



Effets des suppléments en calcium et vitamine D sur la maladie cardiovasculaire



Rev Med Suisse 2012; 8: 1458-63

I. Guessous
M. Bochud

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

Drs Murielle Bochud et Idris Guessous
Unité de prévention communautaire
IUMSP
CHUV, 1011 Lausanne
murielle.bochud@chuv.ch

Effects of calcium and vitamin D supplementations on cardiovascular disease: review article

Studies exploring the effect of calcium supplementation on cardiovascular risk suggest that systolic blood pressure decreases with supplementation. A lower calcium intake has been associated with an increased risk of stroke. By contrast, calcium supplementation may increase the risk of myocardial infarction. The effect of vitamin D supplementation on blood pressure is still unclear and no effect of vitamin D supplementation on coronary heart disease or stroke has been clearly demonstrated. There is a lack of randomized clinical trials primarily addressing the effect of these parameters on CVD. Currently, the use of calcium and vitamin D supplementations for the prevention of cardiovascular disease is not justified.

Des études suggèrent que la pression artérielle systolique diminue lors de supplémentation calcique. Un apport nutritionnel faible en calcium a été associé à une augmentation du risque d'accidents vasculaires cérébraux. Par contre, la supplémentation calcique pourrait augmenter le risque d'infarctus du myocarde. L'effet de la supplémentation en vitamine D sur la pression artérielle n'est pas clair et aucun effet significatif sur les maladies coronariennes ou sur les accidents vasculaires cérébraux n'a été démontré dans les essais contrôlés. Davantage de données expérimentales sont nécessaires pour évaluer l'impact réel des suppléments en calcium et en vitamine D sur les maladies cardiovasculaires. Actuellement, l'utilisation de ces suppléments dans un but de prévention cardiovasculaire n'apparaît pas justifiée.

INTRODUCTION

Des études moléculaires, animales et humaines ont montré des associations entre le risque cardiovasculaire et la consommation de calcium d'une part, et de vitamine D d'autre part. En raison de l'utilisation fréquente des suppléments en calcium et en vitamine D dans la pratique clinique, notamment pour prévenir et traiter l'ostéoporose, et de la prévalence élevée des carences en vitamine D dans la population, il est important de déterminer le risque cardiovasculaire associé ainsi que les possibilités de prévention cardiovasculaire liées à leur supplémentation respective. Cet article se propose de parcourir les évidences concernant ces risques en se limitant à la pression artérielle, la maladie coronarienne et aux accidents vasculaires cérébraux. Nous discutons d'abord les résultats des essais randomisés contrôlés suivis par ceux des études observationnelles. Nous terminons par une présentation des mécanismes d'action possibles pouvant expliquer les associations observées. Le lecteur intéressé est invité à consulter en complément une revue d'accès libre (en anglais, avec l'ensemble des références).¹

la maladie coronarienne et aux accidents vasculaires cérébraux. Nous discutons d'abord les résultats des essais randomisés contrôlés suivis par ceux des études observationnelles. Nous terminons par une présentation des mécanismes d'action possibles pouvant expliquer les associations observées. Le lecteur intéressé est invité à consulter en complément une revue d'accès libre (en anglais, avec l'ensemble des références).¹

CALCIUM ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES

Calcium et pression artérielle

Supplémentation en calcium et pression artérielle

Plus de 60 essais cliniques ont évalué l'effet de la supplémentation de calcium sur la pression artérielle. Leurs résultats ont été résumés dans six revues systématiques (tableau 1).²⁻⁷ Ces revues ont montré que : a) la supplémentation en calcium (1000-1500 mg/jour) réduit la pression artérielle systolique des participants normotendus ou hypertendus ; b) l'effet de la supplémentation en calcium sur la pression artérielle diastolique n'est pas clair et c) il n'existe pas d'évidence de bénéfice de la supplémentation en calcium sur la pression artérielle dans les essais ayant inclus des participants uniquement normotendus. Il faut noter que les études originales sont hétérogènes sur le plan des doses de calcium (de 400



