

**Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública
Graduação em Nutrição**

**VITAMINA D E ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES
- ATUALIZAÇÃO**

**Eleonora Parolina Junqueira
Júlia Moraes Ventura**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao curso de Nutrição da Faculdade de Saúde
Pública da Universidade de São Paulo**

**Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Helen de
Carvalho Rondó**

**SÃO PAULO
2020**

VITAMINA D E DOENÇAS CARDIOVASCULARES - ATUALIZAÇÃO

**Eleonora Parolina Junqueira
Júlia Moraes Ventura**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de
Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da Universidade
de São Paulo**

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Helen Carvalho Rondó



**SÃO PAULO
2020**

Agradecimentos

Somos gratas à nossos pais pelo apoio, incentivo, motivação e por sempre acreditarem nos nossos sonhos e na nossa capacidade de superar qualquer obstáculo.

Agradecemos à nossa orientadora pela dedicação e paciência durante o processo de construção deste projeto. Seus conhecimentos fizeram grande diferença no resultado final deste trabalho.

Gratidão a todos os professores que fizeram parte de nossa vida acadêmica e que nos transmitiram com excelência um pouco de seu conhecimento para que pudéssemos chegar à esse momento.

Também agradecemos à Universidade de São Paulo, bem como todos os seus colaboradores que contribuíram direta e indiretamente com nossa formação e na realização deste trabalho.

Vitamina D e doenças cardiovasculares - Atualização

Resumo

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel, que atua também como hormônio esteróide, sintetizada principalmente na pele após exposição à radiação ultravioleta B. É essencial no metabolismo mineral e atua na membrana celular, considerando-se que seu receptor (VDR) está presente nas células de diferentes tecidos. A deficiência de Vitamina D é um problema de saúde pública mundial e sua associação a doenças como câncer e eventos cardiovasculares, causas importantes de mortalidade não somente no Brasil como em todo o mundo, vem sendo investigada. A presente atualização tem como objetivo avaliar estudos, publicados nos últimos 3 anos, que discorrem sobre o possível papel de proteção da vitamina D nas alterações cardiovasculares. A partir de pesquisa bibliográfica realizada nas bases PubMed e LILACS, entre os anos de 2017 e 2020, foram recuperados 101 artigos, dos quais 18 foram incluídos nesta atualização. Alguns resultados mostram que a deficiência de vitamina D pode estar associada aos distúrbios cardiovasculares através de efeitos diretos como a formação de placa aterosclerótica, contração cardíaca, proliferação e diferenciação celular, calcificação e atuação no sistema renina-angiotensina, e também através de efeitos indiretos, entre eles hipertensão, diabetes, obesidade, dislipidemia, resistência à insulina e alterações na concentração sérica de PTH. Aparentemente o papel da Vitamina D no sistema cardiovascular ainda é controverso, não estando esclarecido se a deficiência de vitamina D predispõe a DCV ou se é uma consequência da evolução dessas doenças.

Preconiza-se, portanto, estudos epidemiológicos clínicos randomizados, com os valores de suplementação de vitamina D bem definidos.

Descritores: Vitamina D, Doenças cardiovasculares, Deficiência de vitamina D.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	4
1.1 VITAMINA D, FUNÇÃO E METABOLISMO	4
1.2. DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D, DCV E SAÚDE PÚBLICA	6
2. OBJETIVO	8
3. METODOLOGIA	8
4. RESULTADOS	10
5. DISCUSSÃO	14
5.1. DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E DISTÚRBIOS CARDIOVASCULARES	15
6. CONCLUSÃO	21
7. IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA NO CAMPO DE ATUAÇÃO	21
REFERÊNCIAS	22

1. INTRODUÇÃO

1.1 VITAMINA D, FUNÇÃO E METABOLISMO

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel, nutriente essencial, que atua também como hormônio esteróide, e deriva do 7-deidrocolesterol (pró-vitamina D) presente nas células da pele. Esta nomenclatura representa várias moléculas e dentro desta gama, os compostos mais relevantes são a Vitamina D3 ou colecalciferol e a Vitamina D2 ou ergocalciferol que são os precursores do metabólito ativo, 1 α ,25-diidroxi- vitamina D (1,25 (OH) 2D) ou calcitriol.^{9,18, 32}

