

**VITAMINE D CHEZ L'ADULTE : EFFET OSSEUX ET EXTRA OSSEUX ;  
RECOMMANDATIONS DE BON USAGE  
VITAMIN D in ADULTHOOD: SKELETAL AND EXTRA SKELETAL EFFECTS;  
RECOMMENDATIONS FOR GOOD PRACTICE**

**K Briot<sup>1</sup>, M Audran<sup>2</sup>, B Cortet<sup>3</sup>, P Fardellone<sup>4</sup>, C Marcelli<sup>5</sup>, P Orcel<sup>6</sup>, B Vellas<sup>7</sup>, T Thomas<sup>8</sup>, C Roux<sup>1</sup> pour  
le Comité Scientifique du GRIO.**

<sup>1</sup> Service de Rhumatologie, Hôpital Cochin, 75014 Paris, France.

<sup>2</sup> Service de Rhumatologie, CHU Angers, Angers, France

<sup>3</sup> Département Universitaire de Rhumatologie, Hôpital Roger Salengro, 59 045 Lille, France

<sup>4</sup> Service de Rhumatologie, CHU Amiens, Amiens, France.

<sup>5</sup> Service de rhumatologie, CHU Caen, Caen, France

<sup>6</sup> Service de Rhumatologie, Hôpital Lariboisière, Paris, France

<sup>7</sup> Pole Gériatrie, Centre Hospitalier Universitaire, Toulouse, France.

<sup>8</sup>CHRU de l'hôpital de Bellevue, Boulevard Pasteur, 42 055 St Etienne, France

**Points clés:**

- La prévalence de l'insuffisance et de la carence en vitamine D est importante dans toutes les populations : sujets jeunes, adultes en bonne santé, ostéoporotiques, et hospitalisés pour fracture.
- L'insuffisance en vitamine D peut être définie par un taux sérique de 25OHD  $\leq 30$  ng/ml (75 nmol/l) et la carence par un taux  $\leq 10$  ng/ml.
- Il existe un effet positif de la vitamine D sur le risque de fracture, la fonction musculaire et le risque de chute ; les effets bénéfiques osseux sont observés pour des taux sériques 25 OHD  $\geq 30$  ng/ml (soit 75 nmol/l).
- Il est observé des associations entre l'apport de vitamine D et la réduction de la mortalité, de certains cancers, du risque d'infections, de maladies inflammatoires (diabète, SEP), de maladies cardiovasculaires et peut être d'arthrose. Mais il n'existe pas d'essais randomisés pour prouver qu'il s'agit de liens de causalité. De plus les taux sériques nécessaires pour obtenir de tels effets ne sont pas connus.
- Il est nécessaire d'assurer un taux optimal de 25OHD lors de la prise en charge d'un sujet ostéoporotique ou suspect d'ostéoporose.

**Mots-clés :** ostéoporose, vitamine D, fracture, muscle

**Key-words:** osteoporosis, vitamin D, fracture, muscle

L'importance de la vitamine D dans le métabolisme osseux est établie de longue date mais il existe actuellement un grand nombre de publications sur son rôle éventuel dans des pathologies diverses et parfois inattendues (cancers, arthrose, infections virales, développement fœtal...). Cet article a pour objectif de revoir les principales données récentes sur la vitamine D, et les conséquences de son insuffisance, et de proposer, sur la base d'une opinion d'experts, des propositions pour le dépistage de l'insuffisance en vitamine D et son traitement.

