML, Srinivas VS. Vitamin D status and risk of cardiovascular events: lessons learned via systematic review and meta-analysis. *Cardiol Rev.* 2011;19(4):192-201.
51. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in non-dialysis-dependent CKD. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(4):536-43.
52. Beveridge LA, Witham MD. Vitamin D and the cardiovascular system. *Osteoporos Int.* 2013;24(8):2167-80.
53. Nadir MA, Szejewski BR, Witham MD. Vitamin D and cardiovascular prevention. *Cardiovasc Ther.* 2010;28(4):e5-e12.
54. Pilz S, Tomaschitz A, März W, et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(5):575-84.
55. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens.* 2007;20(7):713-9.
56. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(9):1005-15.
57. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1931-42.
58. Ishida H, Norman AW. Demonstration of a high affinity receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in rat pancreas. *Moll Cell Endocrinol.* 1988;60(2-3):109-17.
59. Bland R, Markovic D, Hills CE, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 $\alpha$ -hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90(1-5):121-5.
60. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J.* 2003;17(3):509-11.
61. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(5):820-5.
62. Levy J. Abnormal cell calcium homeostasis in type 2 diabetes mellitus: a new look on old disease. *Endocrine.* 1999;10(1):1-6.
63. Gregori S, Giarratana N, Smiroldo S, Uskokovic M, Adorini L. A 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes.* 2002;51(5):1367-74.
64. Zippit CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2008;93(6):512-7.
65. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001;358(9292):1500-3.
66. Bourlon PM, Billaudel B, Faure-Dussert A. Influence of vitamin D3 deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D3 on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *J Endocrinol.* 1999;160(1):87-95.
67. Ayesha I, Bala TS, Reddy CV, Raghuramulu N. Vitamin D deficiency reduces insulin secretion and turnover in rats. *Diabetes Nutr Metab.* 2001;14(2):78-84.
68. Ismail A, Namala R. Impaired glucose tolerance in vitamin D deficiency can be corrected by calcium. *J Nutr Biochem.* 2000;11(3):170-5.
69. Scragg R, Sowers M, Bell C. Third National Health and Nutrition Examination Survey. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care.* 2004;27(12):2813-8.
70. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2017-29.
71. Alele JD, Luttrell LM, Hollis BW, Luttrell DK, Hunt KJ, VADT Study Group. Relationship between vitamin D status and incidence of vascular events in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Atherosclerosis.* 2013;228(2):502-7.
72. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med.* 2010;152(5):307-14.
73. Sokol SJ, Srinivas V, Crandall JP, et al. The effects of vitamin D repletion on endothelial function and inflammation in patients with coronary artery disease. *Vasc Med.* 2012;17(6):394-404.
74. Aronson Y, Itzhaky D, Mosseri M, et al. Vitamin D inflammatory cytokines and coronary events: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;45(2):236-47.
75. Amer M, Qayyum R. Relationship between 25-hydroxyvitamin D and all-cause and cardiovascular disease mortality. *Am J Med.* 2013;126(6):509-14.
76. Kunutsor SK, Burgess S, Munroe PB, Khan H. Vitamin D and high blood pressure: causal association or epiphenomenon? *Eur J Epidemiol.* 2014;29(1):1-14.
77. Park HY, Kim JH, Bae S, Choi YY, Park JY, Hong YC. Interaction effect of serum 25-hydroxyvitamin D levels and CYP1A1, CYP1B1 polymorphisms on blood pressure in an elderly population. *J Hypertens.* 2015;33(1):69-76.
78. Nasri H, Behradmanesh S, Ahmadi A, Rafieian-Kopaei M. Impact of oral vitamin D (cholecalciferol) replacement therapy on blood pressure in type 2 diabetes patients: a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. *J Nephropathol.* 2014;3(1):29-33.
79. Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol.* 2009;6(10):621-30.
80. Rostand SG. Vitamin D deficiency in the pathogenesis of hypertension: still an unsettled question. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(8):464.
81. Gröber U, Spitz J, Reichrath J, Kisters K, Holick MF. Vitamin D: update 2013: from rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol.* 2013;5(3):331-47.
82. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens.* 2011;29(4):636-45.
83. Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(3):205-21.
