

Kardioķirurģisko pacientu D vitamīna līmenis un tā ietekme uz ārstēšanas rezultātu

*Pēteris Stradiņš^{1,2}, Kristiāns Meidrops^{2,3}, Paula Zviedre⁴,
Maija Mukāne⁵, Lita Jēkabsone⁵, Renārs Erts⁶*

peteris.stradins@stradini.lv

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Ķirurģijas katedra, Latvija

² Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Sirds ķirurģijas centrs, Latvija

³ Latvijas Universitāte, Sirds ķirurģijas rezidentūra

⁴ Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija

⁵ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, stacionārs "Gaiļezers", Latvija

⁶ Rīgas Stradiņa universitāte, Fizikas katedra, Latvija

Kopsavilkums

Pasaulē plaši ir izplatīta D vitamīna nepietiekamība. Vēsturiski D vitamīna nepietiekamība un deficīts tika saistīts ar muskuloskeletālām slimībām, taču pēdējo gadu laikā noskaidrots, ka D vitamīna trūkums iespaido arī citas orgānu sistēmas, to skaitā kardiovaskulāro sistēmu. Šī pētījuma mērķis ir noteikt D vitamīna līmeni pacientiem, kam paredzēta sirds operācija, un novērtēt D vitamīna nepietiekamības / deficīta iespējamo ietekmi uz sirds operācijas iznākumu.

Pētījums tika veikts Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Sirds ķirurģijas centrā, un tajā piedalījās 200 pacienti. Viņiem 25-hidroksi-D-vitamīna (turpmāk tekstā – 25(OH)D) līmenis tika noteikts divas reizes – pirms operācijas un nedēļas laikā pēc operācijas. Visu stacionārā pavadīto laiku pacienti tika novēroti, lai pēc sirds operācijas novērtētu laboratoriskos un klīniskos datus, kā arī iespējamās komplikācijas.

Lai apstrādātu un analizētu pētījumā iegūtos datus, tika izmantota statistiskā programma *IBM SPSS Statistics* un *Microsoft Excel*.

Pētījumā tika konstatēts, ka 84,5 % pacientu bija nepietiekams 25(OH)D vitamīna līmenis, t. sk. 56 % pacientu bija 25(OH)D vitamīna deficīts. Pēcoperācijas laikā vidējais aprēķinātais 25(OH)D vitamīna līmenis bija 19,78 ng/ml. Tika atrasta statistiski ticama 25(OH)D vitamīna līmeņa pazemināšanās uz 16,32 ng/ml pēcoperācijas laikā ($p < 0,05$). Pacientiem, kuriem attīstījās komplikācijas, vidēji bija zemāka 25(OH)D vitamīna vērtība, tomēr statistiski ticama saistība netika atklāta ($p = 0,164$). Statistiski ticama korelācija tika atklāta ar noteikto 25(OH)D vitamīna līmeni pirms operācijas un *NYHA* sirds mazspējas klasi, kā arī inotropisko medikamentu lietošanas biežumu un ilgāku intensīvās terapijas nodaļā pavadīto laiku.

Lielākajai daļai pētījumā iekļauto pacientu tika novērota D vitamīna nepietiekamība vai deficīts, kā arī statistiski nozīmīga D vitamīna līmeņa pazemināšanās pēc sirds operācijas. Turklāt tika novērota tendence, ka pacientiem ar zemāku 25(OH)D vitamīna līmeni biežāk attīstījās komplikācijas, tomēr netika konstatēta šīs sakarības statistiska ticamība.

Atslēgvārdi: 25(OH)D vitamīns, sirds operācija, komplikācijas.

