

# Farmakologie vitaminu D

Mgr. Marek Lapka,  
Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

## Souhrn

Lipofilní vitamin D hraje ve fyziologii člověka klíčovou úlohu. Ovlivňuje hormonální funkce, reguluje genovou expresi, proliferaci a diferenciaci buněk a mimo jiné udržuje plasmatické koncentrace vápníku. Na podkladě celé řady nových informací a souvislostí je zjevné, že vitamin D dokáže významně zasahovat do patofyziologických procesů v lidském těle.

**Klíčová slova:** Vitamin D, calcitriol, cholecalciferol, nedostatek, suplementace

## Summary

Lipophilic vitamin D plays a key role in human physiology. Among others, it affects hormonal functions, regulates gene expression, proliferation and differentiation of cells, and maintains plasma calcium concentrations. Based on a whole range of new information and contexts, it is clear that vitamin D can significantly interfere with the pathophysiological processes in the human body.

**Key words:** Vitamin D, calcitriol, cholecalciferol, deficiency, supplementation

## Poznámky k fyziologii a farmakologii vitaminu D

Vitamin D je v tucích rozpustný vitamin zastávající v těle řadu fyziologických funkcí od ovlivnění plasmatických hladin kalcia a stavu skeletu po vliv na imunitní nebo kardiovaskulární systém. Vitamin D je fakticky zastřešující pojem pro několik příbuzných variant vitamINU D, z nichž se 2 formy používají v klinické praxi. Cholecalciferol, vitamin D<sub>3</sub> (25(OH)D), je přirozená forma, v praxi se také používá ergokalciferol, vitamin D<sub>2</sub>, který je odvozen z ergosterolu nacházejícího v rostlinách a bakteriích.

Literatura se ohledně vstřebávání jednoznačně shoduje. Pokud je kompromitována biliární a pankreatická sekrece nebo epiteliální funkce tenkého střeva, perorálně podaný 25(OH)D se může v terapeutických dávkách vstřebávat z 60-80 %, jinak se vstřebává kompletně (1). Působením ultrafialového záření o vlnové délce 230-313 nm se v kůži ze 7-dehydrocholesterolu vytváří 25(OH)D, který je podobně jako vitamin D<sub>2</sub> metabolizován na 25-hydroxycholecalciferol (kalciferol).

Cholecalciferol se obvykle z 50 % ukládá do tukové tkáně ve formě depa. Vitamin D<sub>3</sub> se působením 25-hydroxylázy podle potřeby konvertuje na 25(OH)D<sub>3</sub>, kalcidiol, jehož stanovením se určuje zásobení vitaminem D v lidském těle. Při dostatečné koncentraci kalcifediolu vzniká převážně v ledvinách a ostatních tkáních hlavní metabolit 1,25-dihydroxy-cholecalciferol (1,25(OH)<sub>2</sub>D, calcitriol) (Obr.1). Koncentrace calcitriolu mimo jiné kolísá v závislosti na aktivitě parathormonu, koncentraci fosforu v plasmě a svojí vlastní přítomnosti. Při hypokalcemii je syntéza calcitriolu vedena skrze zapojení parathormonu. Stejně je tvorba calcitriolu stimulována působením estrogenů, růstového hormonu, kalcitoninu a choriogonadotropinu.



Obrázek 1: Proces metabolismu vitamINU D

Absorpce vitamINU D z potravy probíhá především v proximálním úseku tenkého střeva mechanismem podobným jako u cholesterolu. Pozitivní vliv zde hraje přítomnost žlučových kyselin, na které se vitamIN D váže a včleňuje do chylomiker, pomocí kterých je transportován do jater. Nejvýznamnější transportní bílkovina vitamINU D je α1-globulin a vitamIN D-vázající protein, transkalciferin (DBP). DBP se silně váže na 25(OH)D<sub>3</sub>, ne na 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, čímž se tato forma stává v plasmě dostupnější (2).

