

Роль витамина D в развитии артериальной гипертензии

Дудинская Е. Н.*, Ткачева О. Н.

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины»
Минздрава России. Москва, Россия

В последние годы получены данные о возможных механизмах, связанных с D-эндокринной системой, которые участвуют в регуляции в т.ч. уровня артериального давления. Дефицит витамина D ассоциируется с нарушением кальциевого обмена, повышением тонуса ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, дисфункцией эндотелия, формированием метаболического синдрома. Представленные результаты исследований открывают перспективу применения созданного на основе витамина D нового класса антигипертензивных препаратов.

Целью данного обзора стало представление связанных с обменом витамина D в организме человека механизмов развития артериальной гипертензии.

Ключевые слова: витамин D, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, паратгормон.

Поступила 10/01-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(3): 77-81

Vitamin D role in arterial hypertension development

Dudinskaya E. N.*, Tkacheva O. N.

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Recently obtained data have identified potential mechanisms linking D-endocrine system and blood pressure regulation. Vitamin D deficiency is associated with calcium metabolism dysregulation, increased tonus of renin-angiotensin-aldosterone system, endothelial dysfunction, and metabolic syndrome development. The evidence presented suggests a possibility for developing a new, vitamin D-derived class of antihypertensive

medications. This review discusses the mechanisms of arterial hypertension development which are related to vitamin D metabolism in humans.

Key words: vitamin D, arterial hypertension, insulin resistance, renin-angiotensin-aldosterone system, parathormone.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(3): 77-81

С середины XX века дефицит витамина D (D-дефицит) приобрел не только медицинское, но и медико-социальное значение. Причинами D-дефицита являются демографические изменения – старение населения, рост гериатрической патологии, несбалансированное питание, низкий уровень физической активности (ФА), недостаточное пребывание на солнце, уменьшение инсоляции. Необходимо учитывать, что определенное количество дней в году могут быть пасмурными, смог и пыль в городах служат препятствием на пути солнечного света. Все это приводит к тому, что основная масса жителей России испытывает (в результате проживания севернее 35° с.ш.) дефицит гормонотропного солнечного воздействия, что усугубляет проблемы D-дефицита в питании и ведет к дисбалансу гормональной и иммунной систем. К числу заболеваний, связанных с D-дефицитом, относятся **метаболические остеопатии** – рахит, остеопороз, остеомаляция, остеоидистрофия при хронической почечной недостаточности. Накапливается все больше клинических и экспериментальных данных о влиянии D-дефицита на развитие ряда злокачественных опухолей, сахарного диабета (СД), рассеянного склероза, ревматоидного артрита, туберкулеза, а также некоторых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Рецепторы к витамину D (PBD) экспрессируются многими тканями организма, в частности, эндотелием сосудов, иммунными и эндокринными органами и т.д. (таблица 1).

Витамин D – **собирательное понятие, объединяющее** группу жирорастворимых веществ (таблица 2). Только его дважды гидроксированная форма – продукт эндогенного превращения витамина D₃ (холекальциферола) обладает гормональной активностью.

Витамин D₃ имеет как эндогенное происхождение (синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей из предшественника 7-дегидрохолестерина), так и экзогенное (из животной пищи: рыбьего жира, печени, яичного желтка). Все остальные продукты питания практически лишены витамина D. В связи с этим в ряде стран его специально добавляют в некоторые продукты, например, в молоко, фруктовые соки, маргарин. Напротив, витамин D₂ (эргокальциферол) поступает в организм только с растительными продуктами питания (хлеб, молоко), причем весьма в небольших количествах.

Эндогенное образование витамина D₃ – достаточно сложный процесс, имеющий несколько стадий:

- биосинтез скволена и холестерина (ХС);
- превращение ХС в провитамин D₃: 7-дегидрохолестерин;
- образование провитамина D₃ в ходе неферментативной, зависимой от ультрафиолетового света фотохимической реакции;
- термическая трансформация провитамина D₃ в витамин D₃.

