

¹ Oddział Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Warszawie

² Oddział Ogólnej i Eksperymentalnej Patologii z Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii (CEPT), Uniwersytet Medyczny w Warszawie

³ Oddział Ortopedii i Traumatologii Układu Mięśniowo-Szkieletowego, Uniwersytet Medyczny w Warszawie

Związek pomiędzy poziomem witaminy D i nadciśnieniem tętniczym u kobiet z grupy bardzo wysokiego ryzyka choroby sercowo-naczyniowej

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Krzowski B., Platek A.E., Rys A., Semczuk K., Kotkowski M., Szyderska A., Legosz P., Szymanski F.M., Filipiak K.J. Association between vitamin D levels and arterial hypertension in women at very high cardiovascular risk. *Arterial Hypertens.* 2016; 20 (3): 102–107. DOI: 10.5603/AH.2016.0015. Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Wstęp: Witamina D ma duży wpływ na kontrolę biologicznych funkcji organizmu pod wieloma względami. Znaczenie witaminy D w patogenezie i leczeniu różnych chorób zostało wielokrotnie opisane. Jednym z najszerszej omawianych w literaturze problemów jest znaczenie niedoborów witaminy D w patogenezie nadciśnienia. Związek ten jest szczególnie ważny u pacjentów obciążonych zwiększonym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, co bez wątpienia obejmuje osoby ze zdiagnozowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Celem tej pracy jest określenie związku pomiędzy występowaniem niedoboru witaminy D a pojawianiem się nadciśnienia u kobiet przed menopauzą o bardzo wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym.

Materiały i metody: Badaniem objęto 49 kobiet, u których wcześniej zdiagnozowano chorobę sercowo-naczyniową. U wszystkich pacjentów włączonych do badania wykonano pomiar witaminy D, wykrywając prawidłowy poziom witaminy D lub jej niedobór w oparciu o istniejące kryteria. Pacjentów zbadano również w kierunku nadciśnienia. Autorzy doko-

nali przeglądu dokumentacji medycznej pod kątem występowania nadciśnienia. Pomiary ciśnienia krwi były wykonywane przy przyjęciu do szpitala, przed wykonaniem operacji przez wykwalifikowanego lekarza według obowiązujących wytycznych.

Wyniki: Średni wiek badanej populacji wynosił 47,7 lat ± 13,4 roku. Średnia wartość BMI wynosiła 25,2 kg/m². Niedobór witaminy D zdiagnozowano u 25 pacjentek (51%), a nadciśnienie u 30 (61,2%). W grupie pacjentek z niedoborem witaminy D nadciśnienie wystąpiło u 18 (72%), podczas gdy w grupie bez niedoboru witaminy D nadciśnienie zdiagnozowano u 50% kobiet (12). Obserwowana różnica między grupami była znacząca statystycznie ($p = 0,049$). Nie zaobserwowano różnicy w częstości występowania innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego pomiędzy grupami, łącznie z częstością występowania dyslipidemii i uzależnienia od nikotyny.

Wniosek: Związek nadciśnienia z niedoborem witaminy D był wielokrotnie podkreślany w wielu opracowaniach naukowych. W badanej grupie pacjentów o bardzo wysokim ryzyku sercowo naczyniowym potwierdziliśmy istnienie związku pomiędzy niedoborem witaminy D i występowaniem nadciśnienia. Dokładne potwierdzenie tego zagadnienia wymaga dalszych, szeroko zakrojonych badań, ale już to badanie wskazuje na znaczenie suplementacji witaminy D w tej grupie pacjentów.

