
Marijana C. Jandrić Kočić¹

VITAMIN D I HIPERTENZIJA

Sažetak: Vitamin D je naziv za grupu sekosteroida, prohormona, rastvorljivih u mastima. Receptore vitamina D posjeduju gotovo sva tkiva ljudskog organizma. Pod utjecajem vitamina D nalazi se 3% humanoga genoma. Značajan broj epidemioloških istraživanja je utvrdilo integralnu povezanost vitamina D i njegovih metabolita sa vrijednošću krvnog pritiska. Vitamin D snižava krvni pritisak inhibicijom renin-angiotenzin-aldosteron sistema, modulacijom tonusa vaskularnih glatkih mišićnih ćelija i uticajem na vaskularni endotel. Rezultati randomizovanih, kontrolisanih istraživanja i metaanalize istih uglavnom ne podržavaju široku upotrebu vitamina D u prevenciji i liječenju arterijske hipertenzije. Ipak, veliki broj eksperimentalnih studija potvrđuje antihipertenzivni učinak suplementacije vitaminom D predominantno u osoba starosti ≥ 50 godina, kao i pretilih osoba s deficitom vitamina D. Potrebna su dalja istraživanja kako bi se utvrdio potencijalni benefit nadomjesne terapije vitaminom D u hipertenzivnih osoba.

Ključne riječi: vitamin D, krvni pritisak, hipertenzija

Vitamin D

Vitamin D (kalciferol) je naziv za grupu sekosteroida, prohormona, rastvorljivih u mastima. Dva glavna oblika su vitamin D2 (ergokalciferol) i vitamin D3 (holekalciferol)^{1,2}.

Vitamin D2 se sintetiše iz ergosterola pod uticajem ultravioletnog B zračenja predominantno u gljivama i kvascu.³ Vitamin D3 se sintetiše u koži i predstavlja glavni prehrambeni izvor vitamina D u namirnicama životinjskog porijekla (riba, meso, jaja i mlijeko)³.

Oko 80% preporučene dnevne količine vitamina D se sintetiše u koži pod utjecajem ultravioletnog B zračenja (290–315 nm)⁶. Fotohemijskom reakcijom iz 7-dehidroholesterol (provitamina D) nastaje preholekalciferol (previtamin D) koji se izomerizacijom prevodi u holekalciferol (vitamin D)⁶⁻⁸. Holekalciferol ulazi u cirkulaciju gdje se vezuje za vitamin D vezujući protein i tako transportuje u jetru⁶⁻⁸.

¹ Marijana C. Jandrić-Kočič, Dom zdravlja Krupa na Uni, Banjaluka, Republika Srpska,

Biosinteza aktivnog oblika vitamina D uključuje dvije hidroksilacije⁶⁻⁸. Prva hidroksilacija se odvija u jetri na C-25 atomu holekalciferola⁶⁻⁸. Pod dejstvom mitohondrijskog enzima 25-hidroksilaze nastaje 25-hidroksiholekalciferol (glavni cirkulišući oblik vitamina D)⁶⁻⁸. Aktivni oblik vitamina D, 1,25-dihidroksiholekalciferol, se stvara u bubregu hidroksilacijom na C-1 atomu 25-hidroksiholekalciferola pod dejstvom mitohondrijskog enzima 1 α -hidroksilaze⁶⁻⁸. Aktivacija vitamina D je posredovana enzimima citokroma P450 (engl. Cytochrome P450s, CYPs) uključujući CYP27A1, CYP2R1, CYP3A4 i CYP2J3 (jetra) i CYP27B1 (bubreg)⁸. Mitohondrijski enzim 1 α -hidroksilaza je prisutan i u izvanbubrežnim tkivima (makrofagi, keratinociti, glatke mišićne ćelije krvnih sudova, β -ćelije pankreasa, ćelije srca, debelog crijeva, prostate, dojke i mozga)⁷. Izvanbubrežna sinteza 1,25-dihidroksiholekalciferola je ograničena njegovom bioraspoloživostu (nezavisna o paratiroidnom hormonu)⁷. Sinteza 1,25-dihidroksiholekalciferola u bubregu regulisana je paratiroidnim hormonom, faktorom rasta fibroblasta 23 i samim 1,25-dihidroksiholekalciferolom⁹.

