

Βιταμίνη D και Οστεοπόρωση

Παναγιώτης Αθανασίου¹, Ιφιγένεια Κώστογλου-Αθανασίου²

¹ Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθυντής Ρευματολογικού Τμήματος, Γ.Ν. Θεσσαλονίκης «Άγιος Παύλος»

² Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Λονδίνου, Επιμελήτρια Α' Ενδοκρινολογικού Τμήματος, Γ.Ν. Αθηνών «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο» Ε.Ε.Σ.

1. Εισαγωγή

Σε παλαιότερες εποχές η ανεπάρκεια της βιταμίνης D ήταν μια καθημερινή πραγματικότητα που έπληττε ιδιαίτερα τα παιδιά και προκαλούσε την τραγική κλινική εικόνα της ραχίτιδας. Σήμερα, φαίνεται ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης D επανεμφανίζεται στο προσκήνιο με νέα ηπιότερη αλλά όχι λιγότερο απειλητική για την υγεία του σύγχρονου ανθρώπου μορφή. Καθημερινά και σε όλες τις χώρες του κόσμου κάνουν την εμφάνισή τους επιστημονικές εργασίες που αποδεικνύουν ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης D είναι μια σύγχρονη πραγματικότητα που πλήττει ανθρώπους όλων των ηλικιών σε όλες τις χώρες του κόσμου¹. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D πλήττει σοβαρά και με πολλούς τρόπους τη λειτουργία του μυοσκελετικού συστήματος, αλλά έχει επιπτώσεις και σε άλλα συστήματα οργάνων.

2. Αιτιολογία

Η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι αποτέλεσμα διαφόρων παραγόντων στους οποίους συμπεριλαμβάνονται η ανεπαρκής δερματική σύνθεση της βιταμίνης D ως αποτέλεσμα ανεπαρκούς έκθεσης στον ήλιο ή και διαφόρων άλλων παραγόντων που είναι άγνωστοι, η ανεπαρκής διατροφή, η παρουσία συννοσηρών καταστάσεων όπως είναι η κοιλιοκάκη και η χρήση διαφόρων φαρμάκων, όπως τα αντιεπιληπτικά. Στην εμφάνιση ανεπάρκειας της βιταμίνης D συμβάλλουν η ανεπαρκής σύνθεσή της στο μελαχρινό ή μαύρο δέρμα που απορροφά την υπεριώδη ακτινοβολία και εμφανίζει έτσι αντίσταση στην επαγωγική όσον αφορά τη σύνθεση της βιταμίνης D δράση του ήλιου. Η παχυσαρκία φαίνεται επίσης ότι σχετίζεται με την ανεπάρκεια της βιταμίνης D. Σε μελέτες που έγιναν βρέθηκε ότι η εποχή του χρόνου σχετίζεται με τον επιπολασμό ανεπάρκειας βιταμίνης

D. Έτσι, παρατηρήθηκε ότι οι ηλικιωμένοι παρουσιάζουν υψηλότερο επιπολασμό ανεπάρκειας βιταμίνης D κατά τη διάρκεια του χειμώνα, ακόμη και σε ηλιόλουστες περιοχές του κόσμου όπως είναι η Αθήνα². Σε άλλη μελέτη φάνηκε ότι όσο μεγαλύτερο μέρος του χρόνου του δαπανά ο ηλικιωμένος στο σπίτι τόσο μεγαλύτερες πιθανότητες έχει να εμφανίσει ανεπάρκεια βιταμίνης D.

