

ER VITAMIN D BRA FOR HJERTET?

RESULTATER FRA TROMSØ OG LITT FRA RESTEN AV VERDEN

*Rolf Jorde, Institutt for klinisk medisin,
Universitetet i Tromsø - Norges arktiske universitetet*

Det har i de senere årene vært mye fokus på vitamin D og mulige helseeffekter både i vanlig presse og i fagtidsskrifter.

I VG kunne vi i desember i fjor lese at «personer med lavt nivå av vitamin D har en 57 prosent større risiko for å dø enn personer med høye nivåer av solskinnsvitaminet (VG 31.12.2014)». Tilsvarende kunne Dagbladet for et par år siden under overskriften «Vitaminet du trenger nå. Slik får du i deg nok av supervitaminet.» fortelle om «sammenhengen mellom mangel på D-vitamin og risikoen for hjertesykdom og tidlig død» (Dagbladet 08.11.12).

Også i vitenskapelige tidsskrifter har det vært publisert mye om vitamin D. Ved søk i PubMed 3.6.2015 på «Vitamin D and cardiovascular disease» var det 4112 treff hvorav hele 1146 var oversiktsartikler. Når så mye er skrevet om vitamin D, skulle en tro at det for lengst var avklart hvor mye vitamin D en trenger og hva det er godt for. Men slik er det ikke. Jeg vil i det følgende fokusere på vitamin D og hjerte-karsykdom, ett av de områdene det har vært forsket mest på. Men aller først litt basalt om vitamin D.

Vitamin D - bakgrunn

Vitamin D er et fettløselig vitamin som fungerer som et steroidhormon. Vitamin D er et svært gammelt hormon og finnes hos praktisk talt alle skapninger som eksponeres for sollys. Vitamin D var helt essensielt for utvikling av vertebrater og har som hovedoppgave å opprettholde normalt ekstracellulært nivå av kalsium og fosfat. Hos mennesket gjøres dette ved stimulasjon av kalkopptak fra tarmen og ved å mobilisere kalk og fosfat fra skjelettet.

Det finnes to kilder for vitamin D, via kosten eller ved produksjon i huden. I kosten

er fet fisk viktigst, men mange tar også tilskudd i form av tran eller vitamin D-kapsler.

Hovedkilden er likevel produksjon i huden der forstadier av vitaminet ved soleksponering omdannes til vitamin D. For at vitaminet skal bli aktivt, enten det kommer fra kosten eller huden, må det hydroksyleres først i leveren til 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) og deretter i nyrene til den aktive formen 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D). Både 25(OH)D og 1,25(OH)₂D sirkulerer bundet til vitamin D-bindingsprotein (DBP), og mindre enn 1 % er fritt (ubundet) i sirkulasjonen. I målcellene blir 1,25(OH)₂D tatt opp og binder seg der til sin kjernereseptor (VDR) som ved aktivering kan påvirke minst 3 % av alle gener (1).

Selv om det er 1,25(OH)₂D som er den aktive metabolitten, er det måling av 25(OH)D i serum som vi bruker til å evaluere en persons vitamin D-status. Det er mange grunner til dette. Blant annet er 25(OH)D lettere å måle enn 1,25(OH)₂D, det har lang halveringstid og nivået er derfor stabilt over tid. Videre er 25(OH)D substrat for den aktive formen 1,25(OH)₂D både i nyrene og perifert vev og korrelerer relativt bra med antatte vitamin D-effekter. Det er stor uenighet om hva som er et normalt eller tilstrekkelig 25(OH)D-nivå, men de fleste setter en grense på 50 nmol/l (2).

Den klassiske effekten av vitamin D er som nevnt å øke oppsugingen av kalsium fra tarmen. Ved vitamin D-mangel hos barn får kroppen for lite kalsium, og mineraliseringen av bein blir dårlig med utvikling av rakitt, engelsk syke. Hos voksne vil alvorlig vitamin D-mangel kunne resultere i osteomalasi, «myke bein».