Smatra se da je oko 3% humanoga genoma pod utjecajem vitamina D i da gotovo sva tkiva posjeduju receptore vitamina D.⁷ Vitamin D ima genomski i negenomski učinak⁷. Negenomski učinak ostvaruje vezivanjem za membranski receptor vitamina D, što uzrokuje intracelularno formiranje sekundarnog glasnika ili fosforilaciju intracelularnih proteina, posljedičnu aktivaciju intracelularnih enzima ili jonskih kanala i moduliranje aktivnosti ćelija⁷. Genomski učinak ostvaruje vezanjem na visokospecifični receptor vitamina D (ligandski ovisan transkripcijski faktor)^{7,10}. Vezivanje vitamina D indukuje heterodimerizaciju receptora vitamina D s retinoidnim X receptorom, translokaciju u jedro ćelije, vezivanje na dezoksiribonukleinsku kiselinu i regulaciju transkripcije gena⁷. Vitamin D, pored regulatorne uloge u mineralizaciji kostiju i metabolizmu kalcijuma, posjeduje autokrinu i parakrinu funkciju koje se vezuju za imuni, kardiovaskularni i neuroendokrini sistem¹¹.

Preporučene koncentracije 25-hidroksiholekalciferola u krvi odraslih osoba iznose > 30 ng/mL¹¹. Koncentracije niže od 30 ng/mL predstavljaju manjak ili insuficijenciju, niže od 20 ng/mL nedostatak ili deficit vitamina D¹¹. Suvišak vitamina D je prisutan u koncentraciji > 100 ng/mL, intoksikacija u koncentraciji > 125 ng/mL u krvi¹¹. Preporučene dnevne količine vitamina D za odrasle osobe uzrasta do 50 godina iznose 600 IJ/dan⁵⁻¹¹. Osobe starije od 50 godina zahtijevaju do 800 IJ/dan⁵⁻¹¹. Nedostatak vitamina D predstavlja značajan javnozdravstveni problem¹². Smatra se da manjak vitamina D ima milijardu osoba širom svijeta¹². Inicijalna terapija podrazumjeva suplementaciju 1,25-dihidroksiholekalciferolom 6.000 IJ/dan ili 50.000 IJ/sedmično tokom 8 nedjelja¹². Kada vrijednost 25-hidroksiholekalciferola pređe 30 ng/mL preporučuje se doza održavanja od 1.000IJ/dan do 2.000 IJ/dan¹².

Arterijska hipertenzija predstavlja najučestaliji i najlošije kontrolisan faktor rizika smrtnosti u svijetu¹³⁻¹⁷. Više od milijardu ljudi širom svijeta ima visok krvni pritisak koji zahtjeva neki oblik liječenja¹⁵. Komplikacije arterijske hipertenzije dovode se u vezu sa 10,4 miliona smrtnih ishoda godišnje¹⁴. Evropsko udruženje za hipertenziju (engl. *European Society of Hypertension*, ESH) i Evropsko kardiološko društvo (engl. *European Society of Cardiology*, ESC) za upravljanje hipertenzijom definiše arterijsku hipertenziju kao vrijednosti sistolnog krvnog pritiska ≥ 140 mmHg i/ili dijastolnog krvnog pritiska ≥ 90 mmHg¹³. U 90–95% arterijska hipertenzija slučajeva nema poznatu etiologiju i označava se kao esencijalna (primarna ili idiopatska)¹³. Sekundarna arterijska hipertenzija ima osnovni uzrok koji je moguće identifikovati¹³. Esencijalna arterijska hipertenzija predstavlja kompleksan entitet koji proističe iz interakcije genetskih, bihevioralnih, socijalno-ekonomskih i faktora životne sredine¹³. Glavni patofiziološki mehanizmi uključuju aktivaciju simpatičkog nervnog sistema, aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteron sistema, endotelnu disfunkciju, povećanu vaskularnu reaktivnost i vaskularno remodeliranje¹⁶.

Značajan broj epidemioloških istraživanja utvrdio je integralnu povezanost vitamina D i njegovih metabolita sa vrijednošću krvnog pritiska. Njihovi nalazi su potkrijepljeni patofiziološkim mehanizmima, kao i prisustvom receptora vitamina D u endotelnim ćelijama, kao i glatkim mišićnim ćelijama krvnih sudova.

