

## Derleme

# Vitamin D Eksikliği: Esansiyel Hipertansiyonda Epigenetik Bir Risk Faktörü

Yrd.Doç.Dr. Gül ÖZBEY\*, Arş.Gör. Emel BAKIRCI\*, Doç.Dr. Selvinaz DALAKLIOĞLU\*

## Öz

Vitamin D eksikliği ve hipertansiyon küresel halk sağlığı sorunlarıdır. Vitamin D'nin iskelet sistemi dışında birçok fizyolojik süreçte etkileti olduğu ve Vitamin D eksikliği ise hipertansiyon gibi çeşitli patofizyolojik olaylarda rol aldığı bilinmektedir. Vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon arasında genetik ve epigenetik faktörlerin etkileşimi ile kontrol edilen denge hali esansiyel hipertansiyonda bozulmaktadır. Literatürde vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon arasındaki dengenin bozulduğu durumlarda, Vitamin D eksikliğini epigenetik bir risk faktörü olarak dengeyi vazokonstriksiyon lehine kaydırabileceği ile ilgili kanıtların sayısı artmaktadır. Fakat Vitamin D tedavisinin kan basıncı üzerindeki etkisi henüz tam olarak gösterilememiştir. Bu derleme, Vitamin D eksikliği ve esansiyel hipertansiyon arasındaki ilişkiye ve potansiyel mekanizmalara odaklanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Vitamin D, Esansiyel hipertansiyon, Epigenetik

## Vitamin D Insufficiency: An Epigenetic Risk Factor in Essential Hypertension

### Abstract

Vitamin D deficiency and essential hypertension are global public health problems. It is known that Vitamin D has many nonskeletal actions in a wide range of physiological processes and insufficiency of Vitamin D has been implicated in various pathophysiological processes like hypertension. The balance between vasoconstriction and vasodilation is controlled by the interaction of genetic and epigenetic factors which impaired in essential hypertension. There is increasing evidence in the literature that if there is an imbalance between vasoconstriction and vasodilation, a deficiency in vitamin D triggers a shift to the side of vasoconstriction as an epigenetic factor. But the effect of Vitamin D supplementation on blood pressure not demonstrated conclusively. This review focuses on the association between Vitamin D deficiency and essential hypertension and potential mechanisms.

**Keywords:** Vitamin D, Essential hypertension, Epigenetic

\* Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Antalya

Yazışma Adresi: Gül Özbey, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Antalya. e-posta: gulozbey@akdeniz.edu.tr

Geliş Tarihi: 23.11.2016 Kabul Tarihi: 06.01.2017

## Giriş

Dünyada yaklaşık 1 milyar insanda hipertansiyon (HTN) bulunmakta ve esansiyel hipertansiyon (EH) olarak tanımlanan %95'inin etyolojisi bilinmemektedir.<sup>1</sup> EH hastalarında kan basıncı her gün ilaç tedavisi almadan normal seviyelerde sürdürülememektedir.<sup>2</sup> Kan basıncının kontrolünde renin-angiotensin-aldosteron sistemi (RAAS), sempatik sistem ve vasküler düz kasların kasılma ve gevşemesine aracılık eden yolların rol oynadığı bilinmekle birlikte,<sup>3,4</sup> EH'nin etyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir.<sup>2</sup> En az 3 antihipertansif ilaçla kombine tedaviye rağmen EH hastalarının yaklaşık %50'sinde kan basıncının yüksek seyretmesi ise,<sup>5</sup> EH patogenezinin günümüze kadar anlaşılammış olması nedeniyle geliştirilen ilaçların etkinliğinin düşük olması ile açıklanmaktadır.

