

Actualizaciones en Osteología Vol. 1 (N° inaugural): 16-21, 2005.

IDENTIFICACIÓN DE LA POBLACIÓN EN RIESGO DE DEFICIENCIA /INSUFICIENCIA DE VITAMINA D. DOSIS PARA SU PREVENCIÓN.

BEATRIZ OLIVERI*

Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires

Resumen

La vitamina D es un regulador del metabolismo mineral y óseo y su fuente principal es la síntesis en piel por acción de la radiación UV. Su estado nutricional se evalúa por los niveles de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], los niveles de corte son controvertidos pero los más aceptados actualmente son: Deficiencia (< 10 ng/ml), con riesgo de raquitismo en los niños y osteomalacia en los adultos; 2) Insuficiencia (20-30 ng/ml), que significa sustrato insuficiente para la síntesis de 1,25-dihidroxivitamina D, y puede ser evaluada también por el aumento de los niveles de PTH; y 3) Niveles mínimos necesarios: para prevención de fracturas osteoporóticas. Los grupos de mayor riesgo de deficiencia de vitamina D son los niños menores de un año y los adultos mayores a partir de los 65 años. Otros factores de riesgo son: piel más pigmentada o cubierta por razones religiosas, vivir en zonas alejadas del Ecuador, y la estación invernal. Las dosis diarias orales de vitamina D para prevenir déficit de vitamina D varían según la edad, factores de riesgo, tiempo de administración y tipo de vitamina D utilizada (D₂ ó D₃). Otros temas en investigación son la importancia de la vitamina D sobre la masa ósea pico, y los niveles adecuados de vitamina D como coadyuvante de otros tratamientos en pacientes osteoporóticos. Como conclusión final, tanto la evaluación del estado nutricional de vitamina D como su corrección es un tema fundamental, reconociendo la actual controversia sobre qué niveles de 25(OH)D son los adecuados, y sobre la dosis preventiva a utilizar.

Palabras clave: vitamina D; deficiencia; insuficiencia; 25-hidroxivitamina D; niveles séricos; hipovitaminosis; riesgo; prevención

Summary

IDENTIFICATION OF THE POPULATION AT RISK FOR DEVELOPING DEFICIENCY/INSUFFICIENCY OF VITAMIN D. PREVENTATIVE DOSES

Vitamin D is the regulator of mineral and bone metabolism. Its main source is synthesis in the skin due to the action of ultraviolet radiation. Nutritional status can be evaluated through serum levels of 25-hydroxyvitamin D; cut-off values are controversial, but there is current agreement to define Deficiency (< 10 ng/ml), which implies increased risk of rickets in children and osteomalacia in adults; Insufficiency (20-30 ng/ml), which might indicate low substrate for the synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D, and which can be also suspected when serum levels of PTH are elevated; Minimal required levels: for the prevention of osteoporotic fractures. Groups at highest risk of developing vitamin D deficiency are children less than one year of age, and elderly adults (> 65 years). Other risk factors are: dark skin, skin usually covered with clothing due to religious beliefs,

* Dirección postal: Córdoba 2351, 8° Piso (1120) Ciudad de Buenos Aires. Correo electrónico: osteologia@hospitaldeclinicas.uba.ar

living at high latitudes, and Winter. Daily oral doses of vitamin D effective to prevent deficiency vary according to age, risk factors, time of administration, and type of vitamin used (D₂ or D₃). Current research focuses on the role of vitamin D sufficiency on the attainment of peak bone mass, and optimal levels of supplementation as part of other anti-osteoporotic treatments. As a final conclusion, both the evaluation and the correction of vitamin D nutritional status are important issues, taking into account present discrepancies about adequate or optimal serum levels, and the most effective preventative doses.

