Nghiên cứu nồng độ 25-hydroxy vitamin D huyết thanh ở bệnh nhân tăng huyết áp có bệnh động mạch vành

Trần Ngọc Tuấn*, Đoàn Chí Thắng, Huỳnh Văn Minh*****

Bệnh viện Nguyễn Trãi, TP. Hồ Chí Minh*
Bệnh viện Trung ương Huế**
Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế***

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Thiếu hụt vitamin D hiện nay là vấn đề sức khỏe toàn cầu không chỉ ảnh hưởng đến bệnh lý cơ xương (còi xương, gãy xương, loãng xương và yếu cơ). Ngoài ra còn làm tăng nguy cơ mắc nhiều các bệnh lý cấp tính và mạn tính trong đó có Tăng huyết áp và Bệnh mạch vành.

Mục tiêu: 1. Khảo sát nồng độ 25-hydroxy vitamin D huyết thanh ở bệnh nhân tăng huyết áp có bệnh động mạch vành và so sánh với nồng độ 25-hydroxy vitamin D huyết thanh của người bình thường. 2. Xác định mối liên quan giữa 25-hydroxy vitamin D huyết thanh với các yếu tố như: giới, tuổi, BMI, nồng độ lipid máu, huyết học, siêu âm tim, điện tâm đồ, phân độ THA và tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân tăng huyết áp có bệnh động mạch vành.

Đối tượng và phương pháp: 33 bệnh nhân nhập viện tại khoa tim mạch bệnh viện Nguyễn Trãi được chẩn đoán tăng huyết áp có hẹp động mạch vành và có xét nghiệm nồng độ 25-hydroxy vitamin D huyết thanh < 30 ng/ml, so sánh với nhóm chứng, phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Kết quả: Nhóm bệnh nhân 25(OH)D<30 ng/mL chiếm 81,8% và nhóm 25(OH)D ≥ 30 ng/mL là 18,2%. Nồng độ trung bình 25(OH)D là 25,25 ± 8,17 ng/mL. Có sự khác biệt về nồng độ 25(OH)D theo giới, theo tuổi và theo phân nhóm THA. Điểm cắt của 25(OH)D là 27,95 ng/ml trong tiên lượng Hẹp nặng 70% của nhánh RCA (p<0,05). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa số lượng ĐMV tổn thương với nồng độ 25 (OH)D (p>0,05). Chỉ số Gensini tương quan nghịch với nồng độ 25(OH)D huyết thanh (p>0,05).

Kết luận: Bệnh nhân Tăng huyết áp có bệnh mạch vành phần lớn có nồng độ 25(OH)D giảm. Có sự liên quan giữa 25(OH)D huyết thanh với phân độ THA. Không có sự khác biệt giữa số lượng động mạch vành tổn thương và nồng độ 25(OH) D huyết thanh.

Từ khóa: 25(OH)D, tăng huyết áp, bệnh mạch vành.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu hụt vitamin D hiện nay là vấn đề sức khỏe toàn cầu không chỉ ảnh hưởng đến bệnh lý cơ xương (còi xương, gãy xương, loãng xương và yếu cơ) [5]. Ngoài ra, còn làm tăng nguy cơ mắc nhiều các bệnh lý cấp tính và mạn tính như là đái tháo đường típ 1, bệnh tim mạch, một số bệnh ung thư, suy giảm nhận thức, trầm cảm, biến chứng thai kỳ, bệnh tự miễn [6], [7].

Tăng huyết áp (THA) là triệu chứng của nhiều bệnh, nhiều nguyên nhân nhưng có thể là

một bệnh, bệnh tăng huyết áp, nếu không tìm thấy nguyên nhân. Cùng với THA thì bệnh động mạch vành là một trong những bệnh chính bệnh đe dọa tính mạng và đã nổi lên như một nguyên nhân chính tử vong trên toàn thế giới. Bên cạnh những yếu tố nguy cơ truyền thống của bệnh động mạch người ta thấy rằng thiếu hụt vitamin D có thể là một yếu tố nguy cơ quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh động mạch vành [2], [3]. Vì vậy, nhằm góp phần vào việc điều trị và phòng ngừa bệnh tim thiếu máu cục bộ ở bệnh nhân tăng huyết áp, chúng tôi tiến hành đề tài ***"Nghiên cứu nồng độ 25-hydroxy vitamin D huyết thanh ở bệnh nhân tăng huyết áp có bệnh động mạch vành"*** nhằm mục tiêu:

1. Khảo sát nồng độ 25-hydroxy vitamin D huyết thanh ở bệnh nhân tăng huyết áp có bệnh động mạch vành và so sánh với nồng độ 25-hydroxy vitamin D huyết thanh của người bình thường.

2. Xác định mối liên quan giữa 25-hydroxy vitamin D huyết thanh với các yếu tố như: giới, tuổi, BMI, nồng độ lipid máu, huyết học, siêu âm tim, điện tâm đồ, phân độ THA và tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân tăng huyết áp có bệnh động mạch vành

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Có 33 bệnh nhân nhập viện tại Khoa Tim mạch bệnh viện Nguyễn Trãi được chẩn đoán tăng huyết áp theo khuyến cáo của Hội Tim mạch Việt Nam/Phân hội tăng huyết áp Việt Nam 2018 có hẹp động mạch vành và có xét nghiệm nồng độ 25-hydroxy vitamin D huyết thanh < 30 ng/ml.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: - Bệnh nhân có tiền căn THA, đang điều trị THA > 1 năm. Bệnh nhân được chẩn đoán THA theo Định nghĩa và phân độ THA Hội Tim Mạch Việt Nam 2018 [1]. Bệnh nhân có tiền căn bệnh tim thiếu máu mạn tính, nhồi máu cơ tim, nhồi máu não, bệnh lý động mạch ngoại biên. Bệnh nhân lúc nhập viện có cơn đau thắt ngực điển hình hoặc không điển hình hoặc có triệu chứng khó thở khi gắng sức.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân đang dùng các thuốc có vitamin D, Calci, Estrogen, Isoniazid, lợi tiểu Thiazides; thuốc kháng axít dạ dày, thuốc chống động kinh, thuốc điều trị Parkinson, nhóm thuốc Resin điều trị rối loạn lipid máu. Bệnh nhân có nhiễm trùng cấp hoặc mạn tính phát hiện trên lâm sàng và cận lâm sàng, rối loạn hấp thu, phẫu thuật nối tắt dạ dày. Đã biết hay nghi ngờ bệnh lý ung thư. Các bệnh lý: suy thận, xơ gan, tai biến mạch máu não, cường cận giáp. Bệnh nhân nằm 1 chỗ dài ngày. Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

Các bước tiến hành: Mỗi bệnh nhân được khảo sát theo phiếu nghiên cứu riêng với quy trình sau:

- Bệnh nhân vào viện được chẩn đoán tăng huyết áp có chỉ định chụp động mạch vành sẽ được hỏi tiền sử, bệnh sử, khám lâm sàng tỉ mỉ.

- Các thông số cơ bản về bản thân và phần hành chính như họ và tên, tuổi, giới, nghề nghiệp, địa chỉ, ngày giờ vào viện.

- Khám sơ bộ phát hiện những triệu chứng và biến chứng của tăng huyết áp như: huyết áp, mạch, nhiệt độ, dày thất trái, dấu suy tim trái.

- Làm điện tâm đồ, siêu âm tim.

- Lấy máu tĩnh mạch theo đúng tiêu chuẩn cùng lúc với các xét nghiệm công thức máu, sinh hóa, CK, CK-MB, Troponin T, bilan Lipid máu, Ure, Creatine máu, SGOT, SGPT.

- Chụp động mạch vành.

* Nếu kết quả chụp động mạch vành xác định có bệnh động mạch vành và không có tiêu chuẩn loại trừ thì bệnh nhân sẽ được chọn làm đối tượng nghiên cứu.

- Lấy máu tĩnh mạch xét nghiệm nồng độ 25-hydroxy vitamin D.

- Thu thập số liệu, ghi chép vào phiếu nghiên cứu.