Esansiyel hipertansiyon etyolojisinde %30-50 oranında genetik faktörlerin rol aldığı tahmin edilmektedir.<sup>6</sup> Bununla birlikte; stres, yüksek tuzlu diyet, obezite ve vitamin D (Vit D) eksikliği gibi epigenetik faktörler de sinyal yollarını aracılığıyla spesifik dokularda hedef gen ekspresyonunu değiştirerek kan basıncını etkilemekte ve hipertansiyon gelişimine katkıda bulunmaktadır.<sup>2</sup> Son yıllarda yapılan çalışmalarda Vit D'nin normal kan basıncının kontrolünde belirgin bir rol oynamamakla birlikte, Vit D eksikliğini genetik yatkınlığı olan bireylerde epigenetik bir risk faktörü olarak EH gelişimini tetiklediği öne sürülmektedir.<sup>7</sup> Bu derlemede epigenetik bir risk faktörü olarak Vit D eksikliğini EH'deki rolü ve potansiyel moleküler mekanizmaları tartışılacaktır.

## 1. Vitamin D biyolojisi ve eksikliği

### 1.1. Vitamin D sentezi

Ciltte 7-dehidrokolesterolden ultraviyole B (UVB, 290-315 nm) ışınları ile sentezlenen kolekalsiferol (Vit D<sub>3</sub>),<sup>8</sup> vitamin D-bağlayıcı proteine (VDBP) bağlanarak karaciğere gelmekte ve burada 25-hidroksi Vit D<sub>3</sub>'ye (25 (OH)D<sub>3</sub> veya kalsifediol) metabolize olmaktadır.<sup>9</sup> Klinik olarak dolaşımdaki Vit D düzeyini belirlemek için kullanılan 25(OH)D<sub>3</sub>'ün<sup>10</sup> optimal düzeyi ile ilgili tam bir görüş birliği sağlanamamış olsa da 30 ng/mL ve üzerinde (30-40 ng/mL veya  $\geq 75$  nmol/L) olması gerektiği kabul edilmektedir. 20 ng/mL (veya <50 nmol/L)'nin altındaki değerleri eksiklik, 21-29 ng/mL (veya 50-75 nmol/L) aralığındaki değerler ise yetersizlik olarak tanımlanmaktadır.<sup>11</sup>

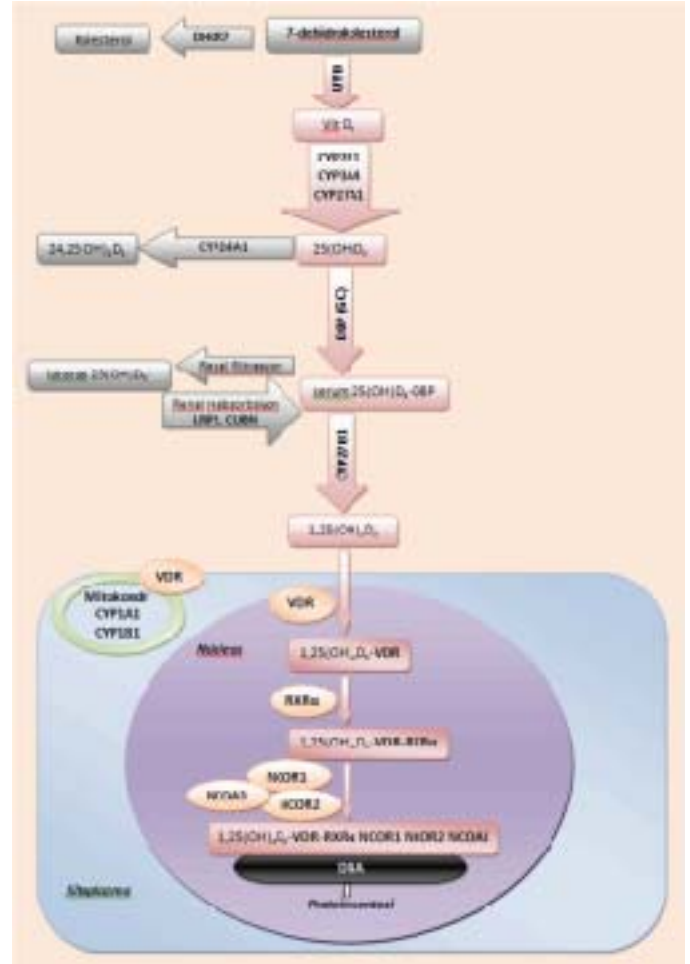
Dolaşımdaki Vit D metabolizması temelde VDBP aracılığıyla gerçeşmektedir. Sentezlenen 25(OH)D<sub>3</sub>'nin dolaşımda VDBP'ye bağlanarak oluşturduğu 25 (OH) D<sub>3</sub>-VDBP kompleksi glomerüllerden süzöldükten sonra renal proksimal tubullerden geri emilir. 25(OH)D<sub>3</sub> renal ve ekstrarenal dokularda 1 $\alpha$ -hidroksilaz enzimi ile 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e dönüştürölür. 25(OH)D<sub>3</sub>'e göre dolaşımda yaklaşık 1000 kat daha düşük konsantrasyonda bulunan ve plazma yarı ömrü oldukça kısa olan aktif Vit D metaboliti 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, Vit D reseptörleri (VDR)'ne bağlanarak vitamin D'nin yaygın etkilerini ortaya çıkarır (Şekil 1).

