Supplementazioni con megaboli di vitamina D

Data 05 giugno 2008
Categoria reumatologia

Una proposta della Regione Toscana di intervento di comunità per la prevenzione della carenza di vitamina D nella popolazioneanziana.

1. **Incidenza di ipovitaminosi D**

La carenza di vitamina D è particolarmente frequente in Italia (1-3, 71). Contrariamente a quanto si tende a credere le regioni Europee più a SUD sono quelle dove è più frequente l'ipovitaminosi in persone oltre i 60 anni (3, 71). Ciò può essere attribuito da un lato alla scarsa propensione degli anziani ad esporsi al sole in qualsiasi stagione, dall'altra ad una alimentazione che diviene sempre più povera di grassi animali, unica fonte significativa di vitamina D alimentare. Nei paesi Nord-Europei il fenomeno è meno frequente per varie ragioni: maggior sensibilizzazione "storica" al problema, più frequente introito di grassi animali e soprattutto di pesce (merluzzo!), frequente aggiunta di vitamina D nella margarina e nei prodotti lattiero-caseari. Una grave carenza di vitamina D (livelli di 25OHvitamina D circolanti < 12 ng/ml) è stata riscontrata (2) nell' 82% dei soggetti oltre i 70 anni nel periodo primaverile. Questi risultati sono stati confermati in numerosi altri studi (Bettica et al JCEM) condotti anche specificamente nella nostra regione (1).

2. **Conseguenze della carenza di vitamina D**

Le malattie cardiovascolari, neoplastiche, neurologiche e reumatiche sono le principali cause di mortalità e di decadimento della qualità della vita e sono destinate ad aumentare per il progressivo invecchiamento della popolazione. La vitamina D svolge numerosi ruoli fisiopatologici nell'ambito del sistema osteo-articolare e muscolare, cardiovascolare ed immunitario e regola la proliferazione e la differenziazione di alcune linee cellulari. Oltre alle numerose osservazioni relative all'importante responsabilità della vitamina D nella patogenesi dell'osteoporosi e delle conseguenti fratture scheletriche, sono state segnalate correlazioni dello stato vitaminico D con altre patologie reumatiche, con malattie cardiovascolari e neurologiche e con il rischio di alcuni tumori.
In numerosi studi è stata dimostrata una relazione tra deficit di vitamina e rischio di frattura, in particolare di femore (4-15). Al deficit di vitamina D è stato associato anche un quadro di miopatia prossimale (16) o comunque di deficit muscolare (17-19). Il deficit di vitamina D potrebbe pertanto di per sè tradursi clinicamente in un aumentato rischio di caduta e quindi di frattura, indipendentemente dagli effetti deleteri sulla massa ossea. In particolare è stato osservato che soggetti anziani con deficit muscolari o che cadono frequentemente hanno livelli sierici di 25OHvit. D mediamente inferiori rispetto ai controlli (18-22). In numerosi studi clinici controllati è stato dimostrato che la somministrazione di vitamina D in soggetti anziani è in grado di migliorare la forza muscolare (81) e di ridurre la frequenza di cadute accidentali(79,80).
Oltre alla patologia scheletrica ed a quella muscolare ridotti livelli sierici di 25OH vit. D sarebbero associati anche ad un aumentato rischio di progressione della patologia artrosica del ginocchio (23). Recentemente è stato inoltre riportato che l'introito di vitamina D è inversamente associato al rischio di ammalarsi di artrite reumatoide (24).
Numerose affezioni neurologiche, la disabilità conseguente o le terapie con farmaci neurolettici sono considerate condizioni di rischio per ipovitaminosi D. Recentemente è stato inoltre riportato un possibile ruolo protettivo della vitamina D nei confronti del rischio di ammalarsi di sclerosi multipla (25).
E' stata più volte sospettata anche una correlazione tra stato vitaminico D e patologie cardiovascolari. Una condizione di ipovitaminosi D è di frequente riscontro nei pazienti cardiopatici ed una riduzione del rischio di infarto miocardico è stata documentata in soggetti con normali livelli sierici di 25OHD, rispetto a quelli con ipovitaminosi D (26). E' nota da anni la relazione inversa tra massa ossea e rischio arteriosclerotico.
La relazione tra stato vitaminico D ed alcune neoplasie non sorprende se si considera che in molte linee cellulari sono stati identificati recettori specifici e che studi in vitro hanno documentato un attività antiproliferativa da parte di questa vitamina. La concentrazione ematica di quest'ultima è stata associata ad una riduzione del rischio per cancro del colon e della mammella (27-37). L'aumentata esposizione alla luce solare, che promuove la sintesi endogena di vitamina D, è stata associata con una ridotta incidenza o mortalità per tumori del colon, della mammella, della prostata o dell'ovaio (38-47). Tuttavia, alla luce delle osservazioni disponibili, non vi è consenso: in particolare alcuni studi prospettici non hanno trovato una correlazione tra i livelli ematici di vitamina D e la successiva comparsa di tumori del colon o della prostata(48,49).