Aktivace vitamINU D je mediovaná enzymy cytochromu P450. Zatím bylo identifikováno celkem 6 isoform P450, z nichž CYP27A1, CYP2R1, CYP3A4 a CYP2J3 jsou kandidáty vystupující v prvním kroku aktivace a 25-hydroxyláza je jejich součástí. Calcitriol je jediný přirozený ligand s vysokou afinitou, který aktivuje jaderné receptory pro vitamIN D (VDR) nacházející se ve většině tkání, a které vytvoří komplex s vitamIN D responsivní jednotkou (VDRE) determinující expresi cílových genů. Širokým výskytem VDR v lidském těle se vysvětluje rozsáhlý vliv vitamINU D. Společně s tímto faktorem se rozdílné signalizace vitamINU D vysvětlují odlišnými interakcemi domén VDR.

Existují

- (i) protein-DNA interakce díky DNA vázající doméně,
- (ii) protein-protein interakce přidružených VDR proteinů,
- (iii) protein-ligand interakce aktivitou protein-ligand domény a
- (iv) konformační změny na povrchu protein-ligand domény, které dokáží změnit protein-protein profil interakcí.

Proteiny přitahují

- (i) chromatin modifikující enzymy, které čtou, přepisují nebo vymazávají posttranslační znaky v histonu a
- (ii) chromatin remodelující komplexy, které přeskupují lokální pozici nukleosomů (2,3).

Samotný kalcitriol hraje významnou roli v regulaci kalciumfosfátového metabolismu skrze vstřebávání vápníku z potravy, přičemž při jeho absenci může absorpcie vápníku klesnout až o 50 %. Svojí aktivitou udržuje adekvátní hladinu minerálů podílejících se na růstu a mineralizaci kostní hmoty. Zároveň ovlivňuje aktivitu osteoklastů a osteoblastů v průběhu kostní remodelace. Popsáním těchto mechanismů se při nedostatku vitaminu D (a kalcia) vysvětluje rozvoj osteoporózy se souvisejícími komplikacemi (zlomeniny, pády aj.), typickými v seniorském věku (3).

## Nedostatek vitaminu D

Z klinických dat se nedostatek vitaminu D, tedy jeho metabolitu 25-OH-cholekalciferolu, nachází pod koncentrací 50 nmol/l nebo 20 ng/ml, nízká hladina je při koncentraci 21-29 ng/ml a optimální hladina se považuje nad 50 ng/ml (4). Očekávaná prevalence nedostatečného příjmu vitaminu D je vysoká. Nedostatek vitaminu D může trpět až polovina populace v závislosti na geografii, části roku a definici (5). Nejriskovější části populace jsou senioři, děti, osoby stranící se slunečnímu záření a nevyváženým jídelníčkem a ženy v postmenopauze, nicméně bychom neměli opomenout ani těhotné a kojící jakožto obzvláště rizikovou populaci s vyšší incidencí insuficience vitaminu D (6).

Průlezová studie ze Severní Ameriky prokázala, že 52 % postmenopauzálních žen současně vykazuje deficit vitaminu D, konkrétně koncentrace 25-(OH)D pod 30 ng/ml (7), což potvrdilo více publikací (8). Význam sledování plasmatických hladin a případné suplementace vitaminu D je dosud nejvíce spojován se stavem a onemocněním kostní tkáně, jeho dopad na organismus je však mnohem větší.

Nedostatek vitaminu D již byl dán do souvislosti s celou řadou akutních a chronických onemocnění včetně preeklampsie, autoimunitních, kardiovaskulárních

a infekčních chorob, nádorových onemocnění, diabetu 2. typu a neurologických poruch.