Ievads

D vitamīns ir taukos šķīstošs vitamīns, kas cilvēka organismā piedalās kalcija un fosfātu jonu vielmaiņā, ietekmējot to absorbciju zarnu traktā. Kopumā ir pieci D vitamīna veidi – kalciferoli, no kuriem izplatītākie ir D2 un D3 jeb ergokalciferols un holekalciferols. Cilvēka organismā lielākā daļa D vitamīna sintezējas ādā ultravioletā starojuma ietekmē no 7-dehidroholestrola, bet daļa tiek uzņemta ar uzturu. Holekalciferols un ergokalciferols aknās tiek konvertēti par 25-hidroksi-holekalciferolu un 25-hidroksi-ergokalciferolu – šie abi D vitamīna metabolīti tiek dēvēti par 25-hidroksi-D-vitamīnu (25(OH)D vitamīnu), kas tiek noteikts laboratoriski, lai izvērtētu D vitamīna līmeni. D vitamīna nepietiekamība tiek definēta kā 25(OH)D vitamīna līmenis, kas zemāks par 30 ng/ml (*Holick et al.*, 2011), un zināms, ka tas ir plaši izplatīts stāvoklis – līdz pat 50–80 % pasaules iedzīvotāju (*Rosen*, 2011). Vēsturiski tas tika saistīts ar muskuloskeletālām slimībām, līdz 1979. gadā tika veikts pētījums, kurā noskaidrots, ka uz lielākās daļas ķermeņa šūnu ir D vitamīna receptori (*Stumpf et al.*, 1979). D vitamīnam ir nozīmīga loma dažādās metabolisko reakciju kaskādēs, to skaitā kardiovaskulārās sistēmas homeostāzes nodrošināšanā.

Noskaidrots, ka zems D vitamīna līmenis ir vairāku kardiovaskulāro slimību riska faktors (*Pérez-Hernández et al.*, 2016). Pēc plaša sistemātiska pārskata un metaanalīzes, kurā iekļauti 29 pētījumi ar 99 745 dalībniekiem, tika noskaidrots, ka adekvātam 25(OH)D vitamīna līmenim piemīt kardioprotektīvs efekts (*Parker et al.*, 2010). Vairākos pētījumos tika konstatēta saistība starp zemu 25(OH)D vitamīna līmeni un kopējo mirstību, t. sk. kardiovaskulāro saslimšanu dēļ. Viens no šiem pētījumiem ir *The Third National Health and Nutrition Examination Survey*, NHANES III (*Dobnig et al.*, 2008; *Melamed et al.*, 2008; *Sempos et al.*, 2013). Turklāt zems D vitamīna līmenis tiek saistīts arī ar nelabvēlīgu klīnisko iznākumu pēc dažādām ķirurģiskām intervencēm (*Iglar and Hogan*, 2015). Novērojot saistību starp 25(OH)D vitamīna līmeni un kopējo mirstību, t. sk. mirstību kardiovaskulāro slimību dēļ, veidojas apgriezta “J” veida līkne, kas liecina, ka nelabvēlīga ietekme uz veselību ir gan pārāk zemam, gan pārāk augstam 25(OH)D vitamīna līmenim (*Durup et al.*, 2012; 2015; *Sempos et al.*, 2013).

Iepriekš minētais liecina, ka 25(OH)D vitamīna deficīta dēļ paaugstināts kardiovaskulāro slimību risks ir ne tikai lielākajai daļai populācijas, bet arī slimniekiem ar kardiovaskulārām saslimšanām. Nelabvēlīgu notikumu attīstības augstāks risks īpaši attiecināms uz tiem pacientiem, kuriem nepieciešams veikt kādu ķirurģisku iejaukšanos.

Darba mērķis

Noteikt D vitamīna deficīta un nepietiekamības izplatību kardioķirurģisko pacientu vidū un izpētīt 25(OH)D vitamīna līmeņa iespējamo ietekmi komplikāciju attīstībā pacientiem pēc sirds operācijas.

