

RELAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE VITAMINA D E DOENÇAS CARDIOVASCULARES: O PAPEL DA SUPLEMENTAÇÃO

Camila Veiga Barbosa;
Fernanda Eleutério Oliveira;
Jamaica Arlene da Silva;
Cassio de Lima Pereira;
Margot Erika Caris Ji;
Rafael Barreiros London;
Thaís Maria de Queiroz Zaher;
Samia Amorim Correa;
Thalles Michael Santos Mont’alto;
Darcio Andrade de Melo;
Robertha Zuffo Brito de Oliveira

Resumo A vitamina D é um hormônio esteroide lipossolúvel essencial para a homeostase do cálcio e a saúde óssea. Nas últimas décadas, seu papel extrarrenal tem sido amplamente investigado, incluindo a influência sobre o sistema cardiovascular. Diversos estudos epidemiológicos apontam uma associação entre baixos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e um risco aumentado de doenças cardiovasculares, como hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e infarto agudo do miocárdio. A vitamina D parece exercer efeitos cardioprotetores com diferentes mecanismos. Ela atua na modulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, influencia a função endotelial, regula a inflamação e o estresse oxidativo, além de ter impacto sobre a função das células musculares lisas vasculares. Sua deficiência tem sido relacionada ao aumento da rigidez arterial, disfunção endotelial e maior prevalência de fatores de risco como obesidade, diabetes tipo 2 e dislipidemia. Porém, os resultados de ensaios clínicos randomizados sobre a suplementação de vitamina D com o objetivo de prevenir eventos cardiovasculares são conflitantes. Enquanto alguns demonstraram melhorias discretas na pressão arterial e nos marcadores inflamatórios, outros não evidenciaram benefícios significativos. A heterogeneidade dos estudos, incluindo diferenças na dose, duração da suplementação, níveis basais de vitamina D e características dos participantes, contribui para as divergências nos achados. Sendo assim, mesmo existindo uma associação consistente entre hipovitaminose D e maior risco cardiovascular, ainda não há consenso sobre os benefícios diretos da suplementação de vitamina D na prevenção primária ou secundária de doenças cardiovasculares. Estudos adicionais, com metodologias mais uniformes e populações bem definidas, são necessários para esclarecer essa relação. Enquanto isso, recomenda-se monitorar os níveis de vitamina D em pacientes de risco e corrigir sua deficiência conforme diretrizes clínicas estabelecidas, com foco na saúde global do paciente.

Palavras-chave: Vitamina D. Suplementação nutricional. Doenças cardiovasculares. Fatores de risco. Ensaios clínicos como assunto.

1. VITAMINA D

Essencial no metabolismo do cálcio e do fósforo, a vitamina D é responsável pela manutenção da homeostase, garantindo a função metabólica e a mineralização óssea¹. No final da década de 1960, um receptor específico – hoje conhecido como o receptor de vitamina D (VDR) – foi identificado, deixando claro que se tratava de um novo hormônio esteroide. A busca pela localização do VDR levou à identificação desse receptor em muitos tecidos e sistemas, incluindo o sistema cardiovascular. Nesse sentido, pesquisas hoje sugerem que a deficiência de vitamina D pode estar relacionada a um risco aumentado de doenças cardiovasculares (DCV) e mortalidade associada^{2,3}.

1.1 Síntese e função da vitamina D

A vitamina D é sintetizada como D3 (colecalciferol) a partir do 7-desidrocolesterol na epiderme após exposição à radiação ultravioleta B (UVB) – com comprimentos de onda de 290–320 nm – da luz solar. Também pode ser obtida de fontes alimentares derivadas de animais, alimentos fortificados e suplementos. As fontes alimentares de vitamina D3 são limitadas e incluem peixes gordurosos, como salmão, sardinha, atum e óleo de fígado de bacalhau. Uma forma vegetal desta vitamina, D2 (ergocalciferol), pode ser assumida por outros alimentos,

principalmente de cogumelos. Além disso, vários produtos podem ser fortificados com vitamina D, incluindo laticínios, cereais, margarina, farinha e suco de laranja, dependendo da disponibilidade de cada país^{2,3}.

A síntese e o metabolismo da vitamina D foram extensivamente avaliados em estudos⁴. Ambas as formas D3 e D2, após a síntese ou consumidos pela dieta, são convertidas no fígado em 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), a principal forma circulante usada para avaliar o estado da vitamina D. A D3 é mais potente e eficaz em aumentar e manter níveis sanguíneos adequados de 25(OH)D, que é essencial para várias funções fisiológicas, incluindo saúde óssea, modulação imunológica e metabolismo de cálcio e fosfato⁴.

Uma etapa final de hidroxilação pela 25(OH)D 1 α -hidroxilase é importante para ativar a vitamina D em 1,25-di-hidroxivitamina D (1,25(OH)₂D) ou calcitriol. Esta enzima é principalmente ativa nos rins, onde uma 24(OH)D-hidroxilase também está presente e é responsável pela inativação do calcitriol. Outros tecidos extrarrenais também expressam 25(OH)D 1 α -hidroxilase, mas a produção da molécula ativa não parece afetar os níveis plasmáticos. Em vez disso, ela permanece principalmente localizada dentro do tecido, onde a molécula exerce ações autócrinas e parácrinas⁴⁻⁷.

1.2 Vitamina D como hormônio

A vitamina D obtida por meio da dieta e exposição à luz solar (como um pró-hormônio) deve sofrer hidroxilação no fígado e nos rins para se tornar a forma ativa, 1,25(OH)₂D. Esta forma ativa atua como um hormônio esteroide, regulando o metabolismo do cálcio e do fosfato, modulando o sistema imunológico e exercendo efeitos em vários outros órgãos e sistemas. Sua produção, conversão e efeitos fisiológicos generalizados reforçam sua classificação como um hormônio. Entender o papel hormonal da vitamina D é ajuda a compreender seu impacto na saúde e para orientar a suplementação apropriada e estratégias terapêuticas⁷. Os efeitos mais conhecidos desta molécula sinalizadora na expressão genética são mediados pelos receptores de vitamina D (VDRs), após dimerização com o receptor retinóide-X (RXR), e depois a translocação nuclear do complexo⁸. Respostas rápidas e não genômicas contribuem ainda mais para a complexidade dos mecanismos desencadeados pela vitamina D⁹.

A forma ativa 1,25(OH)₂D mantém a estrutura e a função óssea saudáveis, aumentando a absorção de cálcio e fosfato pelos intestinos, promovendo a atividade dos osteoclastos, que liberam cálcio dos ossos para a corrente sanguínea, aumentando a reabsorção de cálcio nos rins e reduzindo a quantidade excretada na urina. Ela suprime diretamente a secreção do hormônio da paratireoide (PTH), que promove o aumento da reabsorção óssea, liberando mais cálcio na corrente sanguínea. Ao manter os níveis equilibrados de PTH, a vitamina D ajuda a prevenir a reabsorção óssea excessiva e apoia a saúde óssea⁶⁻⁹.

Além de seu papel no metabolismo do cálcio e do fosfato, a presença de enzimas e receptores ativadores em vários tecidos indica que a vitamina D exerce vários efeitos pleiotrópicos⁶⁻⁹. Ela aumenta a capacidade do sistema imunológico de combater patógenos estimulando monócitos e macrófagos, ao mesmo tempo em que reduz a inflamação^{10,11}. Especificamente, a vitamina D regula a expressão de peptídeos antimicrobianos, como a catelicidina, que exibe muitas propriedades antimicrobianas, além de modular a resposta imune adaptativa influenciando a diferenciação e a função das células T, promovendo a atividade das células T reguladoras e inibindo a produção de citocinas pró-inflamatórias¹⁰⁻¹³. Os VDRs são expressos no músculo liso vascular e nas células endoteliais, pericitos, fibroblastos e cardiomiócitos, indicando que a vitamina D também pode influenciar a saúde cardiovascular ao regular a pressão arterial e reduzir a inflamação no sistema cardiovascular^{11,14,15}.