Phương pháp xử lý số liệu: Phương pháp thống kê y học, phần mềm SPSS 2.0.

KẾT QUẢ

Bảng 1. Tỷ lệ nồng độ 25(OH)D huyết thanh

25(OH)D (ng/mL)	Nhóm bệnh (n=33)		Nhóm chứng (n=92)	
	n	%	n	%
< 30	27	81,8	0	0
≥ 30	6	18,2	92	100
Giá trị trung bình	25,25 ± 8,17		36,31 ± 5,35	
Giá trị nhỏ nhất – lớn nhất	15,40 - 52,80		30 - 65,80	

Nhóm bệnh nhân 25(OH)D<30 ng/mL chiếm 81,8% và nhóm 25(OH)D ≥ 30 ng/mL là 18,2%. Nồng độ trung bình 25(OH)D là 25,25 ± 8,17 ng/mL, thấp nhất 15,40 ng/mL và cao nhất là 52,80 ng/mL. 25(OH)D thấp nhất ở nhóm chứng là 30 cao nhất là 65,80.

Bảng 2. Nồng độ 25(OH)D huyết thanh trung bình theo giới tính và tuổi

Giới / Tuổi	Nồng độ 25 (OH)D trung bình (ng/ml)		p
	n	(± SD)	
Nam	18	27,81 ± 8,36	< 0,05
Nữ	15	22,2 ± 7,03	
Tổng	**33**	**25,25 ± 8,17**	
< 60 tuổi	5	33,42 ± 12,83	
≥ 60 tuổi	28	23,79 ± 6,34	
Tổng	**33**	**25,25 ± 8,17**	

Nồng độ 25(OH)D trung bình ở nam 27,81 ± 8,36 mmol/l và nữ là 22,2 ± 7,03 ng/m**:** Nồng độ 25(OH)D trung bình ở bệnh nhân ≥ 60 tuổi là 23,79 ± 6,34 ng/mL và ở bệnh nhân <60 tuổi là 33,42 ± 12,83 ng/mL Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê p < 0,05.

Bảng 3. Liên quan giữa số lượng bạch cầu và nồng độ 25(OH)

SL bạch cầu (G/l)	Nồng độ 25 (OH)D trung bình		p
	n	(± SD)	
BC ≥ 10 G/l	3	36,67 ± 14,0	**< 0,05**
BC < 10 G/l	30	24,11 ± 6,74	
Tổng	33	25,25 ± 8,17	

Nồng độ 25(OH)D trung bình ở bệnh nhân có BC ≥ 10 G/l là 36,67 ± 14,0 ng/mL và BC < 10 G/l là 24,11 ± 6,74 ng/mL, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê p<0,05.

Bảng 4. Diện tích đường cong ROC, cut off giữa 25(OH)D và độ hẹp nặng> 70% của các nhánh tổn thương ĐMV

	Điểm cắt 25(OH)D	DT AUC	p	Độ nhạy 95%KTC	Độ đặc hiệu 95%KTC
LAD	18,8	51,9	>0,05	88,9 [65,3-98,6]	26,7 [78 -55,1]
LCx	27,9	52,2	>0,05	46,7 [21,3-73,4]	77,8 [52,4-93,6]
RCA	27,95	69,4	**<0,05**	91,7 [61,5-99,8]	47,6 [25,7-70,2]
Hẹp 2 nhánh ĐMV	29,9	57,1	>0,05	23,08 [95-43,6]	100 [59,0-100]

Điểm cắt của 25(OH)D với hẹp > 70% RCA là 27,95 ng/ml; AUC = 69,4%; Độ nhạy 91,7%; độ đặc hiệu 47,6% (p<0,05). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 5. Nồng độ 25(OH)D huyết thanh theo phân độ THA

Phân độ THA	Nồng độ 25 (OH)D trung bình		p
	n	$\overline{X}$ ±SD	
1	15	31,44 ± 7,06	< 0,05
2	9	23,35 ± 3,92	
3	9	16,84 ± 3,05	

Nồng độ 25(OH)D khác biệt có ý nghĩa thống kê với các nhóm phân độ THA, cao nhất ở THA độ I và nhỏ nhất ở THA độ III.