I den senere tid har en funnet at enzymet 1-alfa-hydroxylase som aktiverer 25(OH)D til 1,25(OH)₂D finnes i en rekke

celler og vev utenfor nyrene slik at aktivering av vitamin D kan skje lokalt. Dette i tillegg til at VDR er lokalisert i en rekke av kroppens vev inkludert myokard og karvegger, gjør det sannsynlig at vitamin D har effekter langt utover regulering av kalsium-metabolisme og beindannelse.

Assosiasjon mellom vitamin D og hjerte-karsykdom

Vitamin D har vært assosiert til hjerte-karsykdom i lang tid, og vi er ikke de første i Tromsø som har vært opptatt av dette. Således publiserte Lindén i 1974 en studie fra Tromsø om at pasienter med hjerteinfarkt hadde signifikant høyere inntak av vitamin D enn matchede kontroller (3). Studien konkluderte sågar med at inntak av vitamin D fra alle kilder (bortsett fra sollys) burde begrenses. Funnet har ikke blitt bekreftet i senere undersøkelser, og siden har pendelen svingt den andre veien.

Etter dette har det kommet en rekke studier om vitamin D, men interessen for vitamin D og hjerte-karsykdom tok først skikkelig av etter en artikkel av Wang og medarbeidere i *Circulation* i 2008. De tok utgangspunkt i Framingham Offspring-studien og fulgte 1739 av deltakerne i 5 år. I løpet av denne tiden utviklet 120 personer sin første hjerte-karhendelse. De som lå lavt i vitamin D-nivå (< 37,5 nmol/l), hadde 62 % større risiko for å utvikle slik sykdom enn dem som lå høyere (4).

På denne tiden begynte vi i Tromsø endokrinologisk forskningsgruppe også å interessere oss for vitamin D, spesielt i relasjon til hjerte-karsykdommer og risikofaktorer.

Tromsø-undersøkelsen og resultater derfra

Vi har i Tromsø et svært godt utgangspunkt for å se på slike sammenhenger, da det i Tromsø med 6 - 8 års mellomrom har vært gjennomført store befolkningsundersøkelser (Tromsø-undersøkelsen). Deltakerne svarer der på en rekke spørreskjemaer, det gjøres kliniske undersøkelser, tas blodprøver som blir analysert fortløpende, samt at en god del serum også oppbevares for eventuelle senere analyser. I tillegg er det i Tromsø-undersøkelsen laget en rekke endepunkt-

registre for sykdommer så som hjerteinfarkt og diabetes, og det gjøres kopling til Kreftregisteret og Dødsårsaksregisteret.

Måling av 25(OH)D var tidligere en svært komplisert prosedyre, men for vel 10 år siden ble den automatisert i en slik grad at store prøveserier kunne analyseres til en overkommelig pris. Vi hadde derfor en unik mulighet til å teste om det var en sammenheng mellom 25(OH)D og hjerte-kar sykdom, og vi målte 25(OH)D i gamle serumprøver fra den fjerde Tromsø-undersøkelsen som ble gjennomført i 1994-1995.

Selv om Tromsø ligger langt mot nord uten effektivt sollys for vitamin D-produksjon i vinterhalvåret, var vitamin D-status i befolkningen relativt god med gjennomsnittsverdi på ca. 59 nmol/l (5).

For å se på harde endepunkter analyserte vi røykere og ikke-røykere hver for seg. I en gruppe på 4751 ikke-røykere var det i løpet av observasjonstiden på 11 år 798 som døde. De med serum-25(OH)D-nivå i den lavere kvartilen (< 34 nmol/l) hadde 58 % høyere dødelighet enn dem som var i den øverste kvartilen (serum-25(OH)D > 72 nmol/l). Dersom en delte dødeligheten på årsak, fant en samme tendens også for hjerte-kardød og for kreft (6).