A definição de níveis normais e dos aspectos que correspondem à deficiência de vitamina D continua controverso. Embora seja aceito que níveis de 25(OH)D abaixo de 10 ng/mL (25 nmol/L) significam deficiência grave, não há consenso sobre o que deve ser considerado uma faixa normal. Essa ambiguidade impacta tanto a compreensão da prevalência de deficiência de vitamina D quanto das práticas clínicas, afetando decisões sobre prescrições de suplementos. Sabe-se, no entanto, que a vitamina D é necessária em inúmeras funções celulares, devido à sua capacidade de se ligar ao VDR, que está presente em várias células e organelas. A plausibilidade biológica que liga a deficiência de vitamina D à saúde cardiovascular depende dos efeitos da vitamina D em três áreas principais: função endotelial e inflamação, sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e metabolismo lipídico¹⁶.

1.2.1 Função e inflamação das células musculares lisas vasculares e endoteliais

As células endoteliais e as células musculares lisas vasculares (CMLVs) expressam a enzima 25(OH)D 1 α -hidroxilase, além dos VDRs, sugerindo que o calcitriol desempenha um papel significativo na regulação da função celular de forma autócrina-parácrina¹⁷. Foi demonstrado que a vitamina D melhora a função endotelial, essencial para a saúde vascular e a prevenção da aterosclerose^{17,18}. As principais descobertas incluem a proteção contra danos induzidos por espécies reativas de oxigênio (ROS), principalmente em células endoteliais da veia umbilical humana (HUVEC), em relação à proliferação e migração ou expostas à leptina pela regulação negativa de mediadores inflamatórios vasculares, como a molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1), proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) e fatores pró-inflamatórios como NF- κ B, e estimulação da produção de óxido nítrico (NO)^{14,19-21}.

A 1,25(OH)₂D₃ promove a angiogênese por meio da estimulação de células formadoras de colônias endoteliais (ECFCs), que atuam na formação e reparo de vasos sanguíneos²². O calcitriol também influencia a função das células musculares lisas vasculares (VSMC). Estudos demonstraram que a 1,25(OH)₂D₃ reduz a liberação de IL-6 e TNF- α de VSMCs de ratos e inibe sua proliferação em um modelo in vitro de remodelação vascular^{23,24}. Além disso, a vitamina D aumenta a produção de prostaciclina por células musculares lisas vasculares (VSMCs) e previne sua transdiferenciação osteogênica²⁵. Outras evidências indicam que VSMCs isoladas de camundongos knockout do receptor de vitamina D expressam níveis mais altos do receptor de angiotensina II tipo 1 em comparação com aqueles de camundongos selvagens, ressaltando o papel regulador da vitamina D na fisiologia vascular²⁶.

1.2.2 Células cardíacas

Pesquisas indicam que a vitamina D protege as células cardíacas de danos induzidos pela glicose e inibe a hipertrofia das células cardíacas desencadeada pela angiotensina II^{27,28}. Em diferentes concentrações, a 1,25(OH)₂D₃ aumenta a viabilidade dos cardiomioblastos e promove sua proliferação²⁹. Meta-análises de ensaios clínicos randomizados (ECRs) observaram que a suplementação de vitamina D reduz a inflamação e os biomarcadores de estresse oxidativo em indivíduos com diabetes, os níveis de proteína C-reativa de alta sensibilidade (hs-CRP) e malondialdeído, enquanto aumenta a liberação de óxido nítrico (NO), a capacidade antioxidante sérica total e os níveis totais de glutathione³⁰. A redução do fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e das citocinas inflamatórias IL-1 β , IL-6 e TNF- α é outro papel desempenhado pela vitamina D, ao mesmo tempo que promove a secreção de IL-10 e a diferenciação de macrófagos M2³¹. Esses achados podem ser vistos tanto em indivíduos saudáveis quanto naqueles com diabetes. Esses efeitos reduzem o relaxamento vascular e aumentam a rigidez arterial ao inibir a produção de NO e reduzir o estresse oxidativo³².

1.2.3 Sistema renina-angiotensina-aldosterona

A hipertensão é um fator de risco significativo para DCVs e a deficiência de vitamina D tem sido associada ao seu desenvolvimento. Pesquisas indicam uma relação inversa entre os níveis de vitamina D, pressão arterial e incidência de hipertensão³³⁻³⁵. Nesse caso, a vitamina D desempenha um papel regulador no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) ao suprimir a expressão de renina, um hormônio importante para o controle da pressão arterial. Ao diminuir os níveis de renina, a vitamina D pode contribuir com a redução da pressão arterial e mitigar o risco de hipertensão^{36,37}. A deficiência de 1,25(OH)₂D₃, a forma ativa da vitamina D, pode estimular a atividade do SRAA, levando ao aumento da atividade simpática e da pressão intraglomerular. Modelos de camundongos sem o VDR mostraram aumento da atividade do SRAA, níveis elevados de angiotensina II e aldosterona circulantes e hipertensão. Com isso, considera-se que a vitamina D regula negativamente o SRAA, e sua deficiência pode levar à regulação positiva do SRAA, contribuindo para a hipertensão e danos cardiovasculares³⁶.

1.2.4 Metabolismo lipídico

A vitamina D desempenha um papel no metabolismo lipídico, reduzindo potencialmente o colesterol total, o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e os triglicerídeos, enquanto aumenta os níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL). Esses efeitos podem ajudar a diminuir o risco de aterosclerose³⁷. Também promove a expressão do transportador de cassete de ligação de ATP A1 (ABCA1), importante para a remoção do colesterol dos macrófagos na placa aterosclerótica³⁸. Além disso, a vitamina D influencia enzimas, como a lipase de lipoproteína e a lipase hepática, que desempenham papéis centrais

na regulação dos níveis de LDL e HDL³⁹. Ao modular essas enzimas, a vitamina D ajuda a manter um equilíbrio adequado entre LDL e HDL, prevenindo o desenvolvimento e a progressão da aterosclerose. Outro papel relevante é seu impacto na resposta imunológica, afetando a progressão da aterosclerose e a estabilidade da placa³⁸.

1.2.5 Metabolismo da glicose

A vitamina D aumenta a sensibilidade à insulina e a função das células beta, reduzindo potencialmente o risco de diabetes. As células β pancreáticas expressam tanto VDR quanto a enzima 1 α -hidroxilase (Cyp27b1), que ativa 25(OH)D para 1,25(OH)₂D₃^{39,40}. Além disso, um elemento de resposta à vitamina D (VDRE) foi identificado na região promotora do gene do receptor de insulina humana, indicando um possível papel da vitamina D na modulação da ação da insulina, apesar das evidências diretas limitadas no locus INS⁴¹. Em modelos animais, a deficiência de vitamina D foi associada à redução dos níveis de insulina, enquanto a suplementação demonstrou restaurar a secreção de insulina das ilhotas⁴². Descobertas semelhantes são relatadas em animais com modificações de VDR, destacando o papel da vitamina D e do VDR na regulação da expressão e liberação de insulina⁴³.

É reconhecido que a vitamina D influencia o metabolismo da glicose por meio de pelo menos dois mecanismos: a ligação de 1,25(OH)₂D₃ ao VDR induz genes envolvidos no transporte de glicose, secreção de insulina e crescimento de células β ^{41,44}; indiretamente, novamente por meio do VDR, influencia a liberação de insulina modulando o Ca²⁺ intracelular com a ativação de canais iônicos dependentes de voltagem de maneira dependente de PKA, promovendo a exocitose de insulina^{42,45,46}. Além disso, 1,25(OH)₂D₃ estimula a produção de fosfolipase C (PLC) e trifosfato de inositol, que mobiliza o cálcio do retículo endoplasmático². Pesquisas também destacam o papel da vitamina D na regulação do cálcio por meio dos níveis de calbindina no pâncreas humano e de rato⁴⁷.

A vitamina D está ganhando reconhecimento como um regulador essencial da saúde cardiovascular, particularmente por seu impacto no SRAA, onde ajuda a modular a pressão arterial e o equilíbrio de fluidos. Também desempenha papéis importantes no suporte à função das células endoteliais e musculares, reduzindo a inflamação e regulando o metabolismo de lipídios e glicose, além de mostrarem relação específica com diferentes tipos DCVs¹⁹⁻⁴⁷.