Metode

Literatura je pretražena korišćenjem ključnih riječi: vitamin D, krvni pritisak, hipertenzija. Pretraživanje je sprovedeno za period od 2001. do 2023. godine u okviru sledećih baza podataka: PubMed, Emabase i Scopus. Zbog ograničenog broja dostupnih studija u pretraživanju baza nisu korišteni dostupni filteri. Nakon pročitanih sažetaka, radovi su detaljnije proučeni, te su isključeni oni koji ne odgovaraju postavljenom cilju istraživanja.

Uticaj vitamina D na vrijednost krvnog pritiska

Vitamin D snižava krvni pritisak inhibicijom renin-angiotenzin-aldosteron sistema, modulacijom tonusa vaskularnih glatkih mišićnih ćelija i uticajem na vaskularni endotel¹⁸.

Vitamin D djeluje kao proksimalni inhibitor renin-angiotenzin-aldosteron Sistema^{18,19}. Receptor vitamina D inhibira ekspresiju reninskog gena vezivanjem za promotorsko mjesto²⁰. Povišene koncentracije vitamina D su povezane sa nižom aktivnošću renina i smanjenom koncentracijom angiotenzina II^{18,20}.

Vitamin D modulira vaskularni tonus promjenom koncentracije kalcijuma u glatkim mišićnim ćelijama krvnih sudova (intracelularna akumulacija kalcijuma inhibira sekreciju renina u jukstaglomerularnim ćelijama)¹⁸. Postoje dokazi da povećana konzumacija soli povećava koncentraciju vitamina D i intravaskularnu koncentraciju kalcijuma, što posljedično smanjuje vaskularni tonus i aktivnost renin-angiotenzin-aldosteron Sistema¹⁸. Tačan patofiziološki mehanizam navedene interakcije nije razjašnjen¹⁸.

Vitamin D djeluje protektivno na endotel i glatke mišiće krvnih sudova^{18,21,22}. Štiti endotel od krajnjih produkata napredne glikacije, poboljšava aktivnost azotnog oksida, ima antiupalno i antiaterosklerotsko djelovanje^{18,21,22}. Takođe, vitamin D je uključen u rast vaskularnih miocita i proizvodnju prostaciklina (putem ciklooksigenaznog puta)¹⁸.

Suplementacija vitaminom D u terapiji hipertenzije

Značajan broj eksperimentalnih studija je utvrdio da suplementacija vitaminom D ima antihipertenzivan učinak¹⁸.

Randomizovano, dvostruko slijepo istraživanje normotenzivnih osoba starosti ≥ 60 godina sa deficitom vitamina D u Švicarskoj ustanovilo je da suplementacije vitaminom D u dozi od 800 IU/dan i 2000 IU/dan u toku dvije godine rezultuje smanjenjem srednjeg sistolnog pritiska za 3,94, odnosno 2,75 mmHg^{23,24}. Multicentrično randomizovano, dvostruko slijepo istraživanje (DO-HEALTH) u Švicarskoj, Francuskoj, Njemačkoj, Portugalu i Austriji uočilo je da suplementacija vitaminom D u dozi od 2000 IU/dan ili 800 IU/dan tokom tri godine smanjuje sistolni pritisak za 8,6, odnosno 7,9 mmHg, kod hipertenzivnih osoba starosti ≥ 70 godina sa deficitom vitamina D^{24,25}. Istraživanje u Njemačkoj ustanovilo je da suplementacija kalcijumom u dozi od 1200 mg/dan i vitaminom D u dozi 800 IU/dan u trajanju od osam nedjelja kod žena starijih od 70 godina i nivoom 25-hidroksiholekalciferola u plazmi < 50 ng/ml rezultuje smanjenjem sistolnog krvnog pritiska od 9,3%²⁶. Ovi rezultati imaju klinički značaj budućih da svako smanjenje sistolnog pritiska od 10 mmHg uzrokuje smanjenje koronarne bolesti srca za 17%, moždanog udara za 27%, insuficijencije srca za 28% i 13% u smrtnosti od svih uzroka²⁴. Osim u monoterapiji, vitamin D se koristio udruženo s konvencionalnom antihipertenzivnom terapijom^{27,28}. Dvogodišnje dvostruko slijepo randomizovano kontrolisano kliničko ispitivanje hipertenzivnih osoba uzrasta 18 do 75 godina u Iranu uočilo je da dodatak vitamina D (1000IU/sedmično za koncentraciju vitamina D od 20 do 30 ng/mL i 50.000IU/sedmično za koncentraciju vitamina D < 20 ng/mL) antihipertenzivnoj terapiji tokom dva mjeseca uzrokuje signifikantno smanjenje sistolnog krvnog pritiska²⁷. Do sličnih rezultata došla je grupa istraživača u Indiji upotrebom 33.000 IU vitamina D svake 2 nedjelje tokom 3 mjeseca uz konvencionalnu antihipertenzivnu terapiju u pacijenata

