



Vitamine D et maladie cardiovasculaire : aspects épidémiologiques

La présence quasi ubiquitaire des récepteurs de la vitamine D dans les différents tissus de l'organisme humain et la prévalence élevée de déficit en vitamine D dans diverses populations ont généré un enthousiasme important quant à l'opportunité de prévention de maladies cardiovasculaires par la supplémentation en vitamine D. Les associations entre la vitamine D et la maladie cardiovasculaire présentent toutefois d'importantes limitations et la possibilité de biais de confusion et de causalité inversée limite les conclusions. Les données issues d'essais randomisés contrôlés évaluant l'effet de la vitamine D sur les événements cardiovasculaires ne seront disponibles qu'à partir de 2015. Cet article présente les aspects épidémiologiques de la vitamine D ainsi qu'un bref rappel de la relation entre vitamine D et maladies cardiovasculaires.

Rev Med Suisse 2012; 8: 2059-65

I. Guessous
M. Bochud

Vitamin D and cardiovascular disease: epidemiological aspects

The quasi-ubiquitous distribution of vitamin D receptors in the human tissues and the high prevalence of vitamin D deficiency worldwide have generated much enthusiasm about the opportunity of cardiovascular disease prevention through vitamin D supplementation. However, reported associations between vitamin D and cardiovascular disease present important limitations and are prone to confounding and reverse causation. Results from ongoing randomized clinical trials testing the efficacy of vitamin D supplementation to reduce cardiovascular events will not be available before year 2015. This article reviews the epidemiology of vitamin D and provides a brief overview on the relationship between vitamin D and cardiovascular disease.

INTRODUCTION

Deux éléments ont principalement contribué au récent grand intérêt des cliniciens et des épidémiologues pour la vitamine D : la présence quasi ubiquitaire des récepteurs de la vitamine D (VDR) dans les différents tissus de l'organisme humain et la prévalence élevée de déficit en vitamine D dans diverses populations. Ces éléments ont généré un enthousiasme important quant à l'opportunité que pourrait représenter la supplémentation en vitamine D dans la prévention de maladies dégénératives extra-ossueuses et, notamment, dans la maladie cardiovasculaire (CV). Hors, une (re)lecture attentive : a) des données épidémiologiques actuellement à disposition ; b) de la validité des méthodes de mesures de la vitamine D et c) des définitions utilisées pour définir le déficit en vitamine D, tempère un tant soit peu l'enthousiasme observé. En abordant l'aspect épidémiologique de la vitamine D, cet article se propose de compléter les aspects de laboratoire et thérapeutiques de la vitamine D présentés dans ce numéro de la *Revue Médicale Suisse*. Nous limiterons, dans cet article, la discussion à la maladie cardiovasculaire.

CONCEPTS FONDAMENTAUX UTILES AUX CLINICIENS CONCERNANT LA PHYSIOLOGIE ET LES DÉTERMINANTS DE LA VITAMINE D

Un bref rappel (à dessein très simplifié) de la physiologie de la vitamine D est utile pour se souvenir, dans la pratique clinique, des déterminants du statut en vitamine D et pour identifier les sujets à risque de déficit en vitamine D. Il existe trois sources de vitamine D : l'exposition cutanée aux rayons ultraviolets-B (UV-B), les suppléments et la nutrition. La nutrition est généralement une source faible de vitamine D.

Sous l'action des UV-B, le 7-déhydrocholestérol, contenu dans la graisse des couches profondes de l'épiderme, est converti en prévitamine D. L'efficacité de cette conversion dépend en grande partie de la dose d'UV-B, de la pigmentation et de l'épaisseur de la peau, de la graisse sous-cutanée et de l'âge (la synthèse diminue avec l'âge).¹ De ce fait, le déficit en vitamine D : a) varie avec la latitude



géographique; b) est plus fréquent lorsque l'exposition au soleil est volontairement (par exemple: comportements vis-à-vis de l'exposition au soleil, habitudes vestimentaires) ou involontairement (par exemple: comorbidités) réduite, lors d'effet écran solaire cutané artificiel (par exemple: utilisation de protection solaire) ou naturel (par exemple: peau mate), et en cas d'obésité (due à la séquestration du 7-déhydrocholestérol dans le tissu adipeux).