2. VITAMINA D E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

2.1 Síndrome coronariana aguda

A síndrome coronariana aguda (SCA) é a principal causa de morbidade e mortalidade no mundo e, de acordo com um relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS), a doença cardíaca isquêmica (DCI) é responsável por 16% do total de mortes mundiais. Dados epidemiológicos mostraram uma associação entre baixos níveis de 25(OH)D₃ e infarto do miocárdio (IM), e isso foi demonstrado em coortes transversais e prospectivas de grande porte. Em um estudo de 982 pacientes, incluindo 394 mulheres, realizado na Argentina, Naesgaard et al⁴⁸ mostraram que o 25(OH)D₃ sérico é um preditor de dois anos de mortalidade por todas as causas, morte cardíaca e morte cardíaca súbita em pacientes com SCA, especialmente em mulheres.

Além disso, em estudo observacional prospectivo, os mesmos autores abordaram a utilidade prognóstica de 25(OH)D₃ e outros marcadores, como o peptídeo natriurético tipo B (BNP) e a proteína C-reativa de alta sensibilidade durante um acompanhamento de cinco anos em pacientes da costa da Noruega com dor no peito e suspeita de SCA. Eles descobriram que 25(OH)D₃ estava independentemente relacionado ao risco de morte em mulheres, mas não em homens, com um aumento significativo no valor preditivo por um fator de dois do primeiro para o segundo quartil e do segundo para o terceiro quartil. Eles identificaram essa diferença de gênero pelos níveis mais baixos de 25(OH)D₃ basal em mulheres em comparação aos homens e não encontraram o mesmo aumento no risco do terceiro para o quarto quartil em mulheres. Isso indicou que o efeito protetor da vitamina D depende do nível de 25(OH)D₃ e é observado apenas entre aqueles com níveis basais mais baixos⁴⁹.

No Framingham Offspring Study, outra coorte observacional longitudinal de 1739 participantes, sem DCV prévia, e acompanhados por uma média de 5,4 anos, o 25(OH)D₃ baixo foi associado ao aumento da taxa de IM incidente⁵⁰. O mecanismo subjacente sugerido que liga 25(OH)D₃ baixo à SCA incluiu hiperparatireoidismo secundário (HPTH). De fato, o HPTH tem sido associado ao aumento do risco de DCVs, e o nível de hormônio da paratireoide (PTH) é um preditor de sobrevivência na população idosa em geral. Outro mecanismo sugerido que liga

déficit de vitamina D à SCA é a inflamação. O processo de cura do IM envolve mecanismos inflamatórios desencadeados por isquemia local. Porém, foi relatado que uma reação inflamatória pode paradoxalmente aumentar a extensão do dano no IM. Este processo de reparo agudo é mediado por citocinas no miocárdio isquêmico⁵¹.

Em um pequeno estudo prospectivo randomizado aberto, de centro único, em 50 pacientes com SCA, Arnson et al⁵² observaram que a suplementação de vitamina D, na dose diária de 4000 UI durante cinco dias, atenuou efetivamente o aumento nos níveis circulantes de marcadores inflamatórios, incluindo interleucina (IL)-6, níveis de proteína de adesão celular vascular 1 (VCAM-1) e proteína C-reativa. Isso sugeriu um efeito anti-inflamatório da vitamina D no sistema vascular mediando suas possíveis propriedades cardioprotetoras após evento coronário agudo. Ao contrário, 1,25(OH)2D3 regula a expressão de citocinas por diferentes mecanismos, seja diretamente ao direcionar a iniciação da expressão ou indiretamente ao interferir em outras vias celulares de sinalização. Descobertas de ensaios de intervenção, no entanto, não mostraram efeito benéfico da suplementação de vitamina D no risco cardiovascular⁵³⁻⁵⁶.

No ensaio RECORD, 5292 participantes (85% mulheres), com idade média de 77,5 anos, foram aleatoriamente designados para receber vitamina D ou placebo e acompanhados por três anos. Embora o risco de primeira insuficiência cardíaca tenha sido menor no grupo da vitamina D do que no grupo placebo, não houve diferença no risco de IM entre os grupos. Em meta-análises de ensaios clínicos randomizados, incluindo 13 estudos em mulheres, os pesquisadores não encontraram um efeito da suplementação de vitamina D na incidência de eventos de IM⁵⁶. Esta conclusão foi consistente com os achados de uma meta-análise de 21 ensaios clínicos randomizados, incluindo 83.291 pacientes, dos quais 74,4% eram mulheres, com idade média de 65,8 anos⁵⁷.

A falta de benefício da suplementação de vitamina D para prevenção de IM foi confirmada pelo VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL)⁵⁸, o maior ensaio clínico randomizado (RCT) que avaliou o efeito da suplementação de vitamina D no risco cardiovascular. Os resultados desse ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, fatorial 2 × 2 de vitamina D3 (colecalfierol, 2000 UI/dia) e ácidos graxos ômega-3 marinhos (1 g/dia) para prevenção de câncer e DCVs em mais de 25.000 homens dos Estados Unidos, com mais de 50 anos de idade, e mulheres, com mais de 55 anos de idade, não registram efeito benéfico da vitamina D na incidência de IM após um acompanhamento médio de 5,3 anos. O efeito do tratamento não variou pelos níveis séricos basais de 25(OH)D3.

2.2 Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) representa um fardo social e econômico crescente, sendo a causa mais comum de hospitalização em idosos⁵⁹. O aumento da incidência de IC em idosos é parcialmente associado ao aumento da incidência de diabetes mellitus, hipertensão e doença arterial coronariana (DAC) relacionado ao envelhecimento. Teorias que ligam a deficiência de vitamina D ao prognóstico da IC foram hipotetizadas. A vitamina D regula a expressão gênica de muitos genes que têm um papel fundamental na progressão da IC, como genes de citocinas. Com isso, a deficiência de vitamina D foi associada a níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias, como IL-8 e fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e níveis reduzidos de citocinas anti-inflamatórias, o que por sua vez afeta a função cardíaca e precipita a IC⁶⁰.

Alguns estudos mostraram que níveis baixos de vitamina D se correlacionam com níveis de pro-tipo B N-terminal e pro-ANP N-terminal, causadores de IC⁶¹. Ao contrário, a sobrecarga das células miocárdicas por íons Ca²⁺, decorrente de níveis baixos de vitamina D, causa comprometimento da contração e relaxamento do músculo miocárdico, levando à reação inflamatória e fibrose das células miocárdicas, resultando em disfunção adicional⁶². Rodman & Baker⁶³ mostraram que uma depleção de vitamina D endógena em ratos resultou em alterações profundas na função contrátil do músculo cardíaco e vascular, enquanto Weishaar et al⁶⁴ verificaram que as alterações na função contrátil do músculo cardíaco e vascular, observadas em ratos com deficiência de vitamina D, não são prevenidas pela correção da hipocalcemia induzida e, portanto, representam uma resposta direta à depleção de vitamina D.

Vários estudos transversais mostraram uma associação entre IC e níveis de 25(OH)D3. Em um pequeno estudo transversal de 101 indivíduos, 26% dos indivíduos com IC tinham níveis de 25(OH)D3 abaixo de 15 ng/mL, com 17% deles tendo níveis abaixo de 9 ng/mL⁶⁵. Da mesma forma, a National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)⁶⁶, incluindo dados de 8.531 participantes, mostrou que a hipovitaminose D estava presente em quase 90% dos pacientes com DAC concomitante e IC. Anderson et al⁶⁷ analisaram prospectivamente um banco

de dados de registros médicos eletrônicos de 41.504 pacientes, dos quais 63,6% tinham níveis de 25(OH)D3 abaixo de 30 ng/mL, e descobriram que a deficiência de vitamina D estava associada a um aumento significativo na prevalência de IC, assim como com IC incidente.

Estudos que avaliam o papel da suplementação de vitamina D na redução da incidência de IC são escassos. Na Women's Health Initiative⁶⁸, 35.983 mulheres na pós-menopausa foram randomizadas para receber 1000 mg/dia de cálcio mais 400 UI/dia de vitamina D3 ou placebo e foram acompanhadas por 7,1 anos. A suplementação de cálcio e vitamina D não reduziu o risco de IC em comparação com o placebo na população geral. Mas, análises de subgrupos mostraram que a suplementação de cálcio e vitamina D foi associada a menor risco de IC. Em outro estudo de 5108 indivíduos adultos com concentração média basal de 25(OH)D3 de 25,3 ng/mL, randomizados para suplementação mensal de vitamina D ou placebo, e acompanhados por uma mediana de 3,3 anos, nenhuma diferença significativa foi observada na incidência de IC entre os grupos placebo e cálcio com vitamina D⁵⁶.

