



Defisiensi Vitamin D: Mekanisme, Implikasi & Terapi pada Lansia

Andreas Soejitno, RA Tuty Kuswardhani

Sub-divisi Geriatri Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana / RSUP Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia

ABSTRAK

Vitamin D memiliki peran penting dalam metabolisme kalsium-fosfat dan regulasi hormon paratiroid (PTH) sehingga mempertahankan integritas tulang melalui mineralisasi dan menghambat proses degenerasi (osteoporosis serta fraktur). Berbagai penelitian juga menunjukkan manfaat vitamin D dalam menurunkan risiko kanker, penyakit infeksi dan autoimun, serta kardiovaskuler. Namun defisiensi vitamin D sangat umum dijumpai hingga prevalensi diperkirakan mencapai 1 miliar penduduk dunia. Pada lansia, defisiensi sering ditemukan pada pasien rawat jalan maupun mobilitas terbatas (*housebound*) yang meningkatkan insiden jatuh dan fraktur. Defisiensi vitamin D didefinisikan sebagai konsentrasi serum 25-hidroksivitamin D [25-(OH)D] < 20 ng/mL (50 nmol/L) dan 21-29 ng/mL (52-72 nmol/L) dinyatakan sebagai insufisiensi vitamin D. Terapi defisiensi dan insufisiensi vitamin D pada lansia sedikit berbeda dengan terapi pada anak-anak dan dewasa sehingga dipandang perlu untuk dibahas lebih lanjut pada artikel ini.

Kata kunci: Defisiensi, vitamin D, mekanisme, implikasi, terapi, lansia.

Sumber Vitamin D dan Alur Metabolisme

Tanpa vitamin D, hanya 10 hingga 15% kalsium dan 60% fosfat dietari yang dapat diserap, dibandingkan dengan penyerapan melalui bantuan vitamin D yang meningkatkan absorpsi kalsium menjadi 30-40% dan fosfat sebesar 80%.¹ Kebutuhan tubuh terhadap vitamin D dipenuhi melalui tiga sumber, yaitu: sinar matahari, makanan, dan suplemen tambahan.² Paparan radiasi ultraviolet B (gelombang rendah; 290-315 nm) pada kulit menyebabkan konversi 7-dehidrokolesterol menjadi previtamin D₃ dan diubah menjadi vitamin D₃ melalui reaksi panas.³ Vitamin D₂ dan D₃ yang berasal dari makanan dan suplementasi, bersama dengan vitamin D₃ hasil fotosintesis bergabung dengan kilomikron dan memasuki sirkulasi vena.^{2,3}

Kelompok ini kemudian berikatan dengan *vitamin D-binding protein* (DBP) dan dibawa ke hepar.⁴ Di sana, vitamin D (D₂ & D₃) diubah menjadi [25-(OH)D] oleh vitamin D-25-hidroksilase dan hasil konversi merupakan bentuk sirkulasi vitamin D terbanyak karena waktu paruh sirkulasi mencapai 2 minggu.^{5,6} Namun 25-(OH)D belum aktif dan perlu diubah di ginjal oleh vitamin D-1-hidroksilase (1-OHase / *CYP27B1*) dengan bantuan PTH menjadi 1,25-dihidroksivitamin D [1,25-(OH)₂D].² 1,25-(OH)₂D – bentuk aktif vitamin D – meningkatkan absorpsi kalsium di duodenum melalui interaksi dengan kompleks reseptor vitamin D-*retinoic acid* (VDR-RXR).^{4,7} Kompleks ini kemudian berikatan dengan vitamin D-elemen responsif (VDRE) pada kanal kalsium epitel usus untuk meningkatkan penyerapan dan memfasilitasi transpor kalsium melalui stimulasi protein pengikat kalsium: calbindin 9K (CaBP).^{2,4,7} Selain penyerapan kalsium, 1,25-(OH)₂D juga meningkatkan penyerapan fosfat.^{3,4}

Mekanisme Homeostasis vitamin D.