La prévitamine D est spontanément transformée en vitamine D₃ et rejoint la circulation sanguine où elle est transportée par la vitamine D *binding protein* (VDBP). Un déficit en vitamine D est donc plus fréquent en cas d'hypoprotéïnémie. Une fois liées à la VDBP dans la circulation sanguine, les vitamines D obtenues par exposition aux UV-B (vitamine D₃), suppléments et nutrition (vitamine D₃ ou D₂) subissent les mêmes transformations biologiques. Les vitamines D sont alors hydroxylées en 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D, calcidiol) par le foie, puis en 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)D, calcitriol) par les reins via la 1- α hydroxylase. Les déficits en 25(OH) et 1,25(OH)D sont par conséquent plus fréquents lors de dysfonctions hépatiques ou rénales, respectivement.

La 25(OH) et la 1,25(OH)D sont transportées par la VDBP dans les différents tissus de l'organisme et forment alors un complexe avec un récepteur intracellulaire, le VDR. L'affinité de la 1,25(OH)D₂ pour le VDR est 1000 fois plus élevée que celle de la 25(OH)D; c'est dans ce sens que la 1,25(OH)D est métaboliquement plus active que la 25(OH)D. L'essentiel des actions de la vitamine D 25(OH)D et de la 1,25(OH)D₂ se fait par l'activation de gènes qui sont dits «sensibles» au complexe vitamine D-VDR. On estime que le complexe vitamine D-VDR peut influencer l'expression de 3% du génome, soit plus de 900 gènes.

Si les effets extra-osseux de la vitamine D ont été récemment étudiés et très commentés, cela vient en partie du fait que le VDR a été identifié dans de nombreux tissus extra-osseux (par exemple: myocytes, thymus, poumon, pancréas, cerveau, etc.). L'expression génomique de ces tissus semblerait donc être influencée par la vitamine D. La mise en évidence de la 1- α hydroxylase dans certaines cellules extrarénales, permettant ainsi une synthèse locale de 1,25(OH)D₂, contribue également à l'intérêt grandissant des effets extra-osseux de la vitamine D.

PRÉVALENCE DU DÉFICIT EN VITAMINE D ET TENDANCES

Le statut en vitamine D s'appuie sur la 25(OH)D et non sur la 1,25(OH)D pour les raisons suivantes:

1. contrairement à l'hydroxylation hépatique, l'hydroxylation rénale est très largement influencée par les systèmes de régulation de la calcémie comme l'hormone parathyroïdienne, la phosphatémie et le FGF-23 (*Fibroblast growth factor 23*). Ce n'est par exemple qu'à des taux de 25(OH)D inférieur à 10 nmol/l que la concentration de 1,25(OH)D diminue. La corrélation entre la 25(OH)D et la 1,25(OH)D est donc faible et la 1,25(OH)D₂ peut paradoxalement être augmentée en cas de déficit en 25(OH)D.

2. La concentration de 25(OH)D est 1000 fois plus importante que celle de 1,25(OH)D.

3. La durée de vie de la 25(OH)D est plus longue que celle de la 1,25(OH)D (2-3 semaines vs 4-6 heures).

Quelle que soit la définition utilisée pour définir le déficit en vitamine D (voir section ci-dessous), les études conduites dans différentes populations démontrent que la prévalence du déficit en vitamine D est élevée dans le monde. On estime qu'un milliard de personnes présenteraient une concentration de 25(OH)D inférieure à 80 nmol/l (facteur de conversion $\approx 2,5$ xng/ml).² La prévalence varie en fonction des populations (par exemple: âge, sexe, ethnicité), des comorbidités (par exemple: obésité, fumeurs, maladies chroniques), des saisons et des régions (latitude, politique de fortification alimentaire en vitamine D). En Suisse, la dernière estimation populationnelle (n=3276) de la prévalence du déficit en vitamine D remonte à 1992; 6% des participants présentaient une 25(OH)D ≤ 20 nmol/l et 34% une 25(OH)D < 38 nmol/l.³ L'importance de la prévalence du déficit en vitamine D en Suisse semble a priori être confirmée sur la base d'estimations provenant de récentes études populationnelles nationale (enquête suisse sur le sel), lausannoise (CoLaus), et genevoise (Bus santé) et qui seront bientôt disponibles. En résumé, et selon les définitions actuelles du déficit en vitamine D, les données épidémiologiques suggèrent que la majorité de la population générale est en déficit.