### 1.2. Vitamin D reseptörleri:

Vit D'nin kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması dışındaki pleiotropik etkileri daha az bilinmekle birlikte artan deneysel veriler VDR'lerin hücre çoğalmasının inhibisyonu, hücre farklılaşmasının uyarılması, hormonal sistemlerin kontrolü ve immünmodölasyon gibi olaylarda da rolü olduğunu bildirmektedir.<sup>12</sup> VDR organizmadaki birçok hücrede (beyin, kardiyomiyositler, vasküler düz kas ve endotel hücreleri, pankreatik beta hücreleri, kolon, iskelet kası, prostat, deri, makrofajlar, CD4+ T hücreleri gibi) eksprese edilmekte ve Vit D'nin vücuttaki yaygın etkilerine aracılık etmektedir.<sup>13</sup>

Nükleustaki VDR'ler 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ü bağlayarak transkripsiyonel gen düzenlenmesi ile Vit D'nin genomik etkilerine,<sup>14</sup> sitoplazmadaki VDR'ler ise hücrede birçok sinyalizasyon yolağını aktive ederek Vit D'nin genomik olmayan etkilerine aracılık ederler.<sup>12</sup> Nükleer VDR'lere yüksek afiniteyle bağlanan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, VDR'de konformasyonel değişikliğe uğraması sonucu aktivasyonu ile sonuçlanır. Aktive olmuş VDR reseptör-

leri ise retinoid X reseptörleri- $\alpha$  (RXR $\alpha$ ) ile etkileşerek heterodimer oluşturur. Oluşan VDR-RXR $\alpha$  heterodimeri ise ilgili genin promoter bölgesinde Vit D yanıt elementine (VDRE) bağlanır.<sup>15</sup> Oluşan 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-VDR-RXR $\alpha$  kompleksinin koaktivatör veya korepresörlerle birlikte Vit D fonksiyonlarına aracılık eden proteinleri kodlayan 200'den fazla genin transkripsiyonunun düzenlenmesine aracılık ettiği tahmin edilmektedir.<sup>16</sup>



Şekil 1: Vitamin D'nin biyosentezi ve hücre içi sinyalizasyonu

DHCR7: 7-dehidrokolesterol redüktaz, CYP: Sitokrom P450, GC (DBP): Vitamin D bağlayıcı protein, LRP2: megalin, CUBN: Kübin, VDR: Vitamin D reseptörü, RXR $\alpha$ : Retinoid-X-reseptör  $\alpha$ , NCOA1: Nükleer reseptör korepresör 1, NCOA2: Nükleer reseptör korepresör 2, NCOA3: Nükleer reseptör koaktivatör 3, DNA: Deoksiniükleik asit