Sintesis 1,25-(OH)₂D dikontrol sangat ketat oleh PTH, konsentrasi serum kalsium dan fosfat, serta *fibroblast growth factor 23* (FGF-23).⁸ Ketika konsentrasi ion kalsium melebihi 100 ng/mL, sekresi PTH menurun sehingga menghambat proses konversi 25-(OH)D menjadi 1,25-(OH)₂D yang akhirnya menurunkan proses absorpsi kalsium di duodenum.^{9,10} Konsentrasi PTH yang rendah serta adanya 1,25-(OH)₂D memicu enzim 25-hidroksivitamin D-24-hidroksilase (*CYP24*) untuk mengancurkan 25-(OH)D dan 1,25-(OH)₂D menjadi asam kalsitriol, bentuk vitamin D yang inaktif dan larut dalam air.¹⁻³

Sebaliknya, apabila terjadi defisiensi vitamin D [ditandai dengan konsentrasi serum 25-(OH)D < 20 ng/mL] maka absorpsi kalsium dan fosfat dalam duodenum akan menurun sehingga memicu sekresi PTH.^{9,11} Selanjutnya, PTH akan meningkatkan konversi 25-(OH)D menjadi 1,25-(OH)₂D yang semakin memperparah defisiensi namun mempertahankan konsentrasi 1,25-(OH)₂D dalam darah tetap normal. Sekresi PTH berkelanjutan menyebabkan kelenjar paratiroid bekerja maksimal dan menyebabkan hiperparatiroidisme sekunder.^{3,9}

Konsentrasi PTH yang tinggi juga memicu aktivasi osteoblas, sedangkan osteoblas akan merangsang perubahan preosteoklas menjadi osteoklas yang akan melarutkan matriks kolagen dalam tulang.² Hasil demineralisasi berupa ion kalsium dilepas ke sirkulasi untuk memenuhi kebutuhan kalsium tubuh, sedangkan fosfat diekskresikan dalam jumlah besar melalui urin dan menimbulkan fosfaturia.^{3,5,13} Proses ini bila berlanjut dan tidak diterapi, akan menyebabkan osteoporosis dan meningkatkan risiko fraktur.^{5,12}

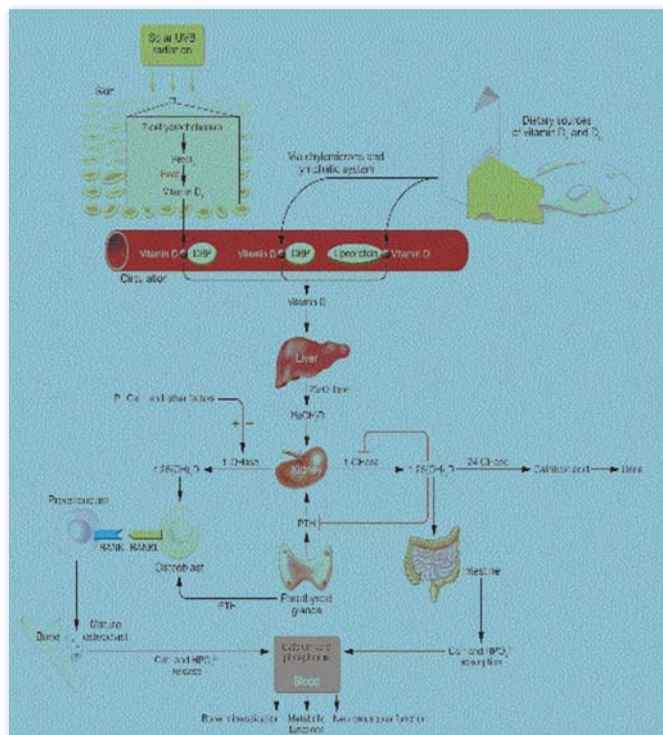


Perubahan Metabolisme Vitamin D seiring Proses Penuaan.