Théoriquement, le déficit en vitamine D devrait être positivement associé à la latitude. Mais l'influence des comportements sociaux et religieux (évitement du soleil dans les pays chaud, port de la burka, etc.) et de la variation de consommation de poissons riches en graisse (pays nordiques) et/ou de suppléments en vitamine D interfère avec la relation théorique entre la latitude et la concentration de vitamine D.⁴

Le déficit en vitamine D reste longtemps asymptomatique ou très légèrement symptomatique aux concentrations qui, pourtant, ont été associées à une augmentation de la mortalité dans les études observationnelles (≈ 50 nmol/l).^{5,6} Il faut donc mesurer la vitamine D pour en constater le déficit. La récente explosion de données de prévalences du déficit en vitamine D, qui plus est dans de larges échantillons populationnels, est donc aussi probablement liée à l'amélioration des techniques et des disponibilités de dosages.

Les données (de qualité) sur l'évolution de la prévalence du déficit en vitamine D dans la population sont rares. Celles qui sont disponibles (la plupart concernant l'Amérique du Nord) suggèrent une augmentation de la prévalence du déficit en vitamine D, même après correction pour les possibles biais de mesures liés aux différentes techniques de dosages de la vitamine D entre les périodes.^{7,8} Selon une étude des Centers for Disease Control and Prevention aux Etats-Unis, 40% des adultes présentaient un taux de 25(OH)D inférieur à 75 nmol/l entre 1988-1994 contre 70% entre 2001-2004.⁷ Les raisons de cette augmentation ne sont pas clairement connues mais il semblerait que l'augmentation de l'obésité (notamment liée à l'inactivité physique en plein air) contribue au phénomène.⁷ Une autre raison pourrait être la conséquence des recommandations et de la promotion de l'utilisation systématique et généralisée de protection solaire dans la prévention du mélanome. Si cette hypothèse



se n'est pas confirmée, plusieurs organisations ont toutefois adapté leurs recommandations, motivées également par un possible effet anticancérigène de la vitamine D.⁹ La prescription de suppléments en vitamine D à des doses trop faibles et/ou de durées trop courtes, liées notamment à la crainte d'effets secondaires, pourrait également contribuer au déficit en vitamine D observé dans les pays occidentaux.¹⁰ Rappelons ici que les données sur la sécurité de la supplémentation en vitamine D sont largement disponibles.²

L'importance de la prévalence du déficit en vitamine D et la possible augmentation du phénomène ont motivé certaines mesures de santé publique et propositions de prise en charge clinique. En voici deux exemples: a) une fortification des aliments en vitamine D est d'ores et déjà implémentée dans certaines régions (par exemple: Amérique du Nord) et est souvent considérée dans d'autres et b) compte tenu du coût relativement élevé du dosage de la 25(OH)D, une supplémentation empirique (sans mesure de la 25(OH)D au préalable) dans les groupes à risques est parfois pratiquée.¹⁰

VITAMINE D ET MALADIE CARDIOVASCULAIRE

La vitamine D pourrait influencer le risque de maladie CV par ses effets indirects sur les facteurs de risque CV comme l'hypertension, le diabète et l'insuffisance rénale mais également par ses effets directs sur le cœur et le système vasculaire.

Effets indirects

Les associations entre la vitamine D, l'hypertension, l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux ont été récemment discutées,¹¹ y compris dans un récent article de la *Revue Médicale Suisse*.¹² L'association entre la vitamine D et le diabète d'une part, et la vitamine D et l'insuffisance rénale (IR) d'autre part, est présentée ici comme illustration des possibles effets indirects de la vitamine D sur des facteurs de risque de maladies CV.