Poucos ECRs avaliaram o efeito da suplementação de vitamina D no resultado funcional de pacientes com IC. Witham et al⁶⁹ identificaram que a suplementação de vitamina D não melhorou a capacidade funcional ou a qualidade de vida em pacientes mais velhos com IC sistólica que tinham 25(OH)D3 basal menor que 20 ng/mL e que foram randomizados para receber 100.000 UI de vitamina D2 oral ou placebo no início e em 10 semanas, e que foram acompanhados por 20 semanas. Da mesma forma, o VITAL-HF⁷⁰, um estudo auxiliar do VITAL, incluindo 25.000 indivíduos (59,6% mulheres), com idade média de 67 anos, não mostrou nenhuma diferença significativa nas taxas de primeira e recorrente hospitalização por IC entre a intervenção com vitamina D e o placebo após um acompanhamento médio de 5,3 anos.

Rodriguez et al⁷¹ realizaram uma revisão sistemática e meta-análise para determinar se a suplementação de vitamina D reduz marcadores inflamatórios e melhora os resultados de saúde para pacientes com IC. Os dados estavam disponíveis para agrupamento de seis estudos. Os grupos suplementados com vitamina D tiveram concentrações mais baixas de TNF- α no acompanhamento, em comparação com os controles, mas não foram encontradas diferenças em PCR, IL-10 ou IL-6 entre o grupo suplementado com vitamina D e o grupo controle. Mas, o tamanho da amostra na maioria dos estudos incluídos nesta meta-análise foi pequeno, não relatou exposição à luz solar e não levou em consideração a variabilidade sazonal, composição corporal ou status de tabagismo, aspectos que podem afetar o estado inflamatório e/ou os níveis de 25(OH)D3 em humanos.

2.3 Hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda

Os VDR são expressos no coração, no músculo liso vascular e nas células T. Sabe-se que a deficiência de vitamina D está relacionada ao SRAA. Estudos in vitro e em animais verificaram que a vitamina D suprime o SRAA, que contribui para o aumento da pressão arterial (PA)⁷²⁻⁷⁴. Isso também foi observado em no estudo em 61 indivíduos conduzido por Resnick et al⁷⁵, que descobriram que a atividade da renina plasmática é inversamente relacionada a 1,25(OH)2D3. O mesmo foi relatado por Burgess et al⁷⁶ e Tomaschitz et al⁷⁷. Outro estudo em indivíduos com ingestão balanceada de sódio na dieta mostrou que aqueles que tinham vitamina D insuficiente ou deficiente tinham níveis significativamente mais altos de angiotensina II quando comparados com aqueles com níveis adequados⁷⁸.

Esses dados sugerem que a vitamina D tem efeitos inibitórios no sistema SRAA. Mas, a vitamina D parece desempenhar um papel no aumento do influxo de Ca²⁺ nos músculos lisos vasculares, resultando em aumento da contratilidade, o que por sua vez eleva a PA, mas ao mesmo tempo aumenta o influxo de Ca²⁺ nas células justaglomerulares, o que por sua vez inibe a secreção de renina. Não está claro se o papel da vitamina D na PA é pró-hipertensivo ou anti-hipertensivo⁷⁹. Alguns estudos in vitro mostraram que 1,25(OH)2D3 diminui o efeito negativo dos produtos finais de glicação avançada no endotélio, aumenta o óxido nítrico e, portanto, tem um efeito antiaterosclerótico benéfico no endotélio⁸⁰. Diferentes estudos transversais buscaram investigar a associação entre vitamina D e PA, a maioria dos quais mostrou que níveis mais baixos de 25(OH)D3 estavam associados a PA mais alta e maior prevalência de hipertensão⁸¹⁻⁸³.

Uma meta-análise avaliou a associação entre o nível de vitamina D e hipertensão, incluindo 55.816 participantes, e descobriu que, em indivíduos que não são hipertensos, a hipertensão incidente foi reduzida em 12% para cada aumento de 10 ng/mL de 25(OH)D3. Os participantes com os níveis mais altos de 25(OH)D3 tiveram um risco 30% menor de desenvolver hipertensão em comparação aos com níveis mais baixos⁸⁴. No NHANES, incluindo 15.088 participantes, o OR para hipertensão foi de 1,3 para aqueles com níveis de 25(OH)D3 abaixo de

21 ng/mL em comparação com aqueles com níveis de 37 ng/mL ou mais⁸⁵. Outra análise do NHANES, com 2953 indivíduos hipertensos, com 12% apresentando hipertensão resistente, mostrou que a prevalência de deficiência de vitamina D foi significativamente maior na hipertensão resistente (61%) do que nos grupos de hipertensão controlada (46%)⁸⁶.

Dados sobre o efeito da suplementação de vitamina D na PA em indivíduos hipertensos foram inconsistentes. Uma meta-análise incluindo 11 ensaios clínicos randomizados (ECRs) mostrou que a suplementação de vitamina D pode reduzir a PA com uma pequena redução estatisticamente significativa na pressão arterial diastólica (PAD), mas não na pressão arterial sistólica (PAS). Além disso, a suplementação de vitamina D não teve efeito na PA em indivíduos normotensos⁸⁷. Outra meta-análise incluindo 28 estudos, dois terços dos quais eram transversais e um estudo era prospectivo, analisou o efeito da exposição à vitamina D na hipertensão e descobriu que o OR combinado da hipertensão era de 0,73⁸⁸. Porém, uma revisão sistemática de 46 ensaios, incluindo 4500 participantes, descobriu que a suplementação de vitamina D foi ineficaz na redução da PAS e da PAD⁸⁹.

Da mesma forma, uma meta-análise, que incluiu 17 ECRs, mostrou que a suplementação de vitamina D não teve efeito significativo na PA em geral, mas diminuiu a PAS em pessoas acima de 50 anos e reduziu tanto a PAS quanto a PAD em pacientes com deficiência de vitamina D e hipertensão⁹⁰. Um ECR incluiu 208 participantes – com hipertensão essencial e insuficiência ou deficiência de vitamina D – que foram randomizados para suplementação de vitamina D vs. placebo e tiveram a PA monitorada antes e 1 e 2 meses após a suplementação. Os resultados demonstraram que a suplementação de vitamina D foi significativamente eficaz na redução da PAS 1 e 2 meses após a suplementação, e foi eficaz na PAD apenas 1 mês após a suplementação⁹¹. Zittermann⁹² realizou uma revisão de sete estudos, identificando que quatro deles encontraram PA mais baixa em indivíduos saudáveis tratados com suplementação de vitamina D3 e três não encontraram efeito.

O efeito da suplementação de vitamina D no risco de desenvolver hipertensão foi observado em 250 afro-americanos que tinham PA normal no início do estudo. Selecionados aleatoriamente, eles receberam doses diárias de 1000 UI, 2000 UI, 4000 UI ou placebo por 3 meses, fazendo com que os pesquisadores descobrissem que, com doses mais altas de suplementação de vitamina D, a PAS era levemente reduzida, embora a PAD não tenha sido afetada. Uma redução semelhante na PA foi observada em indivíduos hipertensos que receberam por 30 semanas 3000 UI diariamente de vitamina D⁹³.

Pacientes com doença renal terminal, muitas vezes, apresentam anormalidades no tamanho e na função do ventrículo esquerdo, que geralmente começam cedo no curso da doença renal crônica e progridem ainda mais conforme a função renal se deteriora. A PA e a anemia contribuem para esse processo em pacientes com insuficiência renal, juntamente com a diminuição de 1,25(OH)2D3, levando ao hiperparatireoidismo secundário (HPTH), que por sua vez tende a promover hipertrofia com o aumento de Ca²⁺ intracelular e a ativação da proteína quinase C, que aumenta a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) independente da PA e pode ocasionar fibrose intersticial irreversível com deposição de colágeno⁹⁴. Estudos observacionais mostraram que a suplementação de vitamina D pode reduzir a morte cardiovascular entre pacientes em diálise e leva à redução da HVE⁹⁵.

