

Vitamina D e fratture: revisione critica della letteratura

Vitamin D and fractures: a systematic review

O. Viapiana, D. Gatti, M. Rossini, L. Idolazzi, E. Fracassi, S. Adami

Riabilitazione Reumatologica, Ospedale Valeggio sul Mincio, Università di Verona

SUMMARY

Vitamin D deficiency is a relevant problem particularly in south Europe and in over 65 year old subjects, that is often underestimated. Vitamin D deficiency represents a real medical emergency also for its role in the patho-physiology of muscular-skeletal diseases. Chronic vitamin D deficiency leads to severe bone and muscular outcomes including: osteoporosis, osteomalacia and proximal limb myopathy. These increase the risk of falling and fractures. The efficacy of vitamin D treatment in decreasing the fracture risk has been reporting in several studies. The negative results of some recent studies questioned the clinical vitamin D efficacy. However these studies have a number of methodological problems and even the interpretation of the results is questionable. In this paper we review all these aspects. This analysis permits to confirm that vitamin D treatment can be extremely cost-effective when given to people at high risk of deficiency. An acceptable compliance is obviously of critical importance.

Reumatismo, 2007; 59(1):15-19

La vitamina D ed il paratormone (PTH) sono i principali fattori che nell'uomo regolano l'omeostasi calcica.

L'80% del fabbisogno di vitamina D è garantito dall'irradiazione solare. Il restante 20% viene assicurato dall'alimentazione (1).

La sintesi di vitamina D avviene a livello cutaneo per irradiazione del 7-deidrocolesterolo, anche se sono necessari raggi ultravioletti di specifica lunghezza d'onda (2) che, alla nostra latitudine, sono presenti solo in certe ore del giorno e in alcuni mesi dell'anno. Questo fatto spiega perché nei mesi invernali l'esposizione solare comporta una sintesi di vitamina D del tutto trascurabile.

Vi sono poi altri fattori che possono condizionare fortemente la sintesi di vitamina D quali l'età (a parità di esposizione solare il soggetto anziano produce il 30% in meno di vitamina D), l'entità della superficie esposta al sole, il tempo di irradiazione, l'uso di creme protettive (che possono ridurre del 97% la sintesi cutanea di vitamina D), lo spessore della pelle e del tessuto adiposo sottocutaneo (3).

La vitamina D degli alimenti si trova soprattutto nei grassi animali, è fortemente liposolubile e viene rapidamente assorbita a livello duodenale e digiunale per poi essere distribuita attraverso la circolazione linfatica al tessuto adiposo e muscolare. Nel tessuto adiposo la vitamina D può restare immagazzinata anche per molti mesi.

L'ipovitaminosi D è un problema assai diffuso e spesso sottostimato e sottovalutato. Al contrario di quello che si tende a credere le regioni Europee più a sud sono quelle dove è più frequente l'ipovitaminosi in persone oltre i 60 anni (4, 5). Ciò può essere attribuito da un lato alla scarsa propensione che hanno gli anziani ad esporsi al sole in qualsiasi stagione, dall'altra ad una alimentazione che diviene sempre più povera di grassi animali i quali rappresentano l'unica fonte significativa di vitamina D alimentare. Al contrario nei paesi Nord-Europei il fenomeno è meno frequente e questo per vari motivi. Sicuramente è presente una maggior sensibilizzazione "storica" al problema, l'alimentazione delle popolazioni nordiche inoltre prevede un più frequente introito di grassi animali e in particolare di pesce (merluzzo!), e soprattutto in questi paesi è comune l'aggiunta di vitamina D nella margarina e nei prodotti lattiero-caseari.

Se consideriamo l'Italia la situazione è drammatica: una carenza di vitamina D (livelli 25-OH-vitamina D circolanti <12 ng/ml) è stata riscontrata (6)

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Davide Gatti

Riabilitazione Reumatologica

Università di Verona

Ospedale Valeggio sul Mincio, 37067 Verona

E-mail: davide.gatti@medicina.univr.it

nel 82% dei soggetti oltre i 70 anni in Marzo-Aprile. Questi risultati confermano quelli già emersi in altri studi (4, 5, 7, 8).

L'ipovitaminosi D rappresenta una vera emergenza medica non solo per la sua diffusione ma soprattutto per la grande importanza che questa vitamina ha nella fisiologia del nostro organismo ed in particolare per l'apparato muscolo scheletrico.