Затем эндогенный витамин D₃ и его метаболиты из кожи и/или поступивший с пищей витамин D₃

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: katharina.gin@gmail.com; tkacheva@rambler.ru

[Дудинская Е.Н. (*контактное лицо) – с.н.с. отдела комплексного снижения риска неинфекционных заболеваний; Ткачева О.Н. – заместитель директора].

с помощью транспортного D-связывающего белка поступает на последующие этапы в печень, почки, где происходит синтез гормона кальцитриола [7].

В физиологических условиях потребность в витамине D составляет по некоторым данным от 400 МЕ/сут. (в большинстве стран при регулярной инсоляции 100 МЕ/сут. за счет фотохимического образования в коже) до 3000 МЕ/сут. у взрослых [12]. Во время беременности и в период грудного вскармливания – 400-500 МЕ/сут., у детей в первый год жизни – 400 МЕ/сут., у людей, живущих на крайнем Севере – до 1000 МЕ/сут., для людей > 60 лет – 600-800 МЕ/сут.

При достаточной и регулярной инсоляции потребность человека в витамине D полностью обеспечивается фотохимическим синтезом в коже. Вот почему витамин D₃ называют «солнечным витамином». Именно фотохимические стадии являются определяющими в деятельности D-гормональной системы. Пищевой источник витамина D выполняет лишь компенсирующую роль в случаях дефицита эндогенного витамина [7].

Фотохимический процесс синтеза витамина D₃ происходит только под воздействием на кожу световой и тепловой энергии с определенными характеристиками. Исходным субстратом реакции синтеза витамина D₃ является провитамин D₃. > 80% продукции витамина D₃ в коже происходит в эпидермисе, а остальное количество – в дерме. Оптимальным излучением для синтеза провитамина D₃ являются лучи с длиной волны 290-300 нм (средняя часть УФ-лучей типа В). Снижение синтеза витамина D₃ в коже с возрастом, возможно, связано с локальным дефицитом субстрата, поскольку уровень 7-дегидрохолестерола в эпидермисе в детстве и подростковом возрасте вдвое выше, чем у взрослых, а в возрасте 20-80 лет снижается на ~ 50% [11].

В 70-х годах XX века раскрытие механизмов метаболизма витамина D в организме и получение активных метаболитов и их аналогов привлекло внимание к их изучению и применению в клинической практике.

Как холе-, так и эргокальциферол гормонально-неактивны, но поступая в печень, они метаболизируются до 25(ОН)D₃ (кальцидиола), а далее в почках под воздействием паратгормона (ПТГ) превращаются в кальцитриол [3]. Кальцитриол – самый активный метаболит витамина D, приравняемый по функциям и силе своего действия к гормонам, синтезируется из кальцидиола (25-гидроксивитамин D), который гидроксилируется в почках. Гормональная активность кальцитриола в 10-100 раз выше, чем у кальцидиола. Именно этот гормон усиливает всасывание кальция (Ca) в кишечнике, а если этого недостаточно, то способствует поступлению Ca в кровь из костей, обеспечивая тем самым поддержание постоянной концентрации этого элемента в плазме крови.

Рецепторы к кальцитриолу обнаружены не только в энтероцитах и костях, но и в почках, нейронах, поджелудочной железе, миоцитах поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры, клетках костного мозга, иммунокомпетентных клетках, в половых органах. Поэтому функциональная роль витамина-гормона не ограничивается участием в регуляции кальций-фосфорного обмена. Накоплено множество сведений о специфических эффектах кальцитриола, не связанных с его кальциотропной активностью: подавление гиперпролиферации, канцерогенеза, влияние на рост и развитие клеток, модуляция апоптоза, регуляция аутоиммунитета через воздействие на T- и B-лимфоциты, макрофаги.

Дефицит витамина D и его активного метаболита – кальцитриола обусловлен, прежде всего, D-гиповитаминозом, D-витаминовой недостаточностью или нарушением его рецепции. В настоящее время не существует четких количественных критериев D-дефицита. Согласно некоторым данным, гиповитаминоз D определяется при уровне 25(ОН)D в сыворотке крови < 80-100 нмоль/л (30-40 нг/мл) [2].