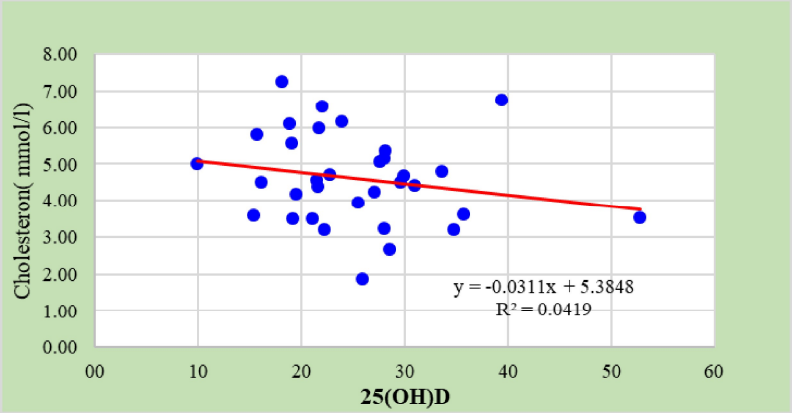
Bảng 6. Liên quan giữa 25(OH)D với số nhánh hẹp ĐMV

n		Hẹp 1 nhánh ĐMV		Hẹp 2 nhánh ĐMV		Hẹp 3 nhánh ĐMV		Tổng		p
		%	n	%	n	%	n	%		
25(OH)D (ng/ml)	< 30	7	25,9	8	29,6	12	44,5	27	100	> 0,05
	≥ 30	0	0	4	66,7	2	33,3	6	100	

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số nhánh hẹp ĐMV của BN giữa 2 nhóm.

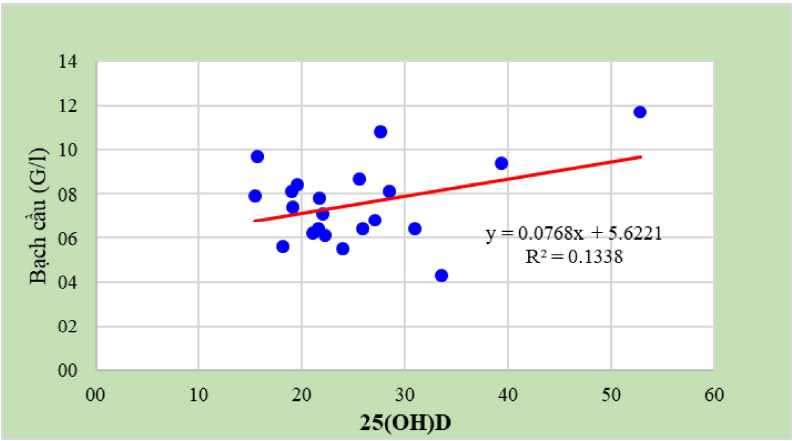
Bảng 7. Tương quan tuyến tính giữa nồng độ 25(OH)D huyết thanh với các yếu tố

Yếu tố	n=33	
	r	p
HATT	0,068	> 0,05
HATTr	-0,009	> 0,05
Cholesterol	- 0,205	> 0,05
BMI	-0,090	> 0,05
Hồng cầu	-0,153	> 0,05
Bạch cầu	0,366	> 0,05
Tiểu cầu	-0,220	> 0,05
Glucose	-0,166	> 0,05
Gensini	-0,150	>0,05



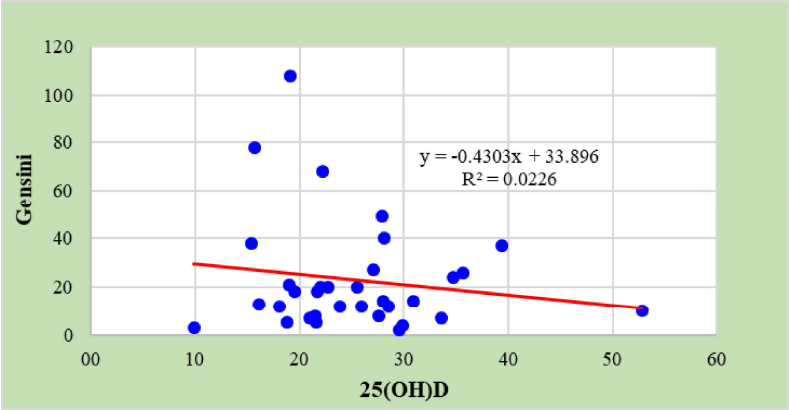
Biểu đồ 1. Tương quan giữa nồng độ 25(OH)D huyết thanh với Cholesterol máu