Tableau 1. Revues des études évaluant la relation entre supplémentation/apport nutritionnel en calcium et maladie cardiovasculaire

Associations	Méthodes	Nombre d'études	Identité unique PubMed de l'étude (PMID)	Pays	Résultats significatifs
Supplémentation en calcium et pression artérielle	Revue systématique d'essais randomisés	6	<ul style="list-style-type: none"> • 8610952 • 8596234 • 2697729 • 16625609 • 10075392 • 16673011 	Multiples	Systolique: diminution significative (maximum -4,45 mmHg) dans trois revues systématiques Diastolique: diminution significative (maximum -1,61 mmHg) dans deux revues
Apport nutritionnel en calcium et incidence d'hypertension	Etude observationnelle	6	<ul style="list-style-type: none"> • 16280427 • 1330360 • 8890661 • 1937662 • 18259007 • 8621198 	Etats-Unis (cinq études), Espagne	Deux études: apport faible en calcium → augmentation du risque d'hypertension
Supplémentation en calcium et maladie coronarienne	Revue systématique d'essais randomisés	1	• 21505219	Multiples	Supplémentation en calcium (sans vitamine D) augmente le risque de maladie coronarienne (HR: 1,27; IC 95%: 1,07-1,45)
Apport nutritionnel en calcium et incidence de maladie coronarienne	Etude observationnelle	6	<ul style="list-style-type: none"> • 12663277 • 9921960 • 15955467 • 18635855 • 16339476 • 1544755 	Etats-Unis (deux études), Finlande, Japon (deux études), Pays-Bas	Une étude: apport élevé en calcium → augmentation de mortalité par maladie coronarienne
Supplémentation en calcium et accidents vasculaires cérébraux	Revue systématique d'essais randomisés	1	• 20671013	Multiples	–
Apport nutritionnel en calcium et incidence d'accidents vasculaires cérébraux	Etude observationnelle	8	<ul style="list-style-type: none"> • 15955467 • 16339476 • 18635855 • 18332289 • 9743511 • 10471422 • 9236416 • 18988909 	Etats-Unis (deux études), Finlande (deux études), Japon (deux études), Chine, Taiwan	Deux études: apport élevé en calcium → diminution du risque d'accident vasculaire cérébral

à 2000 mg/jour), des critères d'inclusion et des durées de supplémentation (d'un à dix mois).

Apport nutritionnel en calcium et pression artérielle

Différentes études écologiques ont suggéré que les produits laitiers déterminaient, en partie, la pression artérielle. Le calcium étant un nutriment majeur des produits laitiers, plusieurs études ont évalué l'association entre la quantité de calcium nutritionnel, estimée par questionnaires alimentaires, et l'incidence d'hypertension artérielle (tableau 1).⁸⁻¹³ Ces études n'ont pas montré d'association entre l'apport nutritionnel en calcium et le développement d'hypertension. Des analyses stratifiées ont par contre montré des associations négatives (augmentation du risque d'hypertension lors d'apport nutritionnel faible) chez les participants jeunes avec une possible mais inconsistante modification de l'effet par le sexe. Les limites de ces études sont celles inhérentes à l'utilisation de questionnaires alimentaires.

Les mécanismes d'action possibles sont illustrés sur la figure 1. Ceux-ci incluent l'influence du calcium sur la contractilité des cellules musculaires lisses vasculaires. L'inhibition de la sécrétion de rénine par le calcium ionisé extracellulaire via les récepteurs (calcium-sensible) de l'appareil

juxtaglomérulaire est également un possible mécanisme d'action.