En åpenbar innvending mot slike undersøkelser er at en tar utgangspunkt i kun en enkelt måling (i dette tilfelle 25(OH)D) og så ser hva som skjer mange år senere. Nivået av alle typer parametere, inkludert vitamin D, kan endre seg over tid. Ikke minst skulle dette gjelde vitamin D som har betydelig årstidsvariasjon med omtrent 30 % høyere verdier om sommeren enn om vinteren. I tillegg kan kostvaner selvsagt endre seg over tid. Likevel har serum-25(OH)D en betydelig grad av «tracking» slik at de som i utgangspunktet ligger høyt, gjerne fortsetter med dette, og de som starter lavt, også er lave når de testes på nytt mange år senere. Dette hadde vi mulighet til å verifisere da 2668 personer av dem som deltok i Tromsø-undersøkelsen i 1994-1995 og fikk målt serum-25(OH)D også deltok i den sjette Tromsø-undersøkelsen i 2007-2008. Det viste seg at korrelasjonen mellom disse to målingene var så høy som 40 - 50 %, avhengig av om prøvene ble tatt på samme tid på året. I en mindre studie som gikk over ett år og

inkluderte 94 personer var korrelasjonen på hele 80 % (7). Disse korrelasjonene er tilsvarende det en finner av «tracking» for parametere som systolisk blodtrykk og serum-kolesterol.

Vårt og Wangs funn av en assosiasjon mellom vitamin D-status og senere hjerte-karsykdom er blitt bekreftet i en rekke andre observasjonsstudier (8). En mulig forklaring på dette kunne være at vitamin D påvirker de klassiske risikofaktorene blodtrykk, lipider og blodsukker.

Og ikke uventet fant vi en klar assosiasjon mellom serum 25(OH)D, blodtrykk, lipider og glykemisk status i Tromsø-undersøkelsen.

For systolisk blodtrykk fant vi et gradvis fall fra gjennomsnittsverdier på ca. 150 mm Hg hos dem med serum-25(OH)D < 20 nmol/l til ca. 137 mm Hg hos dem med verdier over 100 nmol/l (9)

For lipider fant vi at de i øverste sammenlignet med nederste kvartil av serum-25(OH)D hadde ca. 4 % lavere serum-kolesterol og ca. 25 % lavere serum-triglyserider (10)

Og for HbA_{1c} var forskjellen i måleverdi 0,1 % lavere i øvre sammenlignet med nedre kvartil av serum-25(OH)D (11)

Tilsvarende er også funnet av andre (8), men det sentrale spørsmål, og dette gjelder alt som er basert på korrelasjoner og observasjoner, det seg være i form av tverrsnitt eller longitudinelle studier, er om assosiasjonen representerer en kausal årsakssammenheng eller ikke.

Dette er spesielt relevant for vitamin D. Syke holder seg mer innendørs enn friske og får mindre sol, samt at syke ofte ikke har så sunt og vitamin D-rikt kosthold som friske. Derfor kan det like godt være at det er sykdom som er årsak til lavt vitamin D-nivå, som at lavt vitamin D-nivå er årsak til sykdom.

Randomiserte kontrollerte studier

Den eneste måten en med sikkerhet kan avklare dette på, er ved å gjøre randomiserte kontrollerte studier (RCT). I Tromsø har vi gjennomført fem store RCT-er med vitamin D der vi har inkludert risikofaktorer for hjerte-karsykdommer. I studiene har vi

benyttet relativt høye doser med vitamin D på 3000 – 6000 IU per dag versus placebo. Til sammenligning er det 400 IU vitamin D i en spiseskje tran. Studiene har gått over 6 – 12 måneder. Til nå har resultatene vært negative.

Vi startet med en studie der vi primært ønsket å se effekt på vekt («overvektstudien»). 438 personer med gjennomsnittlig kroppsmasseindeks på 34,6 kg/m² ble inkludert. 333 fullførte ett år, men det var ingen effekt av vitamin D på vekta (12).

I neste studie («glukose-clamp-studien») ble 108 personer inkludert, 94 fullførte seks måneder, men det var ingen effekt på insulinsensitivitet vurdert ut fra en tre timers hyperglykemisk glukose-clamp-undersøkelse (13).

For å evaluere effekt på beintetthet inkluderte vi 297 postmenopausale kvinner med redusert beintetthet og sammenlignet høy dose vitamin D (6800 IU per dag) vs. standardbehandling med 800 IU per dag («osteoporosestudien»). 273 kvinner fullførte, men det var ingen forskjell i beintetthet etter 1 år mellom de to gruppene (14).