A Vitamina D3 (colecalciferol) é majoritariamente obtida de sua síntese endógena pela pele humana ao ser exposta a luz solar, radiação ultravioleta B (raios UVB), mas também via dieta através do consumo de alimentos de origem animal, como carnes, peixes e frutos do mar. Em contrapartida, a vitamina D2 (ergocalciferol) está presente nos alimentos de origem vegetal e não é produzida de forma endógena¹⁴, mas sintetizada a partir da incidência dos raios UVB em plantas, fungos e leveduras, e chega no corpo humano através da dieta.

O processo de síntese da Vitamina D3 a partir do 7-deidrocolesterol, que se inicia com a exposição do indivíduo a radiação UVB acontece em duas etapas. Na primeira delas, quando a UVB é absorvida, ocorre a quebra da ligação entre carbonos do anel B e forma-se a pré-vitamina D3 que é termo instável. Dessa forma, na segunda etapa, a pré-vitamina D3 passa por uma reação de isomerização, induzida pelo calor, sendo assim um processo termossensível, formando colecalciferol (Vitamina D3).⁶

A metabolização da Vitamina D pode ocorrer por dois caminhos, um deles é o percurso tradicional e já bem conhecido e o outro é uma via descoberta mais recentemente.¹⁹

A via clássica inicia-se com as duas principais formas da Vitamina D - D3 e D2. Ambas chegam na circulação sanguínea e são transportadas por uma glicoproteína, a proteína ligadora de vitamina D (DBP) e carregadas por ela são levadas até o fígado.¹⁹ Ao alcançarem o fígado, ocorre uma hidroxilação a partir da enzima 25-hidroxilase, enzima da família do citocromo P450, formando a 25-hidroxivitamina D ou calcidiol.

Uma vez formado, o calcidiol ligado à glicoproteína (DBP) volta à corrente sanguínea e ao alcançar os rins passa por outra hidroxilação pela 25 (OH) D 1 α -hidroxilase (CYP27B1), no túbulo proximal, formando 1 α ,25-dihydroxyvitamina D (1 α ,25 (OH) 2D, calcitriol) que é a forma biologicamente ativa ¹⁴. Nos tecidos alvo, o calcitriol liga-se ao seu receptor específico, o receptor da vitamina D (VDR), um receptor nuclear que atua no processo de transcrição, regulando esse processo genômico (induzindo ou inibindo) que controla diferentes funções biológicas. Mecanismos de *feedback* negativo que envolvem o paratormônio (PTH) e o fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF 23) controlam a produção de calcitriol nos rins.¹⁹ O calcitriol tem como principal e mais conhecida função a regulação dos níveis séricos de Cálcio (Ca) e Fósforo (P), a partir de sua atuação na absorção intestinal, na excreção renal e nos ossos promovendo a reabsorção de Ca. Existem outras funções já descritas do calcitriol, como por exemplo, sua atuação na diferenciação e proliferação de células de tecidos da pele, músculos, pâncreas, nervos, glândula paratireoide e sistema imunológico. Além disso, especificamente no sistema cardiovascular, a partir da enzima 1- α -hidroxilase, a vitamina D atua de forma parácrina nos cardiomiócitos mantendo a imunidade, a função vascular e a manutenção dessas células, e assim reduzindo a inflamação e a resistência à insulina.²⁷

A segunda via do metabolismo da vitamina D foi descoberta a partir da enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol (CYP11A1 ou P450scc). A CYP11A1 catalisa a conversão do colesterol em pregnenolona, que é um precursor comum de hormônios esteróides. No entanto, a Vitamina D surge como um novo substrato para a enzima no lugar do colesterol nos tecidos da pele e do trato gastrointestinal. Esse processo mediado por essa enzima, ocorre a partir de uma sequência de hidroxilações, contudo, sem a clivagem da cadeia lateral. Estima-se que essa via metabólica pode gerar mais de 21 metabólitos da vitamina D e, os produtos dessa reação, como 20(OH)D, promovem anti-inflamação e diferenciação das células da pele, da mesma forma que o calcitriol.¹⁹

