

Principales avancées dans la compréhension des effets de la vitamine D sur la santé humaine en 2019

par William B. Grant, PhD

(OMNS 17 janvier 2020) La recherche sur les effets de la vitamine D s'est poursuivie à un rythme soutenu en 2019, avec 4541 publications dont le titre ou le résumé mentionnait la vitamine D sur le site pubmed.gov pour 2019, contre moins de 1500 par an avant 2004. [20] Je souligne ici certaines des avancées importantes dans la compréhension des effets de la vitamine D sur la santé humaine en 2019.

L'article qui a eu le plus d'impact en 2019 a été le très médiatisé *VITamin D et Omega-3 Trial (VITAL) au Brigham and Women's Hospital*, une filiale de la Harvard Medical School. En bref, VITAL était un essai clinique visant à évaluer les effets de la vitamine D et des acides gras oméga-3 sur le risque de *cancer*, de *maladies cardiovasculaires* (MCV) et sur un certain nombre d'autres problèmes de santé.

Plus de 25 000 participants ont été inscrits, dont plus de 5 000 Noirs. La moitié d'entre eux ont été choisis au hasard pour prendre 2000 UI/d de vitamine D3, l'autre moitié, les uns pour prendre 1 g d'acide gras oméga-3 d'origine marine, et les autres pour prendre des placebos. Les participants masculins étaient âgés de 50 ans ou plus, les participantes féminines de 55 ans ou plus. Les participants étaient autorisés à prendre jusqu'à 600 UI/j de vitamine D3 (800 UI/j s'ils avaient plus de 70 ans). L'essai a duré en moyenne 5,3 ans.

Les concentrations moyennes de base de la 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D], - pour ceux qui ont fourni des valeurs, - étaient supérieures à 30 ng/ml (75 nmol/l). L'article a été publié dans le *New England Journal of Medicine*, qui a imposé que seul le résultat principal de chaque supplément puisse être présenté dans le résumé. Pour l'ensemble du groupe, ni la vitamine D3 ni les acides gras oméga-3 n'ont réduit le risque de cancer ou de MCV. Toutefois, dans les analyses secondaires, la supplémentation en vitamine D3 a réduit le risque d'incidence globale du cancer pour les personnes ayant un BMI < 25 kg/m et pour les noirs, Elle réduit aussi le taux de mortalité par cancer pour l'ensemble du groupe après la première et les deux premières années [7].

Malheureusement, la quasi-totalité de la couverture médiatique a ignoré les résultats secondaires. Une méta-analyse de 21 essais cliniques randomisés a été incluse, incluant 83 291 patients, dont 41 669 ont reçu de la vitamine D et 41 622 des placebos. Cette méta-analyse n'a trouvé aucun effet de la supplémentation en vitamine D sur les effets indésirables majeurs des MCV ou sur la mortalité, toutes causes confondues [3].

Cependant, peu de participants aux essais avaient des concentrations de 25(OH)D inférieures à 10 ng/ml, et il est possible que la supplémentation en vitamine D de la carence ait pu réduire le risque d'événements de MCV.

Un article récent a examiné les effets bénéfiques potentiels de la vitamine D sur les *maladies coronariennes* [12]. Il mentionne que les concentrations de vitamine D sont inversement corrélées à l'hypertension essentielle et que la vitamine D peut réduire l'inflammation vasculaire et l'athérosclérose.

Une étude approfondie du rôle de la vitamine D et de la formation des *maladies artérielles périphériques* (MAP) a été publiée [11].

Les sujets abordés étaient les suivants : 1) l'anévrisme de l'aorte abdominale (pathologie caractérisée par une dégénérescence progressive de la structure de la paroi artérielle, par une inflammation chronique et un remodelage de la matrice extracellulaire qui conduit à une dilatation irréversible et à une rupture éventuelle entraînant la mort) ; 2) le statut en vitamine D et 3) les mécanismes pertinents dans la formation des MAP. Des taux insuffisants de vitamine D peuvent affecter le *système vasculaire* par le mécanisme classique de balance dans le métabolisme du duo calcium-phosphate, ou par des effets sur le système rénine-angiotensine-aldostérone et par la régulation de la concentration d'oxyde nitrique ; l'*athérosclérose*, son inflammation, la rigidité artérielle, la calcification, et l'angiogenèse ; le *génom*e ; l'*épigénom*e ; les *modifications des histones* ; et la *méthylation de l'ADN*.