84. Resnick LM, Nicholson JP, Laragh JH. Calcium metabolism in essential hypertension: relationship to altered renin system activity. *Fed Proc.* 1986;45(12):2739-45.
85. Burgess ED, Hawkins RG, Watanabe M. Interaction of 1,25-dihydroxyvitamin D and plasma renin activity in high renin essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1990;3(12 Pt 1):903-5.
86. Imaoka M, Morimoto S, Kitano S, Fukuo F, Ogihara T. Calcium metabolism in elderly hypertensive patients: possible participation of exaggerated sodium, calcium and phosphate excretion. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1991;18(9):631-41.
87. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem.* 2003;88(2):327-31.

88. Kong J, Qiao G, Zhang Z, Liu SQ, Li YC. Targeted vitamin D receptor expression in juxtaglomerular cells suppresses renin expression independent of parathyroid hormone and calcium. *Kidney Int.* 2008;74(12):1577-81.
89. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002;110(2):229-38.
90. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90(1-5):387-92.
91. Zhou C, Lu F, Cao K, Xu D, Goltzman D, Miao D. Calcium-independent and 1,25(OH)2D3-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1alpha-hydroxylase knockout mice. *Kidney Int.* 2008;74(2):170-9.
92. Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension.* 2010;55(5):1283-8.
93. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, et al. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clin Chim Acta.* 2010;411(17-18):1354-60.
94. Vaidya A, Sun B, Larson C, Forman JP, Williams JS. Vitamin D3 therapy corrects the tissue sensitivity to angiotensin ii akin to the action of a converting enzyme inhibitor in obese hypertensives: an interventional study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2456-65.
95. Vaidya A, Forman JP, Williams JS. Vitamin D and the vascular sensitivity to angiotensin II in obese Caucasians with hypertension. *J Hum Hypertens.* 2011;25(11):672-8.
96. Kota SK, Kota SK, Jammula S, et al. Renin-angiotensin system activity in vitamin D deficient, obese individuals with hypertension: an urban Indian study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15(Suppl 4):S395-401.
97. Fitzpatrick LA, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Parathyroid hormone and the cardiovascular system. *Curr Osteoporos Rep.* 2008;6(2):77-83.
98. Yankouskaya L, Snezhitskiy V. Relationship between vascular endothelial function and level of vitamin D and parathyroid hormone in women with arterial hypertension. *Pol Arch Med Wewn.* 2014;124(10):532-9.
99. Baykan M, Erem C, Erdogan T, et al. Impairment of flow mediated vasodilatation of brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2007;23(3):323-8.
100. Kosch M, Hausberg M, Vormbrock K, et al. Impaired flow-mediated vasodilatation of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy. *Cardiovasc Res.* 2000;47(4):813-8.
101. Zhang Z, Sun L, Wang Y, et al. Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2008;73(2):163-71.
102. Mizobuchi M, Morrissey J, Finch JL, et al. Combination therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a vitamin D analog suppresses the progression of renal insufficiency in uremic rats. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(6):1796-806.
103. Krause R, Bühring M, Hopfenmüller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet.* 1998;352(9129):709-10.
104. Fares A. Winter hypertension: potential mechanisms. *Int J Health Sci (Qassim).* 2013;7(2):210-19.
105. Lind L, Wengle B, Ljunghall S. Blood pressure is lowered by vitamin D (alphacalcidol) during long-term treatment of patients with intermittent hypercalcemia. A double-blind, placebo-controlled study. *Acta Med Scand.* 1987;222(5):423-7.
106. Kimura Y, Kawamura M, Owada M, et al. Effectiveness of 1,25-dihydroxyvitamin D supplementation on blood pressure reduction in pseudohypoparathyroidism patient with high renin activity. *Intern Med.* 1999;38(1):31-5.
107. Nigwekar SU, Thadhani R. Vitamin D receptor activation: cardiovascular and renal implications. *Kidney Int Suppl (2011).* 2013;3(5):427-30.
108. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2009;27(10):1948-54.
109. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:d2040.
110. Reid IR, Bolland MJ, Avenell A, Grey A. Cardiovascular effects of calcium supplementation. *Osteoporos Int.* 2011;22(6):1649-58.
111. 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.