Walaupun dengan paparan sinar matahari tinggi, produksi vitamin D via radiasi UVB belum dapat dikatakan mencukupi (25-[OH] D<30 ng/mL; insufisiensi vitamin D).^{14,15} Kapasitas penyerapan semakin berkurang pada lansia seiring dengan proses degenerasi kulit. Konsentrasi 25-(OH)D hasil fotosintesis menurun sebesar 75% dibandingkan kapasitas produksi individu muda.⁹ Sintesis vitamin D₃ melalui jalur fotosintesis menurun makin signifikan pada lansia wanita berjilbab (juga burka)^{3,5,9} dan lansia yang tidak dapat berada pada ruangan terbuka (*housebound*)^{9,16} karena sintesis via radiasi UVB mensyaratkan paparan pada kepala dan lengan (tanpa proteksi) selama 10 menit sebanyak 3 kali/minggu.⁹

Absorpsi vitamin D melalui jalur pencernaan tidak mengalami masalah sehingga dietari vitamin D perlu diberikan sebagai kompensasi.⁹ Namun demikian, efisiensi hidroksilasi 25-(OH)D menjadi 1,25-(OH)₂D di ginjal akan menurun seiring pertambahan usia karena aktivitas 1-OHase dan gen *CYP27B1* menurun secara linear sesuai penurunan fungsi ginjal.¹⁷ Akibatnya, dibutuhkan lebih banyak 25-(OH)D untuk memproduksi 1,25-(OH)₂D yang jumlahnya setara dengan milik orang dewasa.

Respon sintesis 1,25-(OH)₂D akibat rangsangan PTH juga ditemukan menurun sehingga berkaitan langsung dengan penurunan absorpsi kalsium dan fosfat.⁹ Serum DBP sebagai transporter vitamin D menuju organ hati menurun yang secara otomatis memperlambat konversi vitamin D menjadi 25-(OH)D.¹⁸



Gambar 1. Alur metabolisme vitamin D via jalur fotosintesis dan absorpsi dietari serta ragam efek biologis 1,25-(OH)₂D terhadap metabolisme kalsium, fosfat, dan tulang. Pengaturan homeostatis dilakukan melalui prinsip umpan balik (Sumber: Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116[8]: 2062-72).

Implikasi Defisiensi Vitamin D pada Lansia.

Osteoporosis dan fraktur.

Sebanyak 33% wanita usia 60-70 tahun dan 66% usia 80 tahun keatas menderita osteoporosis. Diperkirakan 47% wanita dan 22% pria berusia 50 tahun atau lebih akan menderita osteoporosis dan fraktur sepanjang sisa hidupnya.^{2,19} Seperti telah dijelaskan sebelumnya, defisiensi vitamin D memicu osteoporosis pada lansia melalui proses demineralisasi matriks kolagen tanpa adanya proses re-mineralisasi yang seimbang.^{2,3,5,12,13} Disamping itu, kekurangan vitamin D berdampak negatif pada kekuatan otot karena mempengaruhi maturasi sel dan adanya reseptor vitamin D pada sel otot yang membutuhkan vitamin D untuk aksi optimal.^{5,12,16} Beberapa studi mendukung hipotesis bahwa defisiensi vitamin D menyebabkan gangguan neuromuskuler, mempengaruhi keseimbangan dan fungsi kontrol postur pada lansia.^{12,20} Kedua faktor ini (osteoporosis dan gangguan neuromuskuler) meningkatkan risiko jatuh dan fraktur terkait jatuh, meliputi fraktur tulang pinggul dan fraktur nonvertebral.^{2,9,16,20,21}

Kanker, penyakit infeksius, autoimun, dan kardiovaskuler.

