

## VITAMIN D, VITAMIN OR HORMONE? LA VITAMINE D, VITAMINE OU HORMONE ?

### Vitamine D et santé cardiovasculaire

Marie Courbebaisse<sup>1,\*</sup> et Catherine Cormier<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Service de Physiologie-Explorations Fonctionnelles, hôpital européen Georges Pompidou, Université Paris-Descartes, unité INSERM 845 Croissance et Signalisation Cellulaire « équipe Homéostasie du Phosphate », Paris, France

<sup>2</sup> Service de rhumatologie, Université Paris Descartes, hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France

Reçu le 1 novembre 2013 – Accepté le 14 novembre 2013

**Résumé** – Le déficit en vitamine D touche environ 50 % de la population mondiale. Au-delà de ces effets classiques sur le métabolisme minéral, la vitamine D possède de nombreux effets extra osseux parmi lesquels des effets sur le système cardiovasculaire qui sont essentiellement documentés par des études observationnelles, expérimentales et par de petites études d'intervention s'intéressant la plupart du temps à des paramètres intermédiaires du risque cardiovasculaire. Il est de ce fait temps de conduire de larges études interventionnelles randomisées contre placebo, ciblant les effets de la vitamine D native sur les événements et la mortalité cardiovasculaire.

**Mots clés** : Vitamine D / événements cardiovasculaires / diabète

**Abstract** – **Vitamin D and cardiovascular health.** Vitamin D deficiency affects almost 50% of the population worldwide. Besides its classical effects on bone and calcium metabolism, vitamin D displays a wide spectrum of non classical effects. Among these effects, those targeting the cardiovascular system are mostly documented by observational, experimental and small intervention trials that most often evaluated intermediate parameters. The time has now come for large placebo-controlled trials targeting clinical endpoints such as the incidence of major cardiovascular events and mortality.

**Keywords**: Vitamin D / cardiovascular events / diabetes mellitus

#### Influence de la vitamine D sur le risque cardiovasculaire

Le nombre de publications s'intéressant à la vitamine D a considérablement augmenté depuis 10 ans. Le rôle de la vitamine D dans la santé osseuse est en première place mais son rôle dans la prévention de nombreuses affections pourrait prendre une place importante, en particulier dans le domaine cardiovasculaire. Il reste difficile de dire si l'insuffisance en vitamine D est la cause ou la conséquence des maladies cardiovasculaires.

De nombreuses études observationnelles et expérimentales apportent des arguments en faveur d'un rôle protecteur de la vitamine D contre les maladies cardiovasculaires. Il existe peu d'études d'interventions.

#### 1 Études expérimentales

Ces études permettent d'expliquer les liens entre concentrations de 25(OH)-vitamine D (25(OH)D) et risque cardiovasculaire par des effets directs et indirects des agonistes du récepteur à la vitamine D (VDR).

\* Correspondance : [marie.courbebaisse@egp.aphp.fr](mailto:marie.courbebaisse@egp.aphp.fr)

#### 1.1 Effets directs de la vitamine D

##### 1.1.1 Effet antihypertrophique de la vitamine D

Les cardiomyocytes, les cellules musculaires lisses et de l'endothélium vasculaire, en particulier les fibroblastes expriment le VDR et la 1 $\alpha$ -hydroxylase, enzyme permettant la production de la forme active de la vitamine D, le calcitriol ou 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamine D à partir de la 25(OH)D. Dans l'hypertrophie myocardique, on retrouve une surexpression du VDR (Chen *et al.*, 2008). La 1,25(OH)<sub>2</sub>D exerce un effet antihypertrophique et on constate chez l'animal et en cultures cellulaires des régulations sur les gènes. La 1,25(OH)<sub>2</sub>D inhibe la prolifération des cardiomyocytes, stimule la prolifération des cellules musculaires lisses des vaisseaux et l'expression du VEGF. La 1,25(OH)<sub>2</sub>D et son analogue le paricalcitol modulent les performances contractiles des cardiomyocytes isolés de rat et de souris. Le génotype du VDR pourrait influencer le système cardiovasculaire comme le suggère un lien entre le polymorphisme BsmI du VDR et l'hypertrophie du ventricule gauche ainsi que sa progression chez l'insuffisant rénal terminal et chez les hémodialysés (Cormier *et al.*, 2010).