3. Παθοφυσιολογία

Η βιταμίνη D₂ (εργοκαλσιφερόλη) και η βιταμίνη D₃ (χοληκαλσιφερόλη) μπορεί να ληφθούν με την τροφή ή με τη λήψη διαιτητικών συμπληρωμάτων. Όταν το δέρμα εκτίθεται σε υπεριώδες φως η δερματική προβιταμίνη D₃ μετατρέπεται σε άλλη μορφή που ισομερίζεται σε βιταμίνη D₃ και μεταφέρεται στην κυκλοφορία. Στο ήπαρ η 25-υδροξυλάση μετατρέπει γρήγορα τη βιταμίνη D₂ ή D₃ σε 25(OH)D₂ ή 25(OH)D₃ που θεωρούνται μορφές αποθήκευσης της βιταμίνης D, καθώς η παραγωγή τους δεν ρυθμίζεται αυστηρά. Η 25(OH)D₂ ή η 25(OH)D₃ απελευθερώνονται στην κυκλοφορία. Στα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα, η 1α-υδροξυλάση μετατρέπει την 25(OH)D₂ ή 25(OH)D₃ στις βιολογικά ενεργούς μορφές 1,25(OH)₂D₂ ή 1,25(OH)₂D₃. Η ενεργότητα της 1α-υδροξυλάσης διεγείρεται από την παραθορμόνη και την υπασβεστιαμία και καταστέλλεται από τις ενεργούς μορφές της βιταμίνης D, 1,25(OH)₂D₂ ή 1,25(OH)₂D₃. Η 1,25(OH)₂D και το ασβέστιο καταστέλλουν την παραγωγή και απελευθέρωση της παραθορμόνης από τα παραθυρεοειδικά κύτταρα. Η επίδραση της ενεργού μορφής της βιταμίνης D, 1,25(OH)₂D, στα κύτταρα στόχους μπορεί να επιτευχθεί με δύο οδούς, ταχεία μη γονιδιακή ενεργοποίηση των διαύλων ασβεστίου ή βραδεία γονιδιακή δράση μέσω σύνδεσης με τους υποδοχείς της βιταμίνης D (VDR).

Η κύρια λειτουργία της βιταμίνης D είναι η διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων ασβεστίου στο αίμα μέσω ρύθμισης της απορρόφησης του ασβεστίου από το έντερο. Επιπρόσθετα, όταν το ασβέστιο στη δίαιτα είναι χαμηλό και η απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο είναι μικρή, η βιταμίνη D δεσμεύεται στους οστεοβλάστες. Με τον τρόπο αυτό ενεργοποιούνται οι οστεοκλάστες και απελευθερώνεται στην κυκλοφορία ασβέστιο από τον σκελετό. Η υπασβεστιαμία προκαλεί απελευθέρωση της παραθορμόνης που διεγείρει τη μετατροπή της 25(OH)D σε 1,25(OH)₂D. Ο ομοιοστατικός αυτός μηχανισμός σε προχωρημένα στάδια της ανεπάρκειας της βιταμίνης D δεν επαρκεί, οπότε παρατηρούνται χαμηλά κυκλοφορούντα επίπεδα 1,25(OH)₂D παρά την ύπαρξη υψηλών επιπέδων παραθορμόνης.

Η βιταμίνη D έχει και άλλες δράσεις παράλληλα με τη δράση της στην ομοιοστασία του ασβεστίου. Έχει τοπική παρακρινή δράση στον πλασισασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων και στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα περισσότερα κύτταρα στον οργανισμό εκφράζουν τον υποδοχέα της βιταμίνης D και 1α-υδροξυλάση, με τον τρόπο αυτό επιτρέποντας την τοπική παραγωγή ενεργού βιταμίνης D, 1,25(OH)₂D, πράγμα που έχει θεραπευτική σημασία. Επί παραδείγματι, η 1,25(OH)₂D χρησιμοποιείται τοπικά για τη θεραπεία της ψωρίασης. Τρέχουσες μελέτες έχουν ως σκοπό τη διευκρίνιση του ρόλου της βιταμίνης D στη θεραπεία του καρκίνου και διαταραχών του ανοσοποιητικού συστήματος.

4. Εκτίμηση επάρκειας βιταμίνης D

Η διάγνωση της επάρκειας, ανεπάρκειας ή τοξικότητας της βιταμίνης D γίνεται βάσει των επιπέδων της 25(OH)D στον ορό σε συνδυασμό με τη συγκέντρωση στον ορό του ασβεστίου, του φωσφόρου, της αλκαλικής φωσφατάσης, της παραθορμόνης και στα ούρα του ασβεστίου. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D ορίζεται ως επίπεδα 25(OH)D <25-37 nmol/l (10-15 ng/ml).