Słowa kluczowe: witamina D, nadciśnienie, kobiety przed menopauzą

Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2016, tom 2 nr 1–2, strony: 64–69

Adres do korespondencji: dr med. Filip M. Szymański
I Oddział Kardiologii
Uniwersytet Medyczny w Warszawie
ul. Banacha 1A, 02–097 Warszawa
tel.: (0 22) 599–19–58; faks: (0 22) 599–19–57
e-mail: filip.szymanski@wum.edu.pl

 Copyright © 2016 Via Medica, ISSN 1428–5851

Wprowadzenie

Witamina D jest to prohormon rozpuszczalny w tłuszczach, który jest syntezowany w skórze w wyniku ekspozycji na światło słoneczne. Może być również dostarczona wraz z pokarmem. Witamina D w swojej aktywnej postaci wywiera zróżnicowany efekt, który obejmuje wpływ na metabolizm mięśni i kości oraz kontrolę innych mechanizmów życiowych. Publikowanych jest coraz więcej doniesień w obrębie różnorodnych specjalności medycznych, np. dotyczących zastosowania witaminy D w dermatologii u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym [1], pacjentów z czerniakiem [2] oraz endokrynologii, gdyż poziom witaminy D ma związek z cukrzycą typu 2 i otyłością [3]. Ponadto odpowiedni poziom witaminy D jest ważny dla prawidłowej implantacji zarodka, inwazji trofoblastu oraz angiogenezy podczas ciąży [4]. Wpływ tej substancji na układ sercowo-naczyniowy wciąż podlega dyskusji. W obrębie systemu sercowo-naczyniowego witamina D odgrywa kluczową rolę w aktywacji układu renina–angiotensyna–aldosteron, co prowadzi do rozwoju jednej z najczęstszych chorób — nadciśnienia tętniczego (NT). Nadciśnienie tętnicze dotyka ponad miliard osób na całym świecie, z czego dużą część stanowią kobiety [5]. NT jest nie tylko szeroko rozpowszechnioną chorobą, lecz stanowi również czynnik ryzyka dalszych powikłań sercowo-naczyniowych. Dlatego badanie to ma na celu dowiedzenie, czy poziom witaminy D odgrywa znaczącą rolę w rozwoju nadciśnienia u kobiet z chorobą sercowo-naczyniową.

Materiały i metody

Badana populacja

Przeprowadzono prospektywne, obserwacyjne, kohortowe badanie w celu ustalenia częstości występowania nadciśnienia tętniczego u kolejnych pacjentek z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w Szpitalu Uniwersyteckim III stopnia.

Badanie przeprowadzono zgodnie z Deklaracją Helsińską i po uzyskaniu zgody Komisji Etycznej Uniwersytetu Medycznego w Warszawie. Każda uczestniczka badania podpisała pisemną świadomą zgodę na udział.

Badana kohorta składała się z kolejnych pacjentek przed okresem menopauzy, które zakwalifikowano jako osoby o bardzo wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym na podstawie aktualnych wytycznych. Kryteria grupy bardzo wysokiego ryzyka obejmują: udokumentowaną chorobę sercowo-naczyniową,

która jest jawna klinicznie lub jednoznacznie widoczna w badaniu obrazowym (włączając wcześniejszy zawał serca, ostry zespół wieńcowy, rewaskularyzację wieńcową oraz inne zabiegi rewaskularyzacji tętnic, udar, przemijające niedokrwienie mózgu, tętniak aorty i choroby tętnic obwodowych); cukrzycę z uszkodzeniem narządów docelowych z proteinurią lub ze znaczącym czynnikiem ryzyka, takim jak palenie, zdiagnozowaną hipercholesterolemię lub nadciśnienie; ciężką przewlekłą chorobę nerek, lub SCORE $\geq 10\%$. U wszystkich pacjentów objętych badaniem określono poziom witaminy D, a pacjentki sklasyfikowano jako osoby z niedoborem bądź prawidłowym poziomem witaminy D w oparciu o istniejące kryteria.

Pacjentki zostały zrekrutowane do udziału w badaniu pomiędzy rokiem 2015 i 2016. Badana populacja składała się jedynie z osób, których dokumentacja medyczna umożliwia wiarygodną ocenę ciśnienia krwi i prowadzonego leczenia. Kryteria wykluczenia obejmowały wiek < 18 lub ≥ 55 lat, zawał serca, udar lub dekomensację niewydolności serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy i brak pisemnej świadomej zgody pacjenta.