### 1.1.2 Effets de la vitamine D sur le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA)

Le traitement par la forme active de la vitamine D permet une régulation de plusieurs composants du SRAA (Pilz *et al.*, 2010). Une augmentation de l'activation du SRAA est observée chez les souris invalidées pour le VDR ou pour la  $1\alpha$ -hydroxylase. Ces souris présentent une augmentation de leur pression artérielle et une hypertrophie cardiaque corrigées par l'administration d'agents inhibiteurs du SRAA. Chez les souris invalidées pour la  $1\alpha$ -hydroxylase, l'administration de calcitriol permet également de freiner l'activation du SRAA et de corriger l'hypertension artérielle (HTA) et l'hypertrophie cardiaque.

### 1.1.3 Effets de la vitamine D sur le peptide natriurétique

Plusieurs études confirment que la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  inhibe la sécrétion des peptides natriurétiques dans les myocytes ventriculaires (Pilz *et al.*, 2010).

### 1.1.4 Effets de la vitamine D sur la contractilité

La  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  a des effets sur les mouvements de calcium intracellulaire et la contractilité de myocytes de rats. En particulier la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  augmente le calcium intracellulaire par modulation de l'activation des adénylases cyclases par couplage à des protéines G (Cormier *et al.*, 2010).

### 1.1.5 Effets de la vitamine D sur la matrice extracellulaire du myocarde (MEM)

La vitamine D régule l'expression de certaines métalloprotéases et des inhibiteurs des métalloprotéases qui influencent le développement de l'insuffisance cardiaque (Pilz *et al.*, 2010).

## 1.2 Effets indirects de la vitamine D

### 1.2.1 Vitamine D et hormone parathyroïdienne (PTH)

L'insuffisance en vitamine D s'associe fréquemment à une élévation de la PTH (hyperparathyroïdie secondaire). L'élévation de la PTH est associée à des effets sur les vaisseaux avec hypertension artérielle, à des effets sur le myocarde avec hypertrophie myocardique et à une action proarythmogène (Pilz *et al.*, 2010).

### 1.2.2 Action de la vitamine D sur les facteurs de risque cardiovasculaire

La vitamine D a des effets sur le développement de l'HTA (cf. paragraphes ci-dessus sur vitamine D et SRAA et vitamine D et PTH) (Pilz *et al.*, 2010).

De multiples arguments expérimentaux sont en faveur d'un rôle protecteur direct ou indirect de la vitamine D contre le diabète de type 2 (Cormier *et al.*, 2010) :

- expression de la  $1\alpha$ -hydroxylase (Bland *et al.*, 2004) et du VDR (Maestro *et al.*, 2003) dans les cellules  $\beta$  du pancréas humain et expression d'éléments de réponse à la vitamine D dans le promoteur du gène humain de l'insuline (Johnson *et al.*, 1994),
- activation par le calcitriol de la transcription du gène humain de l'insuline (Maestro *et al.*, 2002),
- mise en évidence chez les souris invalidées pour le VDR d'une altération de la tolérance au glucose, d'une diminution de la capacité maximale de sécrétion d'insuline, cela indépendamment des modifications de calcémie (Zeitz *et al.*, 2003),
- stimulation par le calcitriol de l'expression du récepteur à l'insuline et du transport de glucose en réponse à l'insuline *in vitro* (Maestro *et al.*, 2000),
- activation directe par le calcitriol de PPAR $\delta$  (peroxisome proliferator activator receptor  $\delta$  = facteur de transcription impliqué dans la régulation du métabolisme glucidique dans le muscle et le tissu adipeux) (Dunlop *et al.*, 2005),
- concentration suffisante de  $25(\text{OH})\text{D}$  nécessaire au maintien de l'homéostasie calcique essentielle pour les processus intra cellulaires de réponse à l'insuline dans le muscle squelettique et le tissu adipeux (Draznin *et al.*, 1987).

### 1.2.3 Action de la vitamine D sur les réponses immunes innées et acquises

Des infections sévères sont susceptibles d'entraîner des anomalies du myocarde et des valves cardiaques ce qui va contribuer à l'apparition d'insuffisance cardiaque et de décès de causes cardiovasculaires. La vitamine D a un rôle important sur la résistance aux infections.