La vitamina D, una volta attivata, aumenta la produzione di una proteina di trasporto del calcio a livello delle cellule della mucosa intestinale con conseguente aumento dell'assorbimento intestinale dello stesso ione. Un adeguato livello di vitamina D è quindi indispensabile per il mantenimento di appropriati livelli di calcio e fosfato nei liquidi extracellulari, condizione necessaria per garantire un buon livello di mineralizzazione ossea. La carenza di vitamina D produce a livello osseo gravi conseguenze cliniche che si traducono in una riduzione della massa ossea. Il meccanismo fisiopatologico della perdita ossea in corso di ipovitaminosi D prevede inizialmente un aumento del turnover osseo con conseguente osteoporosi cui si associa, in caso di carenza grave e di lunga durata, anche un deficit di mineralizzazione della componente osteoide (osteoporomalacia).

Ma la vitamina D, una volta attivata dall'organismo, agisce anche a livello muscolare. Essa favorisce la produzione di proteine muscolari e stimola alcuni meccanismi di trasporto del calcio a livello del reticolo sarcoplasmatico muscolare il cui ruolo è essenziale nella contrazione muscolare. Per questi motivi condizioni di ipovitaminosi D possono condurre a quadri di miopatia dei muscoli prossimali degli arti (difficoltà ad alzarsi dalla sedia, impotenza funzionale nel portare le braccia sopra la testa...), di sarcopenia e di riduzione della forza muscolare con conseguenti disturbi dell'equilibrio e aumento del rischio di cadute (9-18). Per questo motivo i soggetti con ipovitaminosi D severa e di lunga durata possono andare incontro a condizioni di vera e propria disabilità.

Sulla base di quanto sopra esposto, la relazione esistente tra deficit di vitamina D e rischio di frattura, in particolare di femore (19-30) appare giustificata sia dagli effetti deleteri sulla massa ossea, sia dall'aumento del rischio di caduta dovuta alla miopatia che l'insufficienza vitaminica D provoca.

Diversi studi hanno valutato l'effetto della somministrazione di vitamina D sul rischio di frattura e ne hanno dimostrato l'effetto protettivo (29-33) confermato anche da metanalisi (34, 35).

La più recente metanalisi (35) ha raggruppato i ri-

sultati di 7 trial randomizzati e controllati (per un totale di circa 10.000 pazienti) ed ha evidenziato che la somministrazione di 800 UI/die di vitamina D (ma non dosaggi inferiori) in soggetti anziani e con deficit di vitamina D si accompagna ad una riduzione del 26% del rischio di fratture femorali (23% per quelle non vertebrali). La riduzione maggiore del rischio di frattura si è verificata nei soggetti che avevano avuto l'incremento maggiore dei livelli di 25-OH-vitamina D dopo il trattamento.

Malgrado questi dati favorevoli l'efficacia della vitamina D è stata recentemente messa in dubbio dai risultati negativi di 2 studi inglesi.

In uno di questi studi (RECORD Study) (36) è stata valutata l'efficacia della vitamina D3 (o del calcio da solo o della combinazione calcio e vitamina D) nel ridurre il rischio di frattura su un vasto campione di pazienti (oltre 15.000 donne ultrasessantenni) che avevano già avuto un pregresso evento fratturativo da fragilità (prevenzione secondaria). In oltre il 25% dei casi si trattava tra l'altro di una frattura di femore. In questo studio non è stata riscontrata alcuna differenza nell'incidenza di nuove fratture nei 3 gruppi: quello che assumeva solo vitamina D, quello che assumeva solo calcio e quello che li assumeva entrambi.

In un altro studio (in aperto e non controllato) (37) è stata confrontata l'efficacia della supplementazione con calcio e vitamina D rispetto quella ottenuta mediante semplici consigli dietetici per implementare l'apporto alimentare di vitamina D. Sono state seguite circa 3.000 donne per 24 mesi senza identificare riduzioni significative del rischio di frattura. Va sottolineato però che nella popolazione dello studio l'apporto dietetico di calcio era superiore al grammo/die ancor prima che l'intervento avesse inizio. Inoltre il 58% circa dei soggetti presentava una pregressa frattura (prevenzione secondaria) ed infine l'incidenza di nuove fratture in questa popolazione è stata molto bassa (0,7% a 24 mesi).