### 1.3. Vitamin D eksikliği

Günümüzde küresel bir salgın olarak kabul edilen Vit D eksikliğinin tüm dünyada 1 milyardan fazla insanda bulunduğu tahmin edilmektedir.<sup>17</sup> Yapılan çalışmaların verileri Vit D eksikliği sıklılığının genç erişkin ve sağlıklı çocuklarda %50'nin üzerinde olduğunu ortaya koymuştur.<sup>18</sup> Ülkemizde Ankara bölgesinde yapılan bir çalışmada %51,8 oranında Vit D eksikliği olduğu tespit edilmiş-

tir.<sup>19</sup> Kapalı mekanlarda yaşama alışkanlığı, coğrafi bölge nedeniyle güneş ışığını fazla alamama, hava kirliliği, malabsorbsiyon, renal hastalıklar, antikonvülzan ve glukokortikoid kullanımı gibi nedenlerle oluşan Vit D eksikliğinde etnik farklılıkların varlığı da bildirilmiştir.<sup>20</sup> Afrika asıllı Amerikalılarda Vit D eksikliğinin yüksek oranda gözlenmesi koyu cilt rengine sahip bireylerin melanini fazla sentezledikleri, UVB ışınlarını daha fazla absorbe ettiklerinden Vit D sentezi için daha fazla güneş ışığına gereksinim duymaları ile açıklanmaktadır.<sup>21</sup>

## 2. Esansiyel hipertansiyonda Vitamin D eksikliği

UVB maruziyetinin daha az olduğu ekvatora uzak ve soğuk iklim bölgelerinde yaşayan ve koyu cilt rengine sahip olanlarda kış ayları boyunca görülen EH sıklığının yüksek olması, Vit D eksikliğinin EH sıklığında artışa neden olabileceği hipotezinin öne sürülmesine neden olmuştur.<sup>22</sup> Bu hipotezi test etmek için Krause ve ark.<sup>23</sup> 1998 yılında Vit D eksikliği (25(OH)D3 < 20 ng/mL veya < 50 nmol/L) ile birlikte tedavi edilmemiş ılımlı hipertansiyonu olan hastalara UVB ışınlarının uygulanması, serum 25(OH)D3 vitamin düzeylerindeki artışla birlikte kan basıncında düşme ile sonuçlanmıştır. Literatürdeki kesitsel çalışmaların çoğunda 25(OH)D3 düzeyleri ile kan basıncı arasında ters ve belirgin bir korelasyon olduğu gösterilmiştir.<sup>7,24-38</sup>

### 2.1. Vitamin D eksikliği ve hipertansiyon arasındaki mekanistik bağlantı

Genetik olarak (VDR ya da 1- $\alpha$ -hidroksilaz enziminin silinmesi) veya diyetle (düşük kolekalsiferol içeren diyet) oluşturulmuş Vit D eksikliği fare modellerinde, Vit D sinyal yolağı inhibisyonunun tutarlı bir şekilde HT'ye neden olduğu gösterilmiştir.<sup>39,40</sup> Bu fare modellerinin çoğunda kan basıncı artışına orta düzeyde bir renin düzeyi artışının da (yaklaşık 2-2.5 kat) eşlik ettiği saptanmıştır.<sup>41,42</sup> 1- $\alpha$ -hidroksilaz geni silinmiş farelerde artmış olan kan basıncı ve renin düzeylerinin 1,25(OH)2D3 uygulanması ile normale döndüğü gösterilmiştir.<sup>40</sup> Bu bulguların temelinde yapılan bazı insan çalışmaları da bu teoriyi desteklemiş, düşük 25(OH) D3 konsantrasyonlarının plazma renin ve anjiyotensin II konsantrasyonlarında artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>43-45</sup> Bununla birlikte literatürde Vit D'nin kan basıncını renin düzeylerinden bağımsız olarak azaltabileceği ile ilgili çalışmalar da bulunmaktadır. Vit D3 veya analogları ile tedavinin, hem düşük veya normal renin düzeylerine sahip spontan HT ratlarda hem de reninden bağımsız bir HT modeli olarak bilinen anjiyotensin II ile oluşturulmuş HT rat modelinde kan basıncını azalttığı gösterilmiştir.<sup>46-48</sup>