La vitamine D a également un rôle de modulation de l'auto-immunité ce qui peut donc interférer avec les complications cardiovasculaires des maladies auto-immunes (voir chapitres de cette revue).

Enfin le calcitriol a un rôle sur l'inflammation en inhibant le TNF alpha (dont l'augmentation est associée à la sévérité de l'insuffisance cardiaque), en stimulant IL10, en inhibant l'activation de NF kappa B. De plus on constate un lien entre VDR et CRP (Cormier *et al.*, 2010).

### 1.2.4 Effets anti artériosclérose de la vitamine D et rôle sur les calcifications artérielles

Outre que la vitamine D a un effet direct en inhibant la prolifération des cellules musculaires lisses, elle inhibe l'activation de molécule d'adhésion et possède des actions antioxydantes (Cormier *et al.*, 2010). Cependant, il existe des travaux contradictoires comme par exemple l'absence d'efficacité de la vitamine D sur l'intima dans les études humaines.

La vitamine D réduirait les calcifications vasculaires, en particulier par son action inhibitrice sur certaines métalloprotéinases (Pilz *et al.*, 2011). À noter qu'il y aurait une augmentation des calcifications vasculaires en présence d'insuffisance en vitamine D mais aussi en présence, comme cela est bien connu, d'une intoxication à la vitamine D.

## 2 Études observationnelles

### 2.1 Vitamine D et insuffisance cardiaque

Les études observationnelles montrent une association entre déficit en vitamine D et artériosclérose ou anomalies endothéliales chez des patients en insuffisance rénale terminale (London *et al.*, 2007). Des études prospectives cas/témoins rapportent des associations fortes entre de faibles concentrations sériques de 25(OH)D et un risque accru d'insuffisance cardiaque. Quand l'insuffisance en vitamine D est associée à une élévation de la PTH, on observe des formes plus sévères d'insuffisance cardiaque (Pilz *et al.*, 2010). Pour d'autres auteurs, il semblerait que le déficit en vitamine D soit préférentiellement associé aux infarctus alors que l'élévation de la PTH serait associée à l'insuffisance cardiaque (Kestenbaum *et al.*, 2011). Enfin l'insuffisance en vitamine D paraît prédictive du risque de décès par insuffisance cardiaque (Pilz *et al.*, 2010). Plus intéressant encore est le fait que de faibles concentrations de 25(OH)D augmentent le risque futur d'insuffisance cardiaque (Anderson *et al.*, 2010).

### 2.2 Vitamine D et évènements cardiovasculaires

Une méta-analyse de 19 études prospectives (Wang *et al.*, 2012) rapporte une association forte entre une faible concentration de 25(OH)D et le risque total d'évènements cardiovasculaires :  $RR = 1,52$  (1,30–1,77), de mortalité cardiovasculaire :  $RR = 1,42$  (1,17–1,71), de maladie coronarienne :  $RR = 1,38$  (1,21–1,57). Le risque apparaît quand la concentration sérique de 25 OHD est inférieure à 60 nmol/l (24 ng/ml) et augmente quand la concentration décroît de 60 à 20 nmol/l (24 à 8 ng/ml). Ces associations restent présentes (voire encore plus significatives) après ajustement pour les facteurs de risques cardiovasculaires connus pour influencer l'insuffisance en vitamine D (obésité, faible activité extérieure, ethnie). Une des études de cette méta analyse comportant plus de 40 000 individus en population générale montre qu'une concentration basse de 25(OH)D est associée avec une augmentation du risque futur d'évènements cardiovasculaires (Anderson *et al.*, 2010). Cependant, toutes les études ne sont pas en faveur d'une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires ou de mortalité cardiovasculaire. C'est ainsi le cas dans une cohorte allemande suivie 11 ans, parmi 1783 hommes et femmes en bonne santé : après ajustement pour les paramètres cardiovasculaires et l'exposition au soleil, l'association entre concentration basse de 25(OH)D et évènements cardiovasculaires ne reste significative que chez les femmes (Karakas *et al.*, 2013).