### **1. Origine et métabolisme de la vitamine D**

La vitamine D a 2 origines : la synthèse cutanée et l'alimentation. Dans la peau, la synthèse de pro-vitamine D<sub>3</sub> se fait à partir du 7 déhydrocholestérol dans les couches profondes de l'épiderme sous l'effet des rayons UVB (290-315nm). L'alimentation apporte de la vitamine D<sub>2</sub> (ou ergocalciférol d'origine végétale) et vitamine D<sub>3</sub> (ou cholecalciferol d'origine animale). La vitamine D d'origine cutanée est transportée dans le sang, jusqu'au foie où elle est hydroxylée en 25(OH) (calcidiol, forme biologiquement inactive), puis au rein pour une 2<sup>ème</sup> hydroxylation, par la 1 $\alpha$  hydroxylase en 1,25 (OH)<sub>2</sub> D. La 1,25 dihydroxy-vitamine D (ou calcitriol) ainsi obtenue est la forme biologiquement active de la vitamine D responsable des effets osseux et extra osseux (1,2). La 1,25 (OH)<sub>2</sub> D a un rôle majeur dans la régulation du métabolisme phosphocalcique et dans l'homéostasie calcique, en agissant à la fois sur les parathyroïdes, le rein et l'intestin. Par ailleurs, plusieurs autres propriétés ont été démontrées ; de nombreuses cellules comme celles du cerveau, de la prostate, du sein, du colon, du muscle et les cellules de l'immunité possèdent des récepteurs de la 1,25 (OH)<sub>2</sub> D. Ces tissus sont également capables d'hydroxyler la 25 OHD en 1,25 (OH)<sub>2</sub> D car ils expriment la 1 $\alpha$  hydroxylase . La 1,25 (OH)<sub>2</sub> D contrôle l'expression de plus de 200 gènes, incluant des gènes qui régulent la prolifération des cellules saines et cancéreuses, leur différenciation, l'apoptose et l'angiogénèse.

### **2. Comment évaluer les stocks de vitamine D**

Le taux de 25OHD (nmol/l) (égales à ng/ml x 2,5) reflète les stocks en vitamine D apportés par la synthèse cutanée et les apports alimentaires. Bien que la 1-25(OH)<sub>2</sub> D soit la forme active de vitamine D, elle ne doit pas être mesurée pour déterminer le statut en vitamine D. En effet, en cas d'insuffisance en vitamine D, la 1-25(OH)<sub>2</sub> D peut être normale, voire élevée car le déficit stimule la sécrétion de la parathormone et donc de la 1-alpha hydroxylase rénale. Des études animales suggèrent que la fonction active de la 1,25 (OH)<sub>2</sub> D n'est possible que si les taux de 25 OHD sont suffisants (2).

### **3. Prévalence de l'insuffisance et de la carence en vitamine D**

De nombreuses études ont évalué la prévalence de l'insuffisance mais les chiffres varient selon la définition de cette insuffisance. Dans la plupart des études, les définitions retenues sont: l'insuffisance pour un taux de 25OHD  $\leq$  30 ng/ml (75 nmol/l) et la carence pour un taux  $\leq$  10 ng/ml (25 nmol/l) (3). La prévalence de l'insuffisance en vitamine D est de 78 % chez les femmes normales âgées de 50 ans suivies dans le cadre de l'étude SU.VI.MAX (4), 42 % chez les patients ayant moins de 65 ans admis au Massachusetts General Hospital de Boston (5) et jusqu'à 97 % chez les patientes hospitalisées pour fractures ostéoporotiques (6,7). Chez les patients sollicitant un avis sur une ostéoporose, près de 72% ont une insuffisance en 25-OHD (8).

#### **4. Facteurs influençant la synthèse de la vitamine D**

La synthèse cutanée de vitamine D sous l'effet des UVB peut être diminuée par l'âge, par certaines conditions d'exposition cutanée (habillement, pigmentation, utilisation d'écrans solaires, latitude, pollution de l'air). La prévalence de l'insuffisance en vitamine D est paradoxalement élevée dans les pays où l'ensoleillement peut être important du fait d'un excès de protection d'origine culturelle ou non (9,10). La concentration de 7-déhydrocholestérol dans les couches profondes de l'épiderme diminue avec l'âge (2). Le pigment de la peau (mélanine) est un écran solaire naturel et l'augmentation de cette pigmentation mélanique peut réduire la synthèse de vitamine D sous l'effet des UVB aussi efficacement qu'un écran solaire de protection. Pour assurer des apports en vitamine D corrects, on peut s'exposer 5 à 10 minutes bras et jambes tous les jours entre 10 h 00 et 15 h 00 au printemps, été et automne. Le poids, à travers l'indice de masse corporelle et la quantité de masse grasse, diminue également la biodisponibilité de la vitamine D par un effet de séquestration dans les compartiments de masse grasse (11).

