

Nivel de vitamina D y factores de riesgo cardiometabólicos en una población Pediátrica

Vitamin D levels and cardiometabolic risk factors in a pediatric population

Leticia Ramírez⁽¹⁾, Jacinto Riera⁽¹⁾, Norma Vera⁽¹⁾, Brunilde Pastore⁽¹⁾, Liz Castaño⁽¹⁾

RESUMEN

Introducción: En los últimos años se ha observado que niveles bajos de vitamina D puede influir en el desarrollo de enfermedad cardiovascular en el futuro. **Objetivo:** Examinar la asociación entre los niveles séricos de vitamina D y factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico en una población pediátrica. **Material y Método:** Estudio observacional, descriptivo con componente analítico, que incluyó 209 pacientes en quienes se midió los niveles séricos de 25 hidroxí-vitamina D (25[OH]D) y los factores de riesgo cardiovasculares según los criterios del Panel de Tratamiento de Adultos III (APT III) modificado. Se comparó los grupos mediante pruebas T de Student independientes. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$ para las pruebas a dos colas. **Resultados:** El valor promedio de 25(OH)D fue de 34,9ng/mL. La media de los niveles de 25(OH)D fue inferior en los subgrupos de pacientes con factor de riesgo cardiovascular, es decir: obesidad abdominal, hipertensión arterial, glicemia en ayunas elevada, HDL-colesterolemia baja y trigliceridemia elevada, sin embargo dicha diferencia no fue estadísticamente significativa. **Conclusión:** Los pacientes con factores de riesgo cardiovascular presentaron niveles más bajos de vitamina D, sin embargo la diferencia no resultó estadísticamente significativa. Se requieren otros estudios para determinar si los niveles bajos de vitamina D durante la infancia y la adolescencia pueden impactar en el desarrollo posterior de enfermedad cardiovascular en la edad adulta.

Palabras clave: Vitamina D, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, niños.

ABSTRACT

Introduction: In recent years it has been observed that low levels of vitamin D may influence the development of cardiovascular disease in the future. **Objective:** To examine the association between serum vitamin D levels and risk factors for cardiovascular disease and metabolic syndrome in a pediatric population. **Materials and Methods:** We performed an observational, descriptive study with an analytical component in 209 patients in whom we measured serum levels of 25-hydroxy-vitamin D (25 [OH] D) and evaluated their cardiovascular risk factors according to the criteria of the amended Adult Treatment Panel III (ATP III). Each group was compared using Student's t-test. A value of $p < 0.05$ for two-tailed tests was considered significant. **Results:** The average value of 25 (OH) D was 34,9ng / mL. The mean levels of 25 (OH) D was lower in the subgroup of patients with cardiovascular risk factors, namely: abdominal obesity, high blood pressure, elevated fasting blood glucose, low HDL-cholesterol levels and high triglycerides, however this difference was not statistically significant. **Conclusion:** Patients with cardiovascular risk factors had lower levels of vitamin D, however the difference was not statistically significant. Further studies are needed to determine whether low levels of vitamin D during childhood and adolescence may impact on the subsequent development of cardiovascular disease in adulthood.

Keywords: Vitamin D, cardiovascular disease, metabolic syndrome, children.

1. Centro Pediátrico Integral Riera S.R.L. Asunción, Paraguay.

Correspondencia: Leticia Ramírez. E-mail: letty.ramirez@hotmail.com

Recibido: 25/01/2015; Aceptado: 16/10/2015

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en el presente estudio.

<http://dx.doi.org/10.18004/ped.2015.diciembre.192-197>

INTRODUCCIÓN

A finales del siglo XIX, hubo una epidemia de raquitismo secundaria a deficiencia de vitamina D en los niños, que resultó en retraso del crecimiento, debilidad muscular, deformidades esqueléticas y tetania⁽¹⁾. Con la fortificación de la leche y otros alimentos con vitamina D y el fomento de una exposición moderada a la luz del sol, el raquitismo fue casi completamente erradicado a mitad del siglo XX⁽²⁾.

Aunque el raquitismo en los niños y la osteomalacia en los adultos pueden representar una de las consecuencias extremas de la deficiencia severa de vitamina D, grados menores de deficiencia o insuficiencia pueden tener efectos importantes sobre la salud. En efecto, el aumento de los niveles de la hormona paratiroidea durante la infancia y la adolescencia, secundaria a la deficiencia o insuficiencia de vitamina D, resulta en la reabsorción del calcio de los huesos, lo que puede reducir la masa ósea y aumentar el riesgo de desarrollar osteoporosis durante la edad adulta⁽³⁻⁵⁾.