ССР остаются в настоящее время наиболее распространенным видом патологии человека и одной из основных причин смерти в индустриальных странах [5]. Патогенез ССР, согласно некоторым исследованиям, в определенной мере связан с дефицитом витамина D [15,23]. Прежде всего, это касается артериальной гипертензии (АГ), связь которой с низкой инсоляцией и пониженным уровнем витамина D в сыворотке крови была отмечена еще в 90-е годы XX века. В 1980г было установлено, что нарушения кальциевого гомеостаза, включая гиперпаратиреоз, могут быть вовлечены в механизм развития АГ и доказали существенное снижение экскреции кальция у пациентов с АГ в сравнении с контрольной группой (ГК) (p<0,005) [18]. Многими другими исследователями было показано снижение уровня артериального давления (АД) на фоне длительного приема солей кальция [32].

Была доказана взаимосвязь между концентрацией кальцитриола в сыворотке крови и уровнем АД. При анализе данных исследования NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey International Journal of Endocrinology 3) выявлена обратная достоверная зависимость между содержанием витамина D₃ и показателями АД: в группе (гр.) с содержанием 25(ОН)D₃ >85,7 нмоль/л уровень систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) были на 3,0 и 1,6 мм рт.ст. ниже, чем в гр. с содержанием 25(ОН)D₃ <40 нмоль/л, соответственно [26]. D-дефицит ассоциирован с повышенным риском возникновения АГ, что было доказано в исследовании, где была отмечена достоверная, более высокая распространенность АГ (на 30%) у лиц со сниженным содержанием витамина D [17]. Подобные результаты были опубликованы при обследовании 613 мужчин и 198 женщин из Nurses' Health Study и Health Professionals' Follow-Up Study [6].

В свою очередь, существуют данные о том, что повышение концентрации витамина D в сыворотке крови ведет к снижению уровня АД. У 18 пациентов с мягкой формой АГ, получавших экспозицию УФ типа трехкратно в нед. В течение 6 нед. уровень 25(ОН)D₃ возрос на 162%, а АД (САД и ДАД) снизился на 6 мм рт.ст. При экспозиции УФ лучами типа а никаких изменений в содержании витамина D и в уровне АД не было отмечено (УФ лучи типа а не участвуют в синтезе витамина D) [14]. В другом рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании с участием 145 пожилых женщин было показано, что терапия витамином D в дозе 800 МЕ и 1200 мг кальция достоверно снижает АД на 9,3% через 8 нед. лечения, тогда как терапия только препаратами кальция в дозе 1200 мг без витамина D снижает АД лишь на 4% (p=0,2) [19].

Возможные биологические механизмы развития АГ вследствие D-дефицита рассмотрены ниже.

В регуляции АД, электролитного гомеостаза важнейшую роль играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), осуществляющая контроль состояния тонуса сосудов, электролитного состава крови

Таблица 1

Экспрессия PBD в различных органах и системах

Системы и ткани	Место экспрессии
Эндокринная	Паращитовидные железы, панкреатические островки В-клеток, С-клетки щитовидной железы
Сердечно-сосудистая	Гладкомышечные клетки артерий, кардиомиоциты
Опорно-двигательная	Остеобласты, хондроциты, поперечнополосатая мускулатура
Желудочно-кишечный тракт	Желудок, пищевод, тонкая кишка
Печень	Клетки паренхимы печени
Почки	Канальцы почек, юстагломерулярный аппарат, подоциты
Репродуктивная	Яички, яичники, матка
Иммунная	Т и В-клетки, тимус, костный мозг
Дыхательная	Альвеолы легких
Кожа	Кератиноциты, волосяные фолликулы
Центральная нервная система	Нейроны

Таблица 2

Источники синтеза витамина D

Животного происхождения	Растительного происхождения
7-дегидрохолестерин (предшественник)	Эргостерол (предшественник)
Холекальциферол (витамин D ₃)	Эргокальцеферол (витамин D ₂)
Кальцидиол (25-гидрокси-витамин D ₃)	Эркальцидиол (25-гидрокси-витамин D ₂)
Кальцитриол (1,25-дигидрокси-витамин D ₃)	Эркальцитриол (1,25-дигидрокси-витамин D ₂)