Alors que l'auteur conclut que le rôle de la vitamine D dans la formation de la MAP n'est pas entièrement compris, l'article fournit une discussion classique de ce qui est connu et la vision optimiste globale que son rôle sera finalement compris.

Une étude d'observation menée auprès de 135 patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique (ICC) en Chine a révélé que les concentrations de 25(OH)D étaient significativement plus faibles chez les patients souffrant d'ICC (11 ng/ml contre 21 ng/ml) [8]. Cependant, les concentrations plus faibles chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique pourraient être dues à une causalité inverse, c'est-à-dire causée par une insuffisance cardiaque chronique. Cependant, l'étude a également montré que les allèles hétérozygotes et mineurs pour les polymorphismes FokI et TaqI étaient significativement plus élevés chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque par rapport aux témoins sains. Étant donné que ces résultats ont été obtenus sur un petit nombre de patients, des études supplémentaires seraient justifiées.

Le deuxième essai clinique le plus important sur la vitamine D, dont les résultats ont été publiés en 2019, est *l'étude sur la vitamine D et le diabète de type 2 (D2d)* [15]. Cet essai a recruté 2 423 participants qui avaient au moins deux critères glycémiques de pré-diabète, On en a randomisé la moitié pour prendre 4 000 UI/j de vitamine D3, tandis que l'autre moitié prenait des placebos. Au cours d'une période de suivi moyen de 2,5 ans, 293 participants du groupe traité, ont développé un diabète, contre 323 dans le groupe placebo. Une réduction non significative de 12 % a été constatée dans le groupe de traitement. Encore une fois, c'est le seul résultat donné dans le résumé. Cependant, les analyses secondaires ont révélé des réductions significatives du traitement à la vitamine D pour plusieurs groupes, notamment ceux qui avaient un IMC < 30 kg/m², ceux qui ne prenaient pas de suppléments de calcium, les hommes, âgés de plus de 60,9 ans, et les non-hispaniques. On aurait pu s'attendre à certains de ces résultats secondaires tandis que d'autres pourraient servir de base à des recherches plus approfondies.

Une analyse regroupée des données des participants de 17 cohortes, comprenant 5706 participants atteints de cancer colorectal et 7107 participants témoins avec une large gamme de concentrations de 25(OH)D en circulation a été rapportée [14]. Les personnes dont la concentration en 25(OH)D était inférieure à 12 ng/ml présentaient un risque de cancer colorectal 31 % plus élevé que celles dont la concentration en 25(OH)D était comprise entre 30 et 38 ng/ml. Il est intéressant de noter que pour chaque augmentation de 10 ng/ml de la concentration de 25(OH)D, le risque était réduit de 19 % chez les femmes, mais seulement de 7 % chez les hommes.

Deux articles ont renforcé le soutien à la vitamine D dans la réduction du risque de démence et de la maladie d'Alzheimer (MA).

Un article était une méta-analyse de sept études de cohortes prospectives et une étude de cohorte rétrospective (n total = 28 354) portant sur 1953 cas de démence et 1607 cas de MA [9]. Les taux combinés de démence et de MA étaient de 1,09 (IC à 95% : 0,95, 1,24) et 1,19 (IC à 95% : 0,96, 1,41) pour l'insuffisance en vitamine D (10-20 ng/ml), et de 1,33 (IC à 95% : 1,08, 1,58) et 1,31 (IC à 95% : 0,98, 1,65) pour la carence (<10 ng/ml), respectivement. Le risque de démence était plus faible pour un sérum 25(OH)D de ~25 ng/ml, alors que le risque de MA diminuait continuellement avec l'augmentation du sérum 25(OH)D jusqu'à ~35 ng/ml".