3. **Supplementazione di vitamina D in anziani**

E' stato dimostrato che la somministrazione di vitamina D in soggetti anziani si associa ad una riduzione del rischio di frattura (14,15). E' probabile che ciò possa anche essere ascritto a fattori extra-scheletrici. In effetti sono stati riportati un miglioramento dell'equilibrio, della forza muscolare e della mobilità funzionale ed una riduzione del rischio di cadute in seguito al trattamento con vitamina D (20-22). In uno studio di comunità (72) condotto in Gran Bretagna 100.000 UI di vitamina D ogni 4 mesi per 5 anni ha diminuito il rischio di frattura del 22% ($p<0.01$) e quelle di femore del 15% ($p = 0.1$). In Finlandia (73) la somministrazione di 150.000 – 300.000 UI di vitamina D i.m. all'anno diminuiva significativamente il rischio di frattura degli arti superiori ma non agli arti inferiori. Recentemente, in uno studio pilota di comunità condotto presso la ASL di Verona, la somministrazione orale di 400.000 UI di vitamina D2 / anno in donne di

età superiore a 65 anni ha ridotto l'incidenza di fratture di femore di circa il 20% nei trattati rispetto ai non trattati (74).

4. **Variabilità genetica della risposta terapeutica?**

La recente applicazione delle conoscenze e delle tecnologie di biologia molecolare sembra indicare che non solo lo stato di replezione di vitamina D ma anche il polimorfismo genetico del suo recettore può condizionare il rischio di patologie correlate alla vitamina D. In particolare è stata riportata, anche se in maniera non univoca, una correlazione del polimorfismo del recettore della vitamina D (VDR) con la densità minerale ossea, gli indici di perdita minerale e di neoformazione ossea, il metabolismo del calcio, la regolazione del paratormone, il rischio di osteoporosi e di fratture (50-53). In numerosi studi è stata documentata l'influenza di polimorfismi genetici della VDR sulla risposta terapeutica a vitamina D, calcio e farmaci anti riassorbitivi(54-69).
Non è attualmente accertato ma è molto probabile che analoghe associazioni siano presenti tra il polimorfismo genetico del VDR ed altre patologie reumatiche o extrascheletriche, in particolare cardiovascolari e neoplastiche.

5. **Problemi aperti da un intervento di comunità con boli di vitamina D**

Un intervento di comunità ed in prevenzione primaria come quello condotto a Verona (74) pone una serie di interrogativi cui è necessario dare una risposta. Ogni intervento di prevenzione primaria deve, infatti, essere virtualmente del tutto privo di potenziali effetti collaterali. Le possibili ragioni di preoccupazione o interrogativi potrebbero essere:

a.**L'impiego di boli di vitamina D potrebbero determinare intossicazione da vitamina D.**

Una intossicazione da vitamina D può comparire per livelli ematici di 25OHvitamina D superiore a 400 ng/ml. Uno o due boli da 400.000 UI di vitamina D2 fanno aumentare i livelli sierici di 25OHvitamina D di 10 ng/ml (70). Questo tipo di incremento non può determinare alcuna intossicazione neppure nelle persone con una eccellente replezione di vitamina D che si associa a livelli di 25OHvitamina D mai superiore a 100 ng/ml. Aumenti dei livelli di 25OH vitamina D entro 30 ng/ml possono essere considerati sicuri anche in pazienti con malattie metaboliche come l'iperparatiroidismo primitivo o garnulomatosi (es. sarcoidosi)

b.**Il trattamento con vitamina D potrebbe favorire la comparsa di calcificazioni arteriose** .

