

Vitamine D et ostéoporose

Peter Burckhardt

Clinique Bois-Cerf / Hirslanden, Lausanne



Quintessence

- La vitamine D est nécessaire pour la santé osseuse. Mais une carence en vitamine D est fréquente et provient souvent d'une exposition au soleil insuffisante, toujours chez des personnes âgées vivant dans des homes, souvent aussi chez des adultes en bonne santé, et parfois aussi chez des jeunes.
- L'apport nutritionnel est restreint (sauf pour le poisson frais), et l'enrichissement d'aliments avec de la vitamine D (surtout le lait) n'est pas répandu.
- La vitamine D n'est pas chère. La dose optimale pour une substitution chez l'adulte s'élève à 800–1000 Unités Internationales.
- La déficience en vitamine D va de pair avec une densité osseuse plus basse, surtout au col de fémur, et avec une incidence de fractures augmentée.
- La substitution avec la vitamine D associée à du calcium chez des personnes âgées augmente la densité osseuse et baisse l'incidence de fractures, mais bien moins que les bisphosphonates. Dans ce contexte, les métabolites calcidiol et calcitriol sont plus efficaces, bien que plus chers.
- C'est pourquoi la vitamine D ou ses métabolites sont ajoutés aux traitements médicamenteux de l'ostéoporose.

Summary

Vitamin D and osteoporosis

- *Vitamin D is needed for bone health but is often lacking due to insufficient sun exposure, always in elderly persons living in homes, frequently also in healthy adults and sometimes also in adolescents.*
- *Nutritional intake is low (fresh fish), and fortification of nutrients (mainly milk) is not common in Switzerland.*
- *The optimum dose for substitution in the adult is 800–1000 IU. Vitamin D is cheap.*
- *Vitamin D deficiency correlates with low bone density, especially at the femoral neck, and with a higher fracture incidence.*
- *Substitution with vitamin D and calcium in elderly persons increases bone density and lowers fracture incidence, although to a lesser extent than bisphosphonates. In this context the metabolites calcifediol and calcitriol are more effective although more costly.*
- *For these reasons vitamin D or its metabolites are added to the medical regimen of osteoporosis.*


Introduction

La vitamine D est indispensable pour le maintien d'un os en bonne santé. Les carences en vitamine D sont très fréquentes et pourtant souvent méconnues, car la vitamine D est synthétisée dans l'organisme sous l'effet du rayonnement solaire UV, auquel les personnes âgées, mais parfois aussi les sujets plus jeunes, ne s'exposent pas toujours suffisamment. L'action et la régulation de la vitamine D sont bien connues, si bien que l'on peut facilement corriger tout état de carence.

Physiologie

La vitamine D est dans le fond une hormone, puisqu'elle est fabriquée par l'organisme, qu'elle produit des effets à distance et que sa synthèse et son activation sont régulées dans le cadre d'un système de rétrocontrôle placé sous la dépendance de la PTH. Les apports de vitamine D par l'alimentation sont faibles. La synthèse a lieu dans la peau lors de l'exposition aux rayons du soleil, tandis que l'activation (hydroxylation) survient d'abord dans le foie, puis dans le rein. Cette seconde étape est stimulée par la PTH. La PTH augmente en cas de carence en calcium et diminue en cas d'hypercalcémie. Ce processus permet la régulation par l'intermédiaire de la PTH de l'hydroxylation activatrice rénale de la vitamine D. C'est par ce même mécanisme que l'on explique la chute des taux de vitamine D avec augmentation concomitante de la PTH, que l'on observe en hiver lorsque le rayonnement UV ambiant s'affaiblit.

La vitamine D stimule la résorption intestinale du calcium et favorise surtout la minéralisation de la matrice osseuse. Elle exerce également une action favorable sur la performance musculaire et sur la coordination neuromusculaire.

Les précurseurs de la forme active de vitamine D sont le cholécalciférol, puis la prohormone 25-OH-vitamine D; le métabolite actif final est la 1,25-(OH)₂-vitamine D (fig. 1 ) . Le niveau d'approvisionnement de l'organisme en vitamine D se mesure aux taux plasmatiques de la 25-OH-vitamine D. La détermination de la 1,25-(OH)₂-vitamine D est principalement du domaine du chercheur et n'est utilisée que dans de rares cas par le clinicien.