Materiāls un metodes

Pētījums tika veikts Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Sirds ķirurģijas centrā. Pēc dizaina šis ir prospektīvs pētījums. Tajā tika iekļauti 200 pacienti, kuriem tika veikta plānveida sirds operācija mākslīgās asinsrites apstākļos. Pirms operācijas visiem pacientiem tika veikti šādi izmeklējumi: krūškurvja rentgenogrāfija, elektrokardiogrāfija, transtorakālā ehokardiogrāfija, brahiocefālo asinsvadu doplerogrāfija un asins analīžu izmeklējumi, to skaitā asins bioķīmisko marķieru un 25(OH)D vitamīna līmeņa noteikšana.

Sirds mazspējas pakāpe tika noteikta pēc *The New York Heart Association* jeb NYHA funkcionālās klasifikācijas. Operācijas risks tika aprēķināts, izmantojot *EuroSCORE II* kalkulatoru.

Pacienti tika novēroti visu stacionārā pavadīto laiku. Tika uzraudzīts pacientu klīniskais stāvoklis, saņemta medikamentozā terapija, kā arī veiktas kontroles laboratoriskās analīzes un radioloģiskie izmeklējumi. Tika analizētas komplikācijas, kas attīstījās pēcoperācijas periodā, pacientam uzturoties intensīvās terapijas nodaļā (ITN), tika vērtēta inotropisko līdzekļu lietošana operācijas laikā vai

uzreiz pēc tās, kā arī noteikts intensīvās terapijas nodaļā pavadīto dienu skaits un stacionārā kopumā pavadīto dienu skaits.

25(OH)D vitamīna līmenis atkārtoti tika noteikts pēcoperācijas pirmās nedēļas laikā.

Visi pētījumā iekļautie pacienti tika informēti par pētījumu, un no viņiem tika saņemta piekrišana piedalīties pētījumā (pacienti to apstiprināja ar parakstu).

Rezultāti

Šajā pētījumā piedalījās 200 pacienti (sk. 1. tab.). Vidējā 25(OH)D vitamīna vērtība pacientiem pirms sirds operācijas bija 19,78 ng/ml. Lielākajai daļai – 56 % no visiem pacientiem – tika konstatēts 25(OH)D vitamīna deficīts (25(OH)D vitamīna līmenis bija mazāks nekā 20 ng/ml) un nepietiekamība – 28,5 %. Normāls 25(OH)D vitamīna līmenis pirmsoperācijas laikā tika konstatēts tikai 15,5 % pacientu. Izteikts D vitamīna deficīts, t. i., 25(OH)D vitamīna līmenis zemāks nekā 10 ng/ml, bija 14,5 % pacientu (sk. 1. att.).

1. tabula. Pacientu raksturojums ($\pm$ standartnovirze) atbilstīgi 25(OH)D vitamīna līmenim

Characteristics of the patients (mean $\pm$ SD) depending on 25-OH vitamin D level