L'association paraît plus forte quand les sujets ont une pathologie cardiovasculaire ou sont à haut risque de maladies cardiovasculaires. Le risque paraît augmenter quand la 25(OH)D devient inférieure à 15 à 20 ng/ml (Anderson *et al.*, 2010). Ainsi Pilz souligne dans une revue (Pilz *et al.*, 2011) que, dans la méta-analyse de Grandi, on constate une augmentation de 83 % du risque pour des concentrations sériques de 25(OH)D comprises entre 10 et 20 ng/ml. On retrouve cependant des études rapportant un effet en U ou en J inversé : plus d'évènements cardiovasculaires constatés pour de faibles concentrations de 25(OH)D mais aussi pour de fortes concentrations de 25(OH)D, ce qui incite à la prudence vis-à-vis des suppléments importants en vitamine D. Il s'agit

d'une étude qui montre une association des complications cardiologiques et neurologiques chez les patients après chirurgie cardiaque aussi bien avec des valeurs basses qu'élévées (> 40 ng/ml) de 25(OH)D (Zittermann *et al.*, 2013). Deux autres études, l'une évaluant les risques d'accidents coronariens aigus et de la mortalité coronarienne (Dror *et al.*, 2013) et l'autre la mortalité cardiovasculaire (Durup *et al.*, 2012), montrent un effet en J inversé c'est-à-dire une augmentation abrupte des évènements pour des concentrations en dessous de 20 ng/ml et une augmentation modeste du nombre d'évènements au dessus de 36 à 40 ng/ml. Dans cette dernière étude on retrouve cependant aussi un excès de mortalité pour les calcémies anormales et les PTH élevées sans ajustement avec ces paramètres pour apprécier le lien entre mortalité et concentrations de 25(OH)D. La concentration optimale de 25(OH)D permettant de limiter la survenue d'évènements cardio-vasculaires semblerait donc être comprise entre 20 et 35 ng/ml.

### 2.3 Vitamine D et hypertension artérielle

Des études montrent des associations temporelles entre vitamine D basse et présence d'une HTA. Plus intéressante est la publication très récente d'une méta-analyse qui regarde le risque d'HTA incidente en population générale (Kunutsor *et al.*, 2013). À partir de 283 537 participants ayant présenté 55 816 HTA incidentes, sept études ayant mesuré la concentration de 25(OH)D montrent une réduction du risque d'HTA entre les tertiles extrêmes de 25(OH)D :  $RR = 0,70$  (0,58–0,86).

### 2.4 Vitamine D et diabète

Des études observationnelles ont montré une relation inverse entre concentrations sériques de 25(OH)D (Pittas *et al.*, 2007) ou apports en vitamine D (Pittas *et al.*, 2006) et incidence du diabète de type 2. Il a par ailleurs été rapporté une relation inverse entre HbA1c et 25(OH)D, y compris chez des sujets non diabétiques (Hypponen et Power, 2006).

Au total bien qu'il existe de nombreuses études expérimentales qui sont en faveur d'une causalité de l'insuffisance en vitamine D dans la pathogénie des maladies cardiovasculaires et bien qu'il existe de nombreuses études observationnelles allant dans le même sens, association ne veut pas dire causalité car les dysfonctionnements cardiovasculaires s'accompagnent notamment d'une limitation à l'exposition solaire. Seules les études d'intervention peuvent réellement permettre de conclure.

## 3 Études d'intervention

Il n'y a pas d'études d'intervention contre placebo montrant que l'apport en vitamine D (native ou active) diminue les évènements cardiovasculaires majeurs et les décès par causes cardiovasculaires. En revanche, il existe plusieurs études d'intervention par la vitamine D contre placebo qui montrent une action sur des paramètres intermédiaires liés aux risques cardiovasculaires et sur les évènements cardiovasculaires rapportés pendant des études réalisées pour juger de l'efficacité de la vitamine D sur d'autres organes.