Výsledky celé řady observačních studií uzavírají tvrzením, že nízká koncentrace 25(OH)D souvisí s vyšší incidencí kardiovaskulárního rizika (9), konkrétně se jedná o vyšší riziko cévní mozkové příhody (10), hypertenze (studie porovnávající přes 283 537 pacientů) (11,12), hypertenze s hypertriacylglycerolemii (u 15 000 pacientů) (13), infarktu myokardu (14), ischemické choroby srdeční (15), akutního koronárního syndromu (16), srdečního selhávání (17), fibrilace síní a žilního tromboembolismu (18), infarktu myokardu, mrtvice a kardiální smrti (19), metabolického syndromu (20), což potvrzuje analýza, která uvádí vitamin D jako významný rizikový marker kardiovaskulárních chorob (21). Průměrná denní dávka 528 IU vitaminu D se v metaanalýze 18 studií ukázala prospěšná nejen ve snížení úmrtnosti z důvodu kardiovaskulárních komplikací, ale i celkové mortality (22).

Několik studií potvrzuje vztah mezi nedostatkem vitaminu D a možným rozvojem astmatu u dospělých (23, 24) a metaanalýza popisující tento vztah u dětí (25). Problematika vitaminu D v imunologii se jeví jako samostatné téma, nicméně hypovitaminóza se u pacientů s autoimunitním onemocněním vyskytuje častěji v porovnání se širokou populací; dokumentovány jsou vztahy k roztroušené skleróze, lupus erythematoses, střevním zánětům a autoimunitní encefalitidě (26), ale možná také s alergickou rhinitidou (27).

Zajímavé jsou výsledky epidemiologických studií, které sledují nárůst výskytu roztroušené sklerózy dále od rovníku (28). Přehledový článek z roku 2018 téma uzavírá tvrzením, že při depleci vitaminu D se dostatečně neprojeví jeho protektivní účinek, což lze následně přímo i nepřímo pozorovat ve vzniku a progresi onemocnění (29). Metaanalýza ukazuje, že pacienti s diagnostikovanou Alzheimerovou chorobou vykazují nižší hladinu kalcidiolu vporovnání se zdravým jedinci (30) a podobná pozorování podporují autoři u dalších neurodegenerativních stavů jako jsou rekurentní optické neuritidy s myelitidou, Parkinsonova nemoc (31), ale i například pacienti s věkem podmíněnou makulární degenerací (32).

Ukázalo se, že vitamin D dokáže ovlivňovat imunitní reakci, címkž prospívá při diabetu 1. typu (33) a v případě diabetu 2. typu zřejmě působí na mediátory zánětu (34) a mechanismus inzulinové sekrece a rezistence (35).

Závěry studií u benigní hyperplazie prostaty (BHP) prokázaly u 322 pacientů silnou korelací mezi deficiencí vitaminu D se symptomy BHP, a naznačují tak možné využití vitaminu D jako markeru této choroby (36) i u karcinomu prostaty (37). Preklinické studie popisují zvětšení prostaty při nedostatku vitaminu D, i když přesný mechanismus účinku vitaminu D není znám.

Předpokládá se imunomodulační efekt s potenciálem inhibovat RhoA/ROCK kaskádu, tlumit expresi cyklooxygenázy 2 a prostaglandinu E2 v tkáni (38).

V tématu nedostatku vitaminu D během gravidity jsou dostupné informace o rozvoji gestačního diabetu z observačních studií i recentních metaanalýz (39, 40) a riziku narození dítěte s nízkou porodní hmotností (41, 42).

## Suplementace vitaminem D

Hlavním cílem dietních doporučení a režimových opatření je prevence nedostatku vitaminu D a jeho nežádoucích dopadů. Denní potřeba vitaminu D se různí podle věku, komorbidit, doporučení jednotlivých států, ale obecně odpovídá dávce zhruba 5000 IU. Dietní standardy a doporučení pro širokou populaci v USA a Evropě se opírají pouze ve vztahu ke křivici, osteomaláci a zlomenin (43).