Cholesterol máu tương quan nghịch với nồng độ 25(OH)D huyết thanh, r = -0,205 (p>0,05). Phương trình hồi quy: y=0.0311x + 5.3848.



Biểu đồ 2. Tương quan giữa nồng độ 25(OH)D huyết thanh với số lượng bạch cầu

Số lượng bạch cầu tương quan thuận với nồng độ 25(OH)D huyết thanh, r = 0,366 (p>0,05). Phương trình hồi quy: y = 0.0768x + 5.6221.



Biểu đồ 3. Tương quan giữa nồng độ 25(OH)D huyết thanh với chỉ số Gensini

Nhận xét: Chỉ số Gensini tương quan nghịch với nồng độ 25(OH)D huyết thanh, r = -0,150 (p>0,05). Phương trình hồi quy y = -0,4303x + 33,896.

BÀN LUẬN

Bên cạnh các yếu tố nguy cơ truyền thống như đái tháo đường, ít hoạt động thể chất, hút thuốc lá, béo phì, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp thì ngày càng có nhiều nghiên cứu cho thấy thiếu vitamin D là yếu tố nguy cơ gây bệnh lý động mạch vành.

Thiếu vitamin D có liên quan đến sinh bệnh học của bệnh mạch vành [2], [3]. Nồng độ thấp của 25-hydroxyvitamin D (25 (OH) D) là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với tim mạch các sự kiện, đặc biệt là đột quỵ và đột tử do tim [9]. Thiếu hụt vitamin D cũng là yếu tố gây viêm là tham gia trực tiếp trong quá trình xơ vữa động mạch và mảng bám vỡ. Sự thiếu hụt vitamin D mạn tính gây cường cận giáp thứ phát, do đó có thể làm thúc đẩy nhiều tác dụng tim mạch bất lợi. Vitamin D làm giảm độ cứng động mạch. Giảm sự dày lên của nội mạc mạch máu bằng cách ức chế sự tích tụ của ngoại bào trong thành mạch máu thông qua tác dụng ức chế của nó đối với MMP.

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi thì nhóm bệnh nhân 25(OH)D<30 ng/mL chiếm 81,8% và nhóm 25(OH)D ≥ 30 ng/mLlà 18,2%. Nồng độ trung bình 25(OH)D là 25,25 ± 8,17 ng/mL, thấp nhất 15,40 ng/mL và cao nhất là 52,80 ng/mL. Tỷ lệ bệnh nhân thiếu nhẹ nồng độ 25(OH)D chiếm 54,5%, tỷ lệ bệnh nhân không thiếu nồng độ 25(OH)D chiếm 18,2%. Giá trị nồng độ 25(OH)D trung bình ở nam 27,81 ± 8,36 ng/mL và nữ là 22,2 ± 7,03 ng/mL.

Theo Dogan Y (2015), một nghiên cứu được thực hiện ở Turkey thì nhận thấy rằng mức độ trung bình của 25(OH)D là 20 ± 3ng/ml dễ bị tắc nghẽn ĐMV(CCC) Rentrop độ 0-1; trong khi đó ở nhóm bệnh nhân có 25(OH)D là 30±6 ng/ml thì CCC Rentrop độ 2,3 [4]. Theo Dhibar DP (2016) thì tỷ lệ thiếu vitamin D rất cao ở bệnh nhân có bệnh động mạch vành (CAD). Nồng độ 25(OH)D thấp gây nên những tổn thương ở hệ thống tim và mạch máu. Ngoài những biểu hiệu lâm sàng, những tổn thương ở tim và mạch máu còn biểu hiện rõ qua điện tâm đồ, siêu âm tim và hình ảnh rõ nét nhất là qua chụp mạch vành. Vì đây là phương tiện có được tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán tổn thương ở động mạch vành.