L'autre article fait état des résultats d'une étude de randomisation mendélienne sur les concentrations de 25(OH)D génétiquement déterminées provenant d'une étude d'association génomique à grande échelle de la vitamine D (GWAS) avec des données associées sur la MA [19]. Un ensemble de données, le GWAS MA, comprenait 21.982 cas de MA et 41.944 témoins cognitivement normaux. Les six gènes considérés dans cet ensemble ont été associés à une réduction significative de 38% du risque de MA. L'autre ensemble de données, la Biobank UK, avec 314 278 participants, a basé ses conclusions sur la MA parentale et a constaté une réduction non significative de 12 % du risque de MA.

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), qui comprend l'emphysème, est une maladie importante, en particulier chez les fumeurs. On estime que plus de 16 millions de personnes aux États-Unis sont atteintes de BPCO.

Une récente méta-analyse a montré que la supplémentation en vitamine D réduisait le taux global d'exacerbations modérées/graves de la BPCO pour ceux dont les concentrations de 25(OH)D de base étaient inférieures à 10 ng/ml, mais ne les réduisait pas pour les participants dont les concentrations de 25(OH)D de base étaient plus élevées. [[10]

L'importance de la vitamine D pendant la grossesse suscite un intérêt constant. Déficience en Vitamine D (DVD)

Une méta-analyse de 54 études d'observation a montré que les mères atteintes de DVD (<12 ng/ml) avaient des enfants d'un poids inférieur à la naissance (différence moyenne (DM) -88 g ; 95% CI -120, -56 g), d'un périmètre crânien (DM -0,19 cm ; 95% IC -0,32, -0,06 cm) et un risque plus élevé de petits enfants en âge de gestation (PAG) et de naissance prématurée (NPM) (OR 1,59 ; 95% IC 1,24, 2,03) par rapport aux mères avec des concentrations =12 ng/ml. [18]) L'insuffisance en vitamine D (<20 ng/ml) a été associée à un risque plus élevé d'PAG et de NPM (RC 1,43 ; IC à 95% 1,08, 1,91 et RC 1,28 ; IC à 95% 1,08, 1,52, respectivement). Des concentrations de 25(OH)D = 30 ng/ml n'ont pas été associées au poids de naissance, au PAG ou à la NPM. Les descendants de mères insuffisantes en vitamine D ont obtenu des scores plus faibles sur le plan mental (DM -1,1 point ; IC à 95 % -1,8, -0,4 cm).

Un deuxième article a fait état d'une revue et d'une méta-analyse des concentrations de 25(OH)D dans le sang maternel pendant la grossesse ou dans le sang du nouveau-né à la naissance, ainsi que des conséquences sur le développement neurologique [6]. En comparant la catégorie la plus élevée et la catégorie la plus basse des niveaux prénataux de 25(OH)D, les coefficients bêta mis en commun étaient de 0,95 (IC 95% -0,03, 1,93 ; p = 0,05) pour la cognition, et de 0,88 (IC 95% -0,18, 1,93 ; p = 0,10) pour le développement psychomoteur. Le risque relatif mis en commun pour le TDAH [trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité] était de 0,72 (IC à 95 %, 0,59, 0,89 ; p = 0,002), et le rapport de cotes mis en commun pour les traits liés à l'autisme était de 0,42 (IC à 95 %, 0,25, 0,71 ; p = 0,001). Il y avait peu de preuves des effets protecteurs d'un taux élevé de 25(OH)D prénatal pour le développement du langage et les difficultés de comportement". Une étude cas-témoins menée en Finlande portant sur 1067 cas de TDAH a révélé que la concentration maternelle de 25(OH)D la plus faible par rapport à la plus élevée était associée à un risque accru de TDAH de 53 %. [17]

Un autre article a passé en revue les preuves concernant le rôle de la vitamine D dans les maladies inflammatoires du gros intestin. [2]