Calcium et maladie coronarienne

Supplémentation en calcium et maladie coronarienne

A ce jour, aucun essai clinique randomisé, conçu dans le but d'évaluer l'effet de la supplémentation en calcium sur la maladie coronarienne, n'a été conduit. Les résultats d'analyses secondaires d'essais cliniques, conçus principalement pour évaluer l'effet de la supplémentation en calcium sur la maladie osseuse, sont présentés dans le tableau 1.¹⁴⁻¹⁶ L'analyse la plus récente suggère que la supplémentation en calcium augmente le risque d'infarctus du myocarde.¹⁴ Comparées au groupe placebo, les femmes ménopausées dans le groupe intervention (1000 mg/jour pendant cinq ans) présentaient un risque deux fois plus élevé d'infarctus du myocarde (RR: 2,12; IC 95%: 1,01-4,47). Une récente méta-analyse de ces analyses secondaires suggère une augmentation modeste du risque d'infarctus du myocarde (HR: 1,27; IC 95%: 1,07-1,45).¹⁷

Si aucune conclusion définitive ne peut être tirée des résultats d'analyses secondaires, ces observations invitent à discuter les mécanismes par lesquels la supplémentation



en calcium pourrait augmenter le risque de maladie coronarienne. Si une péjoration du profil lipidique semble peu probable, une augmentation de la pression artérielle (reportée dans une des études incluses dans la méta-analyse) pourrait être un des mécanismes possibles.

Apport nutritionnel en calcium et maladie coronarienne

Six études observationnelles ont examiné l'association entre l'apport nutritionnel en calcium et la maladie coronarienne (tableau 1).¹⁸⁻²³ Seule l'Iowa Women Health Study a montré une augmentation de la mortalité coronarienne chez les femmes (Caucasiennes, âge 55-69 ans) présentant un faible apport en calcium (< 696 mg/jour) comparées aux femmes présentant un apport en calcium élevé (> 1425 mg/jour).¹⁹ Les autres études n'ont pas montré d'associations significatives.

Calcium et accidents vasculaires cérébraux

Supplémentation en calcium et accidents vasculaires cérébraux

Une récente méta-analyse d'essais cliniques a montré une association positive mais non significative de la supplémentation en calcium, en l'absence de supplémentation en vitamine D, avec le risque d'accidents vasculaires cérébraux (HR: 1,20; IC 95%: 0,95-1,5) (tableau 1).²⁴

Apport nutritionnel en calcium et accidents vasculaires cérébraux

Huit études observationnelles ont comparé le risque d'accidents vasculaires cérébraux, y compris la mortalité par accidents vasculaires cérébraux, selon les niveaux d'apports

nutritionnels en calcium (tableau 1).^{20-22,25-29} La moitié de ces études ont été réalisées en Asie. Deux études conduites en Asie ont montré une association négative entre l'apport nutritionnel en calcium et les accidents vasculaires cérébraux.^{21,29} Aucune des études conduites en Europe ou en Amérique du Nord et de celles ayant considéré la mortalité par accidents vasculaires cérébraux n'a montré d'association. La différence importante (près de 50%) en apport nutritionnel en calcium dans les populations asiatiques et européennes/nord-américaines pourrait expliquer ces différences de résultats.

Les mécanismes d'action possibles le plus souvent évoqués sont un effet hypotenseur du calcium et l'effet du calcium sur l'agrégation plaquettaire (figure 1).

VITAMINE D ET MALADIE CARDIOVASCULAIRE

Vitamine D et pression artérielle

Supplémentation en vitamine D et pression artérielle

Trois essais cliniques randomisés ont évalué l'efficacité de la supplémentation en vitamine D dans la réduction de la pression artérielle (tableau 2).³⁰⁻³² Le seul essai présentant un résultat significatif (association négative) comparait un traitement par calcium + vitamine D et par calcium uniquement.³⁰ Ces résultats ne permettent pas de conclure définitivement sur un potentiel bénéfice de la vitamine D dans la réduction de la pression artérielle.