A suplementação de vitamina D pode ajudar a diminuir a HVE com seu efeito no SRAA. Em um pequeno estudo feito em pacientes em hemodiálise, a administração intravenosa de calcitriol levou à diminuição significativa nos níveis de renina e angiotensina-II, e uma melhora significativa na HVE⁹⁶. A deficiência de vitamina D pode induzir HVE por meio do aumento da proteína c-myc envolvida no aumento da deposição da matriz extracelular. Em outro estudo, foi descoberto que a baixa vitamina D estava associada à alta metaloproteinase plasmática, o que leva à dilatação e hipertrofia do ventrículo esquerdo, e o tratamento com vitamina D ajuda a diminuir a metaloproteinase plasmática⁹⁷.

A vitamina D também parece exercer efeitos anti-inflamatórios por meio da redução de citocinas inflamatórias⁹⁸. No estudo de Helming et al⁹⁹, participantes com doença renal crônica, com níveis de 25(OH)D3 abaixo de 30 ng/mL, apresentaram aumento de 60% no marcador inflamatório, o nível de hsCRP, indicando inflamação subclínica, e isso foi reduzido após um mês de tratamento com calcitriol. Por outro lado, outros estudos mostraram que a suplementação excessiva de vitamina D pode levar à calcificação vascular e aumentar a mortalidade¹⁰⁰. Além disso, descobriu-se que a superdosagem excessiva de vitamina D estimula a proliferação do músculo liso vascular em outro estudo¹⁰¹. Portanto, a suplementação de vitamina D pode ter um efeito benéfico sobre a HVE, por meio da regulação negativa do SRAA, modulando a resposta

inflamatória à lesão dos vasos sanguíneos e diminuindo a hipertrofia e proliferação de cardiomiócitos. No entanto, é melhor evitar seu excesso^{100,101}.

2.4 Resistência à insulina

A resistência à insulina (RI) é uma das principais características na fisiopatologia do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), sendo a inflamação é um dos principais contribuintes para a RI, onde alguns marcadores inflamatórios como fator de necrose tumoral, ILs e outros frequentemente levam à RI e afetam a função das células beta das ilhotas^{102,103}. Desde que foi descoberto que a vitamina D auxilia a modular a inflamação, a resposta imune e a reduzir a inflamação, e que os VDRs estão presentes nas células beta pancreáticas, uma ligação entre a deficiência de vitamina D e a deficiência e resistência à insulina foi proposta. A deficiência de vitamina D foi associada à diminuição da captação periférica de glicose, RI e secreção de insulina¹⁰⁴⁻¹⁰⁵. Além disso, diferentes estudos mostraram que o diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e o DM2 estão ligados à deficiência de vitamina D¹⁰⁶⁻¹⁰⁹.

A contribuição da deficiência de vitamina D para a RI é multifatorial. Estudos pré-clínicos conduzidos em ratos mostraram que a vitamina D é um dos reguladores da secreção de insulina e promove a sobrevivência das células β pancreáticas, e sua deficiência levou à diminuição da secreção de insulina mediada por glicose nessas células. Estudos em ratos também mostraram que a suplementação de vitamina D melhorou a secreção de insulina mediada por glicose¹⁰⁹⁻¹¹¹. O efeito da vitamina D na secreção de insulina é induzido diretamente pela presença de VDRs nas células β pancreáticas como promotor do gene da insulina¹¹². A vitamina D contribui com o aumento do nível de Ca^{2+} citoplasmático nas células β pancreáticas, levando à secreção de insulina¹¹³.

A vitamina D não afeta apenas a função das células β pancreáticas, mas também a sensibilidade à insulina no nível do tecido adiposo, fígado e músculo esquelético. Sua deficiência demonstrou estar associada à expressão negativa do receptor de insulina e sua suplementação melhora o aumento da expressão desse receptor¹¹⁴. O $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ pode melhorar a sensibilidade à insulina com a ativação do receptor delta ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR- δ), que está envolvido no metabolismo e na mobilização de ácidos graxos no tecido adiposo e no músculo esquelético¹¹⁵. No músculo esquelético, a vitamina D aumenta a concentração de Ca^{2+} , o que leva à translocação do transportador de glicose tipo 4 (GLUT4) para a membrana celular e melhora a captação de glicose¹¹⁶.

A suplementação de vitamina D pode melhorar a sensibilidade à insulina por meio da inibição do SRAA¹¹⁷. A deficiência de vitamina D, que geralmente leva ao aumento secundário no nível de PTH, também está associada à RI com a diminuição do número de transportadores de glicose (GLUT1 e GLUT4), além de ocasionar o declínio da respiração mitocondrial, resultando no aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), o que por sua vez leva à redução das vias de sinalização da insulina e à diminuição da transcrição do gene GLUT4, levando também à RI^{118,119}. Enquanto alguns estudos clínicos mostraram efeito benéfico da suplementação de vitamina D na melhora da sensibilidade à insulina, outros ensaios e uma meta-análise não revelaram nenhum efeito significativo no metabolismo da glicose e da insulina em idosos não diabéticos obesos ou com sobrepeso¹²⁰⁻¹²⁵.

2.5 Síndrome metabólica

Pesquisas sugerem que a deficiência de vitamina D está associada à SM, um distúrbio metabólico que inclui obesidade abdominal, hiperglicemia, hipertensão e dislipidemia. A obesidade é um dos fatores de risco modificáveis mais importantes para DCVs. Ao analisar a relação entre os níveis de vitamina D e adiposidade, existe uma associação bidirecional, mas a natureza da relação não é clara. Embora considere-se que a possível falta de efeitos anti-inflamatórios e um consequente estado de inflamação crônica de baixo grau poderiam levar a um risco aumentado de distúrbios metabólicos relacionados à obesidade na deficiência de vitamina D, um índice de massa corporal (IMC) mais alto também demonstrou causar um estado deficiente de vitamina D. Esse efeito foi observado em diferentes faixas etárias e em homens e mulheres¹²⁶.

Vários estudos encontraram uma associação inversa entre os níveis de $25(\text{OH})\text{D}_3$ e a SM¹²³⁻¹²⁷. Em uma revisão sistemática de nove estudos que analisaram a associação entre deficiência de vitamina D e SM em 6124 mulheres com IMC médio de $26,9 \text{ kg/m}^2$ – sendo que 57,8% delas tinham deficiência de vitamina D e 42,2% tinham níveis normais de $25(\text{OH})\text{D}_3$ –, a prevalência de SM foi significativamente maior entre as participantes com deficiência de vitamina D em comparação com as que tinham um status adequado de vitamina D¹²⁷. Além disso, a

prevalência de obesidade abdominal, PA alta, hipertrigliceridemia e deficiência de lipoproteína de alta densidade (HDL) foi maior em mulheres com deficiência de vitamina D¹²⁷⁻¹³⁰. Em outra meta-análise, incluindo 28 estudos, níveis séricos mais altos de 25(OH)D3 foram associados a um risco 51% menor de SM, 55% de redução no DM e 33% menor risco de DCV¹³¹.

Na revisão sistemática e meta-análise de 23 estudos observacionais de Lee & Kim¹³², um aumento de 25 nmol/L (10 ng/mL) na concentração sérica de 25(OH)D3 foi associado a riscos 20% e 15% menores de SM, em estudos transversais e estudos de coorte, respectivamente. Em um estudo conduzido em 778 mulheres coreanas na pós-menopausa, o OR para SM foi 2,4 no quartil mais baixo e o OR de 2,2 no grupo de nível mais baixo e 1,8 no grupo de nível intermediário. Os ORs ajustados para PA e triglicerídeos altos no grupo de nível mais baixo foram de 1,8 e 2,7, respectivamente¹³³. Um estudo prospectivo analisou casos incidentes de SM em 4164 adultos, dos quais 528 (12,7%) pacientes desenvolveram SM. Os autores constataram que o risco de desenvolver SM era maior em pacientes no primeiro quintil e no segundo quintil¹³⁴. Porém, no estudo de Karatas et al¹³⁵, uma associação inversa foi observada entre a concentração sérica de 25(OH)D3 e os níveis de triglicerídeos, mas nenhuma relação significativa existia com HDL-C, hipertensão e RI.