Questi due studi clinici controllati pubblicati nel 2005 e non inclusi nella meta-analisi su JAMA, sono stati disegnati con caratteristiche di "pragmaticità" e di "comunità" e presentano diverse problematiche non solo metodologiche.

Non appare né razionale né eticamente corretto trattare pazienti già fratturati (prevenzione secondaria) con solo calcio e vitamina D; in Italia gran parte di questi pazienti avrebbe diritto a farmaci in nota 79.

L'apporto medio di calcio e vitamina D all'ingresso negli studi era sorprendentemente elevato e su-

periore a quello dei paesi dei primi due studi clinici con risultati positivi (29, 30) e sicuramente dell'Italia. Come peraltro atteso per studi pragmatici e di comunità l'aderenza alla terapia era <60% e la persistenza a 2 anni, anche se stimata in maniera approssimativa, <60%. In uno studio (37) i pazienti di controllo venivano invitati a modificare eventuali fattori di rischio di carenza di calcio e vitamina D o addirittura erano liberi di assumere supplementi. I risultati sono stati analizzati in entrambi i casi per Intention To Treat (ITT). Questo tipo di analisi non sarebbe stata legittima per la bassa compliance. Va tuttavia ricordato che gli autori non potevano condurre una analisi "Per Protocol" con dati "corretti" per le condizioni basali (la correzione sarebbe stata necessaria per eliminare "bias" legati al modificarsi delle caratteristiche dei singoli gruppi) perchè non era nota la data esatta della interruzione della terapia e ancor meno le caratteristiche dei pazienti che proseguivano o meno in terapia. Inoltre vista la bassa aderenza alla terapia è verosimile presumere che la dose media di vitamina D assunta sia stata inferiore a 800 U/die ed in questo caso i risultati sono in linea con le conclusioni cui era giunta la meta-analisi pubblicata su JAMA (35).

In nessuno degli studi sopra-citati venivano misurati sistematicamente i livelli di 25-OH-vitamina D pre-reclutamento; solo nello studio RECORD la misura è stata eseguita in un piccolo numero di pazienti identificando valori medi (15,2 ng/mL) superiori a quelli identificati negli anziani italiani (livelli <12 ng/ml nell'82% dei soggetti oltre i 70 anni) (6).

Le reazioni provocate dai 2 studi negativi sopra citati (36, 37) sono state ulteriormente amplificate dalla pubblicazione dei risultati di una sub-analisi (pre-pianificata) dello studio WHI (Women Health Iniziative) (38). I risultati di questo studio, considerato negativo se vengono interpretati correttamente, appaiono addirittura fornire un ulteriore supporto scientifico all'uso della vitamina D.

Innanzitutto dobbiamo ricordare che lo studio WHI aveva come obiettivo primario la valutazione degli outcomes della terapia ormonale sostitutiva in donne americane con una idonea età per questo tipo di terapia. Da ciò derivano i limiti di questo studio nel momento che si vuole valutare l'efficacia della vitamina D:

1. L'età media della popolazione del WHI è di 62 anni e quindi ben inferiore a quella in cui la carenza di vitamina D si realizza compiutamente.
2. Più del 60% delle pazienti del WHI assumeva-

no terapia ormonale sostitutiva o altri farmaci (tipo Nota 79) per la terapia dell'osteoporosi che, è noto, sulle fratture hanno un effetto ben superiore a quello della sola vitamina D.

3. Le pazienti dello studio WHI erano libere di assumere anche supplementi di calcio e vitamina D (oltre alla "study medication"!) per cui l'apporto medio di calcio era di 1.200 mg/die e i livelli medi di 25-OH-vitamina D di 47 nmol/l, livelli ben lontani da quelli carenziali tipici dei nostri anziani (<12 ng/ml).
4. Una ragionevole compliance era osservata solo nel 60% dei casi
5. Nello studio è stato registrato un bassissimo numero di eventi (fratture di femore) verosimilmente dovuto sia alla relativamente giovane età che all'uso di farmaci specifici per l'osteoporosi.

Malgrado tutte queste limitazioni va sottolineato (anche se gli autori non lo hanno evidenziato) il fatto che l'uso della vitamina D è associato ad una significativa riduzione del 21% del rischio di fratture nelle le donne di età superiore a 60 anni (RR 0,79 CI 95%: 0,64-0,98), e che la riduzione è stata del 29% nelle donne che avevano dimostrato una buona compliance (>80%) alla "study medication" (RR 0,71 CI 95%: 0,52-0,97).