Key words: *vitamin D, deficiency; insufficiency; 25-hydroxyvitamin D; serum levels; hypovitaminosis; risk; prevention*

Introducción

La vitamina D es uno de los principales reguladores del metabolismo mineral y óseo. La fuente principal de vitamina D en el ser humano es por su síntesis en piel por la acción de la radiación ultravioleta sobre el sustrato 7-deshidrocolesterol que se transforma finalmente en colecalciferol o vitamina D₃.¹ Todos los factores que disminuyan esta exposición y síntesis determinarán niveles de vitamina D bajos. Los grupos etarios de mayor riesgo de deficiencia de vitamina D son los niños durante el primer año de vida y los adultos mayores a partir de los 65 años, sobre todo si viven en geriátricos. Otras situaciones de riesgo, considerando que la fuente principal de vitamina D es la síntesis en piel por acción de la radiación UV, son aquellos individuos con baja exposición porque viven en zonas alejadas del Ecuador (sobre todo en invierno), con mayor pigmentación de piel o con su piel cubierta por razones religiosas.¹

El estado nutricional de vitamina D se evalúa por los niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] y se han propuesto diferentes categorías para clasificarlo:²

- 1) Deficiencia: que ocasiona raquitismo en los niños y osteomalacia en los adultos
- 2) Insuficiencia: que repercute en el metabolismo mineral con sustrato insuficiente para la síntesis de 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)₂D], y que en los últimos años también ha sido evaluada por el aumento de los niveles de PTH.
- 3) Suficiencia /Niveles óptimos/ Niveles mínimos deseables: términos que se asocian tanto con el concepto de falta de alteración del metabolismo mineral como con aquellos niveles relacionados a una absorción máxima de calcio y a disminución en el número de caídas, la pérdida ósea y el riesgo de fracturas osteoporóticas.³

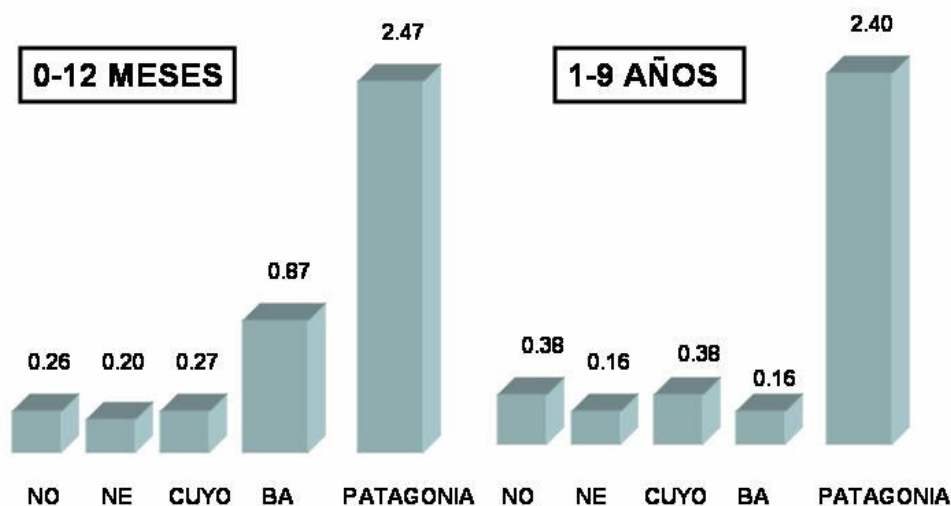
Se analizarán distintas etapas de la vida, evaluando en ellas tanto el riesgo de deficiencia/insuficiencia de vitamina D como las medidas adecuadas de vitamina D para la prevención de estas situaciones.

Niños

El raquitismo carencial no es una enfermedad nueva. Fue descrita por primera vez en una publicación inglesa por el Dr. Daniel Whistler en 1645, observándose una alta incidencia con la revolución industrial. Su incidencia disminuyó ampliamente con la suplementación con aceite de hígado de bacalao y de alimentos suplementados. Sin embargo, a nivel mundial en los últimos años han reaparecido casos de raquitismo tanto en Europa como en EUA. En general se han presentado en grupos de riesgo: niños de etnias inmigrantes con piel oscura, en dietas macrobióticas, alimentados exclusivamente a pecho o con poca exposición solar.⁴⁻⁶

En nuestro país realizamos un estudio para evaluar la incidencia de raquitismo nutricional en la Argentina, evaluando la incidencia por 1.000 internaciones por año en la población de 0 a 14 años.⁷ Observamos que desde el nacimiento a los 14 años la incidencia de raquitismo nutricional era 2,7 veces mayor en la Patagonia (39° a 54° S) comparado con la región pampeana, y 8,5 veces mayor que el resto del país, y que a medida que la latitud aumentaba en la Patagonia la incidencia también aumentaba, siendo 15 veces mayor en Santa Cruz que en el Noreste. En la Figura 1 se muestra la incidencia de raquitismo nutricional en las diferentes áreas de la Argentina, en niños en el primer año de vida y de 1 a 9 años.