### 3.1 Vitamine D et action sur les paramètres intermédiaires en lien avec les événements cardiovasculaires

- Diminution de la résistance à l'insuline (Cormier *et al.*, 2010) : récemment, une méta-analyse a tenté de compiler les résultats de 15 études interventionnelles sur le sujet (George *et al.*, 2012). Les conclusions sont les suivantes : chez les sujets présentant une intolérance au glucose, un traitement par vitamine D (*versus* placebo) améliore les paramètres de résistance à l'insuline et la glycémie à jeun mais n'a aucun effet sur l' HbA1c. Cette méta-analyse a cependant de nombreuses limites. En effet, les essais interventionnels retenus concernent aussi bien les traitements par vitamine D native que par vitamine D active (5 essais) et 4 essais comparent l'effet d'un traitement par vitamine D native + calcium *versus* placebo, ne permettant pas de conclure quant au rôle propre de la vitamine D. Depuis, deux études interventionnelles utilisant de fortes doses de vitamine D native ont montré soit l'absence d'effet (Davidson *et al.*, 2013) soit un rôle favorable de la vitamine D sur certains paramètres de résistance à l'insuline chez des sujets intolérants au glucose (Mitri *et al.*, 2011).
- Diminution de la pression artérielle : un essai d'intervention par vitamine D et calcium contre placebo montre une réduction de 6 mmHg de la pression artérielle systolique chez des sujets hypertendus (Pfeifer *et al.*, 2001). Une autre étude montre une diminution de la pression artérielle par les UVB *versus* les UVA (Krause *et al.*, 1998) en montant les concentrations de 25(OH)D de 23 ng/ml à 60 ng/ml sous UVB. Une méta-analyse de 11 essais randomisés avec des dérivés hydroxylés (actifs) de la vitamine D (1,25(OH)<sub>2</sub>D ou analogue) ou non hydroxylés (formes natives) confirme la réduction de la pression artérielle systolique de 2 à 6 mm Hg chez des patients hypertendus (mais pas chez les normo-tendus), avec un effet plus important pour les dérivés non hydroxylés de la vitamine D (Witham *et al.*, 2009). Cet effet de réduction de la pression artérielle paraît plus important chez des patients présentant une insuffisance en vitamine D (25 OHD > 32 ng/ml) (Larsen *et al.*, 2012). En revanche, une méta-analyse de 10 essais montre seulement une tendance à une baisse non significative de la pression artérielle systolique et aucun effet sur la diastolique (Pittas *et al.*, 2000).
- Les études concernant l'action de la vitamine D sur l'épaisseur intima-média sont contradictoires (Pilz *et al.*, 2010).
- Diminution de l'interleukine 10, mais pas du TNF alpha ni des peptides natriurétiques ni de la fraction d'éjection ventriculaire (Pilz *et al.*, 2011).
- Diminution des cytokines pro-inflammatoires dans l'insuffisance cardiaque congestive avec une amélioration de la fonction endothéliale chez des sujets insuffisants en vitamine D traités par 300 000 UI de vitamine D en intra musculaire tous les 3 mois (Tarcin *et al.*, 2009).
- Diminution de la PTH : les données sont très nombreuses dans des essais pour traiter l'ostéoporose par la vitamine D (Chapuy *et al.*, 1992).
- Modification des métalloprotéases après 1 an de supplémentation en vitamine D (Pilz *et al.*, 2011).

### 3.2 Vitamine D et événements cardiovasculaires

Des études non contrôlées et avec de petits effectifs ont été réalisées chez des patients hémodialysés montrant une amélioration de la fonction myocardique quand ils sont traités par 1,25(OH)<sub>2</sub>D et/ou analogues ou par de la vitamine D native (Pilz *et al.*, 2010). L'insuffisance en vitamine D est également un risque de déclin de la fonction rénale, elle même responsable de l'augmentation des événements cardiovasculaires (Doorenbos *et al.*, 2009). Dans la plupart des études d'intervention randomisées évaluant les effets musculo-squelettiques de la vitamine D, l'administration de vitamine D est couplée à celle de calcium et ces études concernent des populations de sujets fragiles. C'est ainsi le cas d'une méta-analyse regroupant 51 études qui ne montre pas de réduction des événements cardiovasculaires ni de la mortalité (Elamin *et al.*, 2011). Une revue systématique a identifié deux essais avec utilisation exclusive de la vitamine D pour lesquelles les événements cardiovasculaires ont été enregistrés en critères secondaires (Wang *et al.*, 2010). Ces études montrent qu'avec des doses d'environ 1000 UI par jour de vitamine D, il existe une réduction modérée mais non significative du risque d'événements cardiovasculaires : *RR* = 0,90 (0,77–1,05). Des essais en population générale sont en cours avec comme critère principal les événements cardiovasculaires (Manson *et al.*, 2012).