Uzyskano dane dotyczące demografii, stylu życia, chorób współistniejących i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Analizowane zmienne demograficzne uwzględniały wiek i płeć. Badane choroby współistniejące obejmowały: niewydolność serca, cukrzycę, udar lub epizody TIA, zawał serca, chorobę tętnic obwodowych, dyslipidemię, chorobę tętnic wieńcowych, znaczące uszkodzenie zastawki, astmę, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, CABG, PCI, rozrusznik serca. Wszyscy pacjenci zostali także poddani badaniu przeglądowemu pod kątem innych typowych i nietypowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego włączając w to cukrzycę, dyslipidemię lub chorobę sercowo-naczyniową w wywiadzie. Diagnostykę wszystkich czynników przeprowadzono na podstawie wybranej dokumentacji medycznej, leków przepisywanych na konkretne choroby (np. leki obniżające poziom cukru w leczeniu cukrzycy) lub *de novo*, na podstawie obowiązujących kryteriów.

Badanie przesiewowe w kierunku nadciśnienia tętniczego

Wszystkie kobiety biorące udział w badaniu zostały poddane badaniu przesiewowemu w kierunku nadciśnienia tętniczego. Pomiar ciśnienia krwi zostały wykonane przy przyjęciu przez wykwalifikowanego lekarza. Nadciśnienie tętnicze diagnozowano, gdy ciśnienie skurczowe (CS) mierzone w gabinecie było równe lub przekraczało 140 mm Hg i/lub ciśnienie rozkurczowe równe lub wyższe niż 90 mm Hg (CR). Liczba pomiarów, technika pomiarów i ustawienia były zgodne z aktualnymi wytycznymi diagnostyki

i leczenia nadciśnienia tętniczego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia. Nadciśnienie diagnozowano również na podstawie wybranej dokumentacji medycznej z opisem diagnozy nadciśnienia lub zażywania przepisanych leków na nadciśnienie.

Badania laboratoryjne

Próbki krwi zostały pobrane po przyjęciu do szpitala i przed operacją, po 20 minutach odpoczynku i 12 godzinach po ostatnim posiłku. Z powodu długiego okresu półtrwania, preferowano pomiar stężenia 25-hydroksy (OH) witaminy D zamiast 1,25 dihydroksy witaminy D. Ponieważ stężenie witaminy D 25(OH) w osoczu wykazuje zmienność sezonową, uwzględniono jedynie pacjentów operowanych jesienią i zimą. Osoczowe stężenie witaminy D 25(OH) było mierzone przy pomocy chemiimmunofluorescencji (Elecsys: Roche Diagnostics, Mannheim, Niemcy). Niedobór witaminy D zdefiniowano jako ≤ 20 ng/ml. Współczynniki zmienności wewnątrzseryjnej i międzyseryjnej (CVs) przyjmowały wartości odpowiednio poniżej 4,5% i 7,6%.

Analiza statystyczna

Analiza statystyczna została przeprowadzona za pomocą programu SAS w wersji 8.02 (Instytut SAS, Cary, NC, USA). Dane ciągłe zostały przedstawione jako średnia \pm odchylenie standardowe (SD) i zostały porównane za pomocą testu U-Manna-Whitneya lub testu *t*-Studenta. Zmienne kategoryczne zostały porównane za pomocą χ^2 lub bezpośredniego testu Fishera. Wartość *p* poniżej 0,05 była uznawana za znaczącą statystycznie, a przedziały ufności (CI) wynosiły 95%.

Wyniki

Średni wiek badanej populacji wynosił $47,7 \pm 13,4$ roku. Średnia wartość wskaźnika BMI wynosiła $25,2$ kg/m².

Niedobór witaminy D został zdiagnozowany u 25 pacjentek (51%). Nadciśnienie zdiagnozowano u 30 kobiet (61,2%). Drugim najczęstszym czynnikiem ryzyka w tej grupie była dyslipidemia (44,9%) ze średnim poziomem LDL o wartości $109,1 \pm 46,8$ mg/dl. W badanej populacji przed menopauzą pacjentki o bardzo wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym często były otyłe (34,7%) i paliły papierosy (42,9%) (tab. I).