Les aliments contenant de la vitamine D sont peu nombreux. (Tableau n°1). Près de 90% des apports en vitamine D sont en rapport avec la synthèse cutanée.

#### **4. Effets osseux de la vitamine D**

##### **4.1 Vitamine D et métabolisme phosphocalcique**

Il existe une relation étroite entre les concentrations de vitamine D sérique et l'absorption du calcium. L'absorption du calcium est maximale c'est-à-dire de 65 % pour un taux de vitamine D supérieur à 32ng/ml (80 nmol/l) (12). Il existe également une relation étroite et inverse entre les concentrations sériques de parathormone et les concentrations sériques de vitamine D. La PTH commence à augmenter quand le taux de 25 OH D est inférieur à 30 ng/ml (75 nmol/l) (12). Chez les sujets ayant une valeur normale de 25OHD, les apports en calcium peuvent être inférieurs aux recommandations actuelles, c'est-à-dire de 800 mg quotidiens, sans faire augmenter la PTH.

##### **4.2 Vitamine D et densité osseuse**

Les valeurs basses de 25OHD ont été associées dans des études transversales à des valeurs basses de densité osseuse (après ajustement pour l'âge, l'indice de masse corporelle et la prise de calcium). L'administration de vitamine D diminue la perte osseuse et le bénéfice disparaît à l'arrêt du traitement. Il est néanmoins illusoire de penser que l'on peut prévenir une perte osseuse post-ménopausique ou cortisonique par une simple administration de vitamine D.

##### **4.3 Effet antifracturaire de la vitamine D**

L'efficacité anti-fracturaire a fait l'objet de nombreuses études dans lesquelles il est parfois difficile de distinguer l'effet du calcium de celui de la vitamine D (13,14,15,16,17,18,19). L'association de 700 à 800 unités de vitamine D à 1000mg de calcium versus placebo, réduit significativement le risque de fracture de hanche (RR = 0,80 ; IC 95 % 0,68-0,96) et des fractures non vertébrales (RR = 0,87 ; IC 95 % 0,78-0,97) (17,20). Cette efficacité est plus nette chez les femmes qui ont une valeur initiale plus basse, une hyperparathyroïdie secondaire, et dépend de la dose de vitamine D utilisée. L'effet est observé pour des doses qui permettent

d'obtenir des concentrations sériques supérieures à 30ng/ml (Figure n°1) et l'effet antifracturaire est plus important lorsque la vitamine D est associée à la prise de calcium (21,22,23). Dans la méta-analyse de Tang et coll, l'apport de 800 unités de vitamine D associé à 1200mg de calcium réduit le risque de fracture de 24 % si l'observance au traitement est supérieure à 80 % (14). Le rapport coût-bénéfice de la prévention des fractures du col du fémur par une supplémentation vitamino-calcique est favorable (24). En revanche, une étude de prévention secondaire (Etude RECORD), comparant l'association calcium vitamine D 800 unités au calcium seul et à la vitamine D seule ou au placebo n'a rapporté aucun effet anti-fracturaire de cette association tant pour la hanche que pour l'ensemble des autres sites périphériques (19). Il faut noter cependant que dans cette étude l'observance était particulièrement faible avec une persistance à 2 ans de 54 % et que ses résultats confirment l'absence non surprenante d'effet anti-fracturaire d'une supplémentation de calcium et de vitamine D chez des sujets ne présentant ni carence vitaminique D, ni carence en calcium alimentaire.