E' stata documentata una relazione tra carenza di vitamina D e rischio aterosclerotico (vedi sopra). Anche se manca la dimostrazione che la correzione del deficit di vitamina D previene le malattie vascolari, appare assai improbabile che si possa verificare il contrario.

c.**Diete ricche di calcio e vitamina D possono favorire la calcolosi renale?**

E' stato ampiamente dimostrato che una dieta ricca di calcio in condizioni di replezione di vitamina D riduce significativamente il rischio di calcolosi renale! Ciò è quasi sicuramente legato alla maggior disponibilità di calcio a livello del colon dove può prevenire l'assorbimento degli ossalati, ovvero dei composti più litogeni che si conoscano (76-78).

d. **Meglio la vitamina D2 o D3?**

La vitamina D2 può essere presente in alcuni vegetali, mentre la D3 può essere di derivazione endogena (irradiazione solare) o derivare dall'introito di grassi animali. La vitamina D2 e D3 hanno una attività biologica del tutto sovrapponibile (75), anche se la biodisponibilità generale della D3 appare superiore (82).

e.**Quale è la dose ottimale?**

Nella esperienza Veneta è stato osservato che con la dose di 400.000 U di Vitamina D2/anno in molti pazienti non era possibile correggere del tutto il deficit vitaminico. Sarebbe quindi auspicabile l'impiego di preparati a base di vitamina D3 (al momento non disponibili, ma più biodisponibile, vedi punto d) alla dose di 300.000 U/os in due somministrazioni annuali.

Fonte: Regione Toscana

Referenze

1. Rossini M., Perbellini S., Lazzarin M., Adami S., Bertoldo F. and Lo Cascio V. "Incidenza di ipovitaminosi D nel Nord Italia". It. J. Min. Elect. Metab., 4, 1: 13-17; 1990
2. Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. Osteoporos Int, 2003; 14:577-82.
3. Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, Nickelsen T. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1212-1221.
4. Baker MR, McDonnell, Peacock M, Nordin BEC. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations in patients with fractures of the femoral neck BMJ, 1979; 589
5. Benhamou CL, Chappard D, Gauvain JB, et al Hyperparathyroidism in proximal femur fractures: biological and histomorphometric study in 21 patients over 75 years old Clin Rheumatol 1991; 10:144-150.
6. Benhamou CL, Tourliere D, Gauvain JB, Picaper G, Audran M, Jallet P. Calciotropic hormones in elderly people with