Portanto, através de suas duas vias metabólicas, a vitamina D atua principalmente como um hormônio esteroide a partir de sua relação com receptores da membrana celular e com o VDR presente no núcleo das células de diferentes tecidos e, dessa forma, agindo na transcrição gênica promovendo ou inibindo a produção de proteínas específicas. Sua função mais conhecida tem relação com a

regulação dos genes do metabolismo mineral. No entanto, a vitamina D também está relacionada com a diferenciação e proliferação celular regulando mais de 50 genes.²⁷ Estudos mostram que isso se deve ao fato do VDR estar presente em muitas células humanas, fazendo com que essa vitamina tenha atuação importante no sistema imunológico, no sistema nervoso, na saúde bucal e na regulação dos queratinócitos da pele ²¹.

O VDR está presente também nos principais tipos de células cardíacas, como os cardiomiócitos e fibroblastos, além das células da musculatura lisa vascular e das células endoteliais cardiovasculares, indicando que, a partir da interação entre o VDR com o calcitriol ativam-se vias que controlam as atividades cardiovasculares, sugerindo que a Vitamina D tenha um papel importante na regulação do funcionamento desse sistema ²¹. Portanto, propõe-se que a Vitamina D possa proteger contra as doenças cardiovasculares (DCV).²²

1.2. DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D, DCV E SAÚDE PÚBLICA

A deficiência de vitamina D, é considerada um problema de saúde pública global e está relacionada não somente a doenças do metabolismo ósseo, como também a doenças autoimunes, câncer, e DCV ^{25,40}.

Os valores das concentrações de vitamina D adequadas para a manutenção de suas funções fisiológicas e da saúde ainda não são claros e bem definidos. A Academia Nacional de Medicina recomendou níveis séricos de 50 nMol/L (20 ng/mL) para a principal forma circulante de vitamina D, 25-hidroxivitamina D3 (25 (OH) D3), enquanto a Sociedade de Endocrinologia recomenda 75 nMol/L (30 ng/mL) para 25 (OH) D3. O Conselho Consultivo Científico em Nutrição (SACN) do Reino Unido não definiu uma concentração-alvo ideal de vitamina D, mas recomendou evitar concentrações de 25 (OH) D3 menores que 25 nMol/L.¹⁸ Já para a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo ²⁶, o ponto de corte para uma concentração sanguínea ideal de vitamina D para uma população considerada

saudável é acima de 30 ng/mL, níveis entre de 29 e 20 ng/mL são classificados com insuficiência e abaixo de 20 ng/mL configuram deficiência da vitamina.

A deficiência e insuficiência de vitamina D (caracterizadas como <15 ng/ml e de 16-30 ng/ml, respectivamente) são comuns nos Estados Unidos e no mundo. De acordo com dados da Terceira Pesquisa Nacional de Exame Nacional de Saúde e Nutrição (NHANES III), aproximadamente 41% dos homens e 53% das mulheres nos Estados Unidos apresentam níveis insuficientes de 25 (OH) D, já no Japão e Coréia do Sul, 90% das mulheres em pós menopausa apresentam essa condição ^{19,30, 31}. De acordo com revisão sistemática envolvendo vários estudos epidemiológicos ³⁶, estima-se que mais de 50% dos adultos brasileiros possuem concentrações sanguíneas compatíveis com a deficiência da vitamina (< 20 ng/mL)^{36,20}.

Alguns fatores de risco para a hipovitaminose D, relacionados ao estilo de vida moderna, como menor exposição à luz solar, uso de protetores solares, poluição do ar e certos tipos de medicamentos têm sido observados. Porém, as diretrizes brasileira e norte-americana recomendam que a dosagem de vitamina D seja realizada apenas quando se suspeita da deficiência ou em indivíduos de grupos de risco para a hipovitaminose como idosos, pacientes com osteoporose e mulheres na pós menopausa ^{20, 26}.