Justificadamente, se ha colocado una gran atención en la comprensión de las consecuencias de la deficiencia e insuficiencia de vitamina D en la salud, con una creciente evidencia de varias líneas de investigación científica que indican que la deficiencia de vitamina D puede influir en el desarrollo de enfermedad cardiovascular⁽⁶⁾.

Se ha observado que pacientes con enfermedad cardiovascular coronaria^(7,8), cerebrovascular^(7,9) y falla cardíaca⁽¹⁰⁾ presentaron niveles bajos de 25 hidroxivitamin D (25(OH)D), indicador del estado de la vitamina D incorporado tanto por la producción cutánea secundaria a la exposición solar como por ingesta con la dieta⁽¹¹⁾. Además, los niveles bajos de vitamina D han sido vinculados con mayores tasas de síndrome metabólico⁽¹²⁾, hipertensión⁽¹³⁾, diabetes⁽¹⁴⁾, infarto de miocardio⁽¹⁵⁾, enfermedad arterial periférica⁽¹⁶⁾ y otros tipos de enfermedad cardiovascular⁽¹⁷⁾.

Aunque los casos de enfermedad cardiovascular ocurren con mayor frecuencia durante o después de la quinta década de la vida, la evidencia sugiere que los precursores de la enfermedad cardiovascular se originan en la infancia^(18,19). Los estudios longitudinales demuestran que la presencia de

factores de riesgo en la edad pediátrica predicen la aparición de enfermedad cardiovascular en la edad adulta^(20,21). Existe una asociación significativa entre los niveles de vitamina D y los factores de riesgo cardiovasculares en la infancia, sugiriendo que la reposición con vitamina D tendría el potencial de mejorar el perfil de riesgo cardiovascular durante la infancia y la adolescencia, disminuyendo el riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular en la edad adulta. Sin embargo, comparado con los adultos, es muy poco lo que se sabe acerca de la asociación entre vitamina D y factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en la edad pediátrica.

El objetivo del presente estudio es examinar la asociación entre los niveles séricos de vitamina D y factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico en una población pediátrica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo con componente analítico, que incluyó 209 pacientes de ambos sexos (93 de sexo femenino y 116 de sexo masculino), entre 4 y 18 años, que acudieron a consulta ambulatoria de control previo al inicio del año escolar. Fueron excluidos aquellos pacientes con diabetes y cardiopatías, así como aquellos que recibieron suplemento de vitamina D en los últimos tres meses.

Parámetros clínicos: En cada paciente, un médico pediatra realizó un examen físico que incluyó las siguientes evaluaciones: El índice de masa corporal (IMC), midiendo el peso y la talla con una balanza electrónica de precisión (SECA) con cartabón incluido (metodología de Frankfurt). La circunferencia abdominal (CA) con cinta métrica no distensible de fijación automática (SECA), medido al final de la espiración por sobre el reborde de la cresta ilíaca, pasando por el ombligo, por corresponder a la metodología utilizada en la población americana del NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*) que se utilizó como referente⁽²²⁾. Se midió la presión arterial diastólica (PAD) y sistólica (PAS) con un esfigmomanómetro de mercurio con manguito *ad hoc* utilizando la metodología estandarizada por el "Task Force on Blood Pressure in Children", 2004⁽²³⁾. Para evaluar la magnitud del sobrepeso se utilizó el puntaje Z del IMC del referente CDC-NCHS y se consideró sobrepeso al

IMC entre el percentil 85 y 94 para sexo y edad, y obesidad al IMC igual o superior al percentil 95 para sexo y edad. Se consideró obesidad abdominal al perímetro de cintura abdominal igual o superior al percentil 90 de los referentes del NHANES III por sexo y edad para población de 2 a 20 años⁽²²⁾.

Laboratorio: Después de mínimo 12 horas de ayuno, se evaluó la glicemia y el perfil lipídico de una muestra de sangre venosa por el método de química seca en soporte de poliéster. La determinación de nivel de 25 hidroxivitamina D se realizó por el método de quimioluminiscencia con una sensibilidad del método de 2ng/mL.