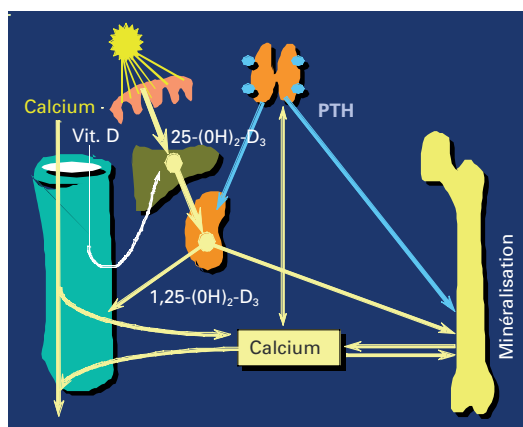


Figure 1

La vitamine D est principalement synthétisée dans la peau et le foie, avant d'être hydroxylée au niveau du rein, cette dernière étape étant sous le contrôle de l'action stimulatrice de la PTH. La vitamine D activée stimule l'absorption intestinale de calcium et la minéralisation osseuse. Elle tend à augmenter le calcium dans le plasma, ce qui inhibe la sécrétion de PTH. Une carence en vitamine D augmente la sécrétion de PTH et stimule la résorption osseuse.

Physiopathologie

Une carence en vitamine D induit un os mal minéralisé avec pour conséquence des troubles de la croissance chez l'enfant (rachitisme) et une augmentation du risque de fractures chez l'adulte. Plus les taux plasmatiques sont bas, plus la PTH est élevée, ce qui empêche la chute de la calcémie, au détriment de la minéralisation osseuse. Une carence subclinique en vitamine D va de pair avec une hyperparathyroïdie secondaire. Une PTH élevée s'accompagne à son tour d'une augmentation de la résorption osseuse et du risque de fractures. Ce n'est qu'en cas de forte participation osseuse que la phosphatase alcaline commence à s'élever à son tour.

Une carence en vitamine D est la conséquence d'un manque d'exposition au rayonnement UV. C'est une situation qui se rencontre fréquemment chez des patients alités et des pensionnaires d'établissement médicosociaux (EMS), dans une moindre mesure chez des personnes par ailleurs en bonne santé et vivant à l'extérieur chez des jeunes gens évitant de s'exposer au soleil. La plupart des pensionnaires d'EMS souffrent d'une carence en vitamine D. Lorsqu'on examine le sous-groupe des pensionnaires incapables de se déplacer sans l'aide d'une tierce personne, on trouve une carence chez chacun d'entre eux, très prononcée et toujours associée à une hyperparathyroïdie secondaire accélérant le catabolisme osseux. La force musculaire et la coordination sont également amoindries, ce qui accroît le risque de chutes. Tous ces facteurs contribuent significativement au fort risque de fracture rencontré chez ces patients. Il est étonnant de voir que des adultes et des adolescents en bonne

santé peuvent souffrir d'une carence en vitamine D uniquement à la suite d'une exposition insuffisante au rayonnement solaire direct.

59% des patients atteints d'ostéoporose souffrent d'une carence en vitamine D avec quelques différences en fonction de la géographie: 52% en Europe, 81% au Proche-Orient; 80% chez les pensionnaires d'EMS, 52% aux Etats-Unis [1].

Bien que ces situations jouent un rôle moins important, on rappellera que l'insuffisance rénale entraîne une diminution de l'activation de la vitamine D au niveau du rein et qu'une carence peut également être due à une malabsorption des graisses au niveau intestinal.