Les auteurs ont rapporté que "la déficience en Vitamine D empêche le processus inflammatoire en interférant négativement avec la libération de l'interleukine (IL)-1, de l'IL-6 et du facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α) ; en améliorant la fonction de la barrière épithéliale intestinale ; en diminuant l'apparition de l'apoptose ; en stimulant le récepteur 4 de type Toll ; en induisant la production d'un peptide antimicrobien dans les cellules de Paneth. En outre, la déficience en Vit.D est liée à la gravité des symptômes et augmente le risque de cancer et de chirurgie. En conclusion, la VD montre un rôle potentiel dans la gestion des Maladies Inflammatoires de l'Intestin (MII), la supplémentation est peu coûteuse, sûre et conduit à une amélioration de la qualité de vie" ; en rapport avec cette constatation, un essai de supplémentation en vitamine D sur 20 adultes a examiné les effets sur le microbiote intestinal, de 600, 4000 ou 10 000 UI/j de vitamine D3. L'augmentation de la 25(OH)D sérique était associée à une augmentation des bactéries commensales avec une diminution des bactéries pathogènes. L'augmentation des bactéries associée à une diminution de l'activité des maladies inflammatoires de l'intestin observée après une supplémentation en vitamine D3, était dépendante de la dose.

Un autre essai a examiné l'altération de la 25(OH)D dépendant de la dose dans l'expression du gène large,. Elle impliquant 30 participants. Au cours de l'essai de six mois avec 600, 4000 ou 10 000 UI/j de vitamine D3, on a constaté une altération dose-dépendante du 25(OH)D dans l'expression génique large avec respectivement 162, 320 et 1289 gènes régulés à la hausse ou à la baisse dans leurs globules blancs [16].

Carlbeg a passé en revue les différents aspects de l'interaction entre la vitamine D et le génome humain, en se concentrant sur l'épigénomique nutritionnelle dans le contexte des réponses immunitaires [4]. La vitamine D peut influencer l'épigénome de multiples façons, notamment en augmentant la liaison aux récepteurs de la vitamine D, en affectant un groupe de gènes cibles de la vitamine D et en modifiant la modification des histones et l'accessibilité de la chromatine. Ainsi, les individus réagissent différemment aux augmentations de 25(OH)D. Par conséquent, la réponse moléculaire de l'individu à la vitamine D nécessite une supplémentation personnalisée en vitamine D3 afin d'obtenir des bénéfices cliniques optimisés dans la prévention de l'ostéoporose, de la sarcopénie, des maladies auto-immunes et de différents types de cancer.

Alors que beaucoup supposent que l'*ergocalciférol* (vitamine D2) peut être équivalent au *cholécalférol* (vitamine D3), et que la vitamine D2 est une forme de vitamine D que les médecins peuvent facilement prescrire, il y a de plus en plus de preuves que les effets de la vitamine D2 sur la santé peuvent être négatifs. Une méta-analyse des taux de mortalité résultant de la supplémentation en vitamine D a montré que la supplémentation en vitamine D3 était associée à une réduction de 5% [rapport de risque = 0,95 (intervalle de confiance (IC) de 95%, 0,90, 100)] du taux de mortalité toutes causes confondues, tandis que la supplémentation en vitamine D2 était

associée à une augmentation de 3% du taux de mortalité [rapport de risque = 1,03 (IC de 95%, 0,98, 1,09)] [21] . La vitamine D3 à forte dose est facilement disponible sur Internet et dans certaines pharmacies, et est beaucoup moins chère que la vitamine D2.

De nombreuses personnes ont de faibles concentrations en 25(OH)D. Un article a présenté une analyse modèle de la réduction de la prévalence de la carence en vitamine D (DVD) en Angleterre et au Pays de Galles, basée sur l'enrichissement en vitamine D de la farine de blé et la fourniture gratuite de suppléments de vitamine D à tous les groupes à risque de DVD. La Déficience en Vitamine D (DVD) été définie inférieure <12 ng/ml pour les enfants, et à <20 ng/ml pour les adultes. La farine de blé serait enrichie à raison de 400 UI de vitamine D par 100 g de farine. L'analyse a été menée sur une période de 90 ans avec une population totale de 250 millions d'habitants, avec un taux d'actualisation approprié pour les coûts et les bénéfices. Le programme combiné d'enrichissement et de supplémentation a été estimé à 1,81 £ par cas de DVD évitée et à 9,50 £ par augmentation de l'année de vie ajustée à la qualité. La supplémentation seule a été estimée à 22,50 £ par cas de DVD évitée et à 135 £ par augmentation de l'année de vie pondérée par la qualité.