### **5. Effet musculaire de la vitamine D**

Une étude transversale, réalisée à partir de 4 100 patients ambulatoires âgés de plus de 60 recrutés à partir de la population NHANES III a montré qu'il existe une diminution de la fonction musculaire chez les sujets qui ont une concentration sérique de vitamine D inférieure à 40ng/ml (100 nmol/L), association qui restait significative après ajustement sur les facteurs de risque habituels de réduction de l'activité physique (25). Une méta-analyse réalisée à partir de 6 études rassemblant 1 237 patientes a montré que la vitamine D permet de diminuer de 22 % le risque de chute (26). Mais ce résultat dépend largement d'une étude sur le calcitriol incluse dans cette méta-analyse. Par ailleurs, une étude randomisée conduite chez 124 patients institutionnalisés, avec différentes doses de vitamine D pendant 5 mois (200, 400, 600, 800 unités/j) comparativement au placebo, a suggéré qu'il existe une réduction significative du risque de chute de 60 % chez les sujets traités par 800 UI/jour par rapport aux patients ayant reçu le placebo (27).

### **6. Effets extra-squelettiques**

Une méta-analyse de 18 essais randomisés contrôlés portant sur la vitamine D réunissant 57 311 patients, suggère qu'un apport régulier de vitamine D entre 300 et 2000UI/j est associé à une diminution du risque de mortalité (28). Dans cette méta-analyse, les patients recevaient en moyenne 528 UI/j de vitamine D. Cette observation amène à discuter les effets extra-osseux de la vitamine D.

#### **6.1 Cancer**

De nombreuses enquêtes épidémiologiques et observationnelles ont suggéré que des concentrations élevées de 25OH D sont associées à une réduction de fréquence des cancers et une réduction de la mortalité liée au cancer. Le suivi pendant 8 ans d'une cohorte de 25 620 volontaires a montré qu'un taux de vitamine D supérieur à 20ng/ml (50 nmol/l) est associé à une diminution du risque de cancer colorectal (29). Une analyse à partir de la cohorte Nurses' Health Study chez 32 826 sujets est en faveur d'une association entre la diminution des concentrations de 25OHD et le risque de cancer colorectal (30). Lappe et coll ont montré dans un essai randomisé en double aveugle, de 4 ans, conduit chez 1 179 femmes ménopausées âgées en moyenne de 67 ans, recevant soit un placebo, soit du calcium seul entre 1400 et 1500mg par jour, soit calcium + vitamine D 1 100 unités par jour, que la prise de calcium seul et de calcium+vitamine D était associée à une réduction significative du risque de cancer de 60 % par rapport au placebo (31). Il existe donc des données expérimentales et

épidémiologiques montrant un lien entre les taux de vitamine D et le risque de cancer ; il n'a toutefois pas été démontré solidement un intérêt à donner de la vitamine D pour prévenir le risque de cancer; et ceci ne peut être recommandé actuellement.

## 6.2. Effet immunomodulateur de la vitamine D

La 1,25(OH)<sub>2</sub> D est un puissant immunomodulateur *in vitro*, avec des possibles conséquences sur le contrôle du système immunitaire et de l'auto-immunité *in vivo* (32). Les résultats revus ci-dessous ouvrent des perspectives physiopathologiques, mais ne font pas de la vitamine D un traitement des maladies inflammatoires.

### 6.2.1 Sclérose en plaques

Des études épidémiologiques ont montré que les personnes qui ont vécu sous le 35<sup>ème</sup> degré de latitude dans les 10 premières années de leur vie ont un risque de développer une SEP diminué de 50% (33). Des études expérimentales réalisées dans des modèles murins d'encéphalomyélite ont montré que l'administration de vitamine D avant l'induction de l'encéphalomyélite prévenait son apparition, et permettait également de diminuer la fréquence des poussées. Dans une étude cas-témoins réalisée à partir du suivi de 7 millions de sujets appartenant au personnel militaire américain, Munger et coll ont montré qu'une valeur de vitamine D  $\geq 99,1$  nmol/l est associée à une réduction significative du risque de SEP (OR=0,38 ; IC 95% 0,19-0,75, p=0,006) (34).

### 6.2.2 Diabète

Des études épidémiologiques ont montré que la supplémentation en vitamine D dans l'enfance réduit le risque de développer un diabète de type 1. Une étude finlandaise a montré que l'administration de 2000 UI de vitamine D/j à 10 366 enfants durant la première année de leur vie était associée à une réduction du risque de diabète de type 1 de 80% (suivi de 30 ans) (RR=0,22 ; IC 95% 0,05-0,89) (35).