As DCV podem ser definidas como um conjunto de doenças do coração e dos vasos sanguíneos. Dentre os fatores de risco para essas patologias estão inclusos a obesidade, o sedentarismo, o consumo excessivo de álcool e o tabagismo, sendo assim, uma possível abordagem de prevenção seria através de mudanças comportamentais individuais e em nível populacional.³⁵ Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) as DCV são a principal causa de mortalidade no mundo, e por isso são consideradas também como um grande problema para a saúde pública. No Brasil, segundo dados do Departamento de Análise de Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis (DASNT), no ano de 2017, a principal causa de mortalidade foi a doença isquêmica do coração, com uma taxa de mortalidade de 80%.

2 OBJETIVO

O presente trabalho tem como objetivo escrever uma atualização, a partir de estudos dos últimos 3 anos, sobre o possível papel de proteção da vitamina D nas alterações cardiovasculares.

3. METODOLOGIA

Foi realizada pesquisa bibliográfica, na base PUBMED (*National Library of Medicine, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA*), utilizando a seguinte estratégia: ("Vitamin D"[Mesh] AND ("Cardiovascular Diseases/pathology"[Mesh] OR "Cardiovascular Diseases/ physiology"[Mesh] OR "Cardiovascular Diseases/ physiopathology"[Mesh])) AND ("2017/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])). A busca foi realizada entre estudos publicados de janeiro 2017 a agosto de 2020, utilizando os filtros: MEDLINE, Review, Systematic Reviews, Meta-Analysis, nos idiomas Inglês, Português e Espanhol.

A busca também foi realizada na base BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) com foco na LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), utilizando a seguinte estratégia: (mh:(doenças cardiovasculares)) OR (tw:(cardiovascular*)) AND (tw:(("vitamin D" OR "vitamina D"))), aplicando o filtro de período 2017/2020.

A partir dessas duas estratégias de busca foram encontrados 101 estudos, sendo 78 na base PUBMED e 23 na base LILACS, onde 1 estudo se repetia no resultado da busca, sendo então 22 artigos na base LILACS, totalizando 100 estudos encontrados.

Foi feita uma pré seleção com base nos títulos, resumos e tipo de estudo (metanálise e revisão sistemática) dos artigos que discutiam a vitamina D ou deficiência de vitamina D e efeitos cardiovasculares, doenças cardiovasculares e efeitos extra esqueléticos. Vinte e três (23) estudos da base PUBMED foram incluídos,

e nenhum artigo encontrado da base LILACS foi selecionado, por não se encaixarem nos critérios pré definidos. Dos 23 estudos, foram excluídos os que abordavam os efeitos da vitamina D combinada com demais vitaminas e nutrientes (2 na base PUBMED), além dos estudos que relacionavam a vitamina e efeitos cardiovasculares em pacientes com doenças pré-existentes (2 na base PUBMED), e estudos desenvolvidos em grupos de pessoas e faixas etárias específicas (1 na base PUBMED). Sendo assim foram excluídos 5 artigos da base PUBMED, totalizando 18 estudos que foram discutidos nesta atualização.

4. RESULTADOS

Serão publicados em revista da área.

5. DISCUSSÃO

Publicação em revista da área.

6. CONCLUSÃO

Será publicada em revista da área.

7. IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA NO CAMPO DE ATUAÇÃO

Publicação em revista da área.