Da lavt nivå av serum-25(OH)D er assosiert med depresjon, inkluderte vi 243 personer i en studie («depresjonsstudien»). 228 fullførte seks måneder, og det var kun en moderat tendens til at dem med lavest nivå av 25(OH)D hadde nytte av vitamin D-tilskudd (15).

Og til slutt, vi har inkludert 511 personer med redusert glukosetoleransen i en femårig studie («forebygging-av-diabetes-studien»). De foreløpige resultatene etter 1 år viste ingen effekt av vitamin D på utvikling av type 2-diabetes (16), men femårsdataene er ennå ikke ferdige.

I alle disse studiene har vi målt blodtrykk, lipider og HbA_{1c}, og for å øke statistisk styrke har vi slått studiene sammen. Heller ikke da har vi klart å avdekke noen positiv effekt av vitamin D-tilskudd på risikofaktorene for hjerte-kar sykdom (17). Også dette er i samsvar med hva andre i ettertid har funnet (18).

Mendelian randomiseringsstudier

En av innvendingene til de RCT-ene vi og andre har gjort er at de har hatt relativt kort intervensjonsperiode. Det er svært få RCT-er som har gått lengre enn ett år, og en kan meget vel tenke seg at effekten av vitamin D kun vil være synlig over lengre tids bruk.

Her kommer genetikken oss til hjelp. Det er relativt nylig påvist at enkelte genetiske varianter (single nucleotide polymorphisms (SNPs)) i enzymene som er nødvendige for aktivering og nedbrytning av vitamin D-metabolitter, samt i bindeproteiner for transport av vitamin D i sirkulasjonen, er relatert til serumnivå av 25(OH)D (19). Dersom for eksempel en genetisk variant gjør at hydroksyleringen i leveren blir mindre effektiv, vil det kunne gi lavere 25(OH)D-verdier. Tilsvarende vil en genetisk variant som gjør 24-hydroxylasen (som er med på nedbrytning/inaktivering av vitamin D-metabolitter) mindre effektiv, kunne resultere i høyere 25(OH)D-verdier osv. Noen er med andre ord fra fødselen «randomisert» til gener som disponerer for høyere eller lavere 25(OH)D-verdier, og en kan på en måte kalle dette for «naturens egen vitamin D-RCT». Studier hvor en benytter seg av dette prinsippet kalles gjerne mendelske randomiseringsstudier. Fordelen med slike studier er at «forsøks-personene» blir utsatt for høyt (eller lavt) serum-25(OH)D-nivå ikke bare i en 6-12 måneders intervensjonsperiode, men livet ut. Ulempen med denne typer studier er at det for de fleste parametre, så som 25(OH)D, kun er relativt moderate forskjeller på grunn av SNP-ene. For serum-25(OH)D kan det dreie seg om forskjeller mellom de ulike genetiske variantene på kun 3 - 15 %, noe som gjør det nødvendig å undersøke store grupper.

Igjen har vi her i Tromsø vært heldige da vi både har hatt blod til genotyping samt gode kliniske registreringer og endepunkt-registre. Dette har vi benyttet oss av og har genotypet 9491 individer for relevante «vitamin D-SNP-er». Men på tross av at vi i denne kohorten hadde 2025 personer med registrert hjerteinfarkt, 1092 med type 2 diabetes, 2924 med kreft og 3828

som var døde, kunne vi med statistisk signifikans ikke påvise sammenheng med «vitamin D-SNP-ene» og disse kliniske endepunktene, ei heller med risikofaktorer for hjerte-karsykdommer.

Det er senere gjort en rekke slike studier i andre land, uten at en med sikkerhet har kunnet påvise assosiasjon mellom slike SNP-er og kliniske endepunkter. Som eksempel på dette kan nevnes en stor dansk studie som inkluderte 92 416 personer hvorav 14 455 utviklet iskemisk hjerte-karsykdom og 7061 hjerteinfarkt. Heller ikke i denne store gruppen kunne en effekt av «vitamin D-SNP-er» påvises (5).