Berbagai studi epidemiologi mengindikasikan konsentrasi 25-(OH)D <20ng/mL meningkatkan risiko kanker kolon, prostat, dan payudara antara 30 hingga 50%.^{2,22-24} Sebuah studi prospektif menunjukkan efek protektif vitamin D terhadap risiko kanker kolon dengan Rasio Prevalens (RP) 1,0 pada subjek dengan konsentrasi serum 25-(OH)D sekitar 16.2 ng/mL (40.4 nmo/L) dan RP 0,53 saat konsentrasi 25-(OH)D 39.9 ng/mL (99.6 nmo/L).²⁵ Hal ini dapat terjadi karena kolon, prostat, payudara, dan jaringan lain mampu memproduksi 1,25-(OH)₂D untuk mengontrol gen penghambat kanker. Jika terjadi malignansi, 1,25-(OH)₂D dapat memicu apoptosis dan menghambat angiogenesis, sebelum melakukan proses destruksi diri melalui stimulasi gen *CYP24* dan mengonversinya menjadi asam kalsitroik.^{1,5}

Mekanisme peningkatan sistem imunitas dilakukan melalui stimulasi ekspresi *cathelicidin* (peptida yang berfungsi meningkatkan imunitas *innate* dan memicu destruksi antigen) serta membantu sintesis sitokin pada limfosit T dan sintesis imunoglobulin pada limfosit B.² Sedangkan peningkatan serum 25-(OH)D sebesar 20 ng/mL menurunkan risiko sklerosis multipel sebesar 41%.²⁶ Efek protektif vitamin D juga dijumpai pada penyakit degeneratif, seperti penurunan risiko DM tipe 2 hingga 33% (RR 0,67; 95% CI, 0,49-0,90) pada kombinasi konsumsi 800 IU vitamin D dan 1200 mg kalsium.²⁷ Pasien hipertensi yang terekspos radiasi UVB 3 kali/minggu selama 3 bulan meningkatkan 25-(OH)D sampai 180% dan menormalkan tekanan darah sitolik-diastolik (penurunan keduanya 6 mmHg).²⁸ Defisiensi vitamin D diasosiasikan dengan gagal jantung kongestif dan peningkatan faktor inflamasi, meliputi: CRP dan IL-10.²⁹

Terapi Defisiensi dan Insufisiensi Vitamin D pada Lansia.

Rekomendasi asupan vitamin D per hari oleh *Institute of Medicine* adalah 400 IU untuk usia 51-70 tahun dan 600 IU untuk 71 tahun keatas.³⁰ Namun dengan jumlah tersebut diperkirakan



kenaikan 25-(OH)D kurang dari 30 ng/mL, karena penelitian terhadap populasi orang dewasa yang mengonsumsi segelas susu dan multivitamin setiap hari ditambah dengan ikan salmon minimal sekali per minggu menunjukkan 32% defisiensi vitamin D.³¹ Rekomendasi di atas semakin diperlemah dengan sedikitnya jumlah makanan yang diperkuat dengan vitamin D serta fakta bahwa 40-100% lansia di Eropa dan AS menderita defisiensi atau insufisiensi vitamin D.^{5,12}

Berkurangnya efisiensi sintesis vitamin D₃ melalui radiasi UVB mengharuskan adanya kompensasi setara lewat makanan dan suplemen adisional.^{2,9} **Tabel 1** memuat daftar sumber vitamin D₂ dan D₃ pada makanan alami, makanan yang diperkuat vitamin D, dan suplementasi farmakologi bila diperlukan. Penelitian Chapuy dkk. membuktikan penurunan risiko fraktur tulang pinggul sebesar 43% dan fraktur nonvertebral sebesar 32% pada kelompok lansia wanita yang mengonsumsi 800 IU vitamin D₃ dan 1200 mg kalsium selama tiga tahun.³² Penelitian lain menyebutkan dosis vitamin D₃ sebesar 700 IU ditambah 500 mg kalsium per hari dapat menurunkan risiko fraktur nonvertebral hingga 58% pada populasi berusia 65 ke atas.³³