Les récentes associations entre le déficit en vitamine D et le diabète pourraient être expliquées en grande partie par l'obésité qui est un facteur de risque commun à ces deux entités. Toutefois, la présence de VDR et de la 1- α -hydroxylase dans les cellules β du pancréas ainsi que les résultats d'études expérimentales ont suggéré un effet indépendant de la vitamine D sur la résistance à l'insuline et le risque de diabète.¹³ L'action favorable de la vitamine D sur des marqueurs d'inflammation (par exemple: IL-6, TNF α) impliqués dans le développement du diabète a également été mise en évidence.¹⁴ Mais les associations entre vitamine D et diabète, démontrées par la suite dans les études observationnelles,¹⁵ n'ont pas été confirmées dans les essais randomisés contrôlés (ERC) et les deux dernières méta-analyses d'ERC n'ont pas démontré d'effet favorable de la supplémentation en vitamine D sur le risque de diabète ou la tolérance au glucose.^{16,17}

Un domaine qui reçoit également un intérêt grandissant est l'impact de la vitamine D sur la fonction rénale. Une hypovitaminose peut bien entendu se présenter dans le contexte d'une IR. Cette hypovitaminose est alors généra-

lement attribuée à la réduction de l'exposition solaire, à l'hypoprotéinémie ainsi qu'à une diminution de l'activité de la 1- α -hydroxylase. Cette dernière explication est toutefois revisitée et il semblerait que ce soit surtout l'augmentation de l'inactivation de la 1,25(OH)D₂ par la 24-hydroxylase qui soit à l'origine de l'hypovitaminose lors d'IR.¹⁸ Mais un déficit en vitamine D peut-il être un facteur de risque indépendant de la dysfonction rénale? La vitamine D a des effets réno-protecteurs via son inhibition de la transcription de rénine par le gène correspondant et via son action inhibitrice des facteurs favorisant la fibrose tubulointerstitielle et la glomérulosclérose (par exemple: NF-kB).¹⁹ L'effet antiprotéinurique de la vitamine D a été démontré chez des patients avec IR chronique et des taux faibles de vitamine D ont été associés à un risque plus élevé de progression d'IR chronique.²⁰

Effets directs

L'importance du rôle du VDR et de la vitamine D dans le maintien de la fonction cardiaque et du système vasculaire est suggérée par plusieurs modèles animaux. Par exemple, les souris, dont le gène VDR a été bloqué, développent une hypertrophie cardiaque. Des associations entre vitamine D et la fonction endothéliale, l'athérosclérose et la calcification vasculaire ont été rapportées.²¹ Une association inverse entre le taux de vitamine D et l'épaisseur des carotides a été identifiée dans une étude transversale chez des adultes apparemment sains.²²

Essais cliniques et études observationnelles

A ce jour, il n'existe pas de données provenant d'ERC ayant évalué comme objectif principal l'efficacité de la supplémentation en vitamine D dans la réduction de maladies CV. Les analyses secondaires d'un ERC, conduit dans le domaine du risque de fracture osseuse, comparant la supplémentation en vitamine D seule au placebo n'ont pas montré de diminution de la mortalité CV ni du nombre d'événements CV.²³ Les essais évaluant des combinaisons vitamine D + calcium sont difficilement interprétables puisque des données récentes suggèrent une augmentation du risque CV lors de supplémentation en calcium.²⁴ Deux méta-analyses d'études observationnelles ont montré une augmentation du risque d'événements CV et de mortalité globale liée à des faibles taux de 25(OH)D.^{17,25}

LIMITATIONS DANS L'INTERPRÉTATION DES DONNÉES ACTUELLES

Les différentes définitions des normes de vitamine D compliquent l'interprétation des données. Le **tableau 1** présente les définitions actuellement proposées par différents groupes. Ces définitions ne sont pas semblables car développées sur la base de critères différents (par exemple: valeurs de vitamine D pour lesquelles on observe une augmentation de l'hormone parathyroïdienne, du risque de fracture, du risque d'événements CV, de la mortalité par cancers, de la mortalité globale). Il est en fait peu probable qu'un même seuil de vitamine D puisse correspondre à une augmentation du risque d'événements si différents. Face à ces différentes définitions, Pitz et coll. suggèrent



Tableau 1. Différentes définitions du déficit en vitamine D selon les organisations, concentration de 25(OH)D en nmol/l

OFSP: Office fédéral de la santé publique.