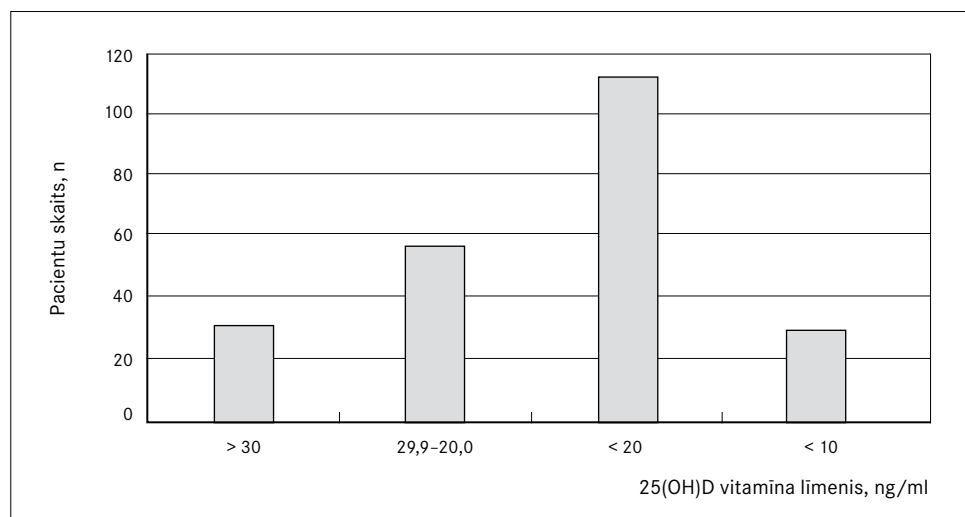
Rādītājs	25(OH)D vitamīna līmenis (ng/ml)				p vērtība
	≥ 30	30–20	< 20	< 10	
Dzimums (vīrieši), %	51,6	57,9	51,8	44,4	0,355
Vecums, gadi	62,35 $\pm$ 14,28	67,25 $\pm$ 8,76	65,7 $\pm$ 12,91	64,48 $\pm$ 18,19	0,196
Ķermeņa masas indekss, kg/m ²	28,7 $\pm$ 4,20	30,6 $\pm$ 5,32	29,7 $\pm$ 5,45	29,0 $\pm$ 6,90	0,231
NYHA klase	2,06 $\pm$ 0,57	2,3 $\pm$ 0,5	2,39 $\pm$ 0,64	2,50 $\pm$ 0,79	0,024
Kreisā kambara izsviedes frakcija, %	57,42 $\pm$ 10,64	55,09 $\pm$ 10,23	53,36 $\pm$ 11,46	54,3 $\pm$ 11,23	0,172
BNP*, pg/ml	222,83 $\pm$ 266,10	378,09 $\pm$ 592,05	367,00 $\pm$ 619,82	510,99 $\pm$ 866,62	0,194
Glomerulārais filtrācijas ātrums, ml/min/1,73 m ²	78,2 $\pm$ 19,79	72,7 $\pm$ 19,64	74,5 $\pm$ 19,35	72,7 $\pm$ 19,62	0,430
EuroSCORE II risks, %	1,84 $\pm$ 1,24	1,89 $\pm$ 1,39	2,34 $\pm$ 2,11	2,96 $\pm$ 2,64	0,017
Cukura diabēts, %	10 $\pm$ 0,30	23 $\pm$ 0,42	15 $\pm$ 0,36	10 $\pm$ 0,31	0,174
Hipertensija, %	71 $\pm$ 0,46	75 $\pm$ 0,44	74 $\pm$ 0,44	52 $\pm$ 0,51	0,086
Smēķēšana, %	35,5 $\pm$ 0,97	33,3 $\pm$ 0,95	43,0 $\pm$ 0,99	42,3 $\pm$ 1,01	0,482

* BNP – beta nātrijurētiskais peptīds, kas paaugstinās sirds tilpuma pārslodzes rezultātā, tādējādi ļaujot novērtēt sirds mazspējas pakāpi.

Netika novērota statistiski ticama D vitamīna līmeņa saistība ar sirds patoloģiju un paredzēto operāciju – tā vidējā vērtība bija līdzīga pacientiem ar koronāro sirds slimību, sirds vārstuļu kaiti, kombinētu sirdskaiti (pacientiem ar koronāro sirds slimību un sirds vārstuļu kaiti) un iedzimtu sirdskaiti (sk. 2. att.).