Los factores de riesgo cardiovascular se definieron según el ATP III (*National Cholesterol Education Program's Adults Treatment Panel III Report*) modificado por Cook y colaboradores⁽²⁴⁾ y son los siguientes: circunferencia abdominal \geq percentil 90 para la edad y género, presión arterial \geq percentil 90 para la edad, género y altura, trigliceridemia \geq 110 mg/dl, HDL-colesterolemia \leq 40mg/dl y glicemia en ayunas \geq 100mg/dL. El síndrome metabólico se definió como la presencia de 3 de los 5 componentes o criterios anteriormente citados. Se definió sobrepeso como un IMC \geq percentil 85 para la edad y género.

Estadística: Las características de los pacientes se describieron en términos de medias y proporciones porcentuales con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC). La media de los niveles de 25 hidroxivitamina D entre los diferentes subgrupos se comparó mediante pruebas de T de Student independientes. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$ para las pruebas a dos colas.

RESULTADOS

Las características sociodemográficas y clínicas de la población estudiada se resumen en la **Tabla 1**. Los pacientes con sobrepeso u obesidad constituyeron el 29,7% de la muestra, la obesidad abdominal estuvo presente en un 12%, la hipertensión arterial en un 12%, glicemia en ayunas elevada en un 1,9%, HDL-colesterolemia baja en el 13,3% y trigliceridemia elevada en el 18,7% de los pacientes. El síndrome metabólico se presentó en el 1,9% de los pacientes.

Tabla 1. Características de la población.

Característica	Media o % (95% IC)
Datos sin ponderar n	209
Edad, a	8.4 (7.7-9.1)
Género, %	
Masculino	55.5 (48.8-62.2)
Femenino	44.5 (37.8-51.2)
Antropometría	
IMC \geq percentil 85, %	29.7 (23.5-35.9)
CA \geq percentil 90, %	12 (7.6-16.4)
Presión Arterial	
Presión Arterial Sistólica, mmHg	105.6 (104.2-107)
Presión Arterial Diastólica, mmHg	66.6 (65.7-67.5)
Hipertensión Arterial, % ^a	12 (7.6-16.4)
Mediciones relacionadas a la diabetes	
Glicemia en ayunas, mg/dL	85.3 (84.3-86.3)
Glicemia en ayunas \geq 100mg/dL, %	1.9 (0.05-3.75)
Lípidos	
HDL-colesterolemia \leq 40mg/dL, %	13.3 (8.7-17.9)
Trigliceridemia \geq 110mg/dL, %	18.7 (13.4-24)
Síndrome Metabólico, % ^b	1.9 (0.05-3.75)

^a Datos definidos como presión arterial sistólica o diastólica \geq percentil 90 para edad, sexo y altura⁽²³⁾.

^b Datos definidos según la clasificación de Cook y col.^(24,25)

Tabla 2. Niveles promedio de 25(OH)D acorde a subgrupos y factores de riesgo.

Variable	Datos sin ponderar n	Nivel promedio de 25(OH)D (95% IC, ng/mL)	P
Global	209	34.9 (33.5-36.3)	NA
Edad, a			0.92
4-9	132	35.6 (33.7-37.5)	
10-18	77	33.6 (31.5-35.7)	
Género			0.35
Masculino	116	36 (34.1-37.9)	
Femenino	93	33.4 (31.3-35.5)	
IMC \geq percentil 85 ^a			0.16
Si	62	34 (31.4-36.6)	
No	147	35.2 (33.5-36.9)	
CA \geq percentil 90			0.57
Si	25	33.9 (29.7-38.1)	
No	184	35 (33.5-36.5)	
Hipertensión Arterial ^b			0.44
Si	25	34.8 (30.7-38.9)	
No	184	34.9 (33.4-36.4)	
Glicemia en ayunas \geq 100mg/dL			0.95
Si	4	33.5 (23.3-43.7)	
No	205	34.8 (33.4-36.2)	
HDL-colesterolemia \leq 40mg/dL			0.82
Si	28	34.5 (30.2-38.8)	
No	181	34.7 (33.2-36.2)	
Trigliceridemia \geq 100mg/dL			0.34
Si	39	33.1 (30.1-36.1)	
No	170	35.2 (33.6-36.8)	
Síndrome Metabólico ^c			0.42
Si	4	29.2 (14.4-44)	
No	205	35 (33.6-36.4)	

^a Datos acordes a edad y sexo^(26,27).

^b Datos definidos como presión arterial sistólica o diastólica \geq percentil 90 para edad, sexo y altura⁽²³⁾.