Mayo clinic ¹⁰	Institute of Medicine (IOM) ²⁹	Pilz et coll. ²¹	OFSP ³⁰				
Déficit sévère	< 25	A risque de déficit	< 30	Déficit	< 50	Carence aiguë	< 25
Déficit modéré	25-59,9	A risque de taux inadéquat	30-49	Insuffisance	50-74,9	Carence	25-49
Optimal	60-200	Suffisant	50-125	Optimal	75-100	Manque de vitamine D	< 50
Toxicité possible	> 200	Toxicité possible	> 125	Suffisant	75-250	Apport suffisant en vitamine D (concentration minimale)	50
				Intoxication	> 375-500	Valeur cible pour une réduction du risque de chute et de fracture	75

que la concentration idéale de 25(OH)D se trouve quelque part entre 40 nmol/l et 120 nmol/l (plutôt 50 nmol/l selon les sociétés européennes et 75 nmol/l selon les sociétés nord-américaines).²¹ L'intervalle idéal semble plutôt être entre 40 et 80 nmol/l selon une récente étude qui suggère une courbe en J entre la vitamine D et la mortalité globale.²⁶ Le débat sur la concentration idéale de vitamine D a également été relancé en 2011 à la suite du rapport publié par l'Institut of Medicine (agence gouvernementale des Etats-Unis) qui propose un seuil plus bas pour définir le déficit en vitamine D. Le lecteur intéressé pourra trouver dans la liste des références de très intéressants articles à ce sujet, notamment des articles s'intéressant aux ventes liées aux kits de mesures de vitamine D et aux suppléments de vitamine D (entre 2001 et 2009, ces derniers ont augmenté aux Etats-Unis de US\$ 40 millions à US\$ 425 millions).^{27,28} Il faut noter que ces définitions ne tiennent malheureusement pas compte des différences saisonnières.

En plus des potentiels biais de mesures et de classifications, la possibilité d'effets confondants et de causalité inverse limite la validité des associations rapportées dans les études observationnelles. La figure 1 illustre différentes interprétations que l'on peut faire d'associations entre le

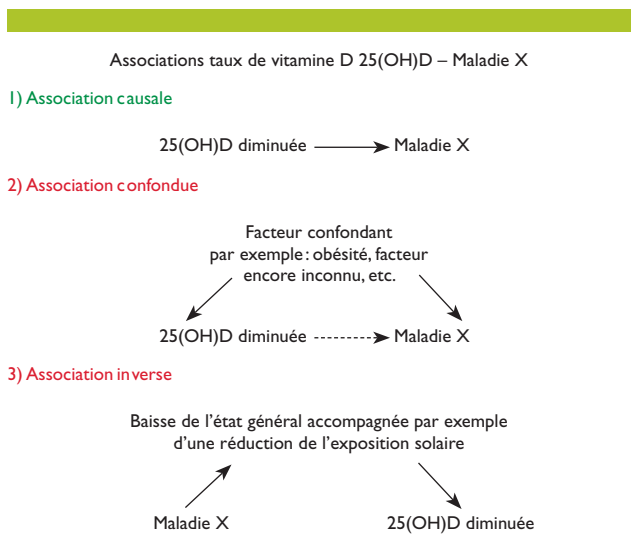
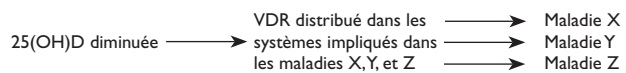


Figure 1. Illustration des différentes interprétations pouvant être faites à partir des associations rapportées dans les études observationnelles entre le taux de vitamine D et une maladie X