Appare quindi chiaro che, se selezioniamo i soggetti più potenzialmente a rischio di ipovitaminosi D (escludendo in questo caso le donne con meno di 60 anni) e quelli che hanno avuto una compliance accettabile, l'effetto positivo della vitamina D emerge malgrado la persistenza di tutte le altre problematiche sopra esposte.

I risultati dei vari studi, sia positivi che negativi, possono a questo punto aiutarci a formulare alcune importanti considerazioni:

- In tutti gli studi clinici controllati e randomizzati (passati ed in corso) per farmaci per il trattamento dell'osteoporosi i pazienti non possono essere ammessi allo studio se i loro livelli basali di 25-OH-vitamina D sono inferiori a 15-30 ng/ml (l'aver normale livelli di vitamina D è quindi prerequisito essenziale per una terapia dell'osteoporosi).
- È ragionevole ipotizzare che l'efficacia di supplementi di vitamina D dipenda strettamente dai livelli basali di 25-OH-vitamina D. I massimi risultati saranno attesi in soggetti con "insufficienza" (25-OH-vitamina D <5 ng/ml) mentre non è logico attendersi alcun risultato in soggetti con normale replezione vitaminica D.
- La carenza di vitamina D non è un "fattore di rischio" per un determinato evento morboso, ma

una malattia che riconosce un solo possibile intervento terapeutico.

In conclusione la carenza di vitamina D, specie nel nostro paese, è una evenienza quasi costante nei soggetti ultrasessantenni mentre solo una rara eccezione prima dei sessantanni. Per questo motivo un numero sempre maggiore di regioni italiane ha deciso di avviare campagne per la correzione di questo problema negli anziani.

I risultati contraddittori (e mal interpretati) degli studi sopra citati hanno aperto una pericolosa discussione sull'opportunità di uno studio clinico controllato la cui fattibilità e razionalità appaiono del tutto insostenibili. Chiediamoci infatti se è ragionevole chiedere uno studio clinico randomizzato e control-

lato per valutare l'impatto della correzione di una patologia carenziale? Nessuno si sognerebbe mai di chiedere uno studio di questo genere per verificare se la correzione della carenza di iodio fa ridurre l'incidenza di gozzo in aree con carenza endemica di iodio! Più saggiamente si procede con interventi sistemati di comunità (es.: sale iodato nelle aree endemiche) e si verifica successivamente l'impatto di questo intervento (es.: incidenza di gozzo)!

I riscontri positivi ottenuti in vari studi ed in particolare anche nella nostra esperienza nella provincia di Verona (33) rappresentano il razionale perché la campagna di correzione dell'ipovitaminosi D (peraltro di basso impegno economico) diventi una priorità di tutte le regioni italiane.

RIASSUNTO

L'ipovitaminosi D è un problema spesso sottostimato e sottovalutato malgrado sia estremamente diffuso in particolare nelle regioni del sud Europa e nei soggetti ultrasessantenni. La carenza di vitamina D rappresenta una vera emergenza medica non solo per la sua diffusione ma soprattutto per la grande importanza che questa vitamina ha nella fisiologia del nostro organismo ed in particolare per l'apparato muscolo scheletrico. Il deficit cronico di vitamina D produce gravi conseguenze sia ossee (osteoporosi e/o osteomalacia) che muscolari (miopatia dei muscoli prossimali degli arti) che si traducono in un aumento del rischio di caduta e di frattura. Anche se numerosi sono le esperienze cliniche che hanno dimostrato l'effetto protettivo sulle fratture della vitamina D, i risultati negativi di alcuni studi recenti ne hanno messo in discussione la reale efficacia clinica. Questi studi presentano tuttavia diverse problematiche di tipo metodologico e anche l'interpretazione dei risultati appare discutibile. L'obiettivo di questa review è quindi quello di mettere a fuoco tutti questi aspetti. Queste osservazioni permettono di concludere che per essere efficace la vitamina D deve essere somministrata ai soggetti più potenzialmente a rischio di ipovitaminosi D oltre che, come prevedibile, essere assunta con adeguata compliance.

Parole chiave - Ipovitaminosi D, fratture, osteoporosi, osteomalacia.