Po podzieleniu pacjentów zgodnie z poziomem witaminy D zaobserwowano pewne tendencje. Wśród pacjentów z niedoborem witaminy D nadciśnienie wystąpiło u 18 kobiet (72%), podczas gdy w grupie bez niedoborów nadciśnienie zdiagnozowano u 12 kobiet (50%). Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami była statystycznie istotna ($p = 0,049$). Nie zaobserwowano różnicy w obrębie innych czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej pomiędzy grupami, włączając częstość występowania dyslipidemii lub uzależnienia od nikotyny (tab. II, ryc. 1). Co ciekawe, wykryto także, że pacjenci bez niedoboru witaminy D rzadziej mieli dyslipidemię (29,2 vs. 60,0%; $p = 0,03$) (ryc. 2).

Przeprowadzono również dodatkową analizę porównującą charakterystykę pacjentek z nadciśnieniem lub bez na początku badania (tab. 3), ale nie

Tabela I. Początkowa charakterystyka badanej populacji

Parametr n (%) lub średnia \pm odchylenie standardowe	Wartość
Wiek (lata)	47,7 \pm 13,4
Nadciśnienie tętnicze	30 (61,2%)
Dyslipidemia	22 (44,9%)
LDL [mg/dl]	109,1 \pm 46,8
Palenie	21 (42,9%)
Nadwaga	17 (34,7%)
BMI [kg/m ²]	25,2 \pm 5,9
Niedobór witaminy D (≤ 20 ng/ml)	25 (51,0%)
Poziom witaminy D [ng/ml]	109,1 \pm 9,4

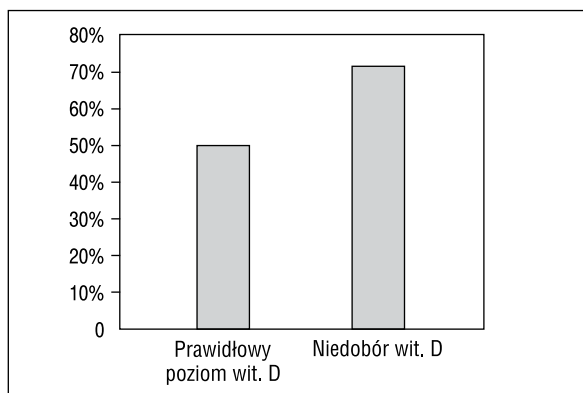
Tabela II. Charakterystyka grupy pacjentek z niedoborem witaminy D i bez niedoboru

Parametr n (%) lub średnia \pm odchylenie standardowe	Pacjenci bez niedoboru witaminy D (n = 24)	Pacjenci z niedoborem witaminy D (n = 25)	Wartość <i>p</i>
Nadciśnienie tętnicze	12 (50,0%)	18 (72,0%)	0,049
Dyslipidemia	7 (29,2%)	15 (60,0%)	0,03
LDL [mg/dl]	104,7 \pm 37,7	113,0 \pm 54,1	0,29
Palenie	12 (50,0%)	9 (36,0%)	0,24
Nadwaga	9 (37,5%)	8 (32,0%)	0,46
BMI [kg/m ²]	26,4 \pm 6,2	24,3 \pm 5,7	0,21
Witamina D [ng/ml]	28,1 \pm 7,0	11,4 \pm 3,9	< 0,001

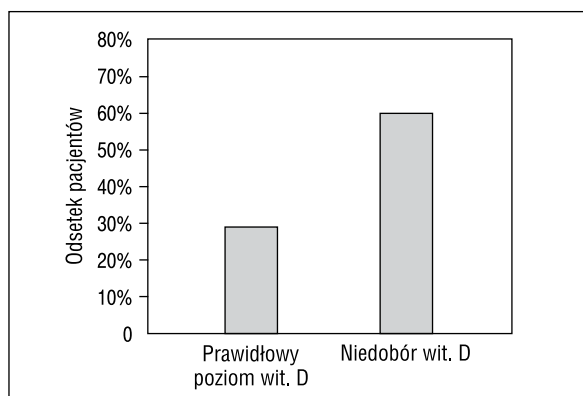
wykryto żadnych znaczących statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Dyskusja