and without hip fracture Osteoporos Int 1995; 5:103-7.
7. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. JAMA 1999; 281:1505-11.
8. Lips P, Obrant KJ. The pathogenesis and treatment of hip fractures. Osteoporos Int 1991: 1:218-31.
9. Lips P, van Ginkel FC, Jongen MJM, Rubertus F, van der Vijgh WJF, Netelenbos JC. Determinants of vitamin D status in patients with hip fracture and in elderly control subjects. Am J Clin Nutr 1987; 46:1005-10.
10. Lips P, Netelenbos C, Jongen MJM et al. Histomorphometric profile and vitamin D status in patients with femoral neck fracture. Metab Bone Dis Rel Res 1982; 4:85-93.
11. Meller Y, Kestenbaum RS, Galinsky D, Shany S. Seasonal variations in serum levels of vitamin D metabolism and parathormone in geriatric patients with fractures in southern Israel Isr J Med Sci 1986; 22:8-11.
12. Parfitt AM, Gallagher JC, Heaney RP, Johnston CC, Neer R, Whedon GD. Vitamin D and bone health in the elderly. Am J Clin Nutr 1982; 36:1014-31.
13. Von Knorring J, Slatis P, Weber TH, Helenius T. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D, 24-25-dihydroxyvitamin d and parathyroid hormone in patients with femoral neck fracture in southern Finland. Clin Endocrinol 1982; 17:189-94.
14. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. BMJ 1994; 308:1081-82.
15. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. N Engl J Med 1997; 337:670-6.
16. Schott G.D., Wills M.R. Muscle weakness in osteomalacia. Lancet 1976; i:626-7.
17. Boland R. Role of vitamin D in skeletal muscle function Endocr. Rev. 1986; 7:434-48.
18. Mowè M et al. Low serum calcidiol concentration in older adults with reduced muscolar function. J Am Geriac Soc 1999;47:220-6.
19. Visser M, Deeg DJ, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle stength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:5766-72.
20. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D3 and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. J Bone Min Res 2000; 15:1113-18
21. Verhaar HJJ, Samson MM, Jansen PAF, de Vreede PL, Manten JW, Duursma SA. Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women. Aging Clin Exp Res, 2000; 12:455-60.
22. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, Nebiker M, Theiler R, Pfeifer M, Begerow B, Lew RA, Conzelmann M. Effects of calcium and vitamin D on risk of falls: a randomized controlled study. J Bone Miner Res, 2003;18.
23. McAlindon TE, Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Aliabadi P, Weissman B, Rush D, Wilson PW, Jacques P. Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among partecipants in the Framingham Study. Ann Int Med, 1996; 125, 5:353-9.
24. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the lowa Women's Health Study. Arthritis Rheum, 2004; 50:72-7.
25. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernan MA, Olek MJ, Willett WC, Ascherio A. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. Neurology, 2004; 62:60-5.
26. Scragg R, Jackson R, Holdaway JM, Lim T, Beaglehole R. Myocardial Infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study. Int J Epidemiol, 1990; 19, 3:559-63.
27. Garland C., Shekelle RB, Barrett-Connor E et al. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. Lancet, 1985; 307-9
28. Garland CF, Comstock GW, Garland FC, Helsing KJ, Ko Shaw E, Gorham ED. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. Lancet, 1989; 1176-8.
29. Garland CF, Garland FC, Gorham ED. Can colon cancer incidence and death rates be reduced with calcium and vitamin D? Am J Clin Nutr, 1991; 54 (suppl 1):193-201
30. Bostick RM, Potter JD, Sellers TA et al. Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to incidence of colon cancer among older women. The lowa Women's Health Study. Am J Epidemiol, 1993; 137:1302-17.
31. Kearney J, Giovannucci E, Rimm EB, Ascherlo A, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing A, Kampman E, Willett WC. Calcium, Vitamin D, and dairy foods and the occurrence of colon cancer in men. Am J Epidemiol, 1996; 143,9:907-17.
32. Martinez ME, Giovannucci EL, Colditz GA et al. Calcium, vitamin D, and the occurrence of colorectal cancer among womem. J Natl Cancer Inst, 1996; 88:1375-82.
33. Pritchard RS, Baron JA, Gerhardsson de Verdier M. Dietary calcium, vitamin D, and the risk of colorectal cancer in Stockholm, Sweden. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1996; 5:897-900.
34. Niv Y, Sperber AD, Figer A, Igael D, Shany S, Fraser G, Schwartz B. In colorectal carcinoma patients, serum vitamin D levels vary according to stage of the carcinoma. Cancer, 1999; 86:391-7.
35. Kampman E, Slattery ML, Caan B, Potter JD. Calcium , vitamin D, sunshine exposure, dairy products and colon cancer risk (United States). Cancer Causes Control, 2000; 11:459-466
36. Knekt P, Albanes D, Seppanen R et al. Dietary fat and risk of breast cancer. Am J Clin Nutr, 1990; 52:903-8.
37. Knekt P, Jarvinen R, Seppanen R et al. Intake of dairy products and the risk of breast cancer. Br J Cancer, 1996; 73:687-91.
38. Garland Cf, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer ? Int J Epidemiol, 1980; 227-31.
39. Emerson JC, Weiss NS. Colorectal cancer and solar radiation. Cancer Causes Control, 1992; 3:95-9
40. Gorham ED, Garland CF, Garland FC. Acid haze air pollution and breast and colon cancer mortality in 20 Canadia cities. Can J Publ Hlth, 1989; 80:96-100.
41. Garland FC, Garland CF, Gorham ED. Young JF. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. Prev Med, 1990; 19:614-22.