и водно-солевого обмена. Повышение активности РААС рассматривают в качестве важнейшего звена патогенеза АГ. В некоторых исследованиях показано, что витамин D отчетливо подавляет биосинтез ренина и активность РААС. В эксперименте на мышах, генетически лишенных PBD, наблюдалась повышенная продукция ренина и ангиотензина II (АТ II), развитие АГ, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) сердца, полидипсия. Введение антагониста рецепторов АТ II или ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) предупреждало или нивелировало вышеуказанные нарушения [16]. Позже было установлено, что активация PBD способствует уменьшению ГЛЖ и препятствует активации некоторых компонентов РААС. Интересен тот факт, что подавление секреции ренина витамином D через активацию его рецепторов происходит независимо от кальциевого гомеостаза и нарушений водно-солевого

обмена. В культуре клеток *in vitro* введение активного метаболита – кальцитриола подавляло транскрипцию гена ренина за счет геномного механизма, связанного с воздействием на ядерные PBD, что указывает на способность D-дефицита увеличивать риск развития АГ [13]. У трансгенных мышей с гиперэкспрессией рецептора к витамину D в ренин-продуцирующих клетках продемонстрирована независимость подавления синтеза ренина кальцитриолом от паратиреоидного гормона и гомеостаза кальция (рисунок 1).

Взаимосвязь ПТГ и АГ при первичном и вторичном гиперпаратиреозе.

D-дефицит очень распространен у пациентов с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ). Доказано, что неадекватно повышенный уровень ПТГ увеличивает риск возникновения АГ (в 40% случаев ПГПТ), однако механизм развития АГ остается спорным [9,10,27]. Низкий

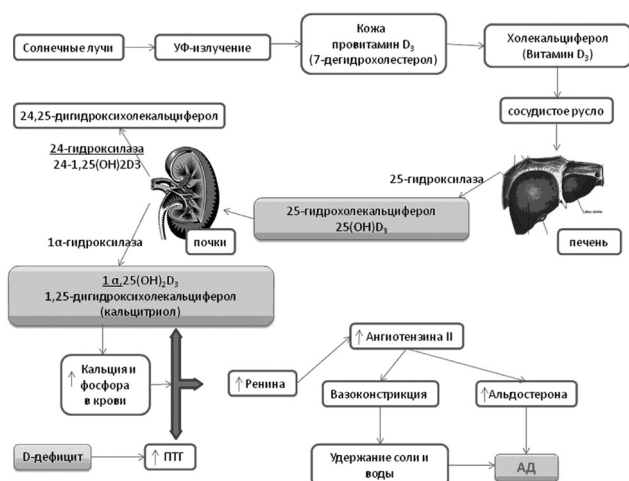


Рис. 1 Патогенез метаболизма витамина D и его взаимодействие с ПТГ и РААС.

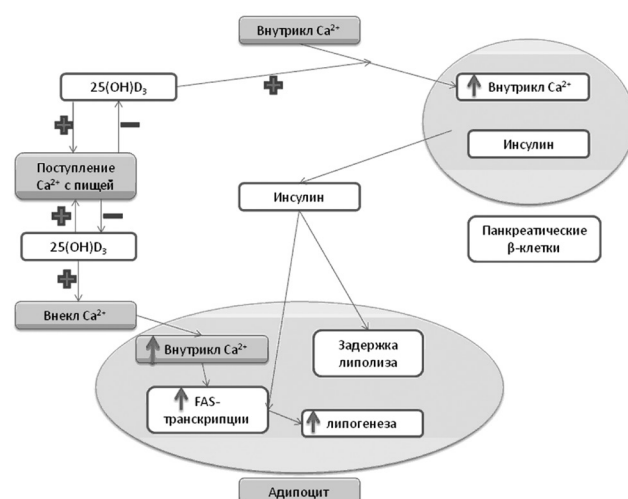


Рис. 2 Нутритивный и внутриклеточный кальций и витамин D в патогенезе ожирения.