Vitamin D có thể ảnh hưởng đến hệ thống renin-angiotensin, tác dụng có lợi trên tế bào cơ trơn mạch máu, lớp nội mạc, và tế bào cơ tim. Vì thế, có

ảnh hưởng đến huyết áp. Kết quả cho thấy sự liên quan nồng độ 25(OH)D với độ THA, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê. Điều này cũng phù hợp với những nghiên cứu có một số đối tượng lớn như nghiên cứu của Scragg R [10].

Theo Martins, D (2007) một nghiên cứu cắt ngang kiểm tra mối liên quan giữa nồng độ 25 (OH) D huyết thanh và tần suất tăng huyết áp. Tại quần thể nghiên cứu được chia thành 4 nhóm theo mức 25 (OH)D huyết thanh. Nhóm thứ nhất (25 (OH) D <21 ng/mL) cho thấy tỷ lệ tăng huyết áp là 20,46%, trong khi nhóm thứ 4 (25 (OH) D ≥ 37 ng/mL) có tỷ lệ tăng huyết áp là 15,10%. So sánh 2 nhóm này cho thấy lệ chênh lệch (OR) = 1,30 (KTC 95%: 1,13–1,48) [8].

Tuy nhiên, sự liên quan nồng độ 25(OH)D với số nhánh ĐMV bị hẹp lại không có khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kết quả chúng tôi ghi nhận số bệnh nhân có kết quả xét nghiệm 25(OH)D < 30 ng/mL, thì bệnh nhân có hẹp 3 nhánh chiếm 42,4%, bệnh nhân có hẹp 2 nhánh chiếm 36,2% và bệnh nhân hẹp 1 nhánh chiếm 21,2%.

Theo Phan Quốc Hải (2018) ở nhóm bệnh nhân có kết quả xét nghiệm 25(OH)D ≥ 30 ng/ml thì chụp mạch vành có thương tổn mảng vữa xơ động mạch vành chiếm tỷ lệ 36,62%. Nhóm bệnh nhân có kết quả xét nghiệm 25(OH)D âm tính, chụp mạch vành có thương tổn mảng vữa xơ động mạch vành chiếm tỷ lệ 63,38%. Bệnh nhân có thiếu 25(OH)D mức độ vừa thì dự báo khả năng hẹp 3 động mạch vành gấp 9,68 lần (OR=9,68, p<0,05) so với nhóm không thiếu 25(OH)D mức độ vừa.

KẾT LUẬN

Nồng độ 25(OH)D huyết thanh trung bình là 25,25 ± 8,17 ng/mL, với mức thấp nhất 15,40 ng/mL, cao nhất 52,80 ng/mL. Thấp hơn hẳn nồng độ 25(OH)D huyết thanh trung bình của nhóm chứng 36,31 ± 5,35 ng/mL. Tỷ lệ bệnh nhân thiếu Vitamin D (nồng độ 25(OH)D < 30 ng/ml) là 81,8%. Trong đó nhóm thiếu nhẹ, thiếu vừa và thiếu nặng lần lượt là 54,5%, 24,2%, 3,0%.

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ 25(OH)D ở các nhóm tuổi, và theo giới tính. Nồng độ 25(OH) huyết thanh có sự khác biệt có ý nghĩa giữa các BN có phân độ THA khác nhau. Nồng độ 25(OH)D cao nhất ở các BN có phân độ I THA và thấp nhất ở các BN có phân độ III THA. Điểm cắt của nồng độ 25(OH)D huyết thanh trong tiên lượng hẹp nặng ≥ 70% của nhánh RCA là 27,95 ng/ml; AUC = 69,4% (p < 0,05). Cholesterol máu tương quan nghịch với nồng độ 25(OH)D huyết thanh, hệ số tương quan r = -0,205, p>0,05. Số lượng bạch cầu tương quan thuận với nồng độ 25(OH)D huyết thanh, hệ số tương quan r = 0,366, p > 0,05. Chỉ số Gensini tương quan nghịch với nồng độ 25(OH)D huyết thanh, hệ sô tương quan r = - 0,150, p > 0,05.