Facteur génétique

Une étude transversale avait déjà montré il y a plus de dix ans que les effets de la vitamine D sur l'os sont également conditionnés génétiquement. On a pu déterminer des allèles d'un gène codant pour le récepteur de la vitamine D. La densité osseuse était plus basse en moyenne dans l'un des groupes. Bien que ce travail ait été très décrié à l'époque, il a donné le signal de départ à une véritable vague d'études à travers le monde, consacrées au polymorphisme génétique du gène du récepteur de la vitamine D. Elles ont donné en majorité des résultats positifs, non seulement en termes de densité osseuse, mais aussi de vitesse de perte de masse osseuse. Ce paramètre ne s'est pas imposé comme une méthode de routine applicable dans la pratique quotidienne, mais le clinicien peut en tirer des informations utiles sur les différences individuelles des besoins en vitamine D. En fait, un sous-groupe défini génétiquement ne bénéficie guère d'une substitution en calcium et nécessite vraisemblablement des doses de vitamine D plus élevées que le reste de la population. Au-delà du gène du récepteur de la vitamine D, d'autres gènes se sont également révélés importants pour la santé de l'os.

Vitamine D et santé de l'os

Corrélation avec la densité osseuse et le risque de fracture

Plusieurs études transversales ont confirmé l'existence d'une relation entre les taux sériques de 25-OH-vitamine D et la densité osseuse, surtout au niveau du col fémoral et ceci aussi bien chez les femmes que chez les hommes. Les patients victimes d'une fracture du col fémoral présentent en moyenne des taux sériques de vitamine D faibles. Les patients ayant subi des fractures vertébrales ont aussi, indépendamment du sexe, des taux sériques abaissés. La carence en vitamine D constitue donc un facteur pathogénique fréquent de l'ostéoporose, en particulier chez la personne âgée. Dans ce groupe de popu-

lation, on trouve un cycle été-hiver non seulement pour la vitamine D, mais aussi pour la résorption et la densité osseuses.

Corrélation avec le risque de chutes

Même si l'on n'en connaît pas le mécanisme, une carence en vitamine D s'accompagne d'une augmentation du risque de chutes et donc aussi du risque de fracture.

La force musculaire a aussi pu être mise en relation avec les taux sériques de vitamine D, ce qui a donné lieu à des stratégies thérapeutiques spécifiques (cf. ci-dessous).

Substitution de vitamine D

Lorsqu'on pense qu'il y a une exposition solaire insuffisante chez un patient ou une patiente avec ostéoporose ou ostéopénie, on prendra toujours en considération une substitution, sans que la détermination des taux plasmatiques s'impose forcément. La vitamine D est très peu chère, tandis que les métabolites hydroxylés disponibles sur le marché, tels que la 25-OH-vitamine D, la 1-alpha-OH-vitamine D et la 1,25-(OH)₂-vitamine D, sont au contraire très coûteux. Une substitution en vitamine D peut être recommandée durant les mois d'hiver pour prévenir la perte de masse osseuse au cours de cette période.

Une augmentation des apports alimentaires est pratiquement inopérante à elle seule. Les huiles de poisson, notamment l'huile de foie de morue si peu «appréciée» et le poisson frais, sont les seuls aliments à avoir une teneur suffisante en vitamine D. Les autres aliments en contiennent si peu qu'il faudrait en consommer d'énormes quantités. De plus, la vitamine D₂, que l'on trouve dans certaines denrées alimentaires, est moins efficace que la vitamine D₃.

Enrichissement des produits alimentaires


L'enrichissement en vitamine D de certains produits alimentaires est en soi un concept méritoire, surtout dans les pays qui ne bénéficient pas d'un très bon ensoleillement, comme par exemple les pays scandinaves en hiver, et dans les couches de population qui vivent exclusivement à l'intérieur des bâtiments. Aux Etats-Unis, les efforts avaient porté sur le lait et les flocons de céréales consom-

més au petit-déjeuner et le jus d'orange; au Canada, ce sont le lait et la margarine qui ont été enrichis. Mais comme ces aliments ne sont pas consommés en quantités suffisantes par tout le monde, ces mesures sont restées sans effet [2]. C'est la raison pour laquelle on a essayé en Finlande d'enrichir les eaux minérales.