Une analyse très intéressante des tendances de la recherche sur la vitamine D a été élaborée sur la base des termes MeSH (High Frequency Medical Subject Headings). Les principaux résultats sont présentés dans le tableau 1. Comme on peut le voir, l'accent s'est déplacé des maladies musculo-squelettiques et des néoplasmes vers les maladies du système endocrinien et métabolique. Parmi les maladies du système endocrinien et métabolique pour 2015-8, les classements sont le diabète (50%), l'obésité (25), les maladies thyroïdiennes (9%), le syndrome des ovaires polykystiques, et autres. Parmi les néoplasmes pour 2015-8, l'ordre est le suivant : sein (24%), colorectal (20%), peau (10%), prostate (9%), leucémie, poumon, utérus, ovaire, thyroïde, os, pancréas, oesophage, et autres.

Tableau 1. Distribution des publications sur la vitamine D selon une recherche de termes MeSH¹

Sujets	2002-5 (%)	2015-8 (%)
Maladies ostéo-musculaires	36	14
Néoplasmes	23	12
Maladies de la peau	14	4
Maladies endocrines, du système métabolique	11	18
Maladies du système urinaire	6	6
Autres	9	10
Maladies neuropsychologiques		8
Maladies du système circulatoire		7
Maladies de la gestation		6
Infection		6
Maladies du système digestif		5
Maladies du système respiratoire		4

Conclusion

Dans l'ensemble, 2019 a été une bonne année pour la recherche sur la vitamine D. Deux grands résultats d'essais cliniques ont été rapportés, qui ont révélé des effets bénéfiques significatifs pour la supplémentation en vitamine D, selon des analyses secondaires de sous-groupes pour lesquels un effet bénéfique de la vitamine D serait attendu

Pour de plus amples informations sur la vitamine D, le lecteur intéressé est invité à rechercher des articles sur pubmed.gov et scholar.google.com ainsi qu'à visiter les sites web des principales organisations de défense de la vitamine D :

¹MeSH : thésaurus de vocabulaire contrôlé NLM utilisé pour l'indexation des articles pour PubMed.

<http://vitaminsociety.org/>
<http://www.sunarc.org/>
<https://grassrootshealth.net/>
<https://purenorth.ca/research/vitamin-d-the-facts/>
<https://www.facebook.com/Evidas-902724609761886/>
<https://www.vitamindwiki.com/VitaminDWiki>

L'auteur souhaite remercier les contributions de Barbara J. Boucher, MD et de Henry Lahore.

Déclaration : l'auteur reçoit un financement de Bio-Tech Pharmacal, Inc. (Fayetteville, AR, USA).