Doporučená denní dávka v preventivním režimu u osob se sníženou kostní denzitou se pohybuje v rozmezí 800-1000 IU 25(OH)D, což přibližně odpovídá dávkování 2x měsíčně 50 000 IU vitaminu D<sub>3</sub> s cílem dosažení koncentrace 25(OH)D mezi 75-150 nmol/l. Obecně se dávkování 25(OH)D odvíjí podle hladiny kalcidiolu a může se navýšit na 1000-5000 IU denně. Podle doporučení z roku 2010 je možné podat tzv. loading dávku u pacientů s koncentrací kalcidiolu pod 75 nmol/l podle rovnice dávka (IU) = 40x (aktuální kalcidiol v nmol/l) x (tělesná hmotnost v kg). Hodnota se dávkuje v intervalu 25 000 IU/týden. Podle dostupných informací se nerozlišuje častější dávkování proti jednorázové vyšší dávce (44), i když jiné studie předkládají výraznější nástup plasmatických koncentrací vitaminu D při denním dávkování.

Denní dávka 25(OH)D určená k léčbě se nachází mezi 1000-5000 IU/den. Pro úspěšnost prevence fraktur kyčle a jiných je v suplementaci klíčová přítomnost kalcia (45). Z přehledu publikovaného v roce 2014 lze dohledat, že terapeutická dávka 25(OH)D se pohybuje kolem 300-800 IU, nicméně denní dávky 700-800 IU 25(OH)D v kombinaci s kalciem v dávce 500-1200 mg/den významně snižovaly rizika nevertebrálních zlomenin a zlomenin kyčle u ženské i mužské populace a navíc zabránily i poklesu kostní denzity v bederní páteři a krčku stehenní kosti u postmenopauzálních žen, čemuž odpovídalo i nižší výskyt pádů (46).

Vitamin D působí rovněž na receptory svalových buněk a při nízkých koncentracích kalcidiolu (pod 30 nmol/l) významně klesá svalová síla a zvyšuje se riziko pádů u starších žen i mužů. Suplementace vitaminem D v dávce 700-1000 IU/den u starších osob zvyšuje svalovou sílu a zároveň snižuje riziko pádů, což nebylo poz-

rováno u suplementace v nižších dávkách (47). Dalším možným vysvětlením je přímé ovlivnění muskuloskeletálního systému a kognitivních funkcí. Podobným způsobem se vysvětluje benefit pozorovaný u pacientů s Alzheimerovou demencí a sarkopenií se sníženou afinitou k vitaminu D v neuronálním receptoru po odpovídající suplementaci vitaminem D (26, 48).

Dlouhodobě je téma suplementace vitaminem D středem zájmu v onkologii, kde se předpokládá možná stimulace apoptózy, zpomalení proliferace nebo imunomodulace u pacientů s kolorektálním karcinomem (49). Kalcitriol iniciuje diferenciaci a apoptózu maligních buněk a dokáže inhibovat proliferaci buněk u kolorektálního karcinomu, karcinomu prostaty a mléčné žlázy. Zvýšení hladiny kalcidiolu o 25 nmol/l snižuje mortalitu z důvodu karcinomu o 29 % (50).

V případě diabetes mellitus je dle dostupných dat možné pozorovat snížené riziko rozvoje diabetu 2. typu o 30 % při podávání 800 IU vitaminu D. Mataanalýza ukázala, že podávání 2000 IU 25(OH)D denně dětem během jejich prvního roku života snižuje riziko vzniku diabetu 1. typu během dalších 31 let o 78 % (51).

## Závěrem

V posledních letech pozorujeme stále nové informace o farmakologii, ale také o nových možnostech využití vitaminu D. Suplementace vitaminem D má prozatím výhradní postavení v klinické osteologie, nicméně jejen otázkou času, než se jeho podávání implementuje i do terapeutických doporučení v ostatních oborech.