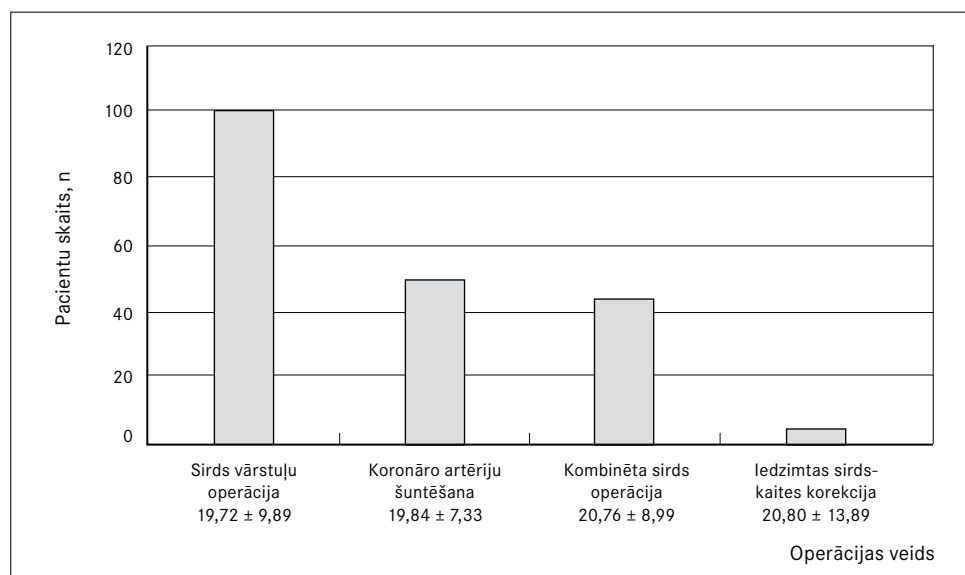
1. attēls. Pacientu iedalījums grupās atbilstīgi 25(OH)D vitamīna līmenim

Patient count and percentage in subgroups depending on 25-OH vitamin D level



2. attēls. Pacientu iedalījums grupās atbilstīgi sirds operācijas veidam un 25(OH)D vitamīna vidējai vērtībai (ng/ml ± standartnovirze)

Mean value ± SD of preoperatively measured 25-OH vitamin D level divided in subgroups by type of operation



Neatkarīgi no sirds mazspēju izraisošās patoloģijas tika novērota statistiski ticama korelācija starp pirmsoperācijas noteikto 25(OH)D vitamīna līmeni un sirds mazspējas *NYHA* funkcionālo klasi ($r = -0,205$, $p = 0,004$). Pacientiem ar zemāku D vitamīna līmeni tika novērots statistiski ticami augstāks sirds operācijas *EuroSCORE II* kalkulētais risks.

Gan pirmsoperācijas, gan pēcoperācijas laikā 25(OH)D vitamīns tika noteikts 148 pacientiem. Tika novērota statistiski ticama 25(OH)D vitamīna samazināšanās pēcoperācijas laikā par 18,9 % no pirmsoperācijas laikā noteiktās vidējās vērtības ($p < 0,001$). Pēcoperācijas laikā noteiktā 25(OH)D vitamīna vidējā vērtība bija $16,32 \pm 7,63$ ng/ml.

Netika novērota statistiski ticama pirmsoperācijas laikā noteiktā 25(OH)D vitamīna saistība nedz ar asiņu bioķīmiskajiem rādītājiem, piemēram, C reaktīvo olbaltumu (CRO), glikozi, kreatinīnu, alanīna aminotransferāzi (ALAT), augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīnu (ABLH), zema blīvuma lipoproteīnu holesterīnu (ZBLH), nedz ar eritrocītu, leikocītu, trombocītu skaitu un hemoglobīna līmeni.

Komplikācijas. Šī pētījuma gaitā pacienti tikai novēroti visu laiku, kad viņi uzturējās stacionārā. Tika uzraudzīts pacientu klīniskais stāvoklis un iespējamās komplikācijas pēc sirds operācijas, veiktas laboratoriskās analīzes. Atsevišķi tika izdalītas biežāko un nopietnāko komplikāciju grupas, t. i., ātriju fibrilācija / undulācija, kas pacientam netika novērota pirmsoperācijas laikā; lielle kardiālie un cerebrovaskulārie notikumi (MACCE); resternotomija asiņošanas vai sirds tamponādes dēļ; pastāvīga elektrokardiostimulatora implantācija; brūces infekcija (sk. 2. tab.).