Esansiyel hipertansiyonun temel karakteristiği vasküler tonus artışına bağlı yükselmiş periferik dirençtir. Bu durum çoğunlukla endotel ve vasküler düz kas hücrelerinin disfonksiyonu ile ortaya çıkmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda Vit D3'ün endotelin ve anjiyotensin II ile oluşan vasküler düz kas hücre (VSMC) proliferasyonunu negatif olarak düzenlediği gösterilmiştir<sup>49,50</sup> ve bu da VDR eksikliğinin bu ajanlarla oluşan vazokonstriksiyonu arttırabileceğini telkin etmiştir. VDR uyarısı aynı zamanda vasküler düz kas hücrelerinde guanilat siklaz (GC) ekspresyonunu arttırmakta<sup>51</sup> ve bu da cGMP üretimini uyarılmaktadır. Bu veriler VSMC'de VDR sinyal defektinin GC ekspresyonu ve cGMPyi negatif yönde düzenleyerek vazodilatör yanıtları bozabileceğini telkin etmektedir. Bununla uyumlu olarak son zamanlarda yapılan bir çalışmada VDR'si silinmiş dişi hayvanlarda SNP ile oluşan damar dilatasyonunun belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir.<sup>52</sup> Ayrıca endotel spesifik VDR'si silinmiş farelerde yapılan çalışmalarda eNOS ekspresyonunun azaldığı ve Ang II ile kan basıncı artışına duyarlılığın arttığı da bildirilmiştir.<sup>53</sup>

## 3. Esansiyel hipertansiyonda vitamin D tedavisinin rolünü değerlendiren klinik çalışmalar

Vit D eksikliğinin tedavi maliyeti oldukça düşüktür. Kan basıncını kontrol etmek için antihipertansif ajanlarla kombine edilmesi kardiyovasküler hastalıkları önlemek için (özellikle yaşlı hastalarda) oldukça basit uygulanan, düşük maliyetli ve özellikle toplum sağlığı açısından önemli bir profilaktik metot olabilir. Vitamin D eksikliğinin neden olduğu düşünülen HT'de uygulanan tedavi etyolojiye spesifik olmayan, günlük uygulama gerektiren, yan etkilerinin sıkça görüldüğü klasik antihipertansiflerle yapılmaktadır. Vit D takviyesinin Vit D eksikliğinin oluşturduğu HT'de klasik antihipertansif ilaçlara göre en önemli avantajı vücutta da sentezlendiği için toksisitesi az doğal bir ürün olması ve altta yatan etyolojiye yönelik bir tedavi seçeneği olmasıdır. Literatürde Vit D takviyesinin kan basıncı üzerindeki etkisini değerlendiren oldukça fazla sayıda randomize kontrollü klinik çalışma bulunmasına karşın, araştırma protokollerini ve örneklem sayılarındaki farklılıklar çalışma sonuçlarının değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır.

Vit D takviyesinin kan basıncı üzerindeki etkisini değerlendiren son metaanaliz 2015 yılında Beveridge ve ark.<sup>54</sup> tarafından yapılmıştır. 46 randomize kontrollü çalışma ve 4.541 katılımcıyı içeren bu metaanalizde Vit D takviyesinin kan basıncı üzerindeki etkisi olmadığı gös-

terilmiştir. Beveridge ve ark.<sup>54</sup> tarafından yapılan meta-analizle uyumlu olarak 14 randomize çalışmayı içeren bir başka metaanalizde de Vit D takviyesinin kan basıncı üzerinde belirgin bir etki olmadığı bulunmuş, fakat bu analizin belirgin bir heterojenite içerdiği belirtilmiştir.<sup>55</sup>