Apport nutritionnel en vitamine D et pression artérielle

Le risque d'hypertension a été associé à l'apport nutritionnel en vitamine D (estimé par questionnaires alimentaires) dans une étude;¹² les participants avec faible apport

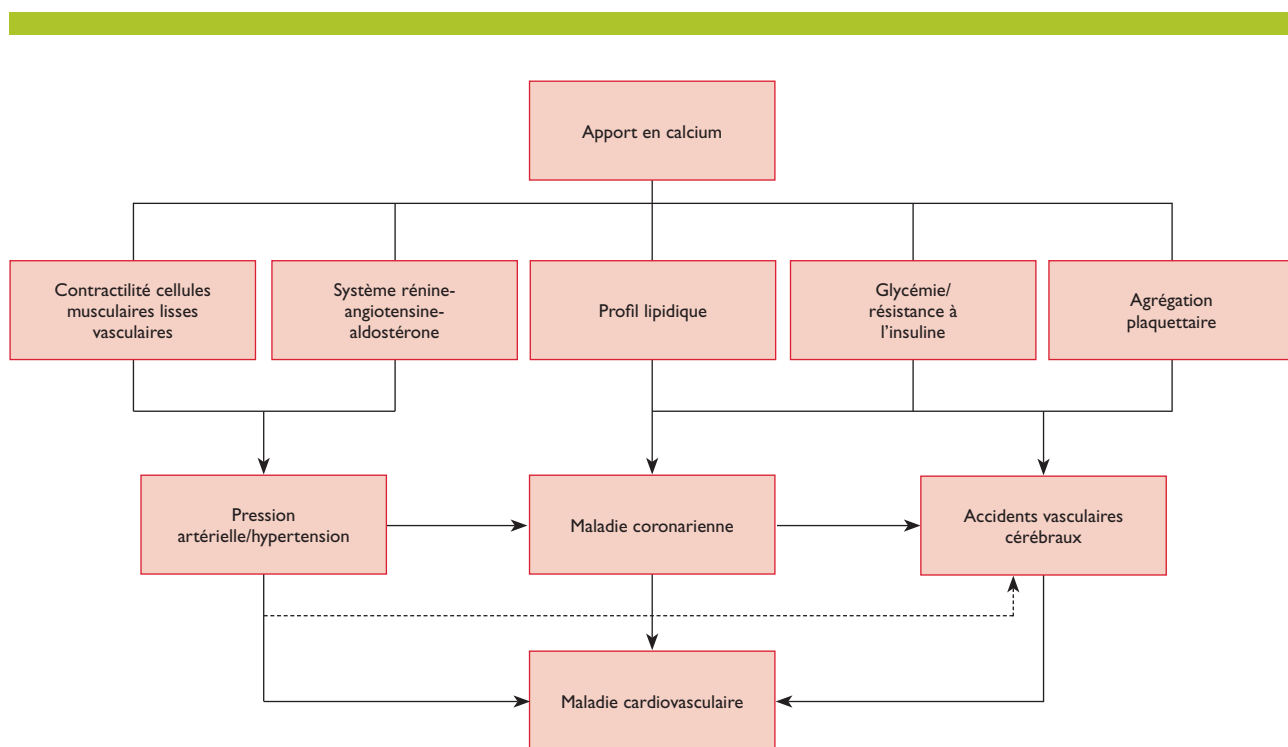


Figure 1. Mécanismes d'action possibles du calcium



Tableau 2. Revues des études évaluant la relation entre supplémentation/concentration en vitamine D et maladie cardiovasculaire

Associations	Types d'études	Nombre d'études	Identité unique PubMed de l'étude (PMID)	Pays	Résultats significatifs
Supplémentation en vitamine D et pression artérielle	Essais cliniques randomisés	3	<ul style="list-style-type: none">• 11297596• 19125756• 7498100	Allemagne, Grande-Bretagne, Inde	Une étude: supplément vitamine D baisse la pression artérielle systolique
Concentration en 25(OH)D et incidence d'hypertension	Etude observationnelle	4	<ul style="list-style-type: none">• 17372031• 18838623• 16093907• 18591391	Etats-Unis (deux études), Grande-Bretagne, Norvège	Deux études: concentration faible en 25(OH)D → augmentation du risque d'hypertension
Supplémentation en vitamine D et maladie coronarienne	Essai clinique	1	<ul style="list-style-type: none">• 12609940	Grande-Bretagne	–
Concentration en 25(OH)D et incidence de maladie coronarienne	Etude observationnelle	2	<ul style="list-style-type: none">• 15955467• 18541825	Etats-Unis, Finlande	Une étude: concentration faible en 25(OH)D → augmentation du risque de maladie coronarienne
Supplémentation en vitamine D et accidents vasculaires cérébraux	Essai clinique	1	<ul style="list-style-type: none">• 12609940	Grande-Bretagne	–
Concentration en 25(OH)D et incidence d'accidents vasculaires cérébraux	Etude observationnelle	1	<ul style="list-style-type: none">• 18635847	Finlande	Une étude: concentration élevée en vitamine D → augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral

nutritionnel avaient un risque augmenté de développer une hypertension et ce même après ajustement pour l'apport en calcium.

25(OH)D et pression artérielle

Plusieurs études transversales ont étudié la relation entre la concentration sanguine de vitamine D (25-hydroxyvitamine D, 25(OH)D) et la pression artérielle. Si la plupart des larges études (trois études) ont montré une association négative, près d'une dizaine n'ont pas montré d'association, tandis que quatre études ont rapporté une association positive (plus d'hypertensions lors de 25(OH)D élevée). Le nombre d'études prospectives évaluant l'incidence d'hypertension ou le changement de pression artérielle est limité et les résultats inconsistants (tableau 2).³³⁻³⁶ La plupart de ces études étaient petites, utilisaient un phénotypage sous-optimal de la pression artérielle, ou ne tenaient pas compte des facteurs potentiellement confondants comme l'hormone parathyroïdienne (PTH).

Les mécanismes d'action de la vitamine D sur la pression artérielle comprennent l'inhibition du système rénine-angiotensine ainsi que du facteur nucléaire K-bêta qui influence plusieurs gènes impliqués dans l'inflammation (figure 2). De plus, la vitamine D peut influencer la pression artérielle via son action sur la PTH.

Vitamine D et maladie coronarienne

Supplémentation en vitamine D et maladie coronarienne

Il n'y a pas d'essai clinique randomisé spécifiquement conçu pour évaluer l'effet de la supplémentation en vitamine D sur le risque de maladie coronarienne. Les analyses secondaires d'un essai conçu pour évaluer l'effet de

la supplémentation en vitamine D sur la maladie osseuse n'ont pas montré d'effet sur le risque de maladie coronarienne (tableau 2).³⁷

Apport nutritionnel en vitamine D et maladie coronarienne

Une seule étude a évalué cette association. En 1999, Bostick et coll. n'ont pas observé de lien entre apport nutritionnel et mortalité par maladie coronarienne dans une étude prospective de plus de 30 000 femmes ménopausées aux Etats-Unis.¹⁹

25(OH)D et maladie coronarienne

Au moins onze études observationnelles ont évalué la relation 25(OH)D – maladie coronarienne. La concentration de 25(OH)D a été estimée par questionnaires alimentaires ou par mesure sanguine (radio-immunoassay). Parmi celles-ci, deux études se sont intéressées à l'incidence de la maladie coronarienne et ont reporté des résultats opposés (tableau 2).^{20,38} Il est impossible de déterminer sur la base des études existantes l'effet de la vitamine D sur la maladie coronarienne. Les possibles mécanismes d'action sont toutefois présentés dans la figure 2.

Vitamine D et accidents vasculaires cérébraux

La vitamine D pourrait influencer le risque d'accidents vasculaires cérébraux via son effet potentiel sur l'hypertension artérielle et le diabète (figure 2). Mais peu de données sont disponibles.