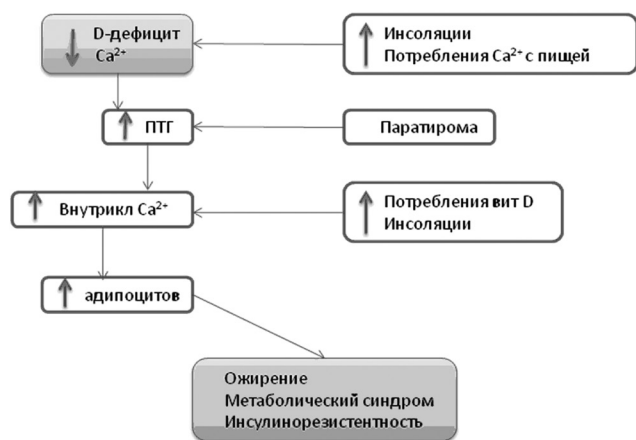


Рис. 3 Взаимосвязь между витамином D, паратгормоном и внутриклеточным кальцием в формировании адипоцитов.

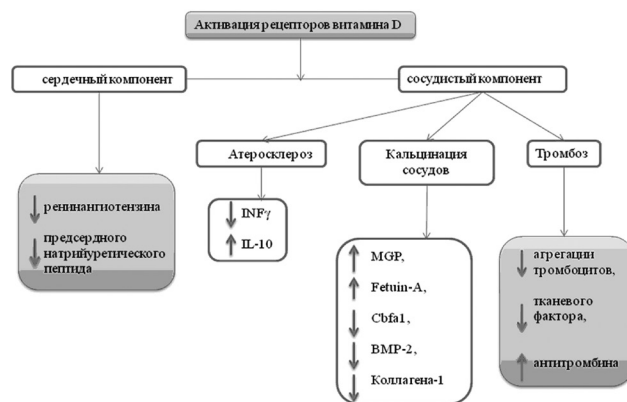


Рис. 4 Механизм ингибирования гипертрофии миокарда и повреждения сосудов через активацию PVD.

уровень витамина D при вторично повышенном ПТГ может увеличивать резистентность сосудов, что приводит к повышению АД [25]. Также D-дефицит прямым и непрямым путем ведет к увеличению кальцификации сосудов и, тем самым, повышает сердечно-сосудистый риск (ССР) [31]. Как при ПГПТ, так и при вторичном ГПТ, повышенная концентрация ПТГ может способствовать повышению уровня АД. Существует сообщение о 47-летнем пациенте с тяжелой АГ (АД 210/130 мм рт.ст.) и ПГПТ, у которого уровень АД нормализовался после проведения паратиреоидэктомии [20]. При обследовании пациентов с ПГПТ выявлено, что активность ренина плазмы и уровни альдостерона плазмы крови были выше среди пациентов с АГ, а после проведения хирургического лечения ПГПТ уровни АД, активность ренина плазмы и концентрация альдостерона у большинства этих пациентов нормализовались [8]. Результаты этих и некоторых других исследований подтверждают гипотезу о возможном прямом влиянии ПТГ на секрецию ренина и его немаловажную роль в патогенезе АГ. Однако существуют и противоположные данные. При исследовании эффекта паратиреоидэктомии на ССР у пациентов с мягкой формой ПГПТ не выявили достоверных различий по уровню АД [1]. С другой стороны, в работе [24] обнаружено повышение АД после оперативного удаления паратиромы у пациентов с ПГПТ и АГ.

Дефицит витамина D, ожирение (Ож) и инсулинорезистентность (ИР).