## 4 Risque cardiovasculaire de l'intoxication à la vitamine D

L'intoxication par la vitamine D avec hypercalcémie est responsable chez l'animal de calcifications vasculaires. Il existerait en fait une action biphasique de la vitamine D sur le risque de calcifications vasculaires : augmentation quand la concentration de 25(OH)D est basse mais aussi lorsqu'elle est élevée du fait d'une augmentation du produit phosphocalcique, avec des seuils qui restent à déterminer (Zittermann *et al.*, 2007). Il faut différencier les effets propres de la vitamine D des effets controversés du calcium. Un rôle délétère des apports en calcium sur les événements vasculaires a en effet été rapporté par Bolland (Bolland *et al.*, 2008). Cette étude a été toutefois beaucoup critiquée en particulier sur le fait que la concentration de 25(OH)D n'était pas connue dans les deux groupes alors qu'une concentration basse est impliquée dans l'accélération des calcifications vasculaires.

## 5 Vitamine D et risque de mortalité

Une méta-analyse incluant 18 essais randomisés indépendants menés jusqu' à 2006 avec de la vitamine D (avec ou sans calcium) et incluant plus de 50 000 patients (Autier et Gandini, 2007) montre que la supplémentation en vitamine D (528 UI/j en moyenne) est associée avec une diminution de la mortalité globale de 7 %. Il s'agit principalement de sujets fragiles et âgés. Une autre méta-analyse incluant la vitamine D et ses analogues montre des résultats moins significatifs (Avenell *et al.*, 2009) : la réduction de la mortalité n'est

retrouvée que chez les patients prenant à la fois de la vitamine D et du calcium ( $RR = 0,94$  (0,89–0,99)). Dans une autre méta-analyse, seule la vitamine D<sub>3</sub> diminue la mortalité (Bjelakovic *et al.*, 2011). Une méta-analyse portant sur 6853 patients avec insuffisance rénale chronique montre une diminution de 14 % de la mortalité pour chaque 10 ng/ml d'augmentation de la concentration de 25(OH)D :  $RR = 0,86$  (0,82–0,91) (Pilz *et al.*, 2011). Une méta-analyse de 14 études (5562 décès sur 62 548 individus) s'intéressant aux liens entre concentrations de 25(OH)D et mortalité en population générale regroupant des études de 2006 à 2010, montre une réduction de la mortalité :  $RR = 0,71$  (0,50–0,91), plus importante :  $RR = 0,69$  (0,60–0,78) quand la concentration de 25(OH)D est comprise entre 30 et 35 ng/ml (Zitterman *et al.*, 2012). L'étude des variants génétiques permettant de faire la différence entre association ou causalité a été réalisée en fonction de la concentration de 25(OH)D dans une population adressée pour coronarographie et suivie 9,9 ans. Il n'a pas été constaté de modification de la mortalité en fonction des variants génétiques associés à la concentration de 25(OH)D, ce qui suggère que le lien entre concentration basse de 25(OH)D et risque accru de mortalité ne pourrait n'être qu'une association et non une cause (Trummer *et al.*, 2013). Cependant le même type de constatation avait été observé pour la CRP, paramètre reconnu comme pathogène dans les événements cardiovasculaires ce qui limite donc la portée des conclusions des études des variants génétiques. Certains attribuent même la réduction de la mortalité observée grâce aux statines à une augmentation des concentrations de 25(OH)D et de 1,25(OH)<sub>2</sub>D sous statine par un mécanisme qui reste cependant inconnu (Lee *et al.*, 2009).