L'hypovitaminose D est associée à une augmentation de l'insulinorésistance, à une diminution de la production d'insuline et à l'apparition du syndrome métabolique. Le mécanisme de ces associations n'est pas connu. L'administration de 1200 mg de calcium et de 800 UI de vitamine D diminue le risque d'apparition de diabète de type 2 de 33% (RR=0,67, IC 95% 0,49-0,90) comparativement aux sujets qui prennent 600 mg de calcium et moins de 400 UI de vitamine D (36). Mais ces résultats doivent être interprétés avec prudence compte-tenu du délai entre l'intervention thérapeutique et l'évaluation.

### 6.2.3 Autres maladies inflammatoires

Des études transversales ont montré que des taux bas de 1,25(OH)<sub>2</sub> D étaient associés à une augmentation du risque de poussées au cours de la polyarthrite rhumatoïde, et des entérocolopathies inflammatoires.

### 6.2.4 Effet anti-infectieux de la vitamine D

L'expression des peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales et les macrophages en présence d'un agent infectieux est dépendante de la présence de vitamine D. De plus dans le macrophage, la vitamine D supprime l'activité des cytokines proinflammatoires (INF $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL12). La carence en vitamine D, plus fréquente durant l'hiver pourrait participer au caractère saisonnier des infections grippales. L'analyse a posteriori

d'un essai randomisé a suggéré que l'administration de 2000 UI/j de vitamine D réduit la fréquence des infections respiratoires (37).

#### 6.4. Vitamine D et risque cardiovasculaire

Le VDR est exprimé par les cellules endothéliales des vaisseaux et dans les cardiomyocytes. Chez les sujets vivant à de hautes latitudes est observée une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire. Il existe un lien significatif entre un taux bas de vitamine D et une élévation de la tension artérielle (38). L'impact de la vitamine D sur le risque de décompensation cardiaque est controversé avec des études négatives et positives. .

#### 6.5. Vitamine D et arthrose

Les chondrocytes expriment le récepteur à la vitamine D et une carence en vitamine D peut augmenter le catabolisme du cartilage. Par ailleurs l'os sous chondral, et les muscles périarticulaires sont des cibles potentielles d'effet de la vitamine D. Mais dans 2 études longitudinales différentes, la Framingham Osteoarthritis Study et la Boston Osteoarthritis of the Knee Study (BOKS), les concentrations de vitamine D (20 ng/ml en moyenne dans chacune des 2 études) ne sont pas associées au risque de pincement articulaire (39). Ces résultats contradictoires ne permettent pas de conclure sur l'effet de la vitamine D sur l'arthrose.

### 7. Toxicité de la vitamine D

L'intoxication à la vitamine D est extrêmement rare ; elle conduit à une hypercalciurie avec un risque de lithiase urinaire, et à une hypercalcémie avec hyperphosphatémie. Elle a été observée pour des concentrations de  $25\text{OHD} \geq 150\text{ng/ml}$  (soit  $374\text{nmol/l}$ ) (40). L'administration de 10 000 unités de vitamine D<sub>3</sub> (colécalciférol) par jour pendant 5 mois n'a pas causé d'effets secondaires tout comme l'administration de 100 000 UI de vitamine D<sub>3</sub> tous les 4 mois pendant 5 ans (40). Il n'existe pas de risque de toxicité liée la synthèse cutanée de vitamine D. Il n'existe pas de données sur la tolérance d'administration de vitamine D pendant de nombreuses années (au-delà de 5 ans).

Des cas d'hypersensibilité à la vitamine D ont été rapportés lors de l'administration de vitamine D chez des sujets ayant des maladies granulomateuses telles que la sarcoïdose, la tuberculose, et le lymphome du fait de la production extrarénale de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  par les macrophages du granulome qui expriment la  $1\alpha\text{-hydroxylase}$ .