References

1. Aguiar, M., L. Andronis, M. Pallan, W. Hogler and E. Frew (2019). "The economic case for prevention of population vitamin D deficiency: a modelling study using data from England and Wales." *Eur J Clin Nutr*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31427760>
2. Barbalho, S. M., R. A. Goulart and R. G. Gasparini (2019). "Associations between inflammatory bowel diseases and vitamin D." *Crit Rev Food Sci Nutr* 59(8): 1347-1356. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29236523>
3. Barbarawi, M., B. Kheiri, Y. Zayed, O. Barbarawi et al. (2019). "Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 83000 Individuals in 21 Randomized Clinical Trials: A Meta-analysis." *JAMA Cardiol*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31215980>
4. Carlberg, C. (2019). "Nutrigenomics of Vitamin D." *Nutrients* 11(3): 676. <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/3/676>
5. Charoenngam, N., A. Shirvani, T. A. Kalajian, A. Song et al. (2020). "The Effect of Various Doses of Oral Vitamin D₃ Supplementation on Gut Microbiota in Healthy Adults: A Randomized, Double-blinded, Dose-response Study." *Anticancer Res* 40(1): 551-556. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31892611>
6. Garcia-Serna, A. M. and E. Morales (2019). "Neurodevelopmental effects of prenatal vitamin D in humans: systematic review and meta-analysis." *Mol Psychiatry*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30696940>
7. Grant, W. B. and B. J. Boucher (2019). "Why Secondary Analyses in Vitamin D Clinical Trials Are Important and How to Improve Vitamin D Clinical Trial Outcome Analyses-A Comment on "Extra-Skeletal Effects of Vitamin D, *Nutrients* 2019, 11, 1460"." *Nutrients* 11(9): 2182. <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/9/2182>
8. Hao, Y. and Y. Chen (2019). "Vitamin D levels and vitamin D receptor variants are associated with chronic heart failure in Chinese patients." *J Clin Lab Anal* 33(4): e22847. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/30714636/>
9. Jayedi, A., A. Rashidy-Pour and S. Shab-Bidar (2019). "Vitamin D status and risk of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis of dose-response." *Nutr Neurosci* 22(11): 750-759. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29447107>
10. Jolliffe, D. A., L. Greenberg, R. L. Hooper, C. Mathyssen, R. et al. (2019). "Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials." *Thorax* 74(4): 337-345. <https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/74/4/337.full.pdf>
11. Krishna, S. M. (2019). "Vitamin D as A Protector of Arterial Health: Potential Role in Peripheral Arterial Disease Formation." *Int J Mol Sci* 20(19): E4907. <http://www.mdpi.com/resolver?pii=ijms20194907>

12. Legarth, C., D. Grimm, M. Kruger, M. Infanger and M. Wehland (2020). "Potential Beneficial Effects of Vitamin D in Coronary Artery Disease." *Nutrients* 12(99): 22.
<http://www.mdpi.com/resolver?pii=nu12010099>
13. Manson, J. E., N. R. Cook, I. M. Lee, W. Christen et al. (2019). "Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease." *N Engl J Med* 380(1): 33-44.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC30415629/>
14. McCullough, M. L., E. S. Zoltick, S. J. Weinstein, V. Fedirko et al. (2019). "Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts." *J Natl Cancer Inst* 111(2): 158-169.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC29912394/>
15. Pittas, A. G., B. Dawson-Hughes, P. Sheehan, J. H. Ware et al. (2019). "Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes." *N Engl J Med* 381(6): 520-530.
<https://digitalcommons.unl.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1127&context=veterans>
16. Shirvani, A., T. A. Kalajian, A. Song, R. Allen et al. (2020). "Variable Genomic and Metabolomic Responses to Varying Doses of Vitamin D Supplementation." *Anticancer Res* 40(1): 535-543.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31892609>
17. Sucksdorff, M., A. S. Brown, R. Chudal, H. M. Surcel et al. (2019). "Maternal Vitamin D Levels and the Risk of Offspring Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31863882>
18. Tous, M., M. Villalobos, L. Iglesias, S. Fernandez-Barres and V. Arijia (2019). "Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies." *Eur J Clin Nutr*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30683894>
19. Wang, L., Y. Qiao, H. Zhang, Y. Zhang, et al. (2019). "Circulating Vitamin D Levels and Alzheimer's Disease: A Mendelian Randomization Study in the IGAP and UK Biobank." *J Alzheimers Dis*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31815694>
20. Yang, A., Q. Lv, F. Chen, D. Wang et al. (2019). "Identification of Recent Trends in Research on Vitamin D: A Quantitative and Co-Word Analysis." *Med Sci Monit* 25: 643-655.
<https://www.medscimonit.com/download/index/idArt/913026>
21. Zhang, Y., F. Fang, J. Tang, L. Jia et al. (2019). "Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis." *BMJ* 366: 14673.
<http://www.bmj.com/cgi/lookup?view=long&pmid=31405892>

Nutritional Medicine is Orthomolecular Medicine

Orthomolecular medicine uses safe, effective nutritional therapy to fight illness. For more information:
<http://www.orthomolecular.org>

Comments and media contact: drsaul@doctoryourself.com OMNS welcomes but is unable to respond to individual reader emails. Reader comments become the property of OMNS and may or may not be used for publication.