## Conclusion

Il y a beaucoup d'études en faveur de l'implication de la vitamine D dans la physiopathologie des événements cardiovasculaires. Les études d'association entre vitamine D basse et événements cardiovasculaires ou/et mortalité cardiovasculaire sont également nombreuses. Les études d'intervention sur les paramètres intermédiaires explicatifs des événements cardiovasculaires et sur les événements cardiovasculaires enregistrés dans des essais faits pour évaluer l'efficacité de la vitamine D sur d'autres organes sont en grande majorité positives vis-à-vis du caractère protecteur de la vitamine D. Cependant il existe des études contradictoires et des études qui montrent outre une augmentation abrupte du nombre d'événements cardiovasculaires pour des faibles concentrations de 25(OH)D (< 20 ng/ml), une augmentation modérée du nombre d'événements cardiovasculaires pour des concentrations élevées de 25(OH)D (entre 36 et 40 ng/ml). La concentration optimale de vitamine D semble donc être comprise entre 20 et 35 ng/ml pour limiter la survenue des événements cardiovasculaires. La confirmation du bénéfice de la vitamine D viendra d'essais randomisés ayant comme critère principal les événements cardiovasculaires et/ou la mortalité d'origine cardio-vasculaire. En attendant leur publication, se pose la question de l'intérêt de la correction de l'insuffisance en vitamine D dans les populations de patients présentant des maladies cardiovasculaires ou à risque d'accidents cardiovasculaires. La constatation d'une diminution globale de la mortalité dans les groupes

traités par vitamine D dans les essais à visée musculaire ou osseux incite certains à proposer de corriger l'insuffisance en vitamine D avec une concentration cible de 30 ng/ml (Pilz *et al.*, 2010). Pour d'autres auteurs, dont nous faisons partie, il n'y a pas pour l'instant pas assez de preuve pour proposer une valeur cible de 25(OH)D. De ce fait, on ne recommande pas de dosage systématique de la 25(OH)D en population générale (Souberbielle *et al.*, 2012) mais on proposera de compléter par 1500 à 2000 UI/j de vitamine D native, comme le préconise l'Endocrine Society (Holick *et al.*, 2011).

## References

- Anderson JL, May HT, Horne BD, *et al.* 2010. Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am. J. Cardiol.* 106: 963–968.
- Autier P, Gandini S. 2007. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 167: 1730–1707
- Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. 2009. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 15: CD000227.
- Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, *et al.* 2011. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 6: CD007470.
- Bland R, Markovic D, Hills CE, *et al.* 2004. Expression of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -hydroxylase in pancreatic islets. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 89-90: 121–125.
- Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, *et al.* 2008. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation randomized controlled trial. *BMJ* 336: 262–266.
- Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, *et al.* 1992. Vitamin D<sub>3</sub> and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N. Engl. J. Med.* 327: 1637–1642.
- Chen S, Glenn DJ, Ni W, *et al.* 2008. Expression of the vitamin D receptor is increased in the hypertrophic heart. *Hypertension* 52: 1106–1112
- Cormier C, Courbebaisse M, Maury E, Thervet E, Souberbielle JC. 2010. Effect of vitamin D deficiency on cardiovascular risk. *J. Mal. Vasc.* 35: 235–241.
- Davidson MB, Duran P, Lee ML, Friedman TC. 2013. High-dose vitamin D supplementation in people with prediabetes and hypovitaminosis D. *Diabetes Care* 36: 260–266.
- Doorenbos CR, van den Born J, Navis G, de Borst MH. 2009. Possible renoprotection by vitamin D in chronic renal disease: beyond mineral metabolism. *Nat. Rev. Nephrol.* 5: 691–700
- Draznin B, Sussman K, Kao M, Lewis D, Sherman N. 1987. The existence of an optimal range of cytosolic free calcium for insulin-stimulated glucose transport in rat adipocytes. *J. Biol. Chem.* 262: 14385–14388.
- Dror Y, Giveon SM, Hoshen M, Feldhamer I, Balicer RD, Feldman BS. Vitamin D levels for preventing acute coronary syndrome and mortality: evidence of a nonlinear association. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98: 2160–2167
- Dunlop TW, Väisänen S, Frank C, Molnár F, Sinkkonen L, Carlberg C. 2005. The human peroxisome proliferator-activated receptor delta gene is a primary target of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its nuclear receptor. *J. Mol. Biol.* 349: 248–260.