Figura 1: Incidencia de raquitismo nutricional : número de casos sobre 1.000 internaciones en hospitales públicos en el primer año de vida y de 1 a 9 años.



Al analizar que esa mayor incidencia no era sólo en los niños del primer año de vida sino en niños mayores, decidimos estudiar los niveles de 25(OH)D en niños de edad escolar (promedio 7 años) al final del invierno de Ushuaia (54° S), la ciudad más austral de nuestro país, y compararlo con los obtenidos en ciudades ubicadas en latitudes menores: Tucumán (26°) y Buenos Aires (34°).

Los valores promedio de 25(OH)D (ng/ml; X±ES) fueron significativamente menores en Ushuaia: 9,3±0,64 (p <0,001) que en Buenos Aires y Tucumán (19,6±1,2 y 20,2±1,3 respectivamente).⁷

Los niveles de riesgo de 25(OH)D para presentar raquitismo se estiman entre 8 y 12 ng/ml.^{8, 9} Considerando un valor promedio de 10 ng/ml como límite de deficiencia de vitamina D, el 63 % de los niños sanos de Ushuaia tenían niveles inferiores a ese valor.

Esta situación, probablemente causada por las condiciones climático-geográficas con pocas horas de brillo solar y bajas temperaturas invernales,⁷ y por la casi ausencia de radiación ultravioleta de abril a julio,¹⁰ lo que se define como “un invierno de vitamina D”, sin capacidad de la radiación solar para provocar síntesis de vitamina D. Al realizar el estudio a fines del verano, se observó que los niveles de 25(OH)D se duplicaban, presentando sólo el 7% de los niños estudiados niveles inferiores a 10 ng/ml.¹¹ Asimismo los niveles de hormona paratiroidea (PTH) eran significativamente mayores en invierno que en verano (Figura 2).

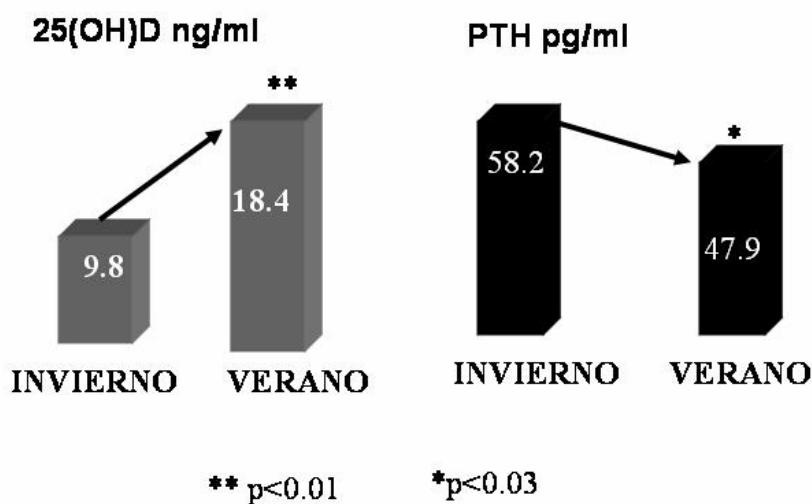


Figura 2: Variación estacional de los niveles de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] y hormona paratiroidea (PTH) en niños de Ushuaia.