16 prospektif kohort veya vaka-kontrol çalışmayı (n=283.537) içeren bir metaanalizde yukarıdaki çalışmaların bulguları ile ters olarak, 25(OH)D3 vitamin düzeyindeki her 10 ng/mL'lik artışın HT gelişme riskini %12 oranında azalttığı gösterilmiştir.<sup>7</sup> Vit D veya UVB radyasyonunun kan basıncı regülasyonundaki etkisini değerlendiren 10 randomize kontrollü çalışmanın analiz edildiği başka bir metaanalizde de Kunutsor ve ark.<sup>7</sup> tarafından yapılan metaanalizin sonuçlarına benzer şekilde, kan basıncı üzerinde Vit D'nin belirgin bir etkisi bulunmamıştır.<sup>56</sup> Bununla birlikte, Pittas ve ark.<sup>56</sup> tarafından yapılmış bu metaanalizde yer alan çalışmaların alt grup analizinde yüksek doz vitamin D takviyesinin (en azından 1.000 IU/gün) kan basıncında ılımlı fakat anlamlı bir azalma oluşturduğunu tespit edilmiştir. Yine 8 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir başka metaanalizde kan basıncı ortalaması 140/90 mmHg ve üzerinde olan hastalarda Vit D takviyesinin SBP'da anlamlı olmayan, DBP'de ise küçük fakat anlamlı bir azalma (3,1 mmHg) oluşturduğu bildirilmiştir.<sup>57</sup> Normotansif kişilerden elde edilen verilerde ise Vit D takviyesinin kan basıncında herhangi bir azalma oluşturmadığı gösterilmiştir. Wu ve ark.<sup>58</sup> tarafından yapılan 4 randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinde de Vit D takviyesinin SBP'yi anlamlı olarak (2.44 mmHg) azalttığı fakat DBP'yi etkilemediği bulunmuştur.

Çalışmaların önemli bir kısmında birincil sonuç noktasının kan basıncı olarak alınmaması, dahil edilen hastalar genç hastalardan komorbid koşulları olan yaşlı HT hastalara kadar geniş bir aralıkta tutulması, örneklem gruplarının küçük olması, takip sürelerinin kısa olması çalışmalar arasındaki metodoloji farklılıklarından dolayı metaanaliz verilerinin homojen bir dağılıma uymadığını göstermektedir. İyi dizayn edilememiş çalışmalardan toplanan verilerin temelinde oluşturulan metaanalizler, Vit D takviyesinin KB üzerinde etkisinin olup olmadığını açıklamakta yetersiz kalmaktadır.

Kardiyovasküler hastalığı olmayan 20.000 hastada Vit D eksikliği olan 50 yaş ve üzerindeki hastalara 5 yıl boyunca uygulanan günlük 2.000 IU Vit D tedavisinin HT insidansını azaltıp azaltmayacağı değerlendirildiği, metodolojisi iyi dizayn edilmiş geniş ölçekli çift kör pla-

sebo kontrollü halen devam eden VITAL çalışmasından elde edilecek sonuçların, HT gelişiminde Vit D takviyesinin potansiyel önleyici rolünün aydınlatılmasına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.<sup>59</sup>

## Sonuç

Esansiyel hipertansiyon genetik ve epigenetik faktörleri içeren birçok faktörün rol oynadığı bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Vit D'nin normal kan basıncının kontrolünde belirgin bir rol oynamadığı, bununla birlikte yatkınlığı olan orta yaş ve üzerindeki kişilerde epigenetik bir risk faktörü olarak EH gelişimini tetiklediği düşünülmektedir. Deneysel hayvan modellerinden ve gözlemsel insan çalışmalarından elde edilen kanıtlar, Vit D eksikliğinin EH gelişimine katkıda bulunduğu hipotezini güçlü bir şekilde desteklemektedir. Ancak yeterli dozda Vit D tedavisinin kan 25(OH)D3 düzeylerini normalize edip, HT hastalarındaki olası antihipertansif etkileri ile ilgili fikir birliği bulunmamaktadır.

Hastaların kullanmakta olduğu antihipertansif ilaçların maskeleyici etkisi, örneklerdeki yetersiz katılımcı sayısı, çalışma gruplarında Vit D eksikliği veya hipertansiyon hastalarının oranının düşük olması, Vit D'nin düşük veya aşırı yüksek dozları gibi çalışmaların protokollerindeki eksikliklerin negatif sonuçlara katkısının olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, Vit D'nin yalnızca bir metabolitten ibaret olmadığı ve herbiri farklı basamaklarda düzenlenme ve metabolizma gerektiren önemli moleküllerden oluşan kompleks bir hormon sisteminin parçası olduğu da unutulmamalıdır.