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najistotniejszych czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej [6]. Szacuje się, że do 2025 roku liczba pacjentów



Rycina 1. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w kontekście poziomu witaminy D



Rycina 2. Częstość występowania dyslipidemii w kontekście poziomu witaminy D

z nadciśnieniem tętniczym osiągnie 1,56 miliarda [7]. Ten fakt tłumaczy, dlaczego istnieje potrzeba zrozumienia tej choroby tak szczegółowo, jak tylko jest to możliwe. Poziom witaminy D w surowicy jest jednym z nowych czynników łączonych z nadciśnieniem tętniczym.

Nadciśnienie tętnicze jest częściej diagnozowane w zimie i na wyższych szerokościach geograficznych [8]. Fakt ten doprowadził do postawienia hipotezy zakładającej, że niedobór witaminy D może być powiązany z nadciśnieniem. Ten koncept został sprawdzony w wielu badaniach klinicznych, ale wyniki nie są spójne. Niektóre badania wykazały istnienie związku pomiędzy stężeniem 25(OH) witaminy D i ciśnieniem krwi, a niektóre go nie wykazały. Ponadto inne badania udowodniły, że poziom witaminy D ma związek z rozwojem nie tylko nadciśnienia tętniczego, ale również choroby sercowo naczyniowej, włączając to chorobę tętnic wieńcowych i niewydolność serca [9–12].

Jednym z pierwszych badań klinicznych, mających na celu wykrycie związku pomiędzy witaminą D i nadciśnieniem, zostało przeprowadzone 1988 roku. Badanie to zostało przeprowadzone z grupą kontrolną placebo i oceniało efekt działania analogu witaminy D na ciśnienie krwi. Wszyscy pacjenci objęci badaniem mieli nadciśnienie i nietolerancję glukozy (średni wiek 62 lata, n = 26). Zanotowano znaczącą redukcję ciśnienia skurczowego i rozkurczowego z 171/95 mm Hg do 150/88 mm Hg [13]. Kolejne wczesne badanie zostało przeprowadzone przez Krauze i wsp., którzy ocenili pacjentów z nieleczonym łagodnym nadciśnieniem tętniczym i niedoborem witaminy D, którzy następnie zostali poddani leczeniu przy pomocy promieniowania UVB.

Badanie wykazało zwiększenie poziomu witaminy D 25(OH) w związku z redukcją ciśnienia krwi [14]. Obydwa przytoczone badania wzbudziły ogromne zainteresowanie wśród naukowców, co doprowadziło do przeprowadzenia wielu badań. W efekcie obecnie posiadamy wiele metaanaliz. Jedną z nich obejmuje 283 537 różnych uczestników i 55 816 pacjentów

Tabela III. Charakterystyka grupy pacjentek z i bez nadciśnienia tętniczego

Parametr n (%) lub średnia ± odchylenie standardowe	Pacjenci bez niedoboru witaminy D (n = 24)	Pacjenci z niedoborem witaminy D (n = 25)	Wartość P
Dyslipidemia	9 (47,4%)	13 (43,3%)	0,51
LDL [mg/dl]	103,9 ± 34,7	112,3 ± 53,4	0,94
Palenie	9 (47,4%)	12 (40,0%)	0,42
Nadwaga	8 (42,1%)	9 (30,0%)	0,29
BMI [kg/m ²]	25,9 ± 6,1	24,7 ± 5,8	0,13
Niedobór witaminy D (≤ 20 ng/ml)	12 (63,2%)	13 (68,4%)	0,049
Poziom witaminy D [ng/ml]	13,1 ± 4,2	19,1 ± 10,9	0,69