s deficitom vitamina D²⁸. Dvostruko slijepo, randomizovano, kontrolisano kliničko ispitivanje u Sjedinjenim Američkim Državama među prekomjerno uhranjenom ili pretilom djecom s nedostatkom vitamina D uzrasta od 10 do 18 godina utvrdilo je da primjena vitamina D u dozi od 1000IU/dan tokom 6 mjeseci rezultira signifikantnim smanjenjem sistolnog krvnog pritiska²⁹. Metaanaliza 22 randomizovane kontrolisane studije u Kini ustanovila je da suplementacija vitaminom D smanjuje sistolni krvni pritisak kod osoba starijih od 50 godina ili pretilih s nedostatkom vitamina D³⁰. Metaanaliza 30 randomizovanih kontrolisanih studija potvrdila je da suplementacija vitaminom D u dozi > 800IU/dan u periodu dužem od 6 mjeseci signifikantno snižava sistolni i dijastolni krvni pritisak kod osoba starosti \geq 50 godina sa deficitom vitamina D³¹.

S druge strane, jednocentrično, dvostruko slijepo, placebo kontrolisano istraživanje učinka suplementacije vitaminom D u dozi od 2800 IU/dan tokom osam nedjelja u Austriji je uočilo inverznu povezanost postignutih koncentracija 25-hidroksiholekalciferola sa vrijednostima 24h sistolnog krvnog pritiska, ali ne i statistički značajno snižavanju 24h sistolnog krvnog pritiska odraslih osoba s koncentracijom vitamina D > 30 ng/mL³². Dvostruko slijepo, placebo kontrolisano istraživanje u Brazilu ustanovilo je da jednokratna suplementacija vitaminom D u dozi od 200.000 IU kod žena starosti > 70 godina ne uzrokuje smanjenje krvnog pritiska u mirovanje nakon sedam dana³³. Dvostruko slijepo, placebo kontrolisano istraživanje u Novom Zelandu uočilo je da suplementacija vitaminom D u trajanju od 18 mjeseci (200.000 IU/mjesec dva mjeseca i 100.000 IU/mjesec) nema statistički značajan uticaj na vrijednosti krvnog pritiska odraslih zdravih osoba (predominantno bjelaca) bez značajnog deficita vitamina D³⁴. Metaanaliza 46 randomizovane kontrolisane studije autora iz više zemalja nije identifikovala statistički značajan uticaj suplementacije vitamina D na vrijednosti krvog pritiska³⁵. Metaanaliza 27 randomizovanih kontrolisanih studija u Kini imala je identične rezultate³⁶.

Zaključak

Značajan broj epidemioloških istraživanja je utvrdio integralnu povezanost vitamina D i njegovih metabolita sa vrijednošću krvnog pritiska. Njihovi nalazi su potkrijepljeni patofiziološkim mehanizmima, kao i prisustvom receptora vitamina D u endotelnim ćelijama, kao i glatkim mišićnim ćelijama krvnih sudova. Rezultati randomizovanih, kontrolisanih istraživanja i metaanalize istih uglavnom ne podržavaju široku upotrebu vitamina D u prevenciji i liječenju arterijske hipertenzije. Ipak, veliki broj eksperimentalnih studija potvrđuje antihipertenzivni učinak suplementacije vitaminom D predominantno u osoba starosti \geq 50 godina, kao i pretilih osoba s deficitom vitamina D. Potrebna su dalja istraživanja kako bi se utvrdio potencijalni benefit nadomjesne terapije vitaminom D u hipertenzivnih osoba.