Studi populasi lain dengan 9605 peserta usia 66 tahun keatas menemukan penurunan risiko fraktur 16% pada kelompok yang mengonsumsi 400 IU vitamin D dan 1000 mg kalsium.³⁴ Sebaliknya, meta-analisis 7 studi RCT yang mengevaluasi pengaruh asupan vitamin D₃ sebanyak 400 IU per hari pada lansia tidak mengurangi insiden kedua jenis fraktur.² Pada studi *Women's Health Initiative* yang memberi asupan 400 IU vitamin D₃ serta 1000 mg kalsium per hari dan plasebo pada 36.000 wanita postmenopause melaporkan tidak adanya pengurangan risiko fraktur namun justru meningkatkan insiden batu ginjal.³⁵

Berbagai hasil penelitian di atas mengindikasikan pentingnya kombinasi dan ketepatan dosis asupan vitamin D dan kalsium. Perlindungan dari kedua jenis risiko fraktur akan optimal pada pemberian 700 sampai 800 IU vitamin D₃ per hari pada subjek dengan peningkatan konsentrasi 25-(OH)D hingga 40 ng/mL.^{2,12} Namun pemberian vitamin D₃ tanpa disertai kalsium tidak dapat mencegah insiden fraktur, walaupun tetap dapat meningkatkan konsentrasi 25-(OH)D.^{5,9} Hal ini terbukti melalui penelitian Broe dkk. yang memberikan 800 IU vitamin D per hari disertai kalsium dan menurunkan risiko jatuh sebesar 72% dibanding plasebo (RR 0,28; 95% CI, 0,11 – 0,75).²¹

Pemberian suplemen vitamin D₃ 800 hingga 1000 IU/hari atau 50.000 IU vitamin D₂ setiap 2-4 minggu dibutuhkan bagi lansia (usia 50 tahun keatas) atau orang dewasa dengan paparan sinar matahari rendah.^{5,12,19,32,33} Apabila terjadi defisiensi, maka vitamin D₂ perlu diberikan sebanyak 50.000 IU/minggu selama 8 minggu dan dilanjutkan dengan dosis yang sama per 2-4 minggu.^{5,36} Pemberian tersebut ekuivalen dengan terapi vitamin D₂ 3000 IU/ hari atau vitamin D₃ 1000 IU/hari.^{5,37,38} Terjadi perbedaan dosis antara vitamin D₂ dan D₃ karena efektivitas vitamin D₂ hanya sebesar 30% vitamin D₃.³⁹

Bagi lansia penderita penyakit ginjal kronis derajat 2 dan 3 dapat diberikan vitamin D₃ 1000 IU/hari atau 50.000 IU vitamin D₂ per 2-4 minggu dan mungkin membutuhkan analog vitamin D setelah serum 25-(OH)D mencapai 30 ng/mL.^{40,41} Bagi pasien derajat 4 dan 5, 50.000 IU vitamin D₂ dapat diberikan per 2 minggu disertai dengan 1,25-(OH)₂D₃ atau analognya, mengingat ketidakmampuan ginjal memproduksi 1-OHase.⁴⁰⁻⁴²

Tabel 1. Sumber Dietari, Suplementasi, dan Farmakoterapi Vitamin D₂ dan D₃.^{2,3}

Sumber alami	Kandungan Vitamin D
Salmon segar (99 g)	600-1000 IU vitamin D ₃
Salmon segar budidaya (99 g)	100-250 IU vitamin D ₂ atau D ₃
Salmon kaleng (99 g)	300-600 IU vitamin D ₃
Sarden kaleng (99 g)	300 IU vitamin D ₃
Makarel (99 g)	250 vitamin D ₃
Tuna kaleng (99 g)	230 IU vitamin D ₃
Minyak <i>liver cod</i> (1 sdk teh)	400-1000 IU vitamin D ₃
Jamur shitake	
Segar (99 g)	100 IU vitamin D ₂
Kering (99 g)	1600 IU vitamin D ₂
Kuning telur	20 IU vitamin D ₂ dan D ₃
Makanan diperkuat vitamin D	
Susu	100 IU/236 mL vitamin D ₃
Jus jeruk	100 IU/236 mL vitamin D ₃
Yoghurts	100 IU/236 mL vitamin D ₃
Margarin	430 IU/99 mL vitamin D ₃
Suplemen	
Peresepan	
Vitamin D ₂ (ergokalsiferol)	50.000 IU/ kapsul
Drisdol (vitamin D ₂ cair)	8000 IU/mL
Over the counter	
Multivitamin	400 IU vitamin D, D ₂ , D ₃
Vitamin D ₃	400, 800, 1000, 2000 IU