^c Datos definidos según la clasificación de Cook y col.^(24,25)

La **tabla 2** muestra el nivel promedio de 25(OH)D acorde a las características clínicas y demográficas de la población estudiada. El valor promedio de 25(OH)D fue de 34,9ng/mL, con niveles más bajos en el sexo femenino y en la adolescencia en contraste con los menores de 10 años, aunque la diferencia entre los niveles no fue estadísticamente significativa. Los pacientes con sobrepeso u obesidad presentaron niveles más bajos de 25(OH)D, pero también sin significancia estadística.

En cuanto a los factores de riesgo cardiovasculares, es decir, obesidad abdominal, hipertensión arterial, glicemia en ayunas elevada, HDL-colesterolemia baja y trigliceridemia elevada, la media de valores de 25(OH)D fue menor que en el grupo sin dicho factor de riesgo, sin embargo dicha diferencia no fue estadísticamente significativa. Del mismo modo, los 4 pacientes con síndrome metabólico presentaron niveles promedio de 25(OH)D más bajos que el resto de los pacientes, diferencia no estadísticamente significativa.

DISCUSIÓN

Este estudio está basado en una población pediátrica que acude a control de rutina en un consultorio de práctica privada en Asunción, Paraguay, y denota, a pesar de no presentar diferencias estadísticamente significativas, que aquellos pacientes con factores de riesgo cardiovascular presentan concentraciones séricas más bajas de vitamina D. Estos resultados coinciden con los datos limitados disponibles de poblaciones de adultos que muestran que niveles bajos de vitamina D están asociados con los principales factores de riesgo cardiometabólicos.

El valor promedio del nivel de vitamina D encontrado fue de 34,9ng/mL, y teniendo en cuenta la clasificación de Holick y Heany ⁽¹⁾, llama la atención que el 33,5% de la población estudiada presentó niveles por debajo de 30ng/mL, a pesar de haber realizado el estudio a inicios del otoño, luego de una larga temporada de exposición al sol, lo que sugiere la importancia de evaluar las actividades al aire libre, la alimentación de los pacientes y la suplementación con vitamina D.

La hipovitaminosis D ha sido fuertemente asociada con una mayor frecuencia de infarto de miocardio ⁽¹⁵⁾, la enfermedad cardiovascular ⁽¹⁷⁾, y la mortalidad

asociada ⁽²⁸⁾. Otros estudios han examinado las relaciones entre la vitamina D y los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes adolescentes. Por ejemplo, Alemzadeh et al ⁽²⁹⁾, refiere, en un estudio de 127 niños y adolescentes con sobrepeso que asisten a una clínica endocrina, que los niveles de vitamina D fueron positivamente asociados con sensibilidad a la insulina e inversamente correlacionado con los niveles de HbA1c, lo que sugiere un posible papel de la vitamina D en la patogénesis de la diabetes y de la enfermedad cardiovascular originada ya en la infancia. Son necesarios futuros estudios para determinar las consecuencias a largo plazo de la deficiencia de vitamina D, incluyendo si los niveles bajos de vitamina D durante la infancia predicen significativamente la aparición de la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares en la edad adulta.

En cuanto a la hipertensión arterial, algunos estudios ^(15,30), pero no todos ⁽³¹⁾, apoyan una asociación entre niveles bajos de vitamina D en la dieta y la hipertensión arterial. En otros estudios de intervención a corto plazo, que asignaron a los pacientes con hipertensión arterial leve a recibir UV-B durante 6 semanas ⁽³²⁾ y al otro grupo 800 UI por día de vitamina D oral durante 8 semanas ⁽³³⁾, dieron como resultado una reducción significativa en la presión arterial. Cada vez hay más la evidencia de que la vitamina D puede ser un regulador negativo del sistema renina-angiotensina ⁽³⁴⁾.

Los efectos saludables de vitamina D sobre la sensibilidad a la insulina pueden explicar, al menos en parte, la asociación de niveles bajos de la citada vitamina con niveles bajos de HDL-colesterolemia, niveles elevados de trigliceridemia y síndrome metabólico ⁽³⁵⁾.