Dose optimale

Si les recommandations officielles sont de 400 Unités Internationales au maximum, il est clair depuis longtemps pour les experts qu'il faut au moins 800 UI, si ce n'est 1000 UI, pour assurer l'intégrité de l'os. Tout un faisceau d'indices parlent en faveur de ces valeurs plancher:

1. La résorption intestinale du calcium augmente en fonction des taux sériques de vitamine D. Elle atteint un maximum lorsque les taux plasmatiques atteignent environ 80 nmol/L.
2. La PTH augmente dès que les taux de vitamine D diminuent. Au début, la plupart des études ont observé une valeur seuil de 30 nmol/L, si bien que des taux plasmatiques inférieurs à 30 nmol/L sont considérés comme caractéristiques d'une carence en vitamine D. Mais plusieurs autres études transversales de ce type ont montré que lorsque les concentrations de vitamine D augmentent, les valeurs de PTH continuent à diminuer jusqu'à ce que la 25-OH-vitamine D atteigne des valeurs de l'ordre de 70-80 nmol/L.
3. Lorsque les taux plasmatiques sont portés aux environs de 80-90 nmol/L avec un traitement de substitution, la densité osseuse continue à augmenter.
4. Un apport journalier de 1000 UI de vitamine D est nécessaire pour atteindre des taux plasmatiques de 70 nmol/L. Selon ce qui précède, il s'agirait là de taux proches de l'optimum et en tous les cas pas excessifs, car:
 - a Chez les primates, les concentrations plasmatiques moyennes se situent vers 160 nmol/L, contre environ 120 nmol/L chez un homme bénéficiant d'une bonne exposition au rayonnement solaire.
 - b Lors d'une prescription limitée à 400 UI seulement, il reste encore toujours plus de la moitié des patients ostéoporotiques traités qui présente un déficit en vitamine D.

La dose optimale recommandée à l'heure actuelle est par conséquent de 800 UI par jour [3]. Cette dose peut aussi être réduite à une ou deux doses par an, c'est-à-dire à 150 000 UI tous les 6 mois ou 300 000 UI par an (tab. 1 ). La vitamine D liposoluble est stockée dans les tissus.

Effets d'une substitution en vitamine D sur la densité osseuse

Plusieurs études ont montré qu'une substitution en vitamine D augmente la densité osseuse, ce qui devrait théoriquement diminuer le risque de

Tableau 1. Doses recommandées et prix par jour.

Cholécalciférol (= vitamine D)	800-1000 UI per os/jour	0.07-0.09 Fr.
	ou 300 000 UI per os/an	1.31 Fr./an*
	ou i.m./an	0.09 Fr./an*
1AT10 (dihydrotachystérol = analogue 5,6 trans, correspondant à la 1-OH-vitamine D)	8-10 gouttes (= env. 800-1000 UI)	<1.00 Fr.
Alphacalcidol (= 1-alpha-OH-vitamine D)**	1 microgramme/jour	
Calcitriol (= 1,25-(OH) ₂ -vitamine D)	0,5 microgrammes per os/jour	1.37 Fr.

* A l'achat de 10 doses annuelles, ** paradoxalement non commercialisé en Suisse.

fracture. Cet effet est particulièrement prononcé chez les personnes âgées, car ces dernières souffrent souvent d'une carence en vitamine D, mais il peut aussi s'observer chez les sujets adultes plus jeunes. C'est seulement dans les premières années de la ménopause qu'il n'y a pas de réponse. Il faut cependant mentionner ici que cet effet n'atteint de loin pas celui d'un traitement médicamenteux de l'ostéoporose. Que la vitamine D seule ou en association avec du calcium soit en mesure d'augmenter la densité osseuse constitue un argument en faveur de son utilisation dans la prévention de l'ostéoporose, surtout chez les personnes présentant d'ores et déjà une densité osseuse abaissée, soit une ostéopénie, et chez les sujets ayant un risque augmenté d'ostéoporose. Les analogues de la vitamine D, tels que le calcidiol et le calcitriol, ont en règle générale une action nettement plus puissante que la vitamine D native, même si les différences ne sont pas toujours apparues comme significatives. On a observé la même différence dans l'ostéoporose induite par la cortisone.