- Durup D, Jorgensen HL, Christensen J, Schwarz P, Heegaard AM, Lind B. 2012. A reverse J-shaped association of all cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: the CopD Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97: 2644–2652
- Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, et al. 2011. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96: 1931–1942
- George PS, Pearson ER, Witham MD. 2012. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 29: 142–150.
- Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H, et al. 2011. Endocrine Society. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96: 1911–1930.
- Hypponen E, Power C. 2006. Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: The role of obesity. *Diabetes Care* 29: 2244–2246.
- Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Kumar R. 1994. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. *Am. J. Physiol.* 267: E356–360.
- Karakas M, Thorand B, Zierer A, et al. 2013. Low levels of serum 25-hydroxyvitamin D are associated with increased risk of myocardial infarction, especially in women: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98: 272–280.
- Kestenbaum B, Katz R, de Boer I, et al. 2011. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 58: 1433–1441.
- Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick M, Sharma AM. 1998. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 352: 709–710.
- Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. 2013. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283 537 participants. *Eur. J. Epidemiol.* DOI: 10.1007/s10654-013-9874.
- Larsen T, Mose FH, Bech JN, Hansen, A.B Pedersen EB. 2012. Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in patients with hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Hypertens.* 25: 1215–1222.
- Lee P, Greenfield JR, Campbell LV. 2009. Vitamin D insufficiency—a novel mechanism of statin-induced myalgia? *Clin. Endocrinol.* 71: 154–155.
- London G, Guerin A, Verbeke F, et al. 2007. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J. Am. Soc. Nephrol.* 18: 613–662.
- Maestro B, Dávila N, Carranza MC, Calle C. 2003. Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 84: 223–230.
- Maestro B, Molero S, Bajo S, Dávila N, Calle C. 2002. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Cell Biochem. Funct.* 20: 227–232.
- Maestro B, Campión J, Dávila N, Calle C. 2000. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr. J.* 47: 383–391.
- Manson JE, Bassuk SS, Lee JM, et al. 2012. The vitamin D and Omega A-3 Trial (Vital) rationale and design of a charge randomized controlled trial of vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp. Clin. Trials* 33 : 159–171
- Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, Pittas AG. 2011. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic  $\beta$  cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 94: 486–494.
- Pfeifer M, Begerow B, Minne H, Nachtigall D, Hansen C. 2001. Effects of a short-term vitamin D<sub>3</sub> and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 1633–1637
- Pilz S, Tomaschitz A, März W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A. 2011. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin. Endocrinol.* 75: 575–584.
- Pilz S, Iodice S, Zittermann A, Grant WB, Gandini S. 2011. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. *Am. J. Kidney Dis.* 58: 374–382.
- Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, Dekker JM, März W. Vitamin D deficiency and myocardial diseases. *Mol. Nutr. Food Res.* 54: 1103–1113.
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. 2007. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92: 2017–2029.
- Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, et al. 2006. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 29: 650–656.
- Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. 2000. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *An. Intern. Med.* 152: 307–314
- Souberbielle JC, Courbebaisse M, Cormier C, et al. 2012. When should we measure vitamin D concentration in clinical practice? *Scand J. Clin. Lab. Invest.* 243: 129–135.
- Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, et al. 2009. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 4023–4030.
- Trummer O, Pilz S, Hoffmann MM, et al. 2013. Vitamin D and Mortality: A Mendelian Randomization Study. *Clin. Chem.* 59: 793–797.
- Wang L, Song Y, Manson JE, et al. 2012. Circulating 25-hydroxyvitamin d and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 5: 819–829.
- Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. 2010. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann. Intern. Med.* 152: 315–323
- Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. 2009. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J. Hypertens.* 27: 1948–1954.
- Zeit U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. 2003. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J.* 17: 509–511.
- Zittermann A, Kuhn J, Dreier J, Knabbe C, Gummert JF, Borgermann J. 2013. Vitamin D status and the risk of major adverse cardiac and cerebrovascular events in cardiac surgery. *Eur. Heart J.* 34: 1358–1364
- Zitterman A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S, 2012. Vitamin D deficiency and mortality risk in general population: a meta analysis of prospective cohort studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 95: 91–100.
- Zittermann A, Schleithoff S, Koerfer R. 2007. Vitamin D and vascular calcification. *Curr. Opin. Lipidol.* 18: 41–46.