z naciśnieniem. Autorzy sugerują, że każdy wzrost stężenia witaminy D o 10 ng/mL zmniejsza ryzyko wystąpienia naciśnienia tętniczego o 12% [15]. Kolejna metaanaliza 4 badań kontrolnych przeprowadzona przez Wu i wsp. wykazała znaczącą redukcję ciśnienia skurczowego krwi (-2,44 mm Hg) bez zmniejszenia rozkurczowego ciśnienia krwi [16] u pacjentów z naciśnieniem. Kolejne randomizowane, podwójnie zaslepione badanie z próbą placebo zostało przeprowadzone zimą w Dani. Autorzy zbadali działanie suplementacji witaminy D w dawce 3000 IU/dziennie na ciśnienie tętnicze u pacjentów z naciśnieniem. Największy spadek w niedoborze witaminy D obserwowano u pacjentów z niedoborem witaminy D 25(OH) na początku badania [17]. Wyniki te sugerują, że suplementacja witaminy D w dużych dawkach jest bardziej skuteczna w populacji z naciśnieniem i że niedobór witaminy D może być związany z naciśnieniem tętniczym.

Niestety nie każde badanie może prowadzić do jednoznacznych wniosków. Randomizowane badanie z próbą placebo zostało przeprowadzone po to, by określić czy suplementacja witaminy D (2000 IU/dzień) zmniejsza ciśnienie krwi w okresie 6 miesięcy. Badaniem objęto 126 pacjentów, którzy przyjmowali nifedypinę. Zanotowano wzrost stężenia witaminy D 25(OH) i spadek ciśnienia krwi. Największy spadek ciśnienia krwi odnotowano u pacjentów z niedoborem witaminy D, co sugeruje, że suplementacja witaminy D odgrywa większą rolę u pacjentów z naciśnieniem i niedoborem witaminy D [18]. Kolejne randomizowane badanie z próbą placebo potwierdzające powyższy wniosek zostało przeprowadzone w Iranie w okresie 8 tygodni. Po 8 tygodniach suplementacji witaminy D, jej stężenie we krwi wzrosło, a ciśnienie krwi zredukowało się znacząco u pacjentów z naciśnieniem tętniczym [19]. Słabością obydwu przytoczonych badań był fakt, że wszyscy pacjenci otrzymywali leki przeciwnaciśnieniowe, które mogły zniwelować efekt działania 25(OH)D.

Badanie, które skupiło się wyłącznie na kobietach, podobnie do naszego, zostało przeprowadzone przez Woman's Health Initiative. Różnicę pomiędzy badaniami stanowił wiek pacjentek — pacjentki objęte naszym badaniem były młodsze. Autorzy uwzględnili populację 36 286 kobiet po menopauzie. Suplementacja witaminy D i wapnia nie wpłynęła na redukcję liczby pacjentów z naciśnieniem [21]. Słabością tego badania był fakt, że pacjentki przyjmowały bardzo niską dawkę witaminy D (400 IU/dziennie), co mogło zwiększyć poziom D 25(OH) we krwi jedynie o 2 ng/ml. Dawka suplementacji witaminy D wciąż podlega dyskusji, a zalecenia różnią się w zależności od kraju i zwykle wahają się w okolicy

1000 IU/dziennie [22]. Badanie najbardziej podobne do naszego przeprowadzone na populacji 1484 młodych kobiet bez otyłości (mediana wieku wynosiła 43 lata) bez naciśnienia sugeruje, że niższe stężenie D 25(OH) jest niezależnie związane z wyższym ryzykiem wystąpienia naciśnienia [23]. Te wyniki są zgodne z wynikami otrzymanymi w naszym badaniu.

Odwrotny związek pomiędzy stężeniem 25(OH)D w osoczu i naciśnieniem może być wyjaśniony przez fakt, że witamina D stanowi bardzo rzetelny marker dobrego stanu zdrowia, jest powiązana ze zdrowym stylem życia, młodym wiekiem i prawidłową wagą ciała [24]. Inni twierdzą, że witamina D hamuje ekspresję reniny [25, 26]. Dodatkowa droga, na której witamina D wpływa na obniżenie ciśnienia, może mieć związek z hormonem PTH. Hormon PTH jest połączony ze zwiększonym ciśnieniem krwi, przerostem serca i arytmia komorową [23]. Wydzielanie PTH jest hamowane przez witaminę D [27]. Ponadto ekspresja α_1 -hydroksylazy może być ograniczana przez PTH [27]. To prowadzi do wniosku, że istnieje pętla sprzężenia pomiędzy metabolizmem witaminy D i PTH. Oczywiście, omówienie wszystkich dodatkowych wyników i sugestii dotyczących patogenetyzacji wymagałoby napisania kolejnego artykułu.