Kommende store vitamin D-RCT-er

Ut fra de kliniske RCT-ene som til nå har vært gjennomført, samt «naturens RCT-er» er det lite sannsynlig at det er store effekter av vitamin D-tilskudd på utvikling av hjerte-kar-sykdom. Men det utelukker ikke at det kan være moderate effekter i spesielle grupper.

Til nå har de aller fleste RCT-er vært utført på personer som i utgangspunktet har hatt en relativt god vitamin D-status, og der en i ettertid kan si at en ikke kunne forvente særlig effekt. Grunnen til dette var at en trodde vi trengte langt høyere nivå av 25(OH)D enn det de fleste i den vestlige verden inkludert Norge har. Dette var begrunnet i at befolkninger som lever «naturlig» slik som menneskene sannsynligvis gjorde da vi som art oppsto i Afrika nær ekvator med mye sol, har 2-3 ganger så høye 25(OH)D-nivåer som det vi i den vestlige verden nå har. Nå kan vi imidlertid med stor grad av sikkerhet si at det ikke er bedre å ha serum-25(OH)D-nivåer på 150 nmol/l sammenlignet med verdier på 60-70 nmol/l.

I stedet for å inkludere personer med «normale» nivåer av 25(OH)D skulle en ha inkludert dem med lave, og sågar svært lave nivåer, for å etablere «proof of concept», nemlig at vitamin D-tilskudd har positive effekter. Deretter skulle en ha inkludert personer med høyere nivåer for om mulig å finne terskelverdier for slike effekter. Siden forventet effekt også trolig er liten, kan en

i ettertid si at de fleste studiene har vært altfor små.

For endelig å avklare verdien av vitamin D-tilskudd er det nå startet fem store intervensjonsstudier: Vital-studien i USA med 20 000 deltagere, VIDA-studien fra New Zealand med 5100 deltagere, FIND-studien fra Finland med 18 000 deltagere, den europeiske DOHealth-studien med 2150 deltagere og D-Health-studien fra Australia med 25 000 deltagere. Her blir det gitt adekvate vitamin D-doser (2000-3200 IU per dag), og endepunktene er «harde», så som hjerteinfarkt, slag og død (20).

Men, et problem med disse studiene er at ingen av dem har lavt nivå av 25(OH)D som inklusjonskriterium, og populasjonene de er rekruttert fra har generelt god vitamin D-status. En risikerer derfor at det vil komme et falsk negativt svar, hvilket vil gjøre det svært vanskelig å få finansiering til de studier en egentlig skulle ha gjort: store og langvarige intervensjonsstudier som kun inkluderer personer med lavt 25(OH)D-nivå.

Pågående vitamin D-RCT i Tromsø

I tre av de nevnte intervensjonsstudiene fra Tromsø (overvektstudien, osteoporosestudien og forebygging-av-diabetes-studien) hadde forsøkspersonene ved studiestart i snitt 25(OH)D-nivå > 50 nmol/l, men i to av studiene (glukose-clamp- og depresjonsstudiene) var utgangspunktet i snitt på henholdsvis 41 og 47 nmol/l. Heller ikke i disse to studiene kunne vi påvise effekter på risikofaktorene, og sannsynligvis må en betydelig lengre ned i serum-25(OH)D-nivå for å se sikre effekter.

Vi har derfor starte en ny intervensjonsstudie der vi kun inkluderer personer med svært lave 25(OH)D-nivåer i en fire-måneders studie. Personene blir rekruttert fra den nå pågående syvende Tromsø-undersøkelsen der ca. 25 000 personer forventes å delta. Vi har som siktemål å inkludere 600 personer av dem som har lavest 25(OH)D-nivå, og forventer at snittet i 25(OH)D blir ca. 25 nmol/l. Personene går gjennom en rekke undersøkelser med fokus på risikofaktorer for hjerte-karsykdom. Hvis

også denne studien blir negativ, vil vitamin D føye seg inn i rekken av lovende substanser som ved nøyere testing ikke holdt mål.

Dette kan likevel være nyttig å få avklart, da serumnivå av 25(OH)D nå måles på svært tynne indikasjoner og forbruket av vitamin D-tilskudd er stort og kanskje urettmessig økende. Skulle vi derimot, som undertegnede tror, påvise klare positive effekter av vitamin D hos dem med lave 25(OH)D-nivåer, er det tvingende nødvendig å iverksette nye og store intervensjonsstudier der personer med dårlig vitamin D-status inkluderes og der endepunktene er «harde».