Το 1985 οι Peacock et al όρισαν τη σχετική ανεπάρκεια της βιταμίνης D ως ήπια μορφή ανεπάρκειας βιταμίνης D που οδηγεί σε δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό και ελαττωμένη οστική πυκνότητα χωρίς υπασβεστιαμία ή οστεομαλακία^{3,4}. Είκοσι χρόνια αργότερα η σχετική ανεπάρκεια βιταμίνης D ορίστηκε ως επίπεδα 25(OH)D <75 nmol/l (30 ng/ml).

Η επάρκεια της βιταμίνης D ορίζεται ως επίπεδα 25(OH)D >75 nmol/l (30 ng/ml). Τοξικότητα μπορεί να παρατηρηθεί όταν τα επίπεδα της 25(OH)D υπερβαίνουν τα 200 nmol/l (80 ng/ml) και επιβεβαιώνεται από την ανίχνευση υπερασβεστιαμίας ή υπερασβεστιουρίας που υποχωρούν καθώς τα επίπεδα της βιταμίνης D ελαττώνονται. Η προβιταμίνη D₃ και η βιταμίνη D₃ που συντίθενται στο δέρμα απορροφούν το υπεριώδες φως και γίνονται βιολογικά ανενεργοί, προλαμβάνοντας με τον τρόπο αυτό την τοξικότητα από βιταμίνη D που θα ήταν δυνατόν να παρατηρηθεί μετά από υπερβολική έκθεση στον ήλιο. Έτσι, υπάρχει μεγάλο περιθώριο ασφαλείας μεταξύ αποτελεσματικών θεραπευτικών δόσεων βιταμίνης D και τοξικότητας.

5. Βιταμίνη D και μυοσκελετική υγεία

Τα χρονίως χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στον σκελετό που είναι αποτέλεσμα ανεπάρκειας βιταμίνης D επιτρέπουν να συσσωρευθεί μη ασβεστοποιημένος οστεοειδής ιστός, με αποτέλεσμα οστικά άλγη και κατάγματα, κατάσταση που αποκαλείται ραχίτιδα στα παιδιά και οστεομαλακία στους ενήλικες. Η σχετική ανεπάρκεια βιταμίνης D συνοδεύεται από ελάττωση της οστικής πυκνότητας και ευθραυστότητα των οστών, δηλαδή ευπάθεια σε κατάγματα⁵⁻⁸ και προδιάθεση για οστεοπόρωση.

6. Βιταμίνη D και οστική μάζα

Τα αποτελέσματα κλινικών μελετών δείχνουν ότι η χορήγηση βιταμίνης D μπορεί να βελτιώνει την κορυφαία οστική μάζα στους εφήβους. Μεταξύ 757 κοριτσιών από το Πεκίνο που τυχαίοποιήθηκαν για να λάβουν επί 2 έτη καμία θεραπεία, γάλα ενισχυμένο με ασβέστιο ή γάλα ενισχυμένο με ασβέστιο και βιταμίνη D₃ τα κορίτσια που έλαβαν γάλα ενισχυμένο με ασβέστιο και βιταμίνη D₃ έδειξαν τη μεγαλύτερη αύξηση της οστικής πυκνότητας. Η επωφελής αυτή επίδραση παρέμεινε και όταν τα αποτελέσματα διορθώθηκαν ως προς την αρχική οστική πυκνότητα, το ύψος, το βάρος και τον χρόνο της εμμηναρχής. Σε άλλη μελέτη οι ερευνητές τυχαίοποιήσαν 229 κορίτσια, μέσης ηλικίας 11 ετών, σε 12 μήνες θεραπεία με 200 IU ή 400 IU βιταμίνης D₃ λαμβανομένης ημερησίως επί 28 ημέρες τον μήνα ή εικονικό φάρμακο. Τα κορίτσια που ελάμβαναν τα μεγαλύτερα ποσά βιταμίνης D₃ είχαν τη μεγαλύτερη αύξηση στην πε-

ριεκτικότητα των οστών σε άλατα.