Las dosis recomendadas para prevención de deficiencia de vitamina D en la niñez varían entre las dosis orales diarias de 200 hasta 1.000 UI /día.¹²⁻¹⁴ Las dosis mayores han sido sugeridas en grupos de mayor riesgo. También se han propuesto dosis únicas anuales o

estacionales de 100.000 a 200.000 UI, incluso 600.000 UI, aunque esta última no se recomienda por la posibilidad de eventos adversos relacionados como hipercalcemia.^{15, 16}

En Ushuaia en un grupo de niños de edad escolar ($8,6 \pm 1,4$ años) administramos una dosis única oral de 150.000 UI de vitamina D₂ a principios del otoño.¹⁷ Al observar los niveles alcanzados al final del invierno en el grupo suplementado, éstos fueron similares a los del principio del otoño (17,0 *versus* 18,7 ng/ml, NS) y mayores comparados con aquellos niños que no habían recibido suplementación y cuyo nivel promedio de 25(OH)D fue de 9,8 ng/ml ($p < 0,01$; Figura 3). Con esta dosis no hubo casos de hipercalcemia o hipercalciuria y los niveles de PTH mostraron menor aumento invernal en los suplementados que en los sin suplementación. Como conclusión, esta dosis fue eficaz y no tuvo eventos adversos relacionados.

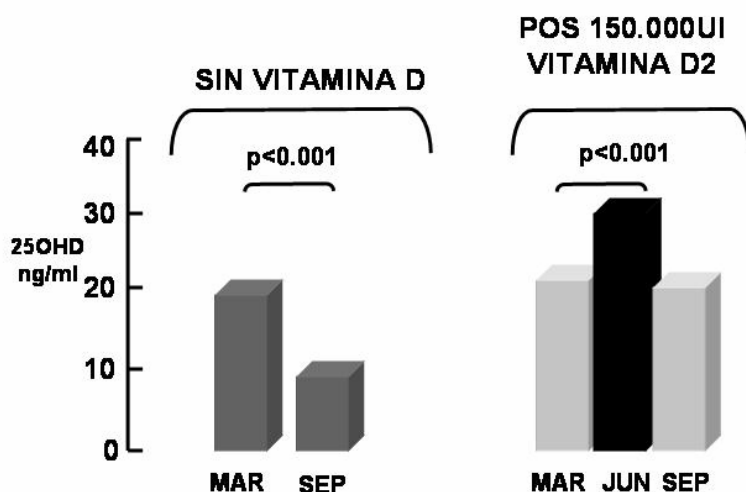


Figura 3: Comparación de los niveles de 25(OH)D en niños sin suplementación de vitamina D y luego de una dosis oral única de 150.000 UI de D₂.

Vitamina D, adolescencia y masa ósea pico

La niñez y la adolescencia son períodos fundamentales para el crecimiento óseo y la formación de la masa ósea pico. En este proceso influyen múltiples **factores intrínsecos**: hormonales (hormona de crecimiento, IGF-1, andrógenos, estrógenos, hormonas tiroideas, calcitriol) y genéticos, y **extrínsecos**: nutricionales (fundamentalmente han sido evaluadas las ingestas de calcio y proteínas) y la actividad física. Aproximadamente el 90% de la masa ósea pico se ha adquirido al finalizar la segunda década de vida, variando este porcentaje según se evalúe esqueleto axial o apendicular, describiéndose en estas últimas edades más tardías para alcanzar el pico de masa ósea.

El efecto de la deficiencia de vitamina D sobre la masa ósea ha sido escasamente estudiado a nivel mundial y es un tema en controversia todavía. Por un lado se han descrito niveles de insuficiencia de vitamina D en diversos trabajos en adolescentes,^{18, 19} y en algunos de ellos con aumentos simultáneos de PTH que podrían tener efecto deletéreo sobre la masa ósea. Sin embargo los estudios que evalúan la masa ósea considerando los niveles de vitamina D han mostrado resultados contradictorios.

Diversos trabajos transversales han encontrado relaciones débiles o ausentes entre los niveles de vitamina D, y de masa ósea o marcadores de remodelamiento óseo, concluyendo que esta contribución es pequeña y que se hace evidente principalmente a nivel de hueso trabecular.^{20, 21}

En un trabajo longitudinal de seguimiento durante 3 años de niñas peripuberales (9 a 15 años), evaluando tanto la masa ósea como los niveles de vitamina D, se halló que las adolescentes con niveles de 25(OH)D en el tercio mayor tenían un mayor aumento de la

densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar (CL) que las que presentaban niveles de 25(OH)D en el menor tercilo, encontrando un correlación positiva y significativa entre los niveles de 25(OH)D y el aumento de la DMO en CL.²²