DAFTAR PUSTAKA

1. Deluca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80:Suppl:1695S-1696S.
2. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
3. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116(8): 2062-72.
4. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001: 1009-28.
5. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(3): 353-73.
6. Malickstad T, Hakonen S, Hakonen KS, Aakko L, Aarasko D. Plasma concentrations of vitamin D metabolites before and during treatment of vitamin D deficiency rickets in children. *Acta Paediatr Scand*. 1984; 73: 225-31.
7. Christakos S, Dhawan P, Liu Y, Peng X, Porta A. New insights into the mechanisms of vitamin D action. *J Cell Biochem* 2003; 88: 695-705.
8. Huska KA. Hypophosphatemia and hypophosphatemia. In: Favus, MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006: 233-42.
9. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001; 22(4): 477-501.
10. Reichel H, Koefler HP, Norman AW. The role of vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 980-91.
11. Heaney RP. Long-term deficiency disease: insights from calcium and vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 912-9.
12. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84: 18-28. [Erratum, *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1253.]
13. Guyton AC, Hall JE. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. 11th ed. Jakarta (INA): EGC Medical Publisher, 2007: 1035-39.
14. Binkley N, Novotny T, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(6): 2130-35.
15. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16: 713-6.
16. Vanderschueren C, Rasmussen L, Heaney RP, et al. Vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people. *BMJ* 2005; 330: 524-26.
17. Gallagher JC, Riggs BL, Emswiler J, Hanstra A, Arnaud SB, Deluca HF. Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients: effect of age and dietary calcium. *J Clin Invest* 1979; 64: 729-36.
18. Cooke NE, Haddad JG. Vitamin D binding protein (Gc-Globulin). *Endocr Rev* 1989; 10: 294-307.
19. Boonen S, Bischoff-Ferrari HA, Cooper C, et al. Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D: a review of the evidence. *Calcif Tissue Int* 2006; 78: 257-70.
20. Janssen HCP, Samson NM, Verhaar HJJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 611-5.
21. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 234-9.
22. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 179-94.
23. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 451-9.
24. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006; 96: 252-61.
25. Feakins D, Mita J, Fuchs CS, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1502-8.
26. Munger KL, Levin LJ, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296: 2832-8.
27. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29: 650-6.
28. Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998; 352: 709-10.
29. Zitterman A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 39-48.
30. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Vitamin D*. In: *Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride*. Washington, DC: National Academy Press, 1999: 250-87.
31. Tangich V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med* 2002; 112: 659-62.
32. Chapuy MC, Arlot ME, Dubouff F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-42.
33. 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.
34. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res*. 2004; 19: 370-78.
35. Jackson RD, Holick MF, Gaziano TA, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fracture. *N Engl J Med* 2006; 354: 669-83. [Erratum, *N Engl J Med* 2006; 354: 1102.]
36. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998; 351: 805-6.
37. Tangich V, Koulikas P, Reke SM, Chen TC, Perez AA, Holick MF. Fortification of orange juice with vitamin D: a novel approach for enhancing vitamin D nutritional health. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1478-83.
38. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1044-10. [Erratum, *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 1047.]
39. Aronoff LM, Holick MF. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5387-91.
40. KDIGO clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: Suppl 3: S1-S201.
41. Holick MF. Vitamin D for health and in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2005; 18: 266-75.
42. Brown AJ. Therapeutic uses of vitamin D analogues. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: Suppl 5: S3-S19.