Konklusjon

Det er mye som kan tyde på at det er en sammenheng mellom vitamin D-mangel og hjerte-kar-sykdom. Imidlertid har en ennå ikke med sikkerhet kunnet påvise at tilskudd med vitamin D kan forebygge slik sykdom, men det er håp om at dette kan bli avklart i løpet av de kommende 4-5 år.

Referanser

1. DeLuca. HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6 Suppl): 1689S-96S.
2. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, 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.
3. Lindén V. Vitamin D and myocardial infarction. *Br Med J* 1974; 3: 647-50.
4. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117:503-11.
5. Jorde R, Schirmer H, Wilsgaard T, Joakimsen RM, Mathiesen EB, Njølstad I, et al. Polymorphisms related to the serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of myocardial infarction, diabetes, cancer and mortality. The Tromsø Study. *PLoS One* 2012; 7:e37295.
6. Hutchinson MS, Grimnes G, Joakimsen RM, Figenschau Y, Jorde R. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased all-cause mortality risk in a general population: the Tromsø study. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 935-42.
7. Jorde R, Sneve M, Hutchinson M, Emaus N, Figenschau Y, Grimnes G. Tracking of serum

- 25-hydroxyvitamin D levels during 14 years in a population-based study and during 12 months in an intervention study. *Am J Epidemiol* 2010; 171: 903-8.
8. Kienreich K, Tomaschitz A, Verheyen N, Pieber T, Gaksch M, Gröbler MR, et al. Vitamin D and cardiovascular disease. *Nutrients* 2013; 5: 3005-21.
 9. Jorde R, Figenschau Y, Emaus N, Hutchinson M, Grimnes G. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are strongly related to systolic blood pressure but do not predict future hypertension. *Hypertension* 2010; 55: 792-8.
 10. Jorde R, Figenschau Y, Hutchinson M, Emaus N, Grimnes G. High serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with a favorable serum lipid profile. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 1457-64.
 11. Hutchinson MS, Figenschau Y, Njølstad I, Schirmer H, Jorde R. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are inversely associated with glycated haemoglobin (HbA(1c)). The Tromsø Study. *Scand J Clin Lab Invest* 2011; 71: 399-406.
 12. Sneve M, Figenschau Y, Jorde R. Supplementation with cholecalciferol does not result in weight reduction in overweight and obese subjects. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 675-84.
 13. Grimnes G, Figenschau Y, Almås B, Jorde R. Vitamin D, insulin secretion, sensitivity, and lipids: results from a case-control study and a randomized controlled trial using hyperglycemic clamp technique. *Diabetes* 2011; 60: 2748-57.
 14. Grimnes G, Joakimsen R, Figenschau Y, Torjesen PA, Almås B, Jorde R. The effect of high-dose vitamin D on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass--a randomized controlled 1-year trial. *Osteoporos Int* 2012; 23: 201-11.
 15. Kjærgaard M, Waterloo K, Wang CE, Almås B, Figenschau Y, Hutchinson MS, et al. Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case-control study and randomised clinical trial. *Br J Psychiatry* 2012; 201: 360-8.
 16. Sollid ST, Hutchinson MY, Fuskevåg OM, Figenschau Y, Joakimsen RM, Schirmer H, et al. No effect of high-dose vitamin D supplementation on glycemic status or cardiovascular risk factors in subjects with prediabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 2123-31.
 17. Jorde R, Strand Hutchinson M, Kjærgaard M, Sneve M, Grimnes G. Supplementation with high doses of vitamin D to subjects without vitamin D deficiency may have negative effects: pooled data from four intervention trials in Tromsø. *ISRN Endocrinol* 2013; 2013:348705.
 18. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ Res* 2014; 114: 379-93.
 19. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, van Meurs JB, Berry D, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet* 2010; 376 :180-8.
 20. Pilz S, Rutters F, Dekker JM. Disease prevention: vitamin D trials. *Science* 2012; 338: 883.
-