Çalışmalardaki en önemli kısıtlılıklardan birisi de Vit D statüsünü saptamak için dolaşımdaki 25(OH)D3 düzeyinin kullanılması ve bu düzeyin hücre içindeki biyolojik aktiviteyle korele edildiğinin düşünülmesidir. Dolaşımdaki 25(OH)D3 konsantrasyonlarının biyolojik etki ile korele olduğu bilinmekle birlikte, VDBP konsantrasyonlarındaki farklılıklar, VDR polimorfizmleri ve biyolojik etkinin oluşmasına aracılık eden hücre içi sinyalizasyon yollarındaki proteinleri kodlayan genlerdeki polimorfizmler de Vit D tedavisine verilen yanıtlarda bireysel farklılıklara neden olabilir. Vit D'nin KB üzerindeki etkisinin araştırıldığı birçok çalışmada VDBP konsantrasyonları, 1,25(OH)2D3 düzeyleri, serum kalsiyum, fosfat ve PTH düzeyleri, plazma renin düzeyleri gibi ek parametreler ve Vit D ile ilişkili genetik polimorfizmler değerlendirilmemiştir.

Vit D takviyesinin antihipertansif etkilerini araştırmak

üzere yapılacak ileriki çalışmalarda metodolojideki eksikliklerin giderilmesi, dolaşımdaki 25(OH)D3 konsantrasyonlarının yanı sıra Vit D'nin etkilerini değiştirebile-

cek diğer biyokimyasal parametrelerin ölçülmesi ve Vit D ile ilişkili genetik polimorfizmlerin analizi konunun aydınlatılmasına katkı sağlayabilir.

## Kaynaklar

1. Joffres M, Falaschetti E, Gillespie C et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2013;3:e003423.
2. Chen S, Sun Y, Agrawal DK. Vitamin D deficiency and essential hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2015;9:885-901.
3. Coffman TM. Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension. *Nat Med* 2011;17:1402-9.
4. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001;104:545-56.
5. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation* 2011;124:1046-58.
6. Ehret GB, Caulfield MJ. Genes for blood pressure: an opportunity to understand hypertension. *Eur Heart J* 2013;34:951-61.
7. Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol* 2013;28:205-21.
8. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1689S-96S.
9. Speeckaert M, Huang G, Delanghe JR, Taes YE. Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism. *Clin Chim Acta* 2006;372:33-42.
10. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19:73-8.
11. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
12. Hii CS, Ferrante A. The Non-Genomic Actions of Vitamin D. *Nutrients* 2016;8:135.
13. Ferder M, Inserra F, Manucha W, Ferder L. The world pandemic of vitamin D deficiency could possibly be explained by cellular inflammatory response activity induced by the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Cell Physiol* 2013;304:C1027-39.
14. Lin R, White JH. The pleiotropic actions of vitamin D. *Bioessays* 2004;26:21-8.
15. Lin R. Crosstalk between Vitamin D Metabolism, VDR Signalling, and Innate Immunity. *Biomed Res Int* 2016;2016:1375858.
16. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev* 2016;96:365-408.
17. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080S-6S.
18. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;144 Pt A:138-45.
19. Cinar N, Harmanci A, Yildiz BO, Bayraktar M. Vitamin D status and seasonal changes in plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D in office workers in Ankara, Turkey. *Eur J Intern Med* 2014;25:197-201.
20. Berridge MJ. Vitamin D cell signalling in health and disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;460:53-71.
21. Forman JP, Scott JB, Ng K et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks. *Hypertension* 2013;61:779-85.
22. Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997;30:150-6.
23. Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998;352:709-10.
24. 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;106:963-8.
25. Griffin FC, Gadegbeku CA, Sowers MR. Vitamin D and subsequent systolic hypertension among women. *Am J Hypertens* 2011;24:316-21.
26. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007;49:1063-9.
27. Forman JP, Curhan GC, Taylor EN. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. *Hypertension* 2008;52:828-32.
28. 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;20:713-9.
29. Sabanayagam C, Shankar A, Somasundaram S. Serum vitamin D level and prehypertension among subjects free of hypertension. *Kidney Blood Press Res* 2012;35:106-13.
30. Dorjgochoo T, Ou Shu X, Xiang YB et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels in relation to blood pressure param-