Wnioski

Związek pomiędzy niedoborem witaminy D i naciśnieniem był wielokrotnie wspomniany w wielu badaniach z różnymi efektami. Przewagę mają obecnie badania sugerujące bezpośredni związek naciśnienia z poziomem D 25(OH) w surowicy. Ponadto powiązanie niedoboru witaminy D z naciśnieniem tętniczym wciąż pozostaje niewyjaśnione. Dlatego też, omawiany problem wymaga większej ilości szeroko zakrojonych badań by umożliwić jego zrozumienie. Jednak nasze badanie sugeruje, jak ważna może być suplementacja witaminy D w grupie kobiet o wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym.

Piśmiennictwo

1. Szymański FM, Bomba-Opoń DA, Łęgosz P, et al. Miejsce witaminy D w codziennej praktyce klinicznej — interdyscyplinarne stanowisko ekspertów. Forum Medycyny Rodzinnej. 2015; 9: 391–402.
2. Rutkowski P, Wysocki PJ, Nowecki ZI, et al. Czerniaki skóry — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2013 roku. Przegl Dermatol. 2013; 100: 1–15.
3. Alvarez JA, Ashraf A. Role of vitamin d in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. Int J Endocrinol. 2010; 2010: 385–389, doi: [10.1155/2010/351385](https://doi.org/10.1155/2010/351385), indexed in Pubmed: 20011094.