### Synthèse et recommandations

Il existe des arguments en faveur d'une réduction du risque de fractures non vertébrales par l'administration de vitamine D. Cette efficacité antifracturaire a été constatée dans des études où des doses de vitamine D<sub>3</sub> d'au moins 800 UI/j étaient administrées avec une bonne adhésion au traitement, et en association avec le calcium (1000 mg/j), à condition que des concentrations sériques de l'ordre de 30 ng/ml (75 nmol/l) soient obtenues. Il existe une diminution de la fonction musculaire chez les sujets qui ont des concentrations de  $25\text{OHD} \leq 40\text{ng/ml}$ , ayant pour conséquence une augmentation du risque de chute. On peut conclure qu'il existe un effet positif de la vitamine D sur le risque de fracture, le muscle et le risque de chute. Nous recommandons pour obtenir des effets squelettiques un taux sérique individuel de 25 OHD de l'ordre de 30 ng/ml (soit 75 nmol/l) (41).

Il a été observé des associations entre l'apport de vitamine D et la réduction de la mortalité, de certains cancers, la réduction des risques d'infections, de maladies inflammatoires (diabète, SEP), de maladies cardiovasculaires. Mais il n'existe cependant pas d'essais randomisés pour prouver qu'il s'agit de liens de causalité et la vitamine D n'est donc pas actuellement à considérer comme moyen thérapeutique dans ces affections.

Traiter l'insuffisance en vitamine D n'est pas possible par le biais de l'alimentation. L'exposition modérée au soleil est un excellent moyen. L'exposition des bras et des jambes 5 à 10 minutes tous les jours est souvent suffisante (1). Il est nécessaire d'avoir recours à la vitamine D exogène. Le risque d'intoxication à la vitamine D (et donc d'hypercalcémie) est très faible. Dans l'usage d'une supplémentation par médicament, la vitamine D3 est plus appropriée puisque la vitamine D2 est 3 à 4 fois moins efficace que la vitamine D3 pour corriger les insuffisances (1,2). L'augmentation de la concentration sérique en vitamine D en réponse à la supplémentation n'est pas linéaire : elle est d'autant plus importante que les taux pré-thérapeutiques sont faibles et la masse grasse faible. Si les concentrations de vitamine D initiales sont inférieures à 70nmol/l (28ng/ml), 1 µg de vitamine D3 (40 UI) augmente les concentrations de 25OHD de 1,2nmol/l (0,5ng/ml) alors que si la valeur initiale est supérieure à 70nmol/l (28 ng/ml), l'augmentation est de 0,7nmol/l (0,3 ng/ml) (42).

Le taux de 25OHD est influencé par de nombreux facteurs, intrinsèques (capacité de synthèse cutanée, masse grasse...) et extrinsèques (alimentation, saison, latitude, exposition au soleil...). Il est très mal corrélé aux dosages simples de calcémie et phosphorémie. Il est donc impossible d'anticiper le taux de 25OHD d'un sujet sans le mesurer. Il est particulièrement recommandé de le faire lors de la prise en charge d'un sujet ostéoporotique ou à risque d'ostéoporose. Du résultat dépend l'indication et l'importance de la supplémentation en vitamine D à donner.

Afin de vérifier que la supplémentation a permis d'atteindre un taux de 25OHD  $\geq$  30 ng/ml, il est également recommandé de contrôler le taux de 25OHD environ 1 à 2 mois après le début de la supplémentation. Lorsque le taux de 25OHD visé est atteint, la supplémentation doit être poursuivie sans nécessité de contrôler régulièrement le taux de 25OHD.



Tableau n°1 : Apports en vitamine D par les aliments

	Ration quotidienne nécessaire pour couvrir les besoins	Ration hebdomadaire nécessaire pour couvrir les besoins
Huile de foie de morue	1,5 cuillère à café	10,5 cuillères à café
Girolles	12 portions de 60 g	84 portions de 60 g
Hareng au vinaigre	2 portions de 60 g	14 portions de 60 g
Sardines à l'huile	20 sardines	140 sardines
Œuf dur	22 œufs moyens	154 œufs moyens
Foie de veau	50 tranches de 100 g	350 tranches de 100 g
Beurre	5 plaquettes de 250 g	35 plaquettes de 250 g

Figure n°1 : Vitamine D et réduction du risque de fractures non vertébrales. Adapté d'après Bischoff-Ferrari HA et coll (42).