- eters and hypertension in the Shanghai Women's and Men's Health Studies. *Br J Nutr* 2012;108:449-58.
31. Bhandari SK, Pashayan S, Liu IL et al. 25-hydroxyvitamin D levels and hypertension rates. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13:170-7.
  32. 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;167:1159-65.
  33. Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* 2011;31:48-54.
  34. Hintzpeter B, Mensink GB, Thierfelder W, Muller MJ, Scheidt-Nave C. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:1079-89.
  35. Ke L, Graubard BI, Albanes D et al. Hypertension, pulse, and other cardiovascular risk factors and vitamin D status in Finnish men. *Am J Hypertens* 2013;26:951-6.
  36. Wang L, Ma J, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM, Sesso HD. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor gene polymorphisms, and risk of hypertension in men. *Eur J Nutr* 2013;52:1771-9.
  37. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2011;29:636-45.
  38. Vimalaswaran KS, Cavadino A, Berry DJ et al. Association of vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:719-29.
  39. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229-38.
  40. Zhou C, Lu F, Cao K, Xu D, Goltzman D, Miao D. Calcium-independent and 1,25(OH)2D3-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1alpha-hydroxylase knockout mice. *Kidney Int* 2008;74:170-9.
  41. Weishaar RE, Kim SN, Saunders DE, Simpson RU. Involvement of vitamin D3 with cardiovascular function. III. Effects on physical and morphological properties. *Am J Physiol* 1990;258:E134-42.
  42. Chen S, Law CS, Grigsby CL et al. Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. *Circulation* 2011;124:1838-47.
  43. 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;3:903-5.
  44. Resnick LM. Calcitropic hormones in salt-sensitive essential hypertension: 1,25-dihydroxyvitamin D and parathyroid hypertensive factor. *J Hypertens Suppl* 1994;12:S3-9.
  45. Lind L, Wengle B, Wide L, Ljunghall S. Reduction of blood pressure during long-term treatment with active vitamin D (alphacalcidol) is dependent on plasma renin activity and calcium status. A double-blind, placebo-controlled study. *Am J Hypertens* 1989;2:20-5.
  46. Borges AC, Feres T, Vianna LM, Paiva TB. Effect of cholecalciferol treatment on the relaxant responses of spontaneously hypertensive rat arteries to acetylcholine. *Hypertension* 1999;34:897-901.
  47. Borges AC, Feres T, Vianna LM, Paiva TB. Recovery of impaired K<sup>+</sup> channels in mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats by prolonged treatment with cholecalciferol. *Br J Pharmacol* 1999;127:772-8.
  48. Feres T, Borges AC, Silva EG, Paiva AC, Paiva TB. Impaired function of alpha-2 adrenoceptors in smooth muscle of mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats. *Br J Pharmacol* 1998;125:1144-9.
  49. Chen S, Law CS, Gardner DG. Vitamin D-dependent suppression of endothelin-induced vascular smooth muscle cell proliferation through inhibition of CDK2 activity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;118:135-41.
  50. 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.
  51. Chen S, Ni XP, Humphreys MH, Gardner DG. 1,25 dihydroxyvitamin d amplifies type a natriuretic peptide receptor expression and activity in target cells. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:329-39.
  52. Tare M, Emmett SJ, Coleman HA et al. Vitamin D insufficiency is associated with impaired vascular endothelial and smooth muscle function and hypertension in young rats. *J Physiol* 2011;589:4777-86.
  53. Andrukhova O, Slavic S, Zeitz U et al. Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice. *Mol Endocrinol* 2014;28:53-64.
  54. 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;175:745-54.
  55. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1931-42.
  56. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152:307-14.
  57. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2009;27:1948-54.
  58. Wu SH, Ho SC, Zhong L. Effects of vitamin D supplementation on blood pressure. *South Med J* 2010;103:729-37.
  59. Pradhan AD, Manson JE. Update on the Vitamin D and Omega-3 trial (VITAL). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;155:252-6.