Associations taux de vitamine D 25(OH)D – Maladies X,Y,Z

1) Associations causales entre vitamine D et différents systèmes biologiques



2) Associations inverses entre différents systèmes biologiques et vitamine D

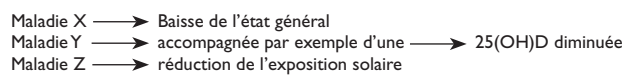


Figure 2. Illustration des différentes interprétations pouvant être faites à partir des associations rapportées dans les études observationnelles entre le taux de vitamine D et des conditions médicales très diverses (maladies X, Y, Z)

VDR: récepteurs de la vitamine D.

taux de vitamine D et des facteurs de risque de maladies CV. Les relations rapportées dans les études observationnelles pourraient s'expliquer par le fait que le taux de vitamine D

Tableau 2. Vitamine D et maladie cardiovasculaire: essais randomisés contrôlés en cours

D ClinicalTrials.gov: <http://clinicaltrials.gov/ct2/home>; ANZCTR: Australian New Zealand Clinical Trials registry: www.anzctr.org.au/default.aspx.

Noms	Vitamin D and Omega-3 Trial	Vitamin D Assessment Study
Acronymes	VITAL	ViDa
Pays	Etats-Unis	Nouvelle-Zélande
Nombres de participants	20 000	5 100
Bras intervention (vs placebo)	Vitamine D3 2000 UI/j + co-intervention (oméga-3, huile de poisson, 1 g/j)	Vitamine D3 200 000 UI 1 x puis 100 000 UI/mois
Issues principales	Maladie cardiovasculaire et cancer	Maladie cardiovasculaire
Suivis	5 ans	4,5 ans
Résultats prévus	2016	2015
Identifiants ClinicalTrials.gov (VITAL) et ANZCTR (ViDa)	NCT01169259	ACTRN12611000402943



n'est qu'un «simple» indicateur de plus ou moins bonne santé générale. Les nombreuses associations observationnelles entre le taux de vitamine D et des conditions médicales très diverses (maladies CV, infections, cancers, démence) sont compatibles avec la distribution très large du VDR dans les tissus de l'organisme. Mais cette diversité peut aussi suggérer que les associations sont confondues par un facteur commun à ces conditions comme l'exposition involontairement réduite aux rayons UV-B (figure 2). Ceci d'autant plus que la distribution très large du VDR dans les tissus de l'organisme a été remise en question récemment.²⁷

Pour toutes ces raisons, les résultats des ERC décrits dans le tableau 2 sont attendus avec impatience.

CONCLUSIONS

Malgré l'utilisation de définitions différentes et des variations géographiques importantes, le déficit en vitamine D est très prévalent dans le monde. Les études expérimentales et observationnelles suggèrent que la vitamine D joue un rôle important dans les systèmes extra-osseux et notamment CV. Les résultats de ces études sont fondamentaux pour générer des hypothèses. Les études observationnelles étant sujettes à des biais, elles ne permettent pas de déterminer si les associations vitamine D-maladie CV sont causales. La nature causale ou non de ces associations pourra être déterminée sur la base des résultats des ERC en cours. Ces données devraient également contribuer à asseoir une définition définitive du déficit en vitamine D dans le contexte du risque de maladies CV. ■

Adresses

Drs Murielle Bochud et Idris Guessous
Unité de prévention communautaire
Institut de médecine sociale et préventive
CHUV, 1011 Lausanne
murielle.bochud@chuv.ch
idris.guessous@chuv.ch

Dr Idris Guessous
Unité d'épidémiologie populationnelle
Service de médecine de premier recours
Département de médecine communautaire,
de premier recours et des urgences
HUG, 1211 Genève 14
idris.guessous@hcuge.ch

Implications pratiques

- L'importance du déficit en vitamine D en Suisse semble a priori être confirmée sur la base d'estimations provenant de récentes études populationnelles nationale (Enquête suisse sur le sel), lausannoise (CoLaus) et genevoise (Bus santé)
- La vitamine D pourrait influencer le risque de maladie cardiovasculaire par ses effets indirects sur les facteurs de risque de maladie cardiovasculaire comme l'hypertension, le diabète et l'insuffisance rénale, ainsi que par ses effets directs sur le cœur et le système vasculaire
- L'intervalle idéal de la concentration sanguine en 25(OH)D semble être entre 40 et 80 nmol/l
- En plus des potentiels biais de mesures et de classifications, la possibilité d'effets confondants et de causalité inverse limite la validité des associations rapportées dans les études observationnelles
- Les données issues d'essais randomisés contrôlés évaluant l'effet de la vitamine D sur les événements cardiovasculaires ne seront disponibles qu'à partir de 2015