Role vitaminu D ve fiziologii lidského organismu je daleko významnější, než se v posledních několika dekádách tušilo a jeho potenciální využití v rozličných indikacích je cílem výzkumných záměrů celé řady klinických studií. V tomto bodě je nutné zmínit, že v klinické praxi se používá nejen vitamin D, ale také jeho aktivní deriváty, kalcitriol nebo alfakalcidol. Bezpečnost a dobrá tolerance vitaminu D a jeho derivátů byla mnohokrát ověřena a potvrzena. Diskutabilním účinkem vitaminu D nadále zůstává možné riziko hyperkalcemie a z ní vyplývající nefrolithiáza. Významnou roli zde hraje compliance, důsledná edukace pacienta a spolupráce k dosažení stanovených terapeutických cílů. Uvádí se totiž, že dostatečná kompenzace osteoporotických pacientů je nízká, ve Finsku zhruba u každé čtvrté ženy a každého desátého muže (52) a zhruba z 80 % u nemocných v Itálii (53), i když se ukazuje zvýšení adherence k léčbě u fortifikované terapie (54).

**Literatura**

1. Glossmann H.H. Pharmacology of vitamin D. *Osteologie*. 2011; 4: 299-303.
2. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b3692.
3. Maestro MA, Molnár F, Mourão A, Carlberg C. Vitamin D receptor 2016: novel ligands and structural insights. *Expert Opin Ther Pat*. 2016; 26(11):1291-1306.
4. Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging* 2007;24:1017-1029.
5. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med*. 2008;168:1629-37.
6. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:53-8.
7. Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3215-3224.
8. Chlebowski RT, Johnson KC et al. 25-hydroxyvitamin D concentration, vitamin D intake and joint symptoms in postmenopausal women. *Maturitas*. 2011 Jan;68(1):73-8.
9. Pilz S, Verheyen N, Grüberl MR, Tomaschitz A, März W. Vitamin D and cardiovascular disease prevention. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:404-17.
10. Pramyothin P, Holick MF. Vitamin D supplementation guidelines and evidence for subclinical deficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28:139-50.
11. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153-165.
12. Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol*. 2013;28:205-21.
13. Challoumas D. Vitamin D supplementation and lipid profile: what does the best available evidence show? *Atherosclerosis*. 2014;235:130-9.
14. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med*. 2008;168:1174-80.
15. Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB, Nordestgaard BG. 25-hydroxyvitamin d levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:2794-802.
16. Dror Y, Giveon SM, Hoshen M, Feldhamer I, Balicer RD, Feldman BS. Vitamin D levels for preventing acute coronary syndrome and mortality: evidence of a nonlinear association. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:2160-7.
17. van Ballegooijen AJ, Visser M, Kesterbaum B, Siscovick DS, de Boer IH, Gottsdiener JS, et al. Relation of vitamin D and parathyroid hormone to cardiac biomarkers and to left ventricular mass (from the cardiovascular health study). *Am J Cardiol*. 2013;111:418-24.
18. Folsom AR, Roetker NS, Rosamond WD, Heckbert SR, Basu S, Cushman M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of venous thromboembolism: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Thromb Haemost*. 2014;12:1455-60.
19. Ford JA, MacLennan GS, et al. RECORD Trial Group. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014;100:746-55.
20. Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1159-1165.
21. Grüberl MR, März W et al. Vitamin-D concentrations, cardiovascular risk and events - a review of epidemiological evidence. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Jun;18(2):259-272.
22. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730-1737.
23. Montero-Arias F, Sedó-Mejía G, Ramos-Esquível A. Vitamin D insufficiency and asthma severity in adults from Costa Rica. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013; 5: 283-288.
24. Korn S, Hübner M et al. Severe and uncontrolled adult asthma is associated with vitamin D insufficiency and deficiency. *Respir Res*. 2013 Feb 22;14:25.
25. Jat KR, Khairwa A. Vitamin D and asthma in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lung India*. 2017 Jul-Aug;34(4):355-363.
26. Mathieu Ch. Vitamin D and the Immune System: Getting It Right. *IBMS BoneKey* 2011; 8(4): 178-186.