CONCLUSIÓN

Los pacientes con factores de riesgo cardiovascular presentaron niveles más bajos de vitamina D, sin embargo la diferencia no resultó estadísticamente significativa. Se necesitan investigaciones adicionales que abarquen una población representativa a nivel país, así como otros estudios para determinar si los niveles bajos de vitamina D durante la infancia y la adolescencia pueden impactar en el desarrollo posterior de las

enfermedades cardiovasculares en la edad adulta. Así mismo, se requieren ensayos clínicos aleatorizados para determinar las recomendaciones

de suplementación de vitamina D como una medida de prevención primaria de enfermedades cardiovasculares.

REFERENCIAS

1. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2062-72.
2. Welch TR, Bergstrom WH, Tsang RC. Vitamin D-deficient rickets: the reemergence of a onceconquered disease. *J Pediatr*. 2000;137(2):143-45.
3. Docio S, Riancho JA, Perez A, Olmos JM, Amado JA, Gonzalez-Macias J. Seasonal deficiency of vitamin D in children: a potential target for osteoporosis-preventing strategies?. *J Bone Miner Res*. 1998;13(4):544-48.
4. Harkness L, Cromer B. Low levels of 25-hydroxy vitamin D are associated with elevated parathyroid hormone in healthy adolescent females. *Osteoporos Int*. 2005;16(1):109-113.
5. Outila TA, Karkkainen MU, Lamberg-Allardt CJ. Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density. *Am J Clin Nutr*. 2001;74(2):206-10.
6. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br J Nutr*. 2005;94(4):483-92.
7. Cigolini M, Iagulli MP, Miconi V, Galiotto M, Lombardi S, Targher G. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2006;29(3):722-24.
8. Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, Lim T, Beaglehole R. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study. *Int J Epidemiol*. 1990;19(3):559-63.
9. Poole KE, Loveridge N, Barker PJ, Halsall DJ, Rose C, Reeve J, Warburton EA. Reduced vitamin D in acute stroke. *Stroke*. 2006;37(1):243-45.
10. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Korfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure?. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(1):105-112.
11. Zerwekh JE. Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):1087S-91S.
12. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U S adults. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1228-30.
13. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, Curhan GC. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*. 2007;49(5):1063-69.
14. Knekt P, Laaksonen M, Mattila C, Härkänen T, Marniemi J, Heliövaara M, Rissanen H, Montonen J, Reunanen A. Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology*. 2008;19(5):666-71.
15. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med*. 2008;168(11):1174-80.
16. Reis JP, Michos ED, von Muhlen D, Miller ER III. Differences in vitamin D status as a possible contributor to the racial disparity in peripheral arterial disease. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(6):1469-77.
17. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(4):503-11.
18. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking: a preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *JAMA*. 1990;264(23):3018-24.
19. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP III, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998;338(23):1650-56.
20. Klag MJ, Ford DE, Mead LA, He J, Whelton PK, Liang KY, Levine DM. Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1993;328(5):313-18.
21. Porkka KV, Viikari JS, Taimela S, Dahl M, Akerblom HK. Tracking and predictiveness of serum lipid and lipoprotein measurements in childhood: a 12-year follow-

- up—the cardiovascular risk in young finns study. *Am J Epidemiol.* 1994;140(12):1096-110.
22. Fernández JR, Reeden DT, Petrobielli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative sample of african-american, european-american and mexican american children and adolescent. *J Pediatr.* 2004;145:439-44.
23. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114(2 suppl):555-76.
24. Cook S, Auinger P, Li C, Ford ES. Metabolic syndrome rates in United States adolescents, from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *J Pediatr.* 2008;152(2):165-70.
25. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157(8):821-27.
26. Fernandez JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr.* 2004;145(4):439-44.
27. Li C, Ford ES, Mokdad AH, Cook S. Recent trends in waist circumference and waist-height ratio among US children and adolescents. *Pediatrics.* 2006;118(5):e1390-98.
28. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, Kinkeldei J, Boehm BO, Weihrauch G, Maerz W. 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(12):1340-49.
29. Reis JP, von Muhlen D, Miller ER III. Relation of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels with metabolic syndrome among US adults. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(1):41-48.
30. Forman JP, Curhan GC, Taylor EN. Plasma 25-hydroxyvitamin d levels and risk of incident hypertension among young women. *Hypertension.* 2008;52(5):828-32.
31. Forman JP, Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Stampfer MJ, Curhan GC. Vitamin D intake and risk of incident hypertension: results from three large prospective cohort studies. *Hypertension.* 2005;46(4):676-82.
32. Krause R, Buhring M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet.* 1998;352(9129):709-10.
33. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1633-37.
34. 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(2):229-38.
35. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365(9468):1415-28.