Bibliographie

- 1 Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: Consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001;22:477-501.
- 2 Glade MJ. A 21st century evaluation of the safety of oral vitamin D. *Nutrition* 2012;28:344-56.
- 3 Burnand B, Sloutskis D, Gianoli F, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D: Distribution and determinants in the Swiss population. *Am J Clin Nutr* 1992;56:537-42.
- 4 Hagenau T, Vest R, Gissel TN, et al. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: An ecologic meta-regression analysis. *Osteoporos Int* 2009;20:133-40.
- 5 Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1730-7.
- 6 Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, et al. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older US adults. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1595-603.
- 7 Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1519-27.
- 8 Ginde AA, Liu MC, Camargo CA. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med* 2009;169:626-32.
- 9 Garland CF, French CB, Baggerly LL, et al. Vitamin D supplement doses and serum 25-hydroxyvitamin D in the range associated with cancer prevention. *Anticancer Res* 2011;31:607-11.
- 10 Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: When to test and how to treat. *Mayo Clin Proc* 2010;85:752-7.
- 11 Guessous I, Bochud M, Bonny O, et al. Calcium, vitamin D and cardiovascular disease. *Kidney Blood Press Res* 2011;34:404-17.
- 12 ** Guessous I, Bochud M. Effects of calcium and vitamin D supplementations on cardiovascular disease: Review article. *Rev Med Suisse* 2012;8:1458-63.
- 13 Maxwell CS, Wood RJ. Update on vitamin D and type 2 diabetes. *Nutr Rev* 2011;69:291-5.
- 14 Chagas CE, Borges MC, Martini LA, et al. Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. *Nutrients* 2012;4:52-67.
- 15 Parker J, Hashmi O, Dutton D, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010;65:225-36.
- 16 Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2017-29.
- 17 Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152:307-14.
- 18 Helvig CF, Cuerrier D, Hosfield CM, et al. Dysregulation of renal vitamin D metabolism in the uremic rat. *Kidney Int* 2010;78:463-72.
- 19 Li YC. Renoprotective effects of vitamin D analogs. *Kidney Int* 2010;78:134-9.
- 20 Melamed ML, Astor B, Michos ED, et al. 25-hydroxyvitamin D levels, race, and the progression of kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2631-9.
- 21 Pilz S, Tomaschitz A, März W, et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75:575-84.
- 22 Carrelli AL, Walker MD, Lowe H, et al. Vitamin D deficiency is associated with subclinical carotid atherosclerosis: The Northern Manhattan study. *Stroke* 2011;42:2240-5.
- 23 Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: Randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003;326:469.
- 24 Guessous I, Bochud M. Opposite impacts of dietary versus supplemental calcium on cardiovascular health.



Evid Based Med 2012;online first.

25 Grandi NC, Breitling LP, Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev Med* 2010;51: 228-33.

26 Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, et al. A reverse J-Shaped association of all-cause mortality with serum 25-Hydroxyvitamin D in general practice: The CopD study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2644-52.

27 * Reid IR, Bolland MJ. Role of vitamin D deficiency in cardiovascular disease. *Heart* 2012;98:609-14.

28 * Maxmen A. Nutrition advice: The vitamin D-lemma. *Nature* 2011;475:23-5.

29 * Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96: 53-8.

30 OFSP: Carence en vitamine D: preuves scientifiques, sécurité et recommandations pour la population en Suisse – résumé. Résumé du rapport de la Commission fédérale de l'alimentation COFA. Disponible au lien: www.bag.admin.ch/themen/ernaehrung_bewegung/05207/13246/index.html?lang=fr

* **à lire**

** **à lire absolument**