4. Shin JS, Choi MY, Longtine MS, et al. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta*. 2010; 31(12): 1027–1034, doi: [10.1016/j.placenta.2010.08.015](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2010.08.015), indexed in Pubmed: [20863562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20863562/).
5. Joffres M, Falaschetti E, Gillespie C, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013; 3(8): e003423, doi: [10.1136/bmjopen-2013-003423](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003423), indexed in Pubmed: [23996822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23996822/).
6. Chobanian AV. Shattuck Lecture. The hypertension paradox—more uncontrolled disease despite improved therapy. *N Engl J Med*. 2009; 361(9): 878–887, doi: [10.1056/NEJMs0903829](https://doi.org/10.1056/NEJMs0903829), indexed in Pubmed: [19710486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19710486/).
7. Cifkova R, Fodor G, Wohlfahrt P. Changes in Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment, and Control in High-, Middle-, and Low-Income Countries: An Update. *Curr Hypertens Rep*. 2016; 18(8): 62, doi: [10.1007/s11906-016-0669-y](https://doi.org/10.1007/s11906-016-0669-y), indexed in Pubmed: [27372446](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27372446/).
8. Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension*. 1997; 30(2 Pt 1): 150–156, indexed in Pubmed: [9260973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9260973/).
9. Tokarz A, Kusnierz-Cabala B, Kuźniewski M, et al. Seasonal effect of vitamin D deficiency in patients with acute myocardial infarction. *Kardiol Pol*. 2016; 74(8): 786–792, doi: [10.5603/KP.a2016.0002](https://doi.org/10.5603/KP.a2016.0002), indexed in Pubmed: [26779851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26779851/).
10. Oz F, Cizgici AY, Topuz M, et al. Vitamin D insufficiency is associated with coronary artery tortuosity. *Kardiol Pol*. 2017; 75(2): 174–180, doi: [10.5603/KP.a2016.0110](https://doi.org/10.5603/KP.a2016.0110), indexed in Pubmed: [27391914](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27391914/).
11. Cerit L, Duygu H, Gulsen K, et al. The relation between vitamin B12 and SYNTAX score. *Kardiol Pol*. 2017; 75(1): 65–70, doi: [10.5603/KP.a2016.0108](https://doi.org/10.5603/KP.a2016.0108), indexed in Pubmed: [27391912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27391912/).
12. Makarewicz-Wujec M, Kozłowska-Wojciechowska M, Sygnowska E, et al. Does heart failure determine the nutrition of patients? *Kardiol Pol*. 2014; 72(1): 56–63, doi: [10.5603/KP.a2013.0184](https://doi.org/10.5603/KP.a2013.0184), indexed in Pubmed: [23990230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23990230/).
13. Lind L, Lithell H, Skarfors E, et al. Reduction of blood pressure by treatment with alphacalcidol. A double-blind, placebo-controlled study in subjects with impaired glucose tolerance. *Acta Med Scand*. 1988; 223(3): 211–217, indexed in Pubmed: [3281411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3281411/).
14. Krause R, Bühring M, Hopfenmüller W, et al. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet*. 1998; 352(9129): 709–710, doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)60827-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)60827-6), indexed in Pubmed: [9728997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9728997/).
15. Chen S, Sun Y, Agrawal DK. Vitamin D deficiency and essential hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2015; 9(11): 885–901, doi: [10.1016/j.jash.2015.08.009](https://doi.org/10.1016/j.jash.2015.08.009), indexed in Pubmed: [26419755](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26419755/).
16. Wu SH, Ho SC, Zhong L. Effects of vitamin D supplementation on blood pressure. *South Med J*. 2010; 103(8): 729–737, doi: [10.1097/SMJ.0b013e3181e6d389](https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e3181e6d389), indexed in Pubmed: [20622727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20622727/).
17. Larsen T, Mose FH, Bech JN, et al. Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in patients with hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Hypertens*. 2012; 25(11): 1215–1222, doi: [10.1038/ajh.2012.111](https://doi.org/10.1038/ajh.2012.111), indexed in Pubmed: [22854639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22854639/).
18. Chen WR, Liu ZY, Shi Y, et al. Vitamin D and nifedipine in the treatment of Chinese patients with grades I-II essential hypertension: a randomized placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*. 2014; 235(1): 102–109, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.011](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.011), indexed in Pubmed: [24942709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24942709/).
19. Mozaffari-Khosravi H, Loloei S, Mirjalili MR, et al. The effect of vitamin D supplementation on blood pressure in patients with elevated blood pressure and vitamin D deficiency: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Blood Press Monit*. 2015; 20(2): 83–91, doi: [10.1097/MBP.0000000000000091](https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000091), indexed in Pubmed: [25350782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25350782/).
20. Konijeti GG, Arora P, Boylan MR, et al. Vitamin D therapy in individuals with prehypertension or hypertension: the DAYLIGHT trial. *Circulation*. 2015; 131(3): 254–262, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011732](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011732), indexed in Pubmed: [25359163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25359163/).
21. Hsia J, Heiss G, Ren H, et al. Women's Health Initiative Investigators. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation*. 2007; 115(7): 846–854, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.673491](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.673491), indexed in Pubmed: [17309935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17309935/).
22. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull*. 2014; 39(4): 322–350, doi: [10.1111/nbu.12108](https://doi.org/10.1111/nbu.12108), indexed in Pubmed: [25635171](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25635171/).
23. Forman JP, Curhan GC, Taylor EN. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. *Hypertension*. 2008; 52(5): 828–832, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.117630](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.117630), indexed in Pubmed: [18838623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18838623/).
24. Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I. Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88(2): 500S–506S, indexed in Pubmed: [18689390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18689390/).
25. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. 2002; 110(2): 229–238, doi: [10.1172/JCI15219](https://doi.org/10.1172/JCI15219), indexed in Pubmed: [12122115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12122115/).
26. Li Y, Kong J, Wei M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. 2002; 110(2): 229–238, doi: [10.1172/jci200215219](https://doi.org/10.1172/jci200215219).
27. Somjen D, Weisman Y, Kohen F, et al. 25-Hydroxyvitamin D3-1-Hydroxylase Is Expressed in Human Vascular Smooth Muscle Cells and Is Upregulated by Parathyroid Hormone and Estrogenic Compounds. *Circulation*. 2005; 111(13): 1666–1671, doi: [10.1161/01.cir.0000160353.27927.70](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000160353.27927.70).