Literatura

1. Kalil G, Haynes W. Sympathetic nervous system in obesity-related hypertension: mechanisms and clinical implications. *Hypertens Res.* 2012; 35: 4–16. Available from: <https://doi.org/10.1038/hr.2011.173>
2. Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, Barbagallo M. Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. *Metabolites.* 2021; 11(4): 255. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8074587/>
3. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, DelValleet HB, Breiner H, Bandyal A et al editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.3. Overview of Vitamin D. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56061/>
4. Ružić M, Shek Vugrovečki A, Špoljarić D, Špoljarić B, Šimpraga M, Žura Žaja I. Uloga vitamina D u ovaca. *Veterinarska stanica.* 2023; 54(1). Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/396721>
5. Kendić S, Salihagić A. Fiziološka uloga vitamina D u prevenciji nastanka i razvoja hroničnih nezaraznih bolesti. *Zbornik Islamskog pedagoškog fakulteta u Bihaću.* 2019; 10.
6. Naumović N. Fiziološki značaj vitamina D. *Med Pregl.* 2010; 63(5-6): 301–304. Dostupno na: <https://scindeks-clanci.ceon.rs/data/pdf/0025-8105/2010/0025-81051006301N.pdf>
7. Laktašić-Žerjavić N, Koršić M, Crnčević-Orlić Ž, Anić B. Vitamin D: vitamin prošlosti, hormon budućnosti. *Liječ Vjesn.* 2011; 133: 194–204. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/253427>
8. Jovičić S, Ignjatović S, Majkić-Singh N. Biochemistry and metabolism of vitamin D. *Journal of Medical Biochemistry.* 2012; 31(4): 309–15. Available from: <https://scindeks.ceon.rs/article.aspx?artid=1452-82581204309J>
9. Latic N, Erben RG. FGF23 and Vitamin D Metabolism. *JBMR Plus.* 2021; 5(12): e10558. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8674776/>
10. Kongsbak M, Levring TB, Geisler C, von Essen MR. The Vitamin D Receptor and T Cell Function. *Frontiers in Immunology.* 2013; 4. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00148>
11. Milešević J. Razvoj prediktivnog modela obogaćivanja prehrambenih proizvoda vitaminom D u Srbiji – doktorska disertacija. Univerzitet u Novom Sadu, Tehnološki fakultet. 2019. Dostupno na: <https://rimi.imi.bg.ac.rs/bitstream/handle/123456789/1122/1119.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
12. Sizar O, Khare S, Goyal A, et al. Vitamin D Deficiency. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.* Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532266/33>.
13. Ninković Mrdenovački O. Faktori koji utiču na postignute vrednosti krvnog pritiska osoba sa dijagnostikovanom arterijskom hipertenzijom na nivou primarne zdravstvene zaštite – doktorska disertacija. Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet. 2017. Dostupno na: <http://nardus.mpn.gov.rs/bitstream/handle/123456789/8649/Disertacija11498.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

14. Jelaković B, Bajer V, Banadinović M, Bilajac L, Capak K, Čatić Čuti E et al. Epidemiologija arterijske hipertenzije i unos kuhinjske soli u Hrvatskoj (EH-UH 2). Projekt Hrvatske zaklade za znanost (IP-06-2016). *Medix*. 2018; 24(133/134): 117–127. Dostupno na: https://www.kardio.hr/wp-content/uploads/2019/05/Medix-133-134_117-127.pdf
15. Hall JE, Granger JP, Jones DW, Hall ME. Pathophysiology of hypertension. In: Fuster V, Harrington RA, Narula J, Eapen ZJ. eds. *Hurst's The Heart*, 14e. McGraw Hill; 2017. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2046§ionid=176572779>
16. Oparil S, Zaman AM, Calhoun DA. Pathogenesis of Hypertension. *Ann Intern Med*. 2003; 139: 761–776. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-139-9-200311040-00011>
17. Pavletić Peršić M, Vuksanović-Mikuličić S, Rački S. Arterijska hipertenzija. *Medicina fluminensis*. 2010; 46(4): 376–389. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/94522>
18. Vaidya A, Forman JP. Vitamin D and Hypertension. *Current Evidence and Future Directions*. *Hypertension*. 2010; 56: 774–779. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140160>
19. Cervellin G, Salvagno G, Bonfanti L, Bonelli P, Guidi GC, Lippi G. Association of Hyponatremia and Hypovitaminosis D in Ambulatory Adults. *J Med Biochem*. 2015; 34(4): 450–454. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4922356/>
20. Grundmann SM, Schutkowski A, Schreier B, Rabe S, König B, Gekle M, Stangl GI. Vitamin D Receptor Deficiency Does Not Affect Blood Pressure and Heart Function. *Front Physiol*. 2019; 10: 1118. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6727788/>
21. Pavlović D, Josipović J, Pavlović N. Vitamin D and hypertension. *Period biol*. 2011; 113(3): 299–302. Available from: <https://hrcak.srce.hr/file/110014>
22. Yaniel CT, Pérez AF, Puerta RC, Valdez MV, Castillo IS. Déficit de la vitamina D e hipertensión arterial. Evidencias a favor. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2016; 23(1): 42–48. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cardiologia-203-articulo-deficit-vitamina-d-e-hipertension-S0120563315001278>
23. Abderhalden LA, Meyer S, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Meyer U, de Godoi Rezende Costa Molino C, et al. Effect of daily 2000 IU versus 800 IU vitamin D on blood pressure among adults age 60 years and older: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2020; 112(3): 527–37. Available from: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa145>
24. Chen S, Gemelga G, Yeghiazarians Y. Is Vitamin D Supplementation an Effective Treatment for Hypertension? *Curr Hypertens Rep*. 2022; 24(10): 445–453. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9509305/#CR28>
25. Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R, Kressig RW, da Silva JAP, Blauth M, Felson DT, McCloskey EV et al. Effect of Vitamin D Supplementation, Omega-3 Fatty Acid Supplementation, or a Strength-Training Exercise Program on Clinical Outcomes in Older Adults: The DO-HEALTH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Nov 10; 324(18): 1855–1868. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7656284/>
26. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a Short-Term Vitamin D₃ and Calcium Supplementation on Blood Pressure and Parathyroid Hormone Levels