Пионерские работы XX века и современные клинические и экспериментальные данные позволили установить важность D-дефицита в патогенезе развития нарушений углеводного обмена и, в частности, СД 2 типа (СД-2). Было показано, что недостаточность витамина D приводит к ИР и увеличивает секрецию инсулина и, в конечном итоге, приводит к возникновению метаболического синдрома (МС), что доказано в ряде работ и исследованиях типа случай-контроль. Была высказана гипотеза об «ионной» теории развития АГ, СД-2, Ож и других проявлений МС, которая проявляется в увеличении концентрации внутриклеточного кальция, снижении содержания внутриклеточного магния и рН. Низкий уровень кальция сыворотки крови вследствие ограниченного его потребления с пищей и дефицит витамина D приводит к вторичному повышению ПТГ, который, в свою очередь, вызывает увеличение концентрации внутриклеточного

кальция, ведущее к усилению дифференцировки преадипоцитов в адипоциты и развитию Ож. Увеличение потребления кальция с пищей и терапия 1,25-дигидроксивитамином D3 снижает активность адипогенеза, что было доказано в ряде исследований [22]. Существуют данные, что повышение внутриклеточного кальция усиливает влияние 11β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 1 на адипоциты, который также как и АГ II, приводит к повышению продукции кортизола в этих клетках (рисунки 2 и 3) [21].

Дефицит витамина D, кальция и эндотелиальная функция (ЭФ).

Недостаточность витамина D напрямую влияет на мышечную стенку сосудов, приводя к усилению сосудистой резистентности, увеличению комплекса интима-медиа (КИМ), что было убедительно показано в работе [28], когда выявили улучшение показателей АД и ЭФ у пациентов с СД-2, получивших витамин D однократно в дозе 100 000 МЕ. Повышенные уровни кальция сыворотки крови и ПТГ являются независимыми предикторами ухудшения ЭФ и полиморфизма гена эндотелиального оксида азота (NO₂), который зачастую ассоциируется с ишемической болезнью сердца (ИБС) и АГ [4].

Не стоит упускать из виду и роль витамина D (через активацию его рецепторов) в развитии АГ почечного генеза. Известно, что состояние мочевыделительной системы и уровень АД значительно улучшаются на фоне терапии препаратами активных метаболитов витамина D, что было доказано в ряде исследований [29, 30]. Более того, существуют экспериментальные данные о протективном влиянии активации PVD на развитие тромбозов. Было показано, что у лабораторных мышей, получивших единовременную высокую дозу витамин D (1500 МЕ), снизилась агрегация тромбоцитов и экспрессия тканевого фактора, возросла секреция антитромбина (рисунок 4).

Таким образом, в мировой научной литературе накапливается все больше данных о непосредственном участии D-дефицита в патогенезе некоторых ССЗ. Многие авторы считают необходимым проводить исследование концентрации витамина D у пациентов с высоким риском развития ССЗ, наличием АГ, у пожилых пациентов, беременных женщин, в гр. людей с низкой ФА и недостаточностью инсуляци. При невозможности проводить исследование содержания витамина D необходимо увеличить потребление

его с пищей в среднесуточной дозе 1000–2000 МЕ, что является доказано оправданным и безопасным. Так как витамин D и его метаболиты являются одними из важнейших регуляторов уровня АД и водно-электролит-

ного баланса, а активные метаболиты витамина D в ближайшем будущем могут стать новым классом антигипертензивных средств в лечении АГ.