3. DOSAGEM E DURAÇÃO DA SUPLEMENTAÇÃO

A variabilidade na dosagem de vitamina D, formulação (D2 vs. D3) e a duração da suplementação em diferentes estudos podem afetar os resultados. Tanto a vitamina D3 da exposição ao sol quanto de fontes alimentares são hidroxiladas no fígado para formar 25(OH)D. Este composto é então convertido na forma ativa, 1,25(OH)₂D, pela enzima 1-alfa-hidroxilase no rim. Tradicionalmente classificada como uma vitamina, a 1,25(OH)₂D funciona como um hormônio, uma vez que é produzida principalmente por um órgão, mesmo como músculo liso vascular e as células endoteliais sendo capazes de converter 25(OH)D em 1,25(OH)₂D. Ela exerce amplos efeitos em vários órgãos, incluindo o sistema cardiovascular^{1,7,16}.

O nível de 25(OH)D é mais usado em ambientes clínicos para avaliar o status da vitamina D por vários motivos. Primeiramente, 25(OH)D é a forma mais abundante de vitamina D na corrente sanguínea e tem uma meia-vida mais longa (cerca de 2 a 3 semanas) em comparação com 1,25(OH)₂D, que tem uma meia-vida de apenas 4 a 6 h. Essa estabilidade torna 25(OH)D um marcador mais confiável do status de vitamina D de um indivíduo ao longo do tempo. Seu nível reflete a vitamina D total obtida de fontes alimentares e exposição à luz solar. Como é produzido no fígado, a partir da vitamina D2 e da vitamina D3, a medição de 25(OH)D oferece uma avaliação abrangente da ingestão de vitamina D de todas as fontes¹³⁶.

A forma 1,25(OH)₂D da vitamina D é biologicamente ativa, que exerce efeitos hormonais. Sua produção é regulada pelos níveis de hormônio da paratireoide, cálcio e fosfato. Essa regulação garante que, mesmo com baixos estoques de vitamina D, o corpo possa manter níveis normais de 1,25(OH)₂D, tornando-o menos útil como um indicador do estado geral da vitamina D. Vários estudos demonstraram que os níveis séricos de 25(OH)D estão associados a vários resultados de saúde, incluindo saúde óssea, função imunológica e mortalidade geral. Mas, para um diagnóstico mais eficaz e o gerenciamento de problemas cardiovasculares relacionados à vitamina D, é necessário medir 25(OH)D e 1,25(OH)₂D^{137,138}.

Mesmo com 25(OH)D sendo o marcador padrão para avaliar o estado da vitamina D, devido à sua meia-vida mais longa e maior concentração sérica, 1,25(OH)₂D, a forma ativa da vitamina D, fornece insights adicionais que podem aumentar a precisão do diagnóstico e as estratégias de tratamento. Como ele exerce efeitos localizados em tecidos, como o coração e o sistema vascular, sua medição pode oferecer informações valiosas sobre o papel imediato da vitamina D na regulação da inflamação, da função endotelial e da saúde cardiovascular. Esta forma de 1,25(OH)₂D desempenha um papel crítico na redução da inflamação vascular e na modulação do SRAA, essenciais para o controle da pressão arterial e prevenção da aterosclerose. Medir 1,25(OH)₂D pode orientar a terapia de forma mais eficaz em pacientes com hipertensão ou alto risco de DCV. Ao medir 25(OH)D e 1,25(OH)₂D, os médicos podem personalizar a suplementação de vitamina D. Em indivíduos com 25(OH)D normal, mas 1,25(OH)₂D deficitário, a suplementação com vitamina D pode ser útil para proteção cardiovascular ideal. Essa estratégia permite uma abordagem mais personalizada para suplementação e terapia, otimizando os resultados de saúde cardiovascular e garantindo que os pacientes recebam tratamento apropriado com base em seu status funcional de vitamina D^{137,138}.

REFERÊNCIAS

1. Cosentino N, Campodonico J, Milazzo V, De Metrio M, Brambilla M, Camera M, et al. Vitamin D and cardiovascular disease: current evidence and future perspectives. *Nutrients*. 2021;13:3603.
2. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2014;114:379–93.
3. Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Lerchbaum E, März W, Pilz S. Vitamin D and cardiovascular disease: an updated narrative review. *Int J Mol Sci*. 2021;22:2896.
4. Dirks NF, Cavalier E, Heijboer AC. Vitamin D: marker, measurand & measurement. *Endocr Connect*. 2023;12:e220269.
5. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Berisha AT, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74:1498–513.
6. Christakos S, Li S, De La Cruz J, Bikle DD. New developments in our understanding of vitamin D metabolism, action and treatment. *Metab Clin Exp*. 2019;98:112–20.
7. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, et al. Vitamin D for the prevention of disease: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109:1907–47.
8. Pike JW, Meyer MB. Fundamentals of vitamin D hormone-regulated gene expression. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144(Pt A):5–11.
9. Zmijewski MA. Nongenomic activities of vitamin D. *Nutrients*. 2022;14:5104.
10. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients*. 2015;7:4240–70.
11. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583.
12. Zanini G, Selleri V, Roncati L, Coppi F, Nasi M, Farinetti A, et al. Vascular “long COVID”: a new vessel disease? *Angiology*. 2023;18:33197231153204.
13. Zanini G, Selleri V, Domenech SL, Malerba M, Nasi M, Mattioli AV, et al. Mitochondrial DNA as inflammatory DAMP: a warning of an aging immune system? *Biochem Soc Trans*. 2023;51:735–45.
14. Uberti F, Lattuada D, Morsanuto V, Nava U, Bolis G, Vacca G, et al. Vitamin D protects human endothelial cells from oxidative stress through the autophagic and survival pathways. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1367–74.
15. Coronelli MM, Coppi F, Mattioli AV. Inflammation, atherosclerosis and hypertension: the impact of depression and stress on their complex relationship. *Futur Cardiol*. 2024;20:27–33.
16. Bertoldo F, Cianferotti L, Di Monaco M, Falchetti A, Fassio A, Gatti D, et al. Definition, assessment, and management of vitamin D inadequacy: suggestions, recommendations, and warnings from the Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Nutrients*. 2022;14:4148.
17. Janubová M, Žitnanová I. The effects of vitamin D on different types of cells. *Steroids*. 2024;202:109350.