ABSTRACT

Study the serum 25-hydroxy vitamin D concentration in hypertensive patients with coronary artery disease

Introduction: Vitamin D deficiency is now a global health problem that affects not only musculoskeletal pathologies (rickets, fractures, osteoporosis and muscle weakness). In addition, it increases the risk of many acute and chronic diseases including hypertension and coronary heart disease.

Purposes: Investigation of 25-hydroxyvitamin D serum levels in hypertensive patients with coronary artery disease and comparison with normal people and Determination of the relationship between 25-hydroxy vitamin D serum with factors such as: gender, age, BMI, blood lipid levels, hematology, echocardiography, electrocardiogram, hypertensive classify and coronary artery lesions in hypertensive patients with coronary artery disease.

Patients and methods: Thirty-three patients admitted to the cardiology department of Nguyen Trai hospital were diagnosed with hypertension with coronary stenosis and tested for serum 25-hydroxy vitamin D levels < 30 ng/ml. Compare with control group. Cross-sectional descriptive research method.

Results: The group of patients with 25(OH)D <30 ng/mL accounted for 81.8% and the group of patients with 25(OH)D ≥ 30 ng/mL was 18.2%. The average concentration of 25(OH)D was 25.25 ± 8.17 ng/mL. There is a difference in 25(OH)D concentration by gender, age and hypertension subgroup. The cut-off point of 25(OH)D was 27.95 ng/ml in the prognosis of severe stenosis ≥ 70% of the RCA arm (p<0.05). The difference was not statistically significant between the number of damaged coronary arteries and the concentration of 25(OH)D (p>0.05). Gensini index was inversely correlated with serum 25(OH)D concentration (p>0.05).

Conclusion: Hypertensive patients with coronary artery disease mostly have reduced 25(OH)D levels. There is a relationship between serum 25(OH)D and hypertension grade. There was no difference between the number of damaged coronary arteries and the serum 25(OH)D concentration.

Keywords: 25(OH)D, Hypertension, Coronary artery disease.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Huỳnh Văn Minh, Phạm Gia Khải và cs.(2018). *Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp ở người lớn của Hội Tim mạch Việt Nam/Phân hội THA Việt Nam (VNHA/VSH) 2018*, NXB Đại học Huế.

2. Aggarwal R., Akhthar T., S. K. Jain (2016). "Coronary artery disease and its association with Vitamin D deficiency", J Midlife Health. 7(2), pp. 56-60.

3. Aggarwal, N., Reis, J. P. et al. (2010). "Vitamin D Deficiency and Its Implications on Cardiovascular Disease", Current Cardiovascular Risk Reports, 4(1), 68–75.

4. Dogan, Y., Sarli, B., Baktir et al. (2015). "25-Hydroxy-vitamin D level may predict presence of coronary collaterals in patients with chronic coronary total occlusion", Advances in Intervention.

5. Holick M.F.,Chen T. C. (2008). "Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences", Am J Clin Nutr. 87(4), pp. 1080s-6s.

6. Hossein-nezhad A.Holick M. F. (2013). "Vitamin D for health - a global perspective", Mayo Clin Proc. 88(7), pp. 720-55.

7. Ian H. de Boer, MD, MS; Gregory Levin (2012). "Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Risk for Major Clinical Disease Events in a Community-Based Population of Older Adults", Annals of In.

8. Martins, D., Wolf, M., Pan, D., Zadshir, A., et al (2007). "Prevalence of Cardiovascular Risk Factors and the Serum Levels of 25-Hydroxyvitamin D in the United States", Archives of Internal Medicine, 167(11), 1159.

9. Rosen C.J. (2011). "Clinical practice. Vitamin D insufficiency", N Engl J Med. 364(3), pp. 248-54.

10. Scragg R., Sowers M.C. Bell (2007). "Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey", Am J Hypertens. 20(7), pp. 713-9.