Otro punto en estudio es si la suplementación con vitamina D influye en la masa ósea en estas etapas de crecimiento. Este tema ha sido evaluado en diferentes grupos etarios y poblacionales. En Dinamarca, con una suplementación de 200 UI de D₃ *versus* placebo en mujeres adolescentes caucásicas, no se observó diferencia en la DMO o el contenido mineral óseo (CMO) tanto de esqueleto total como de columna lumbar luego de un año.²³ Sin embargo una suplementación entre 200 y 2.000 UI de vitamina D en niños y niñas de El Líbano de 10 a 17 años se asoció con un aumento mayor de la DMO de CL, y CMO de cadera y trocánter sólo en el grupo de niñas premenárquicas y no niñas mayores o en los varones, atribuyendo esta diferencia parcialmente a niveles de vitamina D menores en las niñas.²⁴ También se ha investigado la influencia del antecedente de suplementación con vitamina D durante primer año de vida sobre la masa ósea en un grupo de niñas prepuberales, concluyendo que presentaban mayor DMO en el cuello y el trocánter femoral y la metáfisis radial las niñas que habían recibido vitamina D comparadas con aquellas sin suplementación.²⁵

Con el objeto de investigar el efecto de los niveles bajos invernales de vitamina D sobre la masa ósea pico, estudiamos un grupo de población adulta joven (18-30 años) de ambos sexos de que habían vivido en Ushuaia (54° S) durante su infancia, adolescencia y juventud, y que nunca recibieron suplemento con vitamina D (excepto algunos en el primer año de vida). Este grupo se comparó con un grupo similar en edad y sexo de residentes habituales de Buenos Aires (34° S), que posee todo el año una adecuada exposición a la radiación ultravioleta. En ambas poblaciones se evaluó la DMO de radio distal y ultradistal

y no se halló ninguna diferencia en la masa ósea entre ambas poblaciones.²⁶ Sin embargo, se encontró una DMO menor en radio distal en el subgrupo de mujeres de Ushuaia con ingesta habitual de calcio menor a 800 mg/día que en aquellas con ingesta cálcica superior a ese nivel.

Como conclusión general de este interrogante interesante, y que posee un gran campo de investigación futuro, considerando que el obtener una masa ósea pico óptima es uno de los objetivos para prevenir osteoporosis, podemos concluir que la asociación de vitamina D con pico de masa ósea podría variar según el área esquelética evaluada (hueso cortical o trabecular), el grupo etario estudiado (pre- o postpuberal), el estado nutricional de vitamina D previo a la suplementación, y la ingesta de calcio concomitante.

Adultos mayores y mujeres postmenopaúsicas osteoporóticas

Con el envejecimiento se producen varias alteraciones en el metabolismo de la vitamina D y el metabolismo mineral en general. Existe una disminución de la formación de vitamina D por disminución del sustrato en la piel; se ha demostrado que ante el mismo estímulo de radiación ultravioleta el individuo mayor (entre 62-80 años) produce aproximadamente un 73% menos de vitamina D que el adulto joven, lo cual sumado a menor exposición a la radiación solar por disminución de la movilidad, y aún más por internación en geriátricos, conlleva menores niveles circulantes de 25(OH)D, con una alta incidencia de insuficiencia/deficiencia de vitamina D.^{1, 27} Paralelamente los niveles del metabolito activo [1,25(OH)₂D] disminuyen, así como su número de receptores intestinales y la absorción de calcio. Los niveles de PTH aumentan en respuesta a estos cambios, lo mismo que la resorción ósea, causando una disminución de la masa ósea. La insuficiencia/deficiencia tiene efecto sobre la función muscular, observándose mayor

número de caídas, las cuales favorecen –junto con los factores previamente nombrados– un aumento de las fracturas osteoporóticas (Figura 4).²⁸⁻³⁴