- in Elderly Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001; 86(4): 1633–1637. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/86/4/1633/2848459>
27. Sheikh V, Mozaianimonfared A, Gharakhani M, Poorolajal J. 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: 1867– 1873. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jch.13926>
 28. Goel RK, Lal H. Role of Vitamin D Supplementation in Hypertension. *Ind J Clin Biochem*. 2011; 26: 88–90. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12291-010-0092-0>
 29. Rajakumar K, Moore CG, Khalid AT, Vallejo AN, Virji MA, Holick MF et al. Effect of vitamin D₃ supplementation on vascular and metabolic health of vitamin D-deficient overweight and obese children: a randomized clinical trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2020; 111(4): 757–768. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/111/4/757/5707680#>
 30. He Silu BS, Hao Xiyuan MS. The effect of vitamin D3 on blood pressure in people with vitamin D deficiency: A system review and meta-analysis. *Medicine*. 2019; 98(19): p. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2019/05100/The_effect_of_vitamin_D3_on_blood_pressure_in.11.aspx#JCL-P-23
 31. Golzarand M, Shab-Bidar S, Koochakpoor G, Speakman JR, Djafarian K. Effect of vitamin D3 supplementation on blood pressure in adults: An updated meta-analysis. *NMCD*. 2016; 26(8): 663–673. Available from: [https://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753\(15\)30123-X/fulltext](https://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753(15)30123-X/fulltext)
 32. Theiler-Schwetz V, Trummer C, Grübler MR, Keppel MH, Zittermann A, Tomaschitz A et al. Effects of Vitamin D Supplementation on 24-Hour Blood Pressure in Patients with Low 25-Hydroxyvitamin D Levels: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2022; 14(7): 1360. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu14071360>
 33. Silu BSH, Xiyuan MSH. The effect of vitamin D3 on blood pressure in people with vitamin D deficiency: A system review and meta-analysis. *Medicine*. 2019; 98(19): p e15284. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2019/05100/the_effect_of_vitamin_d3_on_blood_pressure_in.11.aspx
 34. Scragg R, Slow S, Stewart AW, Jennings LC, Chambers ST, Priest PC et al. Long-Term High-Dose Vitamin D3 Supplementation and Blood Pressure in Healthy Adults. *Hypertension*. 2014; 64: 725–730. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03466#>
 35. Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, Jorde R, Scragg R, Macdonald HM. 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. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2195120?resultClick=1>
36. Zhang D, Cheng C, Wang Y, Sun H, Yu S, Xue Y, et al. Effect of Vitamin D on Blood Pressure and Hypertension in the General Population: An Update Meta-Analysis of Cohort Studies and Randomized Controlled Trials. *Prev Chronic Dis* 2020; 17: 190307. Available from: https://www.cdc.gov/pcd/issues/2020/19_0307.htm