Visbiežākā komplikācija, pacientam uzturoties slimnīcā, bija ātriju fibrilācija / undulācija, tomēr tai netika novērota statistiski ticama korelācija ar 25(OH)D vitamīna līmeni. Lai gan arī citu komplikāciju attīstībā netika konstatēta statistiski ticama saistība ar pirmsoperācijas laikā noteikto 25(OH)D vitamīna līmeni, tomēr tika novērota tendence, ka biežāk komplikācijas attīstījās pacientiem, kuru pirmsoperācijas 25(OH)D vitamīna līmenis bija zemāks (sk. 3. att.).

Interesants novērojums bija 25(OH)D vitamīna līmeņa statistiski ticama korelācija ar inotropisko medikamentu lietošanas biežumu agrīnajā pēcooperācijas periodā ($r = -0,154$, $p = 0,029$) un intensīvās terapijas nodaļā pavadīto dienu skaitu ($r = -0,144$, $p = 0,043$) (sk. 3. tab.).

2. tabula. Komplikācijas un to biežums pacientiem (n (%)) atkarībā no 25(OH)D vitamīna līmeņa

Complications and their frequency (n (%)) divided in subgroups by 25-OH vitamin D level

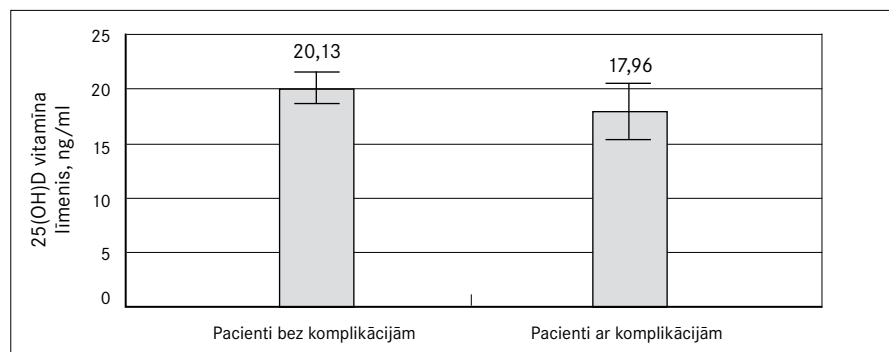
25(OH)D vitamīna līmenis, ng/ml	Ātriju fibrilācija / undulācija	Lielie kardiālie un cerebrovaskulārie notikumi	Resternotomija	Elektrokardiostimulatora implantācija	Brūces infekcija
≥ 30 (n = 31)	6 (19,4)	1 (3,2)	0 (0)	1 (3,2)	0 (0)
30–20 (n = 57)	17 (29,5)	2 (3,5)	2 (3,5)	4 (7)	2 (3,5)
< 20 (n = 112)	24 (21,4)	1 (0,9)	6 (5,4)	9 (8)	2 (2,7)
< 10 (n = 29)	6 (20,7)	1 (3,4)	1 (3,4)	2 (6,9)	1 (3,4)

3. tabula. Inotropisko medikamentu izmantošana, uzturēšanās laiks intensīvās terapijas nodaļā (ITN) un slimnīcā pēcooperācijas periodā atkarībā no 25(OH)D vitamīna līmeņa

Use of inotropes, time in intensive care unit and time in hospital divided in subgroups by 25-OH vitamin D level

Rādītājs	25(OH)D vitamīna līmenis (ng/ml)				p vērtība
	≥ 30	0–20	< 20	< 10	
Inotropisko medikamentu lietošana, %	23 ± 0,43	35 ± 0,48	47 ± 0,50	41 ± 0,50	0,03
Uzturēšanās ITN, dienas	1,26 ± 0,58	1,49 ± 0,97	2,09 ± 3,41	1,97 ± 1,48	0,03
Uzturēšanās slimnīcā, dienas	10,26 ± 4,13	11,30 ± 5,97	11,51 ± 7,17	12,07 ± 6,76	0,474