Το 2007 το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών ζήτησε από το Κέντρο Τεκμηριωμένης Κλινικής Πρακτικής του Πανεπιστημίου της Οττάβα να αναλύσει τα υπάρχοντα στη βιβλιογραφία δεδομένα όσον αφορά την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της χορήγησης συμπληρωματικά βιταμίνης D σε σχέση με την υγεία των οστών. Η ανάλυση περιέλαβε 17 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που εξέτασαν την επίδραση της βιταμίνης D στην οστική πυκνότητα σε ενήλικες. Οι μελέτες που συνέκριναν τη χορήγηση βιταμίνης D₃ και ασβεστίου συγκριτικά με εικονικό φάρμακο έδειξαν μικρή αλλά σημαντική αύξηση στην οστική πυκνότητα στη σπονδυλική στήλη, στον αυχένα του μηριαίου και σε ολόκληρο τον σκελετό. Τα υπάρχοντα δεδομένα δείχνουν ότι η βιταμίνη D πρέπει να χορηγείται μαζί με ασβέστιο στους ενήλικες για τη βελτίωση της οστικής πυκνότητας^{9,10}. Το ασβέστιο όταν χορηγείται χωρίς βιταμίνη D μπορεί επίσης να αυξήσει την οστική μάζα, αλλά η επίδρασή του είναι μικρότερη.

7. Επίδραση της βιταμίνης D στον κίνδυνο κατάγματος

Πρόσφατες μεταanalύσεις έδειξαν ότι η βιταμίνη D πρέπει να χορηγείται μαζί με ασβέστιο για να ελαττωθεί ο κίνδυνος του κατάγματος¹¹. Ο εκτιμώμενος αριθμός ασθενών που πρέπει να αντιμετωπισθούν με βιταμίνη D και ασβέστιο για 24-48 μήνες για να προληφθεί ένα μη σπονδυλικό κάταγμα είναι 72. Η ωφέλεια από αυτό το σχήμα είναι εμφανέστερη σε ασθενείς που διαμένουν σε ιδρύματα.

8. Επίδραση της βιταμίνης D στη μυϊκή λειτουργία και τον κίνδυνο πτώσεων

Η ανεπάρκεια βιταμίνης D προκαλεί σαρκωπενία, μυϊκή αδυναμία και συμβάλλει στην αύξηση του κινδύνου των πτώσεων. Σε ασθενείς με μυοπάθεια σχετιζόμενη με την ανεπάρκεια της βιταμίνης D βιοψίες μυός έδειξαν ατροφία των μυϊκών ινών τύπου II που σχετίζεται με ελαττωμένη μυϊκή ισχύ και αστάθεια. Η χορήγηση βιταμίνης D σε δόση 800 IU/ημέρα με ασβέστιο αυξάνει τη μυϊκή ισχύ και ελαττώνει την αστάθεια και την επίπτωση των πτώσεων αυξάνοντας τον αριθμό των μυοκυττάρων και των μυϊκών ινών τύπου II¹². Ωστόσο, το ακριβές επίπεδο της βιταμίνης D που σχετίζεται με τη βέλτιστη μυϊκή ισχύ δεν είναι σαφές. Οι πε-

ρισσότερες μελέτες δείχνουν βελτιωμένη φυσική κατάσταση μετά από χορήγηση βιταμίνης D και ασβεστίου, ενώ μελέτες στις οποίες χορηγήθηκε μόνο βιταμίνη D χωρίς ασβέστιο δεν έδειξαν βελτίωση της φυσικής κατάστασης. Μια πρόσφατη μεταανάλυση από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών έδειξε ότι οι μετεμμηνοπαισιακές γυναίκες είναι η υποομάδα των ασθενών που είναι πιθανότερο να αποκομίσει μεγαλύτερα οφέλη όσον αφορά την ελάττωση των πτώσεων μετά από θεραπεία με βιταμίνη D.