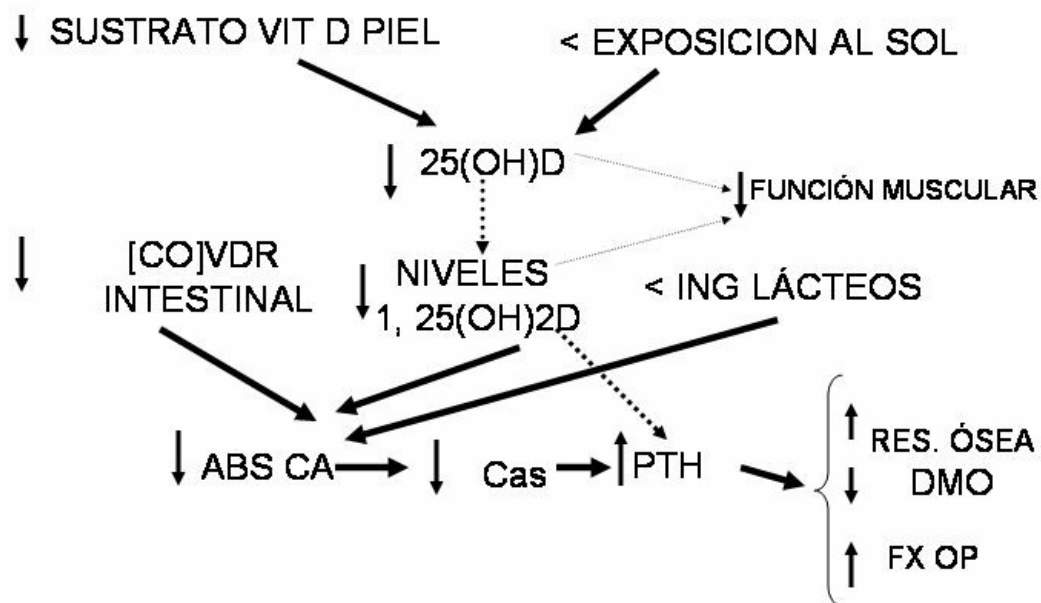


Figura 4: Modificaciones del metabolismo de la vitamina D con el envejecimiento (DMO: densidad mineral ósea; Fx OP: fracturas osteoporóticas; VDR: receptor de la vitamina D).

De acuerdo a la clasificación del estado nutricional de vitamina D^{2,3} nombrada en la introducción se han propuesto diferentes niveles de corte. La deficiencia de vitamina D se ha establecido mayoritariamente en niveles inferiores a 10 ng/ml. El nivel de 25(OH)D a partir del cual comienzan a aumentar los niveles de PTH se ha comunicado en un rango amplio, entre 12 y 44 ng/ml.³³⁻³⁵ Como consenso más aceptado en la actualidad, se pueden establecer los niveles de insuficiencia en un rango entre 10 ng y 30 ng/ml, y los niveles mínimos necesarios/ óptimos de 25(OH)D a partir de 30 ng/ml.³ Si consideramos los

niveles de deficiencia (<10-12 ng/ml), la incidencia reportada en Europa y EUA está entre 24 y 65%,^{28, 36, 38, 39} y en el estudio realizado por la AAOMM en la Argentina (publicado en este mismo número) entre el 2 y 14%. Si tomamos como punto de corte el nivel de 30 ng/ml, la población con niveles inferiores se eleva en estos grupos al 53-99%.^{28, 36, 38-40}

En un estudio multicéntrico reciente que incluyó a 2.589 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis de 18 países (Europa, Latinoamérica, Medio Oriente, Asia, Oceanía y América del Norte), se estableció que aproximadamente el 64% de las mujeres presentaba niveles de 25(OH)D menores de 30 ng/ml.⁴¹ Los factores de riesgo con mayor asociación con estos niveles inadecuados eran, entre otros: raza asiática, índice de masa corporal superior a 30 kg/m², vivir en latitudes alejadas del Ecuador, tener una salud delicada, no haber discutido previamente con su médico la importancia de la suplementación con vitamina D, poseer piel más oscura, no haber recibido suplementación con vitamina D o hacerlo en dosis menores a 400 UI.⁴¹

Las dosis efectivas de vitamina D publicadas para prevenir esta insuficiencia /deficiencia de vitamina D varían entre 800 y 1.000 UI/día, o pueden ser dosis únicas de 50.000 UI.^{35, 36, 42-45} Los efectos de esta suplementación son: aumento de los niveles de 25(OH)D, disminución de los niveles de PTH y de los marcadores de resorción ósea, aumento o mantenimiento de la DMO y disminución de las caídas y de la incidencia de fracturas osteoporóticas, tema tratado con mayor profundidad en el capítulo de Diana González en este número. Otro punto en revisión es el tipo de vitamina D a utilizar, ya que si bien clásicamente la vitamina D₂ o ergocalciferol y la vitamina D₃ o colecalciferol se han considerado equivalentes, trabajos recientes mostrarían una acción mayor de la suplementación con vitamina D₃.^{46, 47}