Supplémentation en vitamine D et accidents vasculaires cérébraux

Le seul essai conduit à ce jour sur ce sujet n'a pas montré

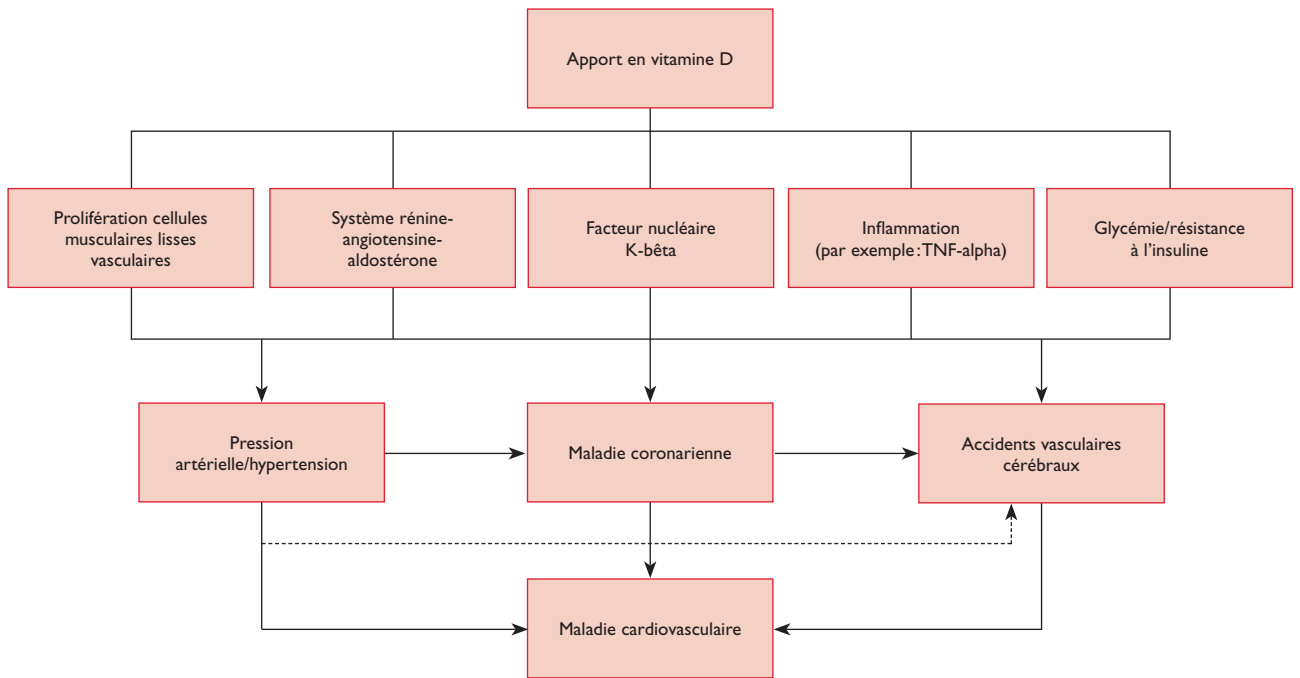


Figure 2. Mécanismes d'action possibles de la vitamine D

d'effet de la supplémentation en vitamine D sur le risque d'accidents vasculaires cérébraux (tableau 2).³⁷

Apport nutritionnel en vitamine D et accidents vasculaires cérébraux

Une enquête incluant 760 personnes âgées a montré une association entre un apport nutritionnel faible en vitamine D et le risque d'accidents vasculaires cérébraux.²⁰ Comparé aux participants du tertile inférieur de vitamine D, le risque était réduit de plus de la moitié chez les participants des tertiles moyens et supérieurs.

25(OH)D et accidents vasculaires cérébraux

Dans une étude de cohorte incluant plus de 3000 participants référés pour angiographie coronarienne, une faible concentration de 25(OH)D était prédictive de la mortalité par accidents vasculaires cérébraux après un suivi moyen d'environ sept ans.³⁹