42. Gorham ED, Garland FC, Garland CF. Sunlight and breast cancer incidence in the USSR. Int J Epidemiol, 1990 ; 19 :820-24.
43. Schwartz GG, Hulka BS. Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? (Hypothesis). Anticancer Res, 1990;10:1307-12.
44. Hanchette CL, Schwartz GC. Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviole radiation. Cancer, 1992; 70:2861-69.
45. Lefkowitz ES, Garland CF. Sunlight, vitamin D, and ovarian cancer mortality rates in US women. Int J Epidemiol, 1994;23:1133-36.
46. Ainsleigh HG. Beneficial effects of sun exposure on cancer mortality. Prev Med, 1993; 22:132-140
47. Strange RC et al. Ultraviolet radiation exposure may protect against prostate cancer, Lancet, 2001; 358:641-2.
48. Braun MM, Helzlsouer KJ, Hollis BW, Comstock GW. Colon cancer and serum vitamin D metabolite levels 10-17 years prior to diagnosis. Am J Epidemiol, 1995; 142:608-11.
49. Gann PH, Ma J, Hennekens CH et al. Circulating vitamin D metabolites in relation to subsequent development of prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1996; 5:121-6.
50. Brown MA, Haughton MA, Grant SFA, Gunnel AS, Henderson NK, Eisman JA. Genetic control of bone density and turnover: role of the collagen 1ά1, estrogen receptor, and vitamin D receptor genes. J Bone Miner Res, 2001; 16:758-64
51. Uitterlinden AG, Weel AEAM, Burger H, Fang Y, Van Duijn CM, Hofman A, Van Leeuwen JPTM, Pols HAP. Interaction between the vitamin d receptor gene and collagen type 1ά1 gene in susceptibility for fracture. J Bone Miner Res, 2001: 16:379-85
52. Hunter D, De Lange M, Snieder H, MacGregor AJ, Swaminathan R, Thakker RV, Spector TD. Genetic contribution to bone metabolism, calcium excretion, and vitamin D and parathyroid hormone regulation. J Bone Miner Res, 2001; 16:371-8
53. Giannini S, D'Angelo A, Nobile m, Carraro G, Rigotti P, Silva-Netto F, Pavan S, Marchini F, Zaninotto M, Dalle Carbonare L, Sartori L, Crepaldi G. The effects of vitamin D receptor polymorphism on secondary hyperparathyroidism and bone density after renal transplantation. J Bone Miner Res, 2002; 17:1768-73
54. Rapuri PB, Gallagher JC, Kinyamu HK, Ryschon KL. Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. Am j clin nutr, 2001; 74:569-70
55. Nakamura T. The importance of genetic and nutritional factors in responses to vitamin D and its analogs in osteoporotic patients. Calcif Tissue Int, 1997; 60:119-23.
56 Graafmans WC, Lips P, Ooms ME, Van Leeuwen JPTM, Pols HAP, Uitterlinden AG. The effect of vitamin D supplementation on the bone mineral density of the femoral neck is associated with vitamin D receptor genotype. J Bone Miner Res, 1997; 12:1241-5
57. Marco MP, Martinez I, Betriu A, Craver L, Fibla MJ, Fernandez E. Influence of BsmI viamin D receptor gene polymorphism on the response to a single bolus of calcitriol in hemodialysis patients. Clin Nephrol, 2001; 56:111-6
58. Erturk S, Kutlay S, Karabulut HG, Keven K, Nergizoglu G, Ates K, Bokesoy I, Duman N. The impact of vitamin D receptor genotype on the management of anemia in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis, 2002; 40:816-23.
59. Ferrari S, Rizzoli R, Chavalley T, Slosman D, Eisman JA, Bonjour J-P 1995 Vitamin D receptor gene polymorphism and rate of change in lumbar spine bone mineral density in elderly men and women. Lancet 10:423-426.
60. Dawson.Hughes B, Harris SS, Finneran S 1995 Calcium Absorption on high and low calcium intakes in relation to vitamin D receptor genotype. J Clin Endocrinol Metab 80:3657-3661.
61. Kiel DP, Myers RH, Cupples LA, Kong XF, Zhu XH, Ordovas J, Schaefer EJ, Felson DT, Rush D, Wilson PW 1997 The BsmI vitamin D receptor restriction fragment length polymorphism (bb) influences the effect of calcium intake on bone mineral density. J Bone Miner Res 12:1049-1057.
62. Howard G, Nguyen T, Morrison N, Watanabe T, Sambrook P, Eisman J, Kelly PJ 1995 Genetic influence on bone density: physiological correlates of vitamin D receptor gene alleles in premenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 80:2800-2805.
63. Wishart JM, Horowitz M, Need AG, Scopacasa F, Morris HA, Clifton PM, Nordin BE 1997 Relations between calcium intake, calcitriol, polymorphism of the vitamin D receptor gene and calcium adsorption in premenopausal women. Am J Clin Nutr 65:98-802.
64. Marc J, Prezelj J, Komel R, Kocijancic A 1999 VDR genotype and response to etidronate therapy in late postmenopausal women. Osteoporos Int 10:303-306.
65. Palomba S, Numis FG, Mossetti G, Rendina D, Vuotto P, Russo T, Zullo F, Nappi C, Nunziata V 2003 Effectiveness of alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis: relationship with BsmI vitamin D receptor genotypes. Clin Endocrinol (Oxf.) 1:22-29.
66. Deng HW, Li J, Li JL, Johnson M, Gong G, Davis KM, Recker RR 1998 Change of bone mass in postmenopausal Caucasian women with and without hormone replacement therapy is associated with vitamin D receptor and estrogen receptor genotypes. Hum Genet 103:576-585.
67. Kurabayashi T, Tomita M, Matsushita H, Yahata T, Honda A, Takakuwa K, Tanaka K 1999 Association of vitamin D and estrogen receptor gene polymorphism with the effect of hormone replacement therapy on bone mineral density in Japanese women. Am J Obstet Gynecol 180:1115-1120.
68. Tofteng CL, Jensen JE, Abrahamsen B, Odum L, Brot C 2002 Two polymorphisms in the vitamin D receptor gene--association with bone mass and 5-year change in bone mass with or without hormone-replacement therapy in postmenopausal women: the Danish Osteoporosis Prevention Study. J Bone Miner Res 17:535-44.
69. Palomba S, Numis FG, Mossetti G, Rendina D, Vuotto P, Russo T, Zullo F, Nappi C, Nunziata V 2003 Raloxifene administration in postmenopausal women with osteoporosis: effect of different BsmI vitamin D receptor genotypes. Hum Reprod 1:1-7.
70. Rossini M, Alberti V, Flor L, Masiero L, Gatti D, Adami S. 2004 Effect of oral vitamin D Yearly bolus on hip fracture risk in elderly women: a community primary prevention study. Osteoporosis Int, in press
71. Wielen van der RPJ, Lowik MRH, Berg van den H, Groot de LCPGM, Haller J, Moreiras O, Staveren van WA. Serum