Effets d'une supplémentation de vitamine D sur l'incidence de fractures

Chaque thérapie et chaque traitement préventif de l'ostéoporose a finalement pour objectif la prévention des fractures, raison pour laquelle les études portant sur les fractures sont celles qui revêtent le plus d'intérêt. Malheureusement, elles sont aussi les plus rares, car elles doivent être prospectives et inclure un grand nombre de patients (tab. 2 ↩).

Le premier travail de ce type a mis en évidence une diminution d'environ un tiers du nombre de fractures du col chez des pensionnaires d'EMS en général âgés de plus de 80 ans sous calcium et vitamine D [4]. Une autre étude a montré presque simultanément, chez des pensionnaires d'EMS et des sujets ambulatoires octogénaires, que l'administration de compléments de vitamine D diminue l'incidence des fractures. Il fallait, il est vrai, prendre en compte la totalité des fractures du col et des fractures vertébrales pour

que l'effet soit significatif [5]. L'étude suivante, effectuée avec des patients ambulatoires âgés, a trouvé un effet anti-fracture, mais uniquement en totalisant les fractures non vertébrales [6]. Dans un autre travail, le calcul dut également porter sur l'ensemble de toutes les fractures pour montrer un effet significatif [7].

Quatre autres études n'ont en revanche trouvé aucun effet [8-11]. Il persiste donc un doute, mais un doute qui peut être partiellement levé si l'on tient compte du fait que, d'une part, certains auteurs ont prescrit des doses trop faibles de vitamine D et que, d'autre part, des sujets ont été traités alors qu'ils ne souffraient pas forcément d'un manque de vitamine D ou alors qu'ils consommaient relativement beaucoup de calcium, voire qu'ils n'avaient simplement pas une ostéoporose. Cela dit, personne ne conteste que les personnes âgées manquant de mouvement présentent un déficit en vitamine D et bénéficient d'une substitution. Il faut alors néanmoins veiller à ce que les apports de calcium soient suffisants, sans quoi l'utilité d'une substitution en vitamine D sera très faible.

Le traitement de l'ostéoporose par la vitamine D et ses métabolites

Effets sur l'os

Pour prévenir un déficit, on associe habituellement du calcium et de la vitamine D au traitement médicamenteux des patients ostéoporotiques. Comme évoqué précédemment, la majorité des patients âgés présente un déficit en vitamine D et ne parvient pas aux valeurs optimales, même avec les suppléments de calcium. On distinguera néanmoins les conclusions tirées de cette substitution isolée de celles inhérentes à l'adjonction de la vitamine D ou de ses métabolites actifs, tels que la 1-alpha-OH-vitamine (alphacalcidol), la 25-OH-vitamine D et la 1,25-(OH)₂ (calcitriol) vitamine D aux médicaments contre l'ostéoporose. La vitamine D native et ses métabolites ou analogues diminuent tous trois la

Tableau 2. Effet de la vitamine D sur les fractures.

Auteur	Population Age	Conc. plasmat. 25-OH-vit. D (nmol/L)	Consom. calcium (mg/j)	Traitement: Ca + vit. D (g + UI)	Durée années	Action anti-fracture
Chapuy et al. [4]	F, ~84 ans, EMS	~33	513	1 g + 800	3	Oui (col fémoral)
Heikinheimo et al. [5]	H + F, ~80 ans, EMS et ambulatoires	~22	?	± 411-822*	1	Oui (vertéb. et col fém.)
Dawson-Hughes et al. [6]	H + F, ~71 ans, ambulatoires	~30	727	0,5 g + 700	3	Oui (non vertéb.)
Lips [7]	H + F, ~80 ans, EMS et ambulatoires	~27	868	± 400	4	Non
Smith et al. [8]	H + F, >75 ans	~53,3	?	± 822*	3	Non
Trivedi et al. [9]	H + F, ~75 ans?, ambulatoires	~53,4?	?	± 822**	5	Oui (toutes les fractures)
Grant et al. [10]	H + F, ~77 ans, avec fracture	~5,8	<700	1 g + 800	3,8	Non
Porthouse et al. [11]	F, ~77 ans, avec facteur de risque		1080	1 g + 800	2	Non