Key words - *Vitamin D deficiency, fractures, osteoporosis, osteomalacia.*

BIBLIOGRAFIA

1. Webb AR, Pilbeam C, Hanafin N, Holick MF. An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 1075-81.
2. Holick MF. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 92-8.
3. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet radiation. *Lancet* 1989; 2: 1104-5.
4. 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 Out-
- comes of Raloxifene Evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1212-21.
5. Wielen van der RPJ, Lowik MRH, Berg van den H, Groot de LCPGM, Haller J, Moreiras O, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346: 207-10.
6. 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.
7. Bettica P, Bevilacqua M, Vago T, Norbiato G. High prevalence of hypovitaminosis D among free-living postmenopausal women referred to an osteoporosis outpatient clinic in northern Italy for initial screening. *Osteoporos Int* 1999; 9: 226-9.
8. Rossini M, Perbellini S, Lazzarin M, Adami S, Bertoldo F, Lo Cascio V. "Incidenza di ipovitaminosi D nel Nord Italia". *It J Min Elect Metab* 1990; 1: 13-7.
9. Schott GD, Wills MR. Muscle weakness in osteomalacia. *Lancet* 1976; i: 626-7.

10. Boland R. "Role of vitamin D in skeletal muscle function" *Endocr Rev*, 1986; 7: 434-8.
11. Mowe M, Haug E, Bohmer T. Low serum calcidiol concentration in older adults with reduced muscular function. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 220-6.
12. Bischoff HA, Stahelin HB, Urscheler N, Ehrensam R, Vonthein R, Perrig-Chiello P, et al. Muscle strength in the elderly: its relation to vitamin D metabolites. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80: 54-8.
13. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int* 2002; 13: 187-94.
14. Zamboni M, Zoico E, Tosoni P, Zivelonghi A, Bortolani A, Maggi S, et al. Relation between vitamin D, physical performance, and disability in elderly persons. *J Gerontol Med Sci* 2002; 57A: M7-M11.
15. Dhesei JK, Bearne LM, Moniz C, Hurley MV, Jackson SH, Swift CG, et al. Neuromuscular and psychomotor function in elderly subjects who fall and the relationship with vitamin D status. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 891-7.
16. Visser M, Deeg DJ, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5766-72.
17. Venning G. Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people. *BMJ* 2005; 330: 524-6.
18. Gerdhem P, Ringsberg KAM, Obrant KJ, Akesson K. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1425-31.
19. Baker MR, McDonnell, Peacock M, Nordin BEC. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations in patients with fractures of the femoral neck *BMJ*. 1979; 589.
20. Benhamou CL, Chappard D, Gauvain JB, Popelier M, Roux C, Picaper G, et al. Hyperparathyroidism in proximal femur fractures: biological and histomorphometric study in 21 patients over 75 years old *Clin Rheumatol* 1991; 10: 144-50.
21. Benhamou CL, Tourliere D, Gauvain JB, Picaper G, Audran M, Jallet P. Calcitropic hormones in elderly people with and without hip fracture *Osteoporos Int* 1995; 5: 103-7.
22. 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.
23. Lips P, Obrant KJ. The pathogenesis and treatment of hip fractures. *Osteoporos Int* 1991; 1: 218-31.
24. 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.
25. Lips P, Netelenbos JC, Jongen MJ, van Ginkel FC, Althuis AL, van Schaik CL, et al. Histomorphometric profile and vitamin D status in patients with femoral neck fracture. *Metab Bone Dis Rel Res* 1982; 4: 85-93.
26. 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.
27. 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.
28. Von Knorring J, Slatopolsky 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.
29. 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: 1081-2.
30. 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.
31. 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* 2003; 326: 469-72.
32. Heikinheimo RJ, Inkovaara JA, Harju EJ, Haavisto MV, Kaarela RH, Kataja JM, et al Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. *Calcif Tissue Int* 1992; 51: 105-10.
33. Rossini M, Alberti V, Flor L, Masiero L, Gatti D, Adami S. Effect of oral vitamin D₂ yearly bolus on hip fracture risk in elderly women: a community primary prevention study. *Aging Clin Exp Res* 2004; 16: 432-6.
34. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, Gillespie W, Weaver B, Zytaruk N, et al. Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23: 560-9.
35. Bischoff-Ferrari, Willet WC, 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.
36. 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 (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1621-8.
37. Porthouse J, Cockayne S, King C, Saxon L, Steele E, Aspray T et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D₃) for prevention of fractures in primary care; *BMJ*; 2005; 330: 1003.
38. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplements and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669-82.