REFERÊNCIAS

1. Adamczak DM. The role of toll-like receptors and vitamin D in cardiovascular diseases—a review. *International journal of molecular sciences*. 2017; 18(11), 2252.
2. Autier P et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2017; 5(12), 986-1004.
3. Barbarawi M et al. Vitamin D supplementation and cardiovascular disease risks in more than 83 000 individuals in 21 randomized clinical trials: a meta-analysis. *JAMA cardiology*. 2019; 4(8), 765-776.
4. Bennett AL, Lavie CJ. Vitamin D metabolism and the implications for atherosclerosis. *Ultraviolet Light in Human Health, Diseases and Environment* 2017; pp. 185-192. Springer, Cham.
5. Beveridge LA et al. Effect of vitamin D supplementation on markers of vascular function: a systematic review and individual participant meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2018; 7(11), e008273.
6. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jan;94(1):26-34.
7. Brewer LC, Michos ED, Reis JP. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Curr Drug Targets*. 2011 Jan;12(1):54-60.
8. Brinkley DM, Ali OM, Zalawadiya SK, Wang TJ. Vitamin D and heart failure. *Current Heart Failure Reports*. 2017; 14(5), 410-420.
9. Castro Luiz Claudio Gonçalves de. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Nov [cited 2020 May 13] ; 55(8):566-575. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302011000800010&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302011000800010>.
10. Chen FH, Liu T, Xu L, Zhang L, Zhou XB. Association of Serum Vitamin D Level and Carotid Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2018; 37(6), 1293-1303.
11. D'Amore C et al. Vitamin D deficiency and clinical outcome in patients with chronic heart failure: A review. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2017;27(10), 837-849.
12. Demer LL, Hsu JJ, Tintut Y. Steroid hormone vitamin D: implications for cardiovascular disease. *Circulation research*. 2018;122(11), 1576-1585.
13. Gholami F et al. The association between circulating 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular diseases: A meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC cardiovascular disorders*. 2019; 19(1), 248.
14. Gil Á, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab*. 2018;72(2):87-95.

15. Grübler MR et al. Vitamin-D concentrations, cardiovascular risk and events-a review of epidemiological evidence. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2017; 18(2), 259-272.
16. Huang J, Wang Z, Hu Z, Jiang W, Li B. Association between blood vitamin D and myocardial infarction: A meta-analysis including observational studies. *Clinica Chimica Acta*. 2017; 471, 270-275.
17. Huang WL, Yang J, Yang J, Wang HB, Yang CJ, Yang Y. Vitamin D and new-onset atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hellenic journal of cardiology*. 2018; 59(2), 72-77.
18. Jenkinson C. The vitamin D metabolome: An update on analysis and function. *Cell Biochem Funct*. 2019 Aug;37(6):408-23.
19. Jeon SM, Shin EA. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med*. 2018 04 16;50(4):20.
20. Jorge Antonio José Lagoeiro, Cordeiro Jamerson Reis, Rosa Maria Luiza Garcia, Bianchi Diego Braga Campos. Deficiência da Vitamina D e Doenças Cardiovasculares. *Int. J. Cardiovasc. Sci.* [Internet]. 2018 Aug [cited 2020 May 30]; 31(4): 422-432. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-56472018000400422&lng=en. Epub May 21, 2018. <https://doi.org/10.5935/2359-4802.20180025>.
21. Khammissa RAG, Fourie J, Motswaledi MH, Ballyram R, Lemmer J, Feller L. The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9276380.
22. Kim IM, Norris KC, Artaza JN. Vitamin D and Cardiac Differentiation. *Vitam Horm*. 2016;100:299-320.
23. Kouvari M, Panagiotakos DB. Vitamin D status, gender and cardiovascular diseases: a systematic review of prospective epidemiological studies. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2019; 17(7), 545-555
24. Lim K, Hamano T, Thadhani R. Vitamin D and Calcimimetics in Cardiovascular Disease. *Semin Nephrol*. 2018 05;38(3):251-66.
25. Lim K, Thadhani R. Toxicidade da Vitamina D. *J. Bras. Nefrol.* [Internet]. [cited 2020 May 26]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002020005009203&lng=en. In press 2020. Epub Apr 03, 2020. <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2019-019>
26. Maeda Sergio Setsuo, Borba Victoria Z. C., Camargo Marília Brasílio Rodrigues, Silva Dalisbor Marcelo Weber, Borges João Lindolfo Cunha, Bandeira Francisco et al . Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 July [cited 2020 June 01]; 58 (5): 411-433. Disponível em:

- http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302014000500411&lng=en. <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003388>.
27. Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL. Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 13ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. 1228 p
 28. Mihos CG, De La Cruz JA., Hernandez A, Santana O. Vitamin D deficiency and supplementation in cardiovascular disorders. *Cardiology in Review*. 2017; 25(4), 189-196.
 29. Mirhosseini N, Rainsbury J, Kimball SM. Vitamin D supplementation, serum 25 (OH) D concentrations and cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2018;5,87
 30. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*. 2009 Nov;20(11):1807-20.
 31. MITHAL, A et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporosis international*, v. 20, n. 11, p. 1807-1820, 2009.
 32. Nitsa A, Toutouza M, Machairas N, Mariolis A, Philippou A, Koutsilieris M. Vitamin D in Cardiovascular Disease. *In Vivo*. 2018 Sep-Oct;32(5):977-81.
 33. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2014 Jan 17;114(2):379-93.
 34. Nudy M, Krakowski G, Ghahramani M, Ruzieh M, Foy AJ. Vitamin D supplementation, cardiac events and stroke: A systematic review and meta-regression analysis. *IJC Heart & Vasculture*. 2020; 28, 100537.
 35. **OPAS** - Organização Pan-Americana da Saúde. Doenças cardiovasculares. Brasília (DF); 2017. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=1096. Acesso em 01 de junho de 2020.
 36. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Oct;144 Pt A:138-45.
 37. Pincombe NL, Pearson MJ, Smart NA, King N, Dieberg G. Effect of vitamin D supplementation on endothelial function—An updated systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2019; 29(12), 1261-1272.
 38. Rai V, Agrawal DK. Role of vitamin D in cardiovascular diseases. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2017;46(4), 1039-1059.
 39. Rejnmark L et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS One*. 2017; 12(7), e0180512.
 40. Ribas Filho D, De Almeida CAN, De Oliveira Filho AE. Posicionamento atual sobre vitamina D na prática clínica: Posicionamento da Associação Brasileira de Nutrologia (Abran). *International Journal of Nutrology*, v. 12, n. 03, p. 082-096, 2019.
 41. Rodriguez AJ, Mousa A, Ebeling PR, Scott D, De Courten B. Effects of vitamin D supplementation on inflammatory markers in heart failure: a systematic

- review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific reports*. 2018; 8(1), 1-8.
42. Saponaro F, Marcocci C, Zucchi R. Vitamin D status and cardiovascular outcome. *Journal of endocrinological investigation*. 2019; 42(11),1285-1290
 43. Scragg R, Rahman J, Thornley S. Association of sun and UV exposure with blood pressure and cardiovascular disease: A systematic review. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2019; 187,68-75.
 44. Skaaby T, Thuesen BH, Linneberg A. Vitamin D, cardiovascular disease and risk factors. *Ultraviolet Light in Human Health, Diseases and Environment* 2017; pp. 221-230. Springer, Cham.
 45. Swart KM et al. Effects of vitamin D supplementation on markers for cardiovascular disease and type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*. 2018; 107(6), 1043-1053
 46. Trehan N, Afonso L, Levine DL, Levy PD. Vitamin D deficiency, supplementation, and cardiovascular health. *Critical Pathways in Cardiology*. 2017; 16(3), 109-118.
 47. Wang T, Liu Z, Fu J, Min Z. Meta-analysis of vitamin D supplementation in the treatment of chronic heart failure. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2019; 53(3), 110-116
 48. Wu M, Xu K, Wu Y, Lin L. Role of Vitamin D in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2019; 1-12
 49. Zhang R et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of cardiovascular disease: dose-response meta-analysis of prospective studies. *The American journal of clinical nutrition* 2017; 105(4), 810-819.
 50. Zhao JD, Jia JJ, Dong PS, Zhao D, Li DL, Zhang HF. Effect of vitamin D on ventricular remodelling in heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ open*. 2018; 8(8), e020545