* 150 000 ou 300 000 UI i.m. par an, ** 100 000 UI per os/4 mois.

perte de masse osseuse et l'incidence des fractures, du moins lorsqu'on considère l'ensemble des fractures vertébrales et des fractures des autres sites du squelette. Les métabolites sont certes plus coûteux que la vitamine D, extrêmement économique, mais ils donnent de meilleurs résultats. Une méta-analyse sur 35 études a fait une comparaison systématique entre la vitamine D naturelle et ses métabolites calcidiol et calcitriol. Elle a montré que ces derniers ont une action nettement plus prononcée sur la perte de masse osseuse au niveau vertébral et au niveau global, de même qu'en termes de prévention des fractures vertébrales et non vertébrales. Dans l'ostéoporose induite par la corticothérapie, la différence n'était pas significative; d'ailleurs, aucun de ces traitements n'a produit une diminution significative des fractures dans ce groupe (tab. 3 ↩) [12].

Tableau 3. Réduction du nombre de fractures dans l'ostéoporose (d'après Richey et al. [12]).

	Vitamine D	Métabolites	Différence	p (ANOVA-1)
Ostéoporose primaire				
Fractures vertébrales	-1,6	-15	13,4	<0,001
Fractures non vertébrales	-2	-8	6	
Toutes les fractures	-2	-10	8	<0,0001
Ostéoporose sur corticothérapie	Pas de réduction significative du nombre de fractures			

Tableau 4. Etudes sur le risque relatif de fractures vertébrales.

Les études sur le risque relatif de fractures vertébrales chez des patients sous traitement induit par corticothérapie par des métabolites de la vitamine D versus placebo, vitamine D native avec ou sans calcium ou abstinence thérapeutique [5]. Aucune étude n'a donné de résultats significatifs, pour cause de taille trop petite; mais la réunion des données permet d'extrapoler une réduction de 44% du risque relatif.

Auteur	Nombre de patients traités (fract./total)	Nombre de patients-contrôles (fract./total)
Dykman et al. [14]	3/13	4/10
Sambrook et al. [15]	1/34	2/29
Ringe et al. [16]	10/43	17/42
Stempfle et al. 1999 [17]	3/54	1/47
Sambrook [18]	1/22	4/21
Stempfle et al. 2002 [19]	1/11	1/9
De Sévaux et al. [20]	-/65	2/46
Total	19/242	31/204
Risque relatif 0,56 (intervalle de confiance 95% 0,34-0,92)		

Références

- Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3215-24.
- Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 Suppl):S1710-6.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteopor Int* 2005;16:713-6.

Une autre méta-analyse, qui s'est limitée à l'ostéoporose induite par corticothérapie, a montré que les métabolites sont plus efficaces par rapport à la vitamine D native avec ou sans calcium, au placebo et à l'abstinence thérapeutique réunis (cf. tab. 4 ↩) [13].

Les doses recommandées sont de 1 microgramme de calcidiol ou de 0,5 microgrammes de calcitriol. Ces deux substances sont toutefois largement moins efficaces que par exemple les bisphosphonates et ne devraient donc pas les remplacer, mais plutôt les compléter. Pour des raisons éthiques, il n'existe pas non plus d'études dans lesquelles l'ostéoporose n'a été traitée que par le calcium et la vitamine D ou ses métabolites. Il a cependant été prouvé que les bisphosphonates peuvent s'avérer inefficaces en cas de carence en vitamine D.

Comme la vitamine D doit être hydroxylée dans le rein et que ce processus peut faire défaut dans l'insuffisance rénale, il convient de donner dans toute la mesure du possible du calcitriol en cas de diminution de la clairance de la créatinine.