También es importante un adecuado nivel de vitamina D como coadyuvante de otros tratamientos en pacientes osteoporóticos.⁴⁸

Como conclusión final, tanto la evaluación del estado nutricional de vitamina D como su corrección son temas fundamentales para la salud ósea en las diferentes etapas de la vida. Existe una actual controversia sobre qué niveles de 25(OH)D son los adecuados –aunque básicamente se acuerda que deberían ser superiores a 30 ng/ml–, sobre qué dosis utilizar para alcanzarlos, y si estas dosis son equivalentes para vitamina D₃ y vitamina D₂.

(Recibido y aceptado: octubre de 2005)

Referencias

- 1) Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone. That is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002; 9: 87-98.
- 2) Mc Kenna MJ, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: Means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 1998; 8(Suppl 2): 3-6.
- 3) Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 713-6.
- 4) Ashraf S, Mughal MZ. The prevalence of rickets among non-caucasian children. *Arch Dis Children* 2002; 87: 263-4.
- 5) Pederson P, Michaelsen KF, Mogaard C. Children with nutritional rickets referred to hospitals in Copenhagen during a 10-year period. *Acta Paed* 2003; 92: 87-90.
- 6) Bonet Alcaina M, López Segura N, Besora Angurel R, et al. Rickets in Asian immigrants during puberty. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 264-7.

- 7) Oliveri MB, Ladizesky M., Sotelo F, et al. Nutritional rickets in Argentina. En: *Rickets. Nestle Nutrition Workshops*. New York:Raven Press 1991; 21: 233-46.
- 8) Garabedian M, Vainsel M, Mallet E, et al. Circulating vitamin D metabolite concentrations in children with nutritional rickets. *J Pediatr* 1983; 103: 381-6.
- 9) Pettifor JM, Isdale JM, Sahakian J y col: Diagnosis of subclinical rickets. *Arch Dis Children* 1980; 55: 155-7.
- 10) Ladizesky M, Lu Z, Oliveri MB, et al. Solar ultraviolet-B radiation and photoproduction of vitamin D in Central and Southern areas of Argentina. *J Bone Miner Res* 1995; 10:545-9.
- 11) Oliveri MB, Ladizesky M, Mautalen C, et al. Seasonal variations of 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D and parathyroid hormone in Ushuaia (Argentina), the southernmost city of the world. *Bone Miner* 1993; 20: 99-108.
- 12) Paunier L. Prevention of rickets. En: *Rickets. Nestle Nutrition Workshops*. New York:Raven Press 1991; 21: 263-72.
- 13) Comité Nacional de Endocrinología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Recomendaciones para optimizar la masa ósea en la infancia y adolescencia. *Arch Argent Pediatr* 2000; 98: 214-6.
- 14) Gartner LM, Greer FR. revention of rickets and vitamin D deficiency: New guidelines for vitamin D intake. *Pediatrics* 2003; 20: 908-10.
- 15) Zeghoud F, Ben-Mekhbi H, Djegri N, Garabedian M. Vitamin D prophylaxis during infancy: Comparison of the long term effects of three intermittent doses (15, 5 or 2.5 mg). *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 393-6.