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D μπορεί να ελαττώσει την επασβεστόωση του οστεοειδούς και να αυξήσει την οστική απορρόφηση. Σε μελέτη βρέθηκε ότι σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα γόνατος επίπεδα 25(OH)D < 82 nmol/l (33 ng/ml) σχετίζονταν με 3πλάσιο κίνδυνο ακτινολογικής προόδου της νόσου. Γίνονται μελέτες για τη διαπίστωση του ρόλου της βιταμίνης D στην ελάττωση του πόνου και άλλων χαρακτηριστικών της οστεοαρθρίτιδας γόνατος.

9. Βιταμίνη D και άλλοι ιστοί στόχοι

Η βιταμίνη D επιδρά βαθιά σε άλλα συστήματα οργάνων εκτός από το μυοσκελετικό σύστημα και μπορεί να επηρεάζει τον κίνδυνο εμφάνισης κακοήθων νεοπλασματικών νοσημάτων και τη βαρύτητά τους, τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη, ρευματοειδούς αρθρίτιδας και άλλων χρόνιων νοσημάτων. Συνεχιζόμενες ερευνητικές προσπάθειες θα καταδείξουν τα βέλτιστα επίπεδα βιταμίνης D για την καλή λειτουργία του ανοσοποιητικού και του μυοσκελετικού συστήματος και την πρόληψη της εμφάνισης καρκίνου.

10. Δυνητική αντικαρκινική επίδραση

Σε τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη ερευνητές βρήκαν ότι η χορήγηση βιταμίνης D και ασβεστίου συγκριτικά με μόνο ασβέστιο ή εικονικό φάρμακο ελάττωσε σημαντικά τον σχετικό κίνδυνο εμφάνισης όλων των καρκίνων¹³. Σε άλλη μελέτη φάνηκε ανάστροφη σχέση μεταξύ του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του εντέρου και των επιπέδων 25(OH)D¹⁴. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τη διαπίστωση του πιθανού ρόλου της βιταμίνης D όσον αφορά την πρόληψη του καρκίνου, ποιους τύπους καρκίνου αυτός αφορά και τα επίπεδα βιταμίνης D στα οποία παρατηρούνται αυτές οι επωφελείς δράσεις¹⁵.

11. Επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα

Παλαιότερα ερευνητικά αποτελέσματα έδειξαν ότι η βιταμίνη D μπορεί να επηρεάζει την επίπτωση ή τη βαρύτητα αυτοανόσων νοσημάτων. Σε μελέτη παρατηρήθηκε ότι γυναίκες με αυξημένη πρόσληψη βιταμίνης D είχαν ελαττωμένο κίνδυνο εμφάνισης ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η επάρκεια ή μη της βιταμίνης D μπορεί να επηρεάζει την επίπτωση ή βαρύτητα του σακχαρώδους διαβήτη¹⁶. Σε μελέτες διερευνάται η επίδραση της χορήγησης βιταμίνης D στην ενεργότητα της νόσου σε ασθενείς με κατά πλάκας σκλήρυνση^{17,18}. Φαίνεται επίσης ότι η βιταμίνη D βελτιώνει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και μπορεί να συμβάλει στην αντιμετώπιση λοιμώξεων, όπως είναι η φυματίωση.

12. Αντιμετώπιση της ανεπάρκειας της βιταμίνης D

Η καθημερινή χορήγηση βιταμίνης D μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διατήρηση της επάρκειας της βιταμίνης. Δεν υπάρχουν ωστόσο επαρκή δεδομένα για να εκτιμηθεί η δόση της βιταμίνης D που είναι αναγκαία και επαρκής για τη διατήρηση της επάρκειας της βιταμίνης D. Έχει προταθεί ότι 200 IU βιταμίνης D ημερησίως είναι επαρκής δόση για άτομα μέχρι την ηλικία των 50 ετών, 400 IU για ενήλικες ηλικίας 51-70 ετών και 600 IU για άτομα μεγαλύτερα των 70 ετών.