vitamin D concentrations among elderly people in Europe. Lancet 1995; 346: 207-210.
72. Trivedi DP, Doll R, Khau KT Effect of four monthly vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. Br Med J 326: 469-472, 2003.
73. Heikinheimo RJ, Inkovaara JA, Harjiu EJ, Haavisto MV, Kaarela RH, Kataja JM et al Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. Calcif Tissue Int 51: 105-110, 1992.
74. Rossini M, Alberti V, Flor L, Masiero L, Gatti D, Adami S. Effect of oral vitamin D2 yearly bolus on hip frature risk in elderly women: a community primary preventio study. Age and Ageing Dec 2004.
75. Rapuri PB, Gallagher JC, Haynatzki G, Effect of Vitamins D2 and D3 Supplement Use on Serum 25OHD Concentration in Elderly Women in Summer and Winter. Calcif Tissue Int (2004) 74:150–156.
76. Curhan G, Willett W, Speizer F, Spiegelman D, Stampfer M. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. Ann Intern Med. 1997;126:497- 504.
77. Nurses' Health Study II. Dietary Factors and the Risk of Incident Kidney Stones in Younger Women. Arch Intern Med.2004;164:885-891.
78. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. N Engl J Med. 2002;346: 2002
79. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett CW, et al.: Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. JAMA 2004; 291(16):1999-2006.
80. Bischoff HA, Ferrari1, Conzelmann M, Stähelin5 HB, Orav JE, Dick W, , Carpenter MG, Adkin AL, Theiler R, Pfeifer M. Allum JHL. Is fall prevention by vitamin D mediated by balance control? J Bone Min Res 2005.
81. Dhesi JK, Jackson JHD, Bearne LM, Moniz M, Hurley MV, Swiift GV, Allans TJ. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. Age and Ageing 2004; 33: 589–595
82. Laura A. G. Armas, Bruce W. Hollis, and Robert P. Heaney Vitamin D2 Is Much Less Effective than Vitamin D3 in Humans J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004; 89: 5387 - 5391