- 16) Markestad T, Hess V, Siebenhuner M, et al. Intermittent high dose vitamin D prophylaxis during infancy: Effect on vitamin D metabolites, calcium and phosphorus. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 652-8.
- 17) Oliveri MB, Cassinelli H., Ayala M, Mautalen CA. Vitamin D prophylaxis in children with a single dose of 150,000 IU of vitamin D. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50: 807-10.
- 18) Guillemant J, Taupin P, Le M, et al. Vitamin D status during puberty in French healthy male adolescents. *Osteoporos Int* 1999; 10: 222-5.
- 19) Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone* 2002; 30: 771-7.
- 20) Marcelli C, Souquières G, Sabatier JP, et al. Vitamin D and bone mineral acquisition in females during adolescence. *Osteoporos Int* 1998; 8: S3-S42.
- 21) Kristinsson JO, Valdimarson O, Sigurdsson G, et al. Serum 25(OH) D levels and bone mineral density in 16-20 year-old girls: Lack of association. *J Intern Med* 1998; 243: 381-8.
- 22) Lehtonen-Veromaa MKM, Möttönen TT, Nuotio IO, et al. Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: A 3-yr prospective study. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 1446-53.
- 23) Molgaard C, Lamberg-Allardt C, Cashman K, et al. Does vitamin D supplementation to healthy Danish Caucasian girls affect bone mineralization? *J Bone Miner Res* 2004; 19(Suppl 1): S323.

- 24) El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Tamim H, et al. Impact of vitamin D supplementation on musculoskeletal parameters in adolescents: A randomized trial. *J Bone Miner Res* 2004; 19(Suppl 1): S13.
- 25) Zamora S, Rizzoli R, Belli D, et al. Vitamin D supplementation during infancy is associated with higher bone mineral mass in prepuberal girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4541-4.
- 26) Oliveri MB, Wittich A, Mautalen C, et al. Peripheral bone mass is not affected by Winter vitamin D deficiency in children and young adults from Ushuaia. *Calcif Tissue Int* 2000; 67: 220-4.
- 27) Mc Kenna M. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992; 93: 69-77.
- 28) Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier PJ. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high turnover in Winter. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1129-33.
- 29) Dawson-Hughes B, Harris A, Krall E, Dallal G: Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Eng J Med* 1997; 337: 670-6.
- 30) Brazier M, Kamel S, Malmer M, et al. Markers of bone remodeling in the elderly subject: Effect of vitamin D insufficiency and its correction. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1753-61.
- 31) Le Boff MS, Kohlmer L, Hewitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal women with acute hip fracture. *JAMA* 1999; 281: 1505-11.

- 32) Bischoff H, Stahelin H, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 343-51.
- 33) Bouillon RA, Aurweersch MD, Lissens WD, Pelemans WK. Vitamin D status in the elderly: Seasonal substrate deficiency causes 1,25(OH)₂ cholecalciferol deficiency. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 755-63.
- 34) Gloth FM, Gunberg CM, Hollis BW, Haddad JG, Tobin JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA* 1995; 274: 1683-6.
- 35) Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-42.
- 36) Dawson-Hughes B, Harris S, Krall E, Dallal G. 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.
- 37) Haden ST, Fuleihan GE-H, Angell JE, Cotran NM, LeBoff MS. Calcidiol and PTH levels in women attending an osteoporosis program. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 275-9.
- 38) Ooms ME, Lips P, Roos JC, et al. Vitamin D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1177-84.
- 39) Van der Wielen RPJ, Löwik MRH, van den Berg H, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346: 207-10.
- 40) Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 337-42.

- 41) Rizzoli R, Eisman JA, Ljuggren O, et al. Risk factors for vitamin D inadequacy among women with osteoporosis: An international study. *J Bone Miner Res* 2005; 20 (S1): S378.
- 42) Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 204-10.
- 43) Adams JS, Kantorovich V, Wu C, et al. Resolution of vitamin D insufficiency in osteopenic patients results in rapid recovery of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2729-30.
- 44) Mastaglia S, Oliveri B, Parisi MS, Cristófari A, Mautalen C. 10,000 UI of oral vitamin D₂ per day are required to rapidly reach adequate 25OHD levels in osteoporotic women. *J Bone Miner Res* 2003; 18(S2): S55.
- 45) Trivedi DP, Doll R, Tee Khaw K. Effect of four monthly oral vitamin D (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: Randomized double-blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326: 469-74.
- 46) Trang HM, Cole DEC, Rubin LR, et al. Evidence that vitamin D₃ increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D₂. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 854-85.
- 47) Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP: Vitamin D₂ is much less effective than vitamin D₃ in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5387-91.
- 48) Yamanaka M, Ishijima M, Tokita A, et al. Importance of the understanding of the 25-hydroxyvitamin D status for the alendronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19(S1): S463, M495.