CONCLUSIONS

Cette revue discute les relations entre suppléments en calcium/vitamine D et maladie cardiovasculaire (hypertension, maladie coronarienne et accidents vasculaires cérébraux), ainsi que les évidences à disposition sur ces associations. D'autres déterminants du risque cardiovasculaire comme le diabète et l'insuffisance rénale chronique ne sont pas discutés. Un apport nutritionnel élevé en calcium semble : 1) diminuer la pression artérielle systolique ; 2) ne pas être associé à la maladie coronarienne et 3) diminuer le risque d'accidents vasculaires cérébraux. La supplémentation en calcium semble : 1) réduire la pression artérielle systolique chez les hypertendus ; 2) augmenter le risque

de maladie coronarienne et 3) ne pas protéger contre les accidents vasculaires cérébraux. Un apport nutritionnel élevé en vitamine D/la concentration en 25(OH)D semblent : 1) avoir des effets inconsistants sur la pression artérielle et la maladie coronarienne et 2) prédire le risque d'accidents vasculaires cérébraux. La supplémentation en vitamine D pourrait diminuer la pression artérielle systolique, mais elle semble n'avoir pas d'effet sur la maladie coronarienne ni sur les accidents vasculaires cérébraux.

In fine, il n'existe, à l'heure actuelle, que peu d'évidences pour suggérer un quelconque bénéfice cardiovasculaire des suppléments en calcium et/ou en vitamine D. L'utilisation de ces suppléments dans un but de prévention cardiovasculaire n'apparaît donc pas justifiée. Les résultats pour la supplémentation en calcium (principalement issus d'études expérimentales) sont très différents de ceux obtenus pour l'apport alimentaire en calcium (principalement issus d'études observationnelles) en ce qui concerne la relation avec la maladie coronarienne et les accidents vasculaires cérébraux. Ceci souligne la difficulté des études observationnelles à prédire les résultats d'études expérimentales. L'association de la supplémentation en calcium avec une pression artérielle plus basse ne semble pas se traduire par un effet protecteur sur les accidents vasculaires cérébraux. En l'état actuel de nos connaissances, la supplémentation en vitamine D ne semble pas protéger contre les événements cardiovasculaires. En revanche, la potentielle association de la supplémentation en calcium avec une modeste augmentation du risque de maladie coronarienne^{14,17,24} suscite actuellement un débat quant au bien-fondé d'une telle supplémentation dans la prévention de l'ostéoporose.^{40,41}



Implications pratiques

- > Il n'existe, à l'heure actuelle, que peu de preuves suggérant un quelconque bénéfice cardiovasculaire des suppléments en calcium et/ou en vitamine D
- > L'utilisation de ces suppléments dans un but de prévention cardiovasculaire ne semble donc pas justifiée
- > L'association potentielle de la supplémentation en calcium avec une modeste augmentation du risque de maladie coronarienne suscite actuellement un débat quant au bien-fondé d'une telle supplémentation dans la prévention de l'ostéoporose