Литература

1. Bollerslev J., Rosen T., Mollerup C.L., et al. Effect of surgery on cardiovascular risk factors in mild primary hyperparathyroidism. *J Clinl Endocrin & Metab* 2009; 94(7): 2255-61.
2. Calvo M.S., Whiting S.J., Barton C.N. Vitamin D intake: a global perspective of current status. *J Nutrit* 2005; 135(2): 310-6.
3. DeLuca H.F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutrit* 2004; 80(6): 1689-96.
4. Ekmekci A., Abaci N., Ozbey N.C., et al. Endothelial function and endothelial nitric oxide synthase intron 4a/b polymorphism in primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 611-6.
5. Fiscella K., Franks P. Vitamin d, race, and cardiovascular mortality. *Ann fam med* 2010; 8(1): 11-8.
6. Forman J.P., Giovannucci E., Holmes M. D., et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007; 49(5): 1063-9.
7. Garson-Barre M. The vitamin D 25-Hydroxylase/ Garson-Barre M.// Vitamin D/ eds. Feldman D. San Diego: Academic press 1997; 41-56.
8. Gennari C., Nami R., Gonnelli S. Hypertension and primary hyperparathyroidism: the role of adrenergic and renin-angiotensin-aldosterone systems. *Min and Electrol Metab* 1995; 21(1–3): 77-81.
9. Grey A., Lucas J., Horne A., et al. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrin & Metab* 2005; 90(4): 2122-6.
10. Grubbs E.G., Rafeeq S., Jimenez C., et al. Preoperative vitamin D replacement therapy in primary hyperparathyroidism: safe and beneficial? *Surgery* 2008; 144(6): 852-9.
11. Gupta R.P. CYP3A4 is a human microsomal vitamin D 25-Hydroxylase. *J Bone Mineral Research* 2004; 19: 680-8.
12. Heaney Robert P., Weaver Connie M. Calcium and vitamin D. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 181-94.
13. Kong J., Qiao G., Zhang Z., et al. Targeted vitamin D receptor expression in juxtaglomerular cells suppresses renin expression independent of parathyroid hormone and calcium. *Kidney International* 2008; 74(12): 1577-81.
14. Krause R., Buhring M., Hopfenmuller W., et al. Ultraviolet B and blood pressure. *The Lancet* 1998; 352(9129): 709-10.
15. Li Y.C., Kong J., Wei M., et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110(2): 229-38.
16. Li Y.C., Qiao G., Uskokovic M., et al. VitaminD: a negative endocrine regulator of the reninangiotensin system and blood pressure. *J Ster Biochem Molec Biol* 2004; 89-90: 387-92.
17. Martins D., Wolf M., Pan D., et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serumlevels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Inter Med* 2007; 167(11): 1159-65.
18. McCarron D.A., Pingree P.A., Rubin R.J., et al. Enhanced parathyroid function in essential hypertension: a homeostatic response to a urinarycalcium leak. *Hypertension* 1980; 2(2): 162-8.
19. Pfeifer M., Begerow B., Minne H. W., et al. Effects of a short-term vitamin D3 and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrin & Metab* 2001; 86(4): 1633-7.
20. Puepet F.H., Agaba E.I., Chuhwak E.K., et al. Primary hyperparathyroidism presenting with severe hypertension in a middle aged Nigerian—a case report. *Nig Postgrad Med J* 2008; 15(1): 58-60.
21. Resnick L.M. Calcium metabolism in hypertension and allied metabolic disorders. *Diabetes Care* 1991; 14(6): 505-20.
22. Resnick L.M., Gupta R.K., Bhargava K.K., et al. Cellular ions in hypertension, diabetes, and obesity: a nuclear magnetic resonance spectroscopic study. *Hypertension* 1991; 17(6), part 2: 951-7.
23. Rostand S.G. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997; 30(2): 150-6.
24. Rydberg E., Birgander M., Bondeson A.-G. Effect of successful parathyroidectomy on 24-hour ambulatory blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism. *Intern J Cardiol* 2010; 142(1): 15-21.
25. Sambrook P.N., Chen C.J.S., March L., et al. High bone turnover is an independent predictor of mortality in the frail elderly. *J Bone Mineral Res* 2006; 21(4): 549-55.
26. Scragg R., Sowers M., Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004; 27(12): 2813-8.
27. Silverberg S. Vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism. *J Bone Min Res* 2007; 22(Supplement 2): V100-4.
28. Sugden J.A., Davies J.I., Witham M.D., et al. Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabetic Med* 2008; 25(3): 320-5.
29. Ullah M., Uwaifo G.I., Nicholas W.C., et al. Does Vitamin D Deficiency Cause Hypertension? Current Evidence from Clinical Studies and Potential Mechanisms. *International Journal of Endocrinology*, Volume 2010, Article ID 579640.
30. Verhave G., Siegert C.E.H. Role of vitamin D in cardiovascular disease. *The Nederland J Med* 2010; 68(3): 113-8.
31. Watson K.E., Abrolat M.L., Malone L.L., et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997; 96(6): 1755-60.
32. Zemel M.B., Zemel P.C., Bryg R.J., et al. Dietary calcium induces regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive non—insulin-dependent diabetic blacks. *Am J Hyperten* 1990; 3(6): 458-63.