Effets sur la fréquence des chutes

Après la première étude ayant démontré la possibilité de prévenir partiellement les fractures du col fémoral chez des pensionnaires d'EMS par l'administration de calcium et de vitamine D, la question de savoir si ce traitement n'avait pas tout simplement diminué la fréquence des chutes s'est posée. On a effectivement constaté une amélioration de la stabilité corporelle lors d'un premier essai avec le calcium et la vitamine D avec une réduction de près de moitié du nombre de chutes par rapport à l'administration de calcium seul. D'autres études ont confirmé ces observations et une méta-analyse a montré que la vitamine D et surtout ses métabolites diminuent le risque de chutes d'environ 20% en moyenne; avec cette dernière, le nombre de patients ayant chuté a significativement diminué (OR 0,71) [21]. La fonction rénale, qui est essentielle pour l'activation de la vitamine D et qui diminue avec l'âge, semble ici jouer un rôle important. En cas de clairance de la créatinine <65 ml/min, le risque de chutes est multiplié par quatre chez les sujets de plus de 70 ans. Dans ce groupe de patients, le nombre de chutes a pu être abaissé de 2/3 par l'administration d'alphacalcidol.

- 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(6936):1081-2.
- Heikinheimo RJ, Haavisto MV, Harju EJ, Inkovaara JA, Kaarela RH, Kolho LA, et al. Serum vitamin D level after an annual intramuscular injection of ergocalciferol. *Calcif Tissue Int* 1991;49(Suppl):S87.
- Dawson-Hughes B, Harris SS, Dallal GE. Plasma calcidiol, season, and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1997 Jan;65(1):67-71.

- 7 Lips P. Vitamin D deficiency and osteoporosis: the role of vitamin D deficiency and treatment with vitamin D and analogues in the prevention of osteoporosis-related fractures. *Eur J Clin Invest* 1996;26(6):436–42.
- 8 Smith MG, Dunkow P, Lang DM. Treatment of osteoporosis: missed opportunities in the hospital fracture clinic. *Ann R Coll Surg Engl* 2004;86(5):344–6.
- 9 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(7387):469.
- 10 Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, McLennan GS, McPherson GC, et al. RECORD Trial Group. 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(9471):1621–8.
- 11 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(7498):1003.
- 12 Richey F, Schacht E, Bruyere O, Ethgen O, Gourlay M, Reginster JY. Vitamin D analogues versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. *Calc Tissue Int* 2005;76:176–86.
- 13 de Nijs RNJ, Jacobs, JWJ, Algra A, Lems WF, Bijlsma JWJ. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. *Ost Int* 2004;15:589–602.
- 14 Dykman TR, Haralson KM, Gluck OS, Murphy WA, Teitelbaum SL, Hahn TJ, et al. Effect of oral 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium on glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1984;27(12):1336–43.
- 15 Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempler S, Nguyen T, Pocock N, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med* 1993;328(24):1747–52.
- 16 Ringe JD, Coster A, Meng T, Schacht E, Umbach R. Treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with alfacalcidol/calcium versus vitamin D/calcium. *Calcif Tissue Int* 1999;1999;65(4):337–40.
- 17 Stempfle HU, Werner C, Ehtler S, Wehr U, Rambeck WA, Siebert U, et al. Prevention of osteoporosis after cardiac transplantation: a prospective, longitudinal, randomized, double-blind trial with calcitriol. *Transplantation* 1999;68(4):523–30.
- 18 Sambrook PN. Corticosteroid osteoporosis: practical implications of recent trials. *J Bone Miner Res* 2000;15(9):1645–9.
- 19 Stempfle HU, Werner C, Siebert U, Assum T, Wehr U, Rambeck WA, et al. The role of tacrolimus (FK506)-based immunosuppression on bone mineral density and bone turnover after cardiac transplantation: a prospective, longitudinal, randomized, double-blind trial with calcitriol. *Transplantation* 2002;27;73(4):547–52.
- 20 De Sévaux RG, Hoitsma AJ, Corstens FH, Wetzels JF. Treatment with vitamin D and calcium reduces bone loss after renal transplantation: a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(6):1608–14.
- 21 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;291:1999–2006.

Correspondance:
Prof. Peter Burckhardt
Clinique Bois-Cerf / Hirslanden
Avenue d'Ouchy 31
CH-1006 Lausanne
p_burckhardt@bluewin.ch