3. attēls. Vidējais 25(OH)D vitamīna līmenis pacientiem ar un bez komplikācijām pēc sirds operācijas
Mean value of 25-OH vitamin D level in patients without and with complication after cardiac surgery



Diskusija

Šajā pētījumā iegūtie rezultāti atbilst citu pētījumu datiem, kas iegūti Austrumeiropā un Ziemeļeiropā, un tie liecina, ka šī ģeogrāfiskā reģiona iedzīvotājiem bieži sastopams ir D vitamīna deficīts un nepietiekamība. Pacientiem ar augstāku sirds mazspējas pakāpi (pēc NYHA klasifikācijas) tika konstatēts ievērojami zemāks D vitamīna līmenis asinīs. Netika atrasta saistība starp pirmsoperācijas noteikto 25(OH)D vitamīna līmeni un pacientu vecumu, dzimumu, ķermeņa masas indeksu.

Ķirurģiskas operācijas, kurās nepieciešama mākslīgās asinsrites lietošana, ievērojami pazemina D vitamīna līmeni asinīs. To varētu skaidrot ar hemodilūciju, kas rodas kristaloīdu šķīdumu lietošanas dēļ. Kristaloīdu šķīdumi nepieciešami, lai uzpildītu mākslīgās asinsrites aparātu lietošanai sirds operācijas laikā. Pētījumos, kuros jaundzimušajiem tika analizēta saistība starp D vitamīna līmeni un mākslīgās asinsrites lietošanu, pēcoperācijas laikā netika novērota D vitamīna līmeņa samazināšanās. Tas izskaidrojams ar to, ka jaundzimušajiem kristaloīdu šķīdumu vietā tiek izmantota eritrocītu masa un svaigi saldēta plazma, lai sagatavotu mākslīgās asinsrites aparātu lietošanai (*Graham et al.*, 2013).

Pētījumā netika atrasta statistiski ticama saistība starp 25(OH)D vitamīna līmeni un komplikāciju biežumu pēc sirds operācijas. Tomēr tika novērota tendence, ka pacientiem ar zemāku D vitamīna līmeni pēcoperācijas laikā attīstījās komplikācijas. Pacienti ar zemāku 25(OH)D vitamīna līmeni intensīvās terapijas nodaļā pavadīja ievērojami vairāk dienu, turklāt šiem pacientiem tika novērota ievērojami lielāka nepieciešamība pēc inotropiskajiem medikamentiem.

Viens no šī pētījuma trūkumiem bija diezgan nelielais pētījumā iekļauto pacientu skaits. Šī iemesla dēļ nebija iespējams atbilstoši analizēt vairāku nopietnu komplikāciju, piemēram, nozīmīgu nelabvēlīgu kardiovaskulāru un cerebrovaskulāru notikumu un brūču infekciju, biežumu. Taču pētījumā tika iekļauts pietiekami liels pacientu skaits, lai spriestu par iespējamu saistību starp 25(OH)D vitamīna līmeni un pēcoperācijas ātriju fibrilāciju / undulāciju, tomēr starp šiem faktoriem netika atrasta statistiski ticama saistība. Ņemot vērā, ka bija ļoti maz pacientu, kas savu ikdienas uzturu papildina ar D vitamīnu saturošiem preparātiem, nav iespējams izvērtēt D vitamīna papildu uzņemšanas pirmsoperācijas vai pēcoperācijas periodā ietekmi uz operācijas iznākumu, un būtu nepieciešami papildu pētījumi par šo tēmu.

Secinājumi

1. Lielākajai daļai pētījumā iekļauto pacientu tika novērota D vitamīna nepietiekamība vai deficīts.
2. Novērojama statistiski nozīmīga D vitamīna līmeņa pazemināšanās pēc sirds operācijas veikšanas.
3. Pacientiem, kuriem bija zemāks 25(OH)D vitamīna līmenis, tika novērota biežāka komplikāciju attīstīšanās tendence, tomēr netika konstatēta tās statistiska ticamība.