Για την αντιμετώπιση της βαριάς ανεπάρκειας της βιταμίνης γίνεται φόρτιση με 50.000 IU βιταμίνης D₂/εβδομάδα για 8 εβδομάδες και επανάληψη για άλλες 8 εβδομάδες αν 25(OH)D <30 ng/ml¹. Κατόπιν γίνεται συντήρηση με 800-1.000 IU βιταμίνης D₃/ημέρα ή 50.000 IU βιταμίνης D₂ ανά 15 ημέρες ή ανά μήνα.

Η επαρκής αντιοστεοπορωτική αγωγή συμπεριλαμβάνει την καθημερινή χορήγηση βιταμίνης D και ασβεστίου.

13. Συμπέρασμα

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D είναι συχνή και μπορεί να προκαλέσει οστεομαλακία, δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και αυξημένη οστική ανακύκλωση που προδιαθέτει στην εμφάνιση οστεοπόρωσης. Προκαλεί επίσης μυοπάθεια και συμβάλλει στον κίνδυνο εμφάνισης πτώσεων. Πρόσφατες μεταanalύσεις δείχνουν ότι η επωφελής επίδραση της χορήγησης βιταμίνης D στο μυοσκελετικό σύστημα απαιτεί την ταυτόχρονη

χορήγηση ασβεστίου. Η βιταμίνη D μπορεί να έχει επίσης επωφελή επίδραση στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και να επηρεάζει δυνητικά την επίπτωση του καρκίνου και αυτοανόσων νοσημάτων. Τα σύγχρονα αυτά ερευνητικά δεδομένα χρειάζονται επιβεβαίωση με μεγαλύτερες και μακροχρόνιες μελέτες.

Βιβλιογραφία

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007, 357: 266-81.
- Papapetrou PD, Triantaphyllopoulou M, Karga H et al. Vitamin D deficiency in the elderly in Athens, Greece. *J Bone Miner Metab* 2007, 25: 198-203.
- Nordin BE, Baker MR, Horsman A, Peacock M. A prospective trial of the effect of vitamin D supplementation on metacarpal bone loss in elderly women. *Am J Clin Nutr* 1985, 42: 470-4.
- Peacock M. Effects of calcium and vitamin D insufficiency on the skeleton. *Osteoporos Int* 1998, 8 (Suppl 2): S45-51.
- Αθανασίου Π, Κώστογλου-Αθανασίου Ι. Διαγνωστική προσέγγιση της οστεοπόρωσης. *Αρεταίος* 2995, 34: 829-835.
- Αθανασίου Π, Κώστογλου-Αθανασίου Ι. Αναγνωρίζοντας τους ασθενείς υψηλού κινδύνου για κάταγμα. *Σκελετική Υγεία* 2007, 6: 38-40.
- Αθανασίου Π, Κώστογλου-Αθανασίου Ι. Καθημερινά προβλήματα αντιμετώπισης του οστεοπορωτικού ασθενούς. *Σκελετική Υγεία* 2008, 7: 55-56.
- Αθανασίου Π, Κώστογλου-Αθανασίου Ι. Επιδημιολογία και διαγνωστική προσέγγιση της οστεοπόρωσης. Στο: Παππάς Σ (ed), *Αντιμετώπιση συνήθων παθήσεων από τον Γενικό Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας*, Εκδόσεις Δ. Τσίπη, Αθήνα, 2006, τόμος Β', σελ. 79-88.
- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ et al. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004, 116: 634-9.
- Boonen S, Lips P, Bouillon R et al. 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.
- 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.
- Bischoff HA, Stahelin HB, 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.
- Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007, 85: 1586-91.
- Garland CF, Comstock GW, Garland FC et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet* 1989, 2: 1176-8.
- Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004, 79: 362-71.
- Mathieu C, Gysemans C, Giuliotti A et al. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005, 48: 1247-57.
- Myhr KM. Vitamin D treatment in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009 [Epub ahead of print].
- Fernandes de Abreu DA, Eyles D, Féron F. Vitamin D, a neuro-immunomodulator: Implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinology* 2009 [Epub ahead of print].