#### Références

- 1 Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357 : 266-81.
- 2 Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 353-73.
- 3 Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson –Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25 hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18-28.
- 4 Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997; 7: 439-43.
- 5 Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RC, Shaw AC, Deraska JD, Kitch BT et al. Hypovitaminosis in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 777-783.
- 6 Simonelli C, Weiss TW, Morancey J, Swanson L, Chen YT. Prevalence of vitamin D inadequacy in a minimal trauma fracture population. *Curr Med Res Opin* 2005 ; 21: 1069-74.
- 7 Meunier PJ, Chapuy MC. Vitamin D insufficiency in adults and the elderly. In Feldman D, Pike JW, Glorieux FH (eds) *vitamine D* 2005; Elsevier Inc, Amsterdam : 1085-1100.
- 8 Guardia G, Parikh N, Eskridge T, Phillips E, Divine G, Rao DS. Prevalence of vitamin D depletion among subjects seeking advice on osteoporosis: a five-year cross-sectional study with public health implications. *Osteoporos Int* 2008; 19: 13-9.
- 9 Mishal AA. Effects of different dress styles on vitamine D levels in healthy young Jourdanian women. *Osteoporos Int* 2001; 12: 931-935.
- 10 Gannage-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaly G. Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1856-1862.

- 
- 11 Bolland MJ, Grey AB, Ames RW, Mason BH, Horne AM, Gamble GD, Reid IR, et al. The effects of seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D and fat mass on a diagnosis of vitamin D sufficiency. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 959-64.
  - 12 Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *Journal of American College of Nutrition* 2003; 22: 142-6
  - 13 Lips P, Grafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 400-6.
  - 14 Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 657-66.
  - 15 Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326: 469-75.
  - 16 Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-42
  - 17 Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 20: CD000227.
  - 18 Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 2257-64.
  - 19 Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomized Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1621-1628.
  - 20 Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S et al. Combined calcium and vitamin D supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk. The Decalyos II study. *Osteoporos Int* 2002; 257-264.
  - 21 Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effects of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures on elderly women. *BMJ* 1994; 308: 1081-1082.
  - 22 Porthouse J, Cockayne S, King C, Saxon L, Steele E, Aspray T, et al. Randomized controlled trial of supplementation with calcium and cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005; 330: 1003-6.
  - 23 Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1415-23.

- 
- 24 Lilliu H, Pamphile R, Chapuy MC, Schulten J, Arlot M, Meunier PJ. Calcium-vitamin D3 supplementation is cost-effective in hip fractures prevention. *Maturitas* 2003; 44: 299-305
  - 25 Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged  $\geq 60$ y. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 752-8.
  - 26 Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of vitamin D on falls. A meta-analysis. *JAMA* 2004; 16: 1999-2006.
  - 27 Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 234-9.
  - 28 Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730-7.
  - 29 Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006; 96: 252-61.
  - 30 Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, Kirkner GJ, Hankinson SE, Hollis BW, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1502-8.
  - 31 Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk : results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1586-91.
  - 32 Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1137-42.
  - 33 Ponsonby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmunity disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002; 181: 71-8.
  - 34 Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296: 2832-8.
  - 35 Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-3.
  - 36 Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29: 650-6.
  - 37 Aloia JF, Li-Ng M. Re: epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2007; 135: 1095-6.
  - 38 Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1063-9.
  - 39 Felson DT, Niu J, Clancy M, Aliabadi P, Sack B, Guermazi A, et al. Low levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis. Results of two longitudinal studies. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 129-136.

- 
- 40 Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxy-vitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842-46.
  - 41 Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips R, Meunier PJ, Vieth R. Estimate of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16: 713-716.
  - 42 Bischoff-Ferrari HA. How to select the doses of vitamin D in the management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2007; 18: 401-7