Cardiac Surgery Patient Vitamin D Level Impact on Outcome

Abstract

Deficiency of vitamin D is known to be highly prevalent worldwide. It is affecting up to 50 % of general population. Traditionally it has been associated with musculoskeletal disorders; however, in recent years it has been recognised that deficiency of vitamin D also influences other organ systems, including the cardiovascular system.

The aim of this study was to seek possible evidence on the effect of vitamin D deficiency on cardiac surgery outcomes.

A prospective cohort study was conducted in Pauls Stradiņš Clinical University Hospital. A total of 200 patients undergoing cardiac surgery using cardiopulmonary bypass participated in this study. Levels of 25-hydroxyvitamin D were assessed twice – prior to surgery and in the following week after surgery. Patients were observed for the complete length of their hospital stay to assess their laboratory and clinical findings and possible complications following cardiac surgery. The obtained data was analysed using IBM SPSS Statistics and Microsoft Excel.

Of the 200 patients who participated in this study, 84.5 % were found to be 25-hydroxyvitamin D insufficient, and 56 % were found to be 25-hydroxyvitamin D deficient. The mean vitamin D level before surgery was 19.78 ng/ml. Vitamin D levels measured after surgery had a significantly lower mean value – 16.32 ng/ml ($p < 0.001$). There was a statistically significant decrease in postoperative vitamin D levels by 18.9 %. Patients with lower 25-hydroxyvitamin D levels displayed a tendency for more frequent manifestations of postoperative complications, but it failed to show statistical significance ($p = 0.164$). Preoperative vitamin D level did show statistically significant correlation with heart failure class by NYHA, perioperative inotrope use and length of stay in intensive care unit.

25-hydroxyvitamin D deficiency and 25-hydroxyvitamin D deficit is highly prevalent in patients undergoing cardiac surgery. Perioperative use of crystalloid solutions results in significant decrease of 25-hydroxyvitamin D postoperatively. Patients with lower 25-hydroxyvitamin D levels displayed a tendency for more frequent manifestations of postoperative complications. Further research is necessary to evaluate the role of vitamin D in development of postoperative complications in cardiac surgery patients.

Keywords: cardiac surgery, vitamin D, complications.

Literatūra

1. Dobnig, H. et al. 2008. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med.* 168, 1340–1349.
2. Durup, D. et al. 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.
3. Durup, D. et al. 2015. A reverse J-shaped association between serum 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular disease mortality: the CopD study. *J Clin Endocrinol Metab.* 100, 2339–2346.
4. Graham, E. M., Taylor, S. N., Zyblewski, S. C. et al. 2013. Vitamin D status in neonates undergoing cardiac operations: Relationship to cardiopulmonary bypass and association with outcomes. *J Pediatr.* 162, 823–826.
5. Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A. et al. 2011. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 96, 1911–1930.
6. Iglar, P. J., Hogan, K. J. 2015. Vitamin D status and surgical outcomes: a systematic review. *Patient Safety in Surgery.* 9, 9–14.
7. Melamed, M. L. et al. 2008. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med.* 168, 1629–1637.
8. Parker, J. H. O., Dutton, D., Mavrodaris, A. et al. 2010. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 65, 225–236.

9. Pérez-Hernández, N., Aptilon-Duque, G., Nostroza-Hernández, M. et al. 2016. Vitamin D and its effects on cardiovascular diseases: a comprehensive review. *Korean J Intern Med.* 31, 1018–1029.
10. Rosen, C. J. 2011. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med.* 364, 248–254.
11. Sempos, C. T. et al. 2013. Is there a reverse J-shaped association between 25-hydroxyvitamin D and all-cause mortality? Results from the U. S. Nationally representative NHANES. *J Clin Endocrinol Metab.* 98, 3001–3009.
12. Stumpf, W. E., Sar, M., Reid, F. A. et al. 1979. Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science.* 206, 1188–1190.