Bibliographie

- 1 * Guessous I, Bochud M, Bonny O, et al. Calcium, vitamin D and cardiovascular disease. *Kidney Blood Press Res* 2011;34:404-17.
- 2 Allender PS, Cutler JA, Follmann D, et al. Dietary calcium and blood pressure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Intern Med* 1996;124:825-31.
- 3 Bucher HC, Cook RJ, Guyatt GH, et al. Effects of dietary calcium supplementation on blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1996;275:1016-22.
- 4 Cappuccio FP, Siani A, Strazzullo P. Oral calcium supplementation and blood pressure: An overview of randomized controlled trials. *J Hypertens* 1989;7:941-6.
- 5 Dickinson HO, Nicolson DJ, Cook JV, et al. Calcium supplementation for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):CD004639.
- 6 Griffith LE, Guyatt GH, Cook RJ, et al. The influence of dietary and nondietary calcium supplementation on blood pressure: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens* 1999;12:84-92.
- 7 van Mierlo LA, Arends LR, Streppel MT, et al. Blood pressure response to calcium supplementation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens* 2006;20:571-80.
- 8 Alonso A, Beunza JJ, Delgado-Rodriguez M, et al. Low-fat dairy consumption and reduced risk of hypertension: The Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) cohort. *Am J Clin Nutr* 2005;82:972-9.
- 9 Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, et al. A prospective study of nutritional factors and hypertension among US men. *Circulation* 1992;86:1475-84.
- 10 Dwyer JH, Li L, Dwyer KM, et al. Dietary calcium, alcohol, and incidence of treated hypertension in the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol* 1996;144:828-38.
- 11 Ford ES, Cooper RS. Risk factors for hypertension in a national cohort study. *Hypertension* 1991;18:598-606.
- 12 Wang L, Manson JE, Buring JE, et al. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension* 2008;51:1073-9.
- 13 Ascherio A, Hennekens C, Willett WC, et al. Prospective study of nutritional factors, blood pressure, and hypertension among US women. *Hypertension* 1996;27:1065-72.
- 14 Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: Randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:262-6.
- 15 Hsia J, Heiss G, Ren H, et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007;115:846-54.
- 16 Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, et al. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: Results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med* 2006;166:869-75.
- 17 Bolland MJ, Grey A, Avenell A, et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: Reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d2040.
- 18 Al-Delaimy WK, Rimm E, Willett WC, et al. A prospective study of calcium intake from diet and supplements and risk of ischemic heart disease among men. *Am J Clin Nutr* 2003;77:814-8.
- 19 Bostick RM, Kushi LH, Wu Y, et al. Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1999;149:151-61.
- 20 Marniemi J, Alanen E, Impivaara O, et al. Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:188-97.
- 21 Umehara M, Iso H, Ishihara Y, et al. Dietary calcium intake and risks of stroke, its subtypes, and coronary heart disease in Japanese: The JPHC Study Cohort I. *Stroke* 2008;39:2449-56.
- 22 Umehara M, Iso H, Date C, et al. Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: The JACC Study. *Stroke* 2006;37:20-6.
- 23 Van der Vijver LP, van der Waal MA, Weterings KG, et al. Calcium intake and 28-year cardiovascular and coronary heart disease mortality in Dutch civil servants. *Int J Epidemiol* 1992;21:36-9.
- 24 Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: Meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691.
- 25 Larsson SC, Virtanen MJ, Mars M, et al. Magnesium, calcium, potassium, and sodium intakes and risk of stroke in male smokers. *Arch Intern Med* 2008;168:459-65.
- 26 Ascherio A, Rimm EB, Hernan MA, et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. *Circulation* 1998;98:1198-204.
- 27 Iso H, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Prospective study of calcium, potassium, and magnesium intake and risk of stroke in women. *Stroke* 1999;30:1772-9.
- 28 Ross RK, Yuan JM, Henderson BE, et al. Prospective evaluation of dietary and other predictors of fatal stroke in Shanghai, China. *Circulation* 1997;96:50-5.
- 29 Weng LC, Yeh WT, Bai CH, et al. Is ischemic stroke risk related to folate status or other nutrients correlated with folate intake? *Stroke* 2008;39:152-8.
- 30 Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1633-7.
- 31 Nagpal J, Pande JN, Bhartia A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. *Diabet Med* 2009;26:19-27.
- 32 Scragg R, Khaw KT, Murphy S. Effect of winter oral vitamin D3 supplementation on cardiovascular risk factors in elderly adults. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:640-6.
- 33 Forman JP, Curhan GC, Taylor EN. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. *Hypertension* 2008;52:828-32.
- 34 Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007;49:1063-9.
- 35 Forouhi NG, Luan J, Cooper A, et al. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: The Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. *Diabetes* 2008;57:2619-25.
- 36 Jorde R, Svartberg J, Sundsfjord J. Serum parathyroid hormone as a predictor of increase in systolic blood pressure in men. *J Hypertens* 2005;23:1639-44.
- 37 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.
- 38 Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, et al. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: A prospective study. *Arch Intern Med* 2008;168:1174-80.
- 39 Pilz S, Dobnig H, Fischer JE, et al. Low vitamin D levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. *Stroke* 2008;39:2611-3.
- 40 ** Boucher BJ. Calcium supplements may increase the risk of cardiovascular events in postmenopausal women. *Evid Based Med* 2012;17:16-7.
- 41 ** Prince RL, Zhu K, Lewis JR. Evidence of harm is unconvincing. *BMJ* 2011;342:d3541.

* à lire

** à lire absolument