18. D'ascenzi F, Sciacaluga C, Cameli M, Cecere A, Ciccone MM, Di Francesco S, et al. When should cardiovascular prevention begin? The importance of antenatal, perinatal and primordial prevention. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28:361–9.
19. Molinari C, Rizzi M, Squarzanti DF, Pittarella P, Vacca G, Renò F. 1 α ,25-Dihydroxycholecalciferol (Vitamin D3) induces NO-dependent endothelial cell proliferation and migration in a three-dimensional matrix. *Cell Physiol Biochem.* 2013;31:815–22.
20. Pittarella P, Squarzanti DF, Molinari C, Invernizzi M, Uberti F, Renò F. NO-dependent proliferation and migration induced by Vitamin D in HUVEC. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;149:35–42.
21. Laera N, Malerba P, Vacanti G, Nardin S, Pagnesi M, Nardin M. Impact of immunity on coronary artery disease: an updated pathogenic interplay and potential therapeutic strategies. *Life.* 2023;13:2128.
22. Liu Y, Lyons CJ, Ayu C, O'Brien T. Recent advances in endothelial colony-forming cells: from the transcriptomic perspective. *J Transl Med.* 2024;22:313.
23. Tukaj S, Trzonkowski P, Tukaj C. Regulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on vascular smooth muscle cells. *Acta Biochim Pol.* 2012;59:395–400.
24. 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;122:326–32.
25. Molinuevo MS, Fernández JM, Cortizo AM, McCarthy AD, Schurman L, Sedlinsky C. Advanced glycation end products and strontium ranelate promote osteogenic differentiation of vascular smooth muscle cells in vitro: preventive role of vitamin D. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;450:94–104.
26. Valcheva P, Cardus A, Panizo S, Parisi E, Bozic M, Novoa JML, et al. Lack of vitamin D receptor causes stress-induced premature senescence in vascular smooth muscle cells through enhanced local angiotensin-II signals. *Atherosclerosis.* 2014;235:247–55.
27. Guo X, Lin H, Liu J, Wang D, Li D, Jiang C, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D attenuates diabetic cardiac autophagy and damage by vitamin D receptor-mediated suppression of FoxO1 translocation. *J Nutr Biochem.* 2020;80:108380.
28. Jahanifar F, Astani A, Shekarforoosh S, Jamhiri M, Safari F, Zarei F, et al. 1.25 Dihydroxyvitamin D3 attenuates hypertrophy markers in cardiomyoblast H9c2 cells: evaluation of Sirtuin3 mRNA and protein level. *Int J Vitam Nutr Res.* 2019;89:144–51.
29. Pacini S, Morucci G, Branca JJ, Aterini S, Amato M, Gulisano M, et al. Effects of Vitamin D3 and Paricalcitol on immature cardiomyocytes: a novel role for vitamin D analogs in the prevention of cardiovascular diseases. *Nutrients.* 2013;5:2076–92.
30. Mansournia MA, Ostadmohammadi V, Doosti-Irani A, Ghayour-Mobarhan M, Ferns G, Akbari H, et al. The effects of vitamin D supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Horm Metab Res.* 2018;50:429–40.
31. Moslemi E, Musazadeh V, Kavyani Z, Naghsh N, Shoura SMS, Dehghan P. Efficacy of vitamin D supplementation as an adjunct therapy for improving inflammatory and oxidative stress biomarkers: an umbrella meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2022;186:106484.
32. Verdoia M, Viglione F, Boggio A, Stefani D, Panarotto N, Malabaila A, et al. Relationship between vitamin D and cholesterol levels in STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022;32:957–64.

33. Legarth C, Grimm D, Wehland M, Bauer J, Krüger M. The impact of vitamin D in the treatment of essential hypertension. *Int J Mol Sci.* 2018;19:455. [CrossRef]
34. Cameli M, Lembo M, Sciaccaluga C, Bandera F, Ciccone MM, D'Andrea A, et al. Identification of cardiac organ damage in arterial hypertension: insights by echocardiography for a comprehensive assessment. *J Hypertens.* 2020;38:588–98.
35. Pastore MC, Cavigli L, Olivoni G, Morrone F, Amati F, Imbalzano E, et al. Physical exercise in hypertensive heart disease: from the differential diagnosis to the complementary role of exercise. *Int J Cardiol.* 2024;410:132232.
36. Han L, Xu XJ, Zhang JS, Liu HM. Association between vitamin D deficiency and levels of renin and angiotensin in essential hypertension. *Int J Clin Pract.* 2022;2022:8975396.
37. Nardin M, Verdoia M, Nardin S, Cao D, Chiarito M, Kedhi E, et al. Vitamin D and cardiovascular diseases: from physiology to pathophysiology and outcomes. *Biomedicines.* 2024;12:768.
38. Khanolkar S, Hirani S, Mishra A, Vardhan S, Hirani S, Prasad R, et al. Exploring the role of vitamin D in atherosclerosis and its impact on cardiovascular events: a comprehensive review. *Cureus.* 2023;15:e42470.
39. Huang Y, Li X, Wang M, Ning H, A L, Li Y, et al. Lipoprotein lipase links vitamin D, insulin resistance, and type 2 diabetes: a cross-sectional epidemiological study. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:17.
40. Inomata S, Kadowaki S, Yamatani T, Fukase M, Fujita T. Effect of 1 alpha (OH)-vitamin D3 on insulin secretion in diabetes mellitus. *Bone Miner.* 1986;1:187–92.
41. Maestro B, Dávila N, Carranza M, Calle C. Identification of a vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003;84:223–30.
42. Wu J, Atkins A, Downes M, Wei Z. Vitamin D in diabetes: uncovering the sunshine hormone's role in glucose metabolism and beyond. *Nutrients.* 2023;15:1997.
43. 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;17:1–14.
44. Wolden-Kirk H, Overbergh L, Gysemans C, Brusgaard K, Naamane N, Van Lommel L, et al. Unraveling the effects of 1,25OH₂D₃ on global gene expression in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;136:68–79.
45. Sergeev IN, Rhoten WB. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 evokes oscillations of intracellular calcium in a pancreatic beta-cell line. *Endocrinology.* 1995;136:2852–61.
46. Altieri B, Grant WB, Della Casa S, Orio F, Pontecorvi A, Colao A, et al. Vitamin D and pancreas: the role of sunshine vitamin in the pathogenesis of diabetes mellitus and pancreatic cancer. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57:3472–88.
47. Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Kumar R. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)₂D₃ receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. *Am J Physiol Metab.* 1994;267 Pt 1:E356–E360.
48. Naesgaard PA, León De La Fuente RA, Nilsen ST, et al. Serum 25(OH)D is a 2-year predictor of all-cause mortality, cardiac death and sudden cardiac death in chest pain patients from Northern Argentina. *PLoS ONE.* 2012;7(9):e43228.
49. Naesgaard PA, Pönitz V, Aarsetoey H, et al. Prognostic utility of vitamin D in acute coronary syndrome patients in coastal Norway. *Dis Markers.* 2015;2015:283178.

50. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(4):503–511.
51. Björkman MP, Sorva AJ, Tilvis RS. Elevated serum parathyroid hormone predicts impaired survival prognosis in a general aged population. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(5):749–753.
52. Arnsen Y, Itzhaky D, Mosseri M, et al. Vitamin D inflammatory cytokines and coronary events: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(2):236–247.
53. 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: randomized double blind controlled trial. *BMJ*. 2003;326(7387):469.
54. Hsia J, Heiss G, Ren H, et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation*. 2007;115(7):846–854.
55. Ford JA, MacLennan GS, Avenell A, et al. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(3):746–755.
56. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the vitamin D assessment study: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2(6):608–616.
57. Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, et al. Vitamin D supplementation and cardiovascular disease risks in more than 83,000 individuals in 21 randomized clinical trials: a meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2019;4(8):765–776.
58. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *New Engl J Med*. 2019;380(1):33–44.
59. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(1):7–11.
60. Meems LM, van der Harst P, van Gilst WH, et al. Vitamin D biology in heart failure: molecular mechanisms and systematic review. *Curr Drug Targets*. 2011;12(1):29–41.
61. Hacioglu Y, Karabag T, Piskinpasa ME, et al. Impaired cardiac functions and aortic elastic properties in patients with severe vitamin D deficiency. *J Cardiovasc Echogr*. 2018;28(3):171–176.
62. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D insufficiency in congestive heart failure: why and what to do about it? *Heart Fail Rev*. 2006;11(1):25–33.
63. Rodman JS, Baker T. Changes in the kinetics of muscle contraction in vitamin D-depleted rats. *Kidney Int*. 1978;13(3):189–193.
64. Weishaar RE, Kim SN, Saunders DE, et al. Involvement of vitamin D3 with cardiovascular function. III. Effects on physical and morphological properties. *Am J Physiol*. 1990;258(Pt 1):E134–E142.
65. Shane E, Mancini D, Aaronson K, et al. Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure. *Am J Med*. 1997;103(3):197–207.
66. Kim DH, Sabour S, Sagar UN, et al. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol*. 2008;102(11):1540–1544.