27. Tian HQ, Cheng L. The role of vitamin D in allergic rhinitis. *Asia Pacific Allergy*. 2017; 7(2): 65-73.
28. Niino M. Vitamin D and its immunoregulatory role in multiple sclerosis. *Drugs Today (Barc)*. 2010; 46: 279-290.
29. Simpson S, van der Mei I, Taylor B. The Role of Vitamin D in Multiple Sclerosis: Biology and Biochemistry, Epidemiology and Potential Roles in Treatment. *Medical History*. 2018; 14(2):129-143.
30. Annweiler C, Llewellyn DJ, Beauchet O. Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2013; 33: 659-674.
31. Koudah P, Paul F, Dorr JM. Vitamin D in the prevention, prediction and treatment of neurodegenerative and neuroinflammatory diseases. *Epma Journal*. 2017; 8(4): 313-325.
32. Annweiler C, Drouet M. Circulating vitamin D concentration and age-related macular degeneration: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2016 Jun;88:101-12.
33. Stene LC, Joner G. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 1128-1134.
34. Lu M, Xu Y, Lv L, Zhang M. Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016;293:959-66
35. Palomer X, Gonzalez-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 185-197.
36. Zhang WB, Zheng X.M. Vitamin D Deficiency as a Potential Marker of Benign Prostatic Hyperplasia. *UROLOGY*. 2016; 97: 212-217.
37. Shrihari T.G. Vitamin D Role in Prevention of Cancer: Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology. 2018; 39(1):75-78.
38. Espinosa G, Esposito R, Kazzazi A, Djavan B. Vitamin D and benign prostatic hyperplasia – a review. *Can J Urol* 2013; 20: 6820-6825.
39. Aghajafari F, Nagulesapillai T, et al. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013; 346: f1169
40. Amraei M, Mohamadpour S. Effects of Vitamin D Deficiency on Incidence Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2018; 9(7).
41. Pérez-López FR, Pasupuleti V. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2015 May;103(5):1278-88.
42. Lu M, Xu Y, Lv L, Zhang M. Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016;293:959-66
43. Cashman KD, Kiely M. Recommended dietary intakes for vitamin D: where do they come from, what do they achieve and how can we meet them? *J Hum Nutr Diet*. 2014;27:434-42.
44. van Groningen L, Opdenoordt S, van Sorge A, et al. Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D-deficient adults. *Europ J Endo* 2010; 162: 805-811.
45. Lappe JM, Davies KM, Travers-Gustafson D, et al. Vitamin D status in a rural postmenopausal female populations. *J Am Coll Nutr*, 2006; 25: 393-402.
46. Cranney A, Weiler HA, O'Donnell S, Puil L. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. *Am J Clin Nutr* 2008;88:513-519.
47. Oudshoorn C, Matrace Raso FU, van der Velde N, et al. Higher vitamin D serum levels are associated with better cognitive test performance in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25(6): 539-543
48. Scott D, Blizzard L, Fell J, et al. A prospective study of the associations between 25-hydroxy-vitamin D, sarcopenia progression and physical activity in older adults. *Clin Endocrinol* 2010; 73(5): 581-587.
49. Ma YL, Zhang P et al. Association Between Vitamin D and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review of Prospective Studies. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(28): 3775-3782.
50. Lee JE, Li H, Chan AT, et al. Circulating Levels of Vitamin D and Colon and Rectal Cancer: The Physicians' Health Study and Meta-analysis of Prospective Studies. *Cancer Prev Res* 2011; 4(5): 735-743.
51. Forouhi NG, Ye Z, Rickard AP, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies. *Diabetologia* 2012; 55: 2173-2182.
52. Nurmi-Luthje I, Sund R, Juntunen M, Luthje P. Post-hip fracture use of prescribed calcium plus vitamin D or vitamin D supplements and antiosteoporotic drugs is associated with lower mortality: a nationwide study in Finland. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1845-1853.
53. Rossini M, Bianchi G, Di MO, et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int* 2006; 17: 914-921.
54. Fahrleitner-Pammer A, Papaioannou N, et al. Factors associated with high 24-month persistence with denosumab: results of a real-world, non-interventional study of women with postmenopausal osteoporosis in Germany, Austria, Greece, and Belgium. *Arch Osteoporos*. 2017;12(1):58