67. 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.
68. Donneyong MM, Hornung CA, Taylor KC, et al. Risk of heart failure among postmenopausal women: a secondary analysis of the randomized trial of vitamin D plus calcium of the women's health initiative. *Circ Heart Fail.* 2015;8(1):49–56.
69. Witham MD, Crighton LJ, Gillespie ND, et al. The effects of vitamin D supplementation on physical function and quality of life in older patients with heart failure: a randomized controlled trial. *Circ Heart Fail.* 2010;3(2):195–201.
70. Djoussé L, Cook NR, Kim E, et al. Supplementation with vitamin D and omega-3 fatty acids and incidence of heart failure hospitalization: VITAL-heart failure. *Circulation.* 2020;141(9):784–786.
71. Rodriguez AJ, Mousa A, Ebeling PR, et al. Effects of vitamin D supplementation on inflammatory markers in heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2018;8(1):1169.
72. 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–S401.
73. Ajabshir S, Asif A, Nayer A. The effects of vitamin D on the renin-angiotensin system. *J Nephropathol.* 2014;3(2):41–43.
74. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, et al. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89–90(1–5):387–392.
75. Resnick LM, Müller FB, Laragh JH. Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann Intern Med.* 1986;105(5):649–654.
76. 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):903–905.
77. 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;411:1354–1360.
78. Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension.* 2010;55(5):1283–1288.
79. Beierwaltes WH. The role of calcium in the regulation of renin secretion. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;298(1):F1–F11.
80. Talmor Y, Golan E, Benchetrit S, et al. Calcitriol blunts the deleterious impact of advanced glycation end products on endothelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;294(5):F1059–F1064.
81. 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):713–719.
82. Hintzpeter B, Mensink GB, Thierfelder W, et al. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62(9):1079–1089.
83. Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, et al. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes.* 2008;57(2):298–305.

84. 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):205–221.
85. Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2007;167(11):1159–1165.
86. Alagacone S, Verga E, Verdolini R, et al. The association between vitamin D deficiency and the risk of resistant hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2020;42(2):177–180.
87. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2009;27(10):1948–1954.
88. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, et al. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens.* 2011;29(4):636–645.
89. Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis incorporating individual patient data. *JAMA Intern Med.* 2015;175(5):745–754.
90. He S, Hao X. The effect of vitamin D3 on blood pressure in people with vitamin D deficiency: a system review and meta-analysis. *Medicine.* 2019;98(19):e15284.
91. Sheikh V, Mozaianimonfared A, Gharakhani M, et al. Effect of vitamin D supplementation versus placebo on essential hypertension in patients with vitamin D deficiency: a double-blind randomized clinical trial. *J Clin Hypertens.* 2020;22(10):1867–1873.
92. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr.* 2003;89(5):552–572.
93. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension.* 2007;49(5):1063–1069.
94. 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.
95. Schlüter KD, Weber M, Piper HM. Parathyroid hormone induces protein kinase C but not adenylate cyclase in adult cardiomyocytes and regulates cyclic AMP levels via protein kinase C-dependent phosphodiesterase activity. *Biochem J.* 1995;310(Pt. 2):439–444.
96. 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.
97. Park CW, Oh YS, Shin YS, et al. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis.* 1999;33(1):73–81.
98. Rahman A, Hershey S, Ahmed S, et al. Heart extracellular matrix gene expression profile in the vitamin D receptor knockout mice. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103(3–5):416–419.
99. Helming L, Böse J, Ehrchen J, et al. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 is a potent suppressor of interferon gamma-mediated macrophage activation. *Blood.* 2005;106(13):4351–4358.
100. Alborzi P, Patel NA, Peterson C, et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension.* 2008;52(2):249–255.
101. Goldsmith DJ, Covic A, Sambrook PA, et al. Vascular calcification in long-term haemodialysis patients in a single unit: a retrospective analysis. *Nephron.* 1997;77(1):37–43.

102. Wu J, Garami M, Cheng T, et al. 1,25(OH)₂ vitamin D₃ and retinoic acid antagonize endothelin-stimulated hypertrophy of neonatal rat cardiac myocytes. *J Clin Invest.* 1996;97(7):1577–1588.
103. Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, et al. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- α expression. *Diabetes.* 2003;52(7):1779–1785.
104. Odegaard JI, Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science.* 2013;339(6116):172–177.
105. Kunadian V, Ford GA, Bawamia B, et al. Vitamin D deficiency and coronary artery disease: a review of the evidence. *Am Heart J.* 2014;167(3):283–291.
106. Berridge MJ. Vitamin D deficiency and diabetes. *Biochem J.* 2017;474:1321–1332.
107. Mathieu C, Badenhop K. Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. *Trends Endocrinol Metab.* 2005;16(6):261–266.
108. Khudayar M, Nadeem A, Lodi MN, et al. The association between deficiency of vitamin D and diabetes mellitus type 2 (DMT2). *Cureus.* 2022;14(2):e22221.
109. Jumaa AM, Khalaf MA, Hassan HY. Determination of vitamin D concentration in diabetic and non-diabetic men and its correlation with age. *Indian J Forensic Med Toxicol.* 2021;15:1853–1858.
110. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, et al. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science.* 1980;209(4458):823–825.
111. Cade C, Norman AW. Vitamin D₃ improves impaired glucose tolerance and insulin secretion in the vitamin D-deficient rat in vivo. *Endocrinology.* 1986;119(1):84–90.
112. Tanaka Y, Seino Y, Ishida M, et al. Effect of vitamin D₃ on the pancreatic secretion of insulin and somatostatin. *Acta Endocrinol.* 1984;105(4):528–533.
113. Johnson JA, Grande JP, Roche PC, et al. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)₂D₃ receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. *Am J Physiol.* 1994;267(3 Pt. 1):E356–E360.
114. Draznin B, Lewis D, Houlder N, et al. Mechanism of insulin resistance induced by sustained levels of cytosolic free calcium in rat adipocytes. *Endocrinology.* 1989;125(5):2341–2349.
115. Maestro B, Campión J, Dávila N, et al. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J.* 2000;47(4):383–391.
116. Dunlop TW, Väisänen S, Frank C, et al. The human peroxisome proliferator-activated receptor delta gene is a primary target of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and its nuclear receptor. *J Mol Biol.* 2005;349(2):248–260.
117. Wright DC, Hucker KA, Holloszy JO, et al. Ca²⁺ and AMPK both mediate stimulation of glucose transport by muscle contractions. *Diabetes.* 2004;53(2):330–335.
118. Yuan W, Pan W, Kong J, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *J Biol Chem.* 2007;282(41):29821–29830.
119. Ni Z, Smogorzewski M, Massry SG. Effects of parathyroid hormone on cytosolic calcium of rat adipocytes. *Endocrinology.* 1994;135(5):1837–1844.

120. Rains JL, Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Rad Biol Med*. 2011;50(5):567–575.
121. Lemieux P, Weisnagel SJ, Caron AZ, et al. Effects of 6-month vitamin D supplementation on insulin sensitivity and secretion: a randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(3):287–299.
122. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, et al. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract*. 2003;57(4):258–261.
123. Gulseth HL, Wium C, Angel K, et al. Effects of vitamin D supplementation on insulin sensitivity and insulin secretion in subjects with type 2 diabetes and vitamin D deficiency: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2017;40(7):872–878.
124. Jamka M, Woźniewicz M, Jeszka J, et al. The effect of vitamin D supplementation on insulin and glucose metabolism in overweight and obese individuals: systematic review with meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:16142.
125. Mousa A, Naderpoor N, de Courten MP, et al. Vitamin D supplementation has no effect on insulin sensitivity or secretion in vitamin D-deficient, overweight or obese adults: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(6):1372–1381.
126. Fuleihan GEH, Baddoura R, Habib RH, et al. Effect of vitamin D replacement on indexes of insulin resistance in overweight elderly individuals: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2016;104(2):315–323.
127. Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001383.
128. Maroufi NF, Pezeshgi P, Mortezaian Z, et al. Association between vitamin D deficiency and prevalence of metabolic syndrome in female population: a systematic review. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2020;41(4):33.
129. Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, et al. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia*. 1997;40(3):344–347.
130. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, et al. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1228–1230.
131. Parker J, Hashmi O, Dutton D, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2010;65(3):225–236.
132. Lee K, Kim J. Serum vitamin D status and metabolic syndrome: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Nutr Res Pract*. 2021;15(3):329–345.
133. Song HR, Park CH. Low serum vitamin D level is associated with high risk of metabolic syndrome in post-menopausal women. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(10):791–796.
134. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national, population-based prospective study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):1953–1961.
135. Karatas S, Hekimsoy Z, Dinc G. Vitamin D levels in overweight/obese adults with and without metabolic syndrome. *J Endocrinol Metab*. 2013;3:47–56.
136. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266–81.

137. 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;168:1340–9.
138. Zhu N, Wang J, Gu L, Wang L, Yuan W. Vitamin D supplements in chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2015;37:917–24.