

골감소증 및 골다공증을 동반한 폐경후 여성에서 경구 칼시페디올의 효과

아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실, 산업의학교실¹, 예방의학교실²

김태호 · 김수정¹ · 이순영² · 정윤석

The Effects of Oral Calcifediol in Postmenopausal Women with Osteopenia and Osteoporosis

Tae Ho Kim, Soo Jeong Kim¹, Soon Young Lee², Yoon-Sok Chung

Department of Endocrinology and Metabolism, Department of Occupational and Environmental Medicine¹, Department of Preventive Medicine and Public Health², Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Objectives: The purpose of this study was to evaluate the effects of oral 25(OH)D on vitamin D related bone metabolic factors and adverse events in Korean postmenopausal women with osteopenia and osteoporosis.

Methods: A total 60 women from outpatient Department of Endocrinology and Metabolism were enrolled in this study. A phase IV clinical trial was conducted in which a randomized double-blind, placebo-controlled study with calcifediol (Caldiol[®], 20 µg daily; Medica Korea Co., Ltd., South Korea) or placebo for 8 weeks. Serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels were measured at 0, 4, and 8 weeks and adverse events were monitored.

Results: In the calcifediol group, the serum 25-hydroxyvitamin D levels were >75 nmol/L in 90.3% of the subjects at 8 weeks, and significantly higher compared with the placebo group (102.1±32.0 vs. 31.5±12.0 nmol/L; *P*<0.0001). Although the serum PTH level was significantly decreased after 8 weeks in the calcifediol group (*P*<0.01), there was no significance when compared with the placebo group (21.1±7.7 vs. 25.6±12.7 pg/mL; *P*=0.234). There was no drug-related adverse event.

Conclusion: Oral calcifediol improved serum 25-hydroxyvitamin D status without drug-related adverse events in Korean postmenopausal women with osteopenia and osteoporosis.

Key Words: Serum 25-hydroxyvitamin D, Serum PTH

Received: January 31, 2010 **Revised:** April 10, 2010

Accepted: April 21, 2010

Corresponding Author: Yoon-Sok Chung, Department of Endocrinology and Metabolism, Ajou University School of Medicine, San 5, Wonchun-dong Yeongtong-gu, Suwon 443-721, Korea
Tel: +82-31-219-5127, Fax: +82-31-219-4497

E-mail: yschung@ajou.ac.kr

* 본 연구는 (주)메디카코리아의 지원으로 수행되었음.

* 본 연구의 초록은 2009년 12월 대한골다공증학회 추계학술대회에서 포스터로 발표하였음.

골다공증에 있어서 비타민 D의 부족은 흔하며 심각한 문제이다. 폐경후 여성 및 노인에서 흔히 발생하는 비타민 D의 부족은 이차적으로 부갑상선호르몬의 분비를 증가시켜 골흡수를 촉진함으로써 골감소증 및 골다공증을 악화시키고¹, 근력을 약화시키며 낙상의 위험을 증가시켜 결과적으로 골절발생을 증가시킨다^{2,3}. 최근의 여러 연구들에서는 전 세계적으로뿐만 아니라 한국인에서도 비타민 D 결핍이 심

각함이 보고되었다^{4,5}. 인체 내 비타민 D의 부족한 정도는 혈중 25-hydroxyvitamin D 농도가 가장 잘 반영하는 것으로 알려져 있다^{6,8}. 최근의 여러 논의들에서 노인과 폐경후 여성에서의 골질의 위험도를 낮추기 위해서 혈중 25-hydroxyvitamin D 농도를 75 nmol/L 이상으로 유지할 것을 권고하고 있다⁹. 부족한 비타민 D의 보충을 위한 여러 종류의 비타민 D 제제와 그 대사물들이 개발되어 있으나, 대부분의 경우 비타민 D와 칼슘의 복합제제 형태로 출시되어 있으며, 이로 인해 칼슘의 가장 흔한 부작용인 소화불량, 변비 등의 위장장애 등이 있을 수 있으며, 철분제나 갑상선 호르몬제 등과 같은 여러 약제들의 흡수에 영향을 미치기도 한다. 따라서 이러한 제한점들을 해결하기 위하여 골다공증 환자의 치료에 비타민 D 단독 함유제의 사용을 고려할 필요가 있다¹⁰. Vieth 등은 비타민 D₃보다 칼시페디올(Calcifediol)이 더 효과적이고 안정적으로 혈중 25-hydroxyvitamin D 농도를 증가시킴을 보고하였으며¹¹, 소규모의 임상시험에서는 건강한 폐경후 여성에서 칼시페디올을 복용하였을 때, 비타민 D₃보다 더 빠르고, 안정적인 혈중 25-hydroxyvitamin D 농도의 상승소견을 보였음을 보고하였으나¹², 아직 한국인을 대상으로 경구 25(OH)D를 단독으로 사용한 연구는 없다. 이에 본 연구에서는 골감소증 및 골다공증을 가진 한국인 폐경후 여성들을 대상으로 경구 칼시페디올을 투여한 후, 비타민 D 관련 골대사지표와 부작용을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2008년 1월부터 2009년 2월까지 1개 대학병원 내 분비대사내과 외래를 방문한 폐경후 여성들 중 DXA (Dual energy X-ray Absorptiometry, 이중에너지 방사선흡수법)로 측정된 요추 또는 대퇴 골밀도가 T-score -1.0 이하로 골감소증 및 골다공증을 진단 받은 환자를 대상으로 하였다. 최근 3개월 이내에 비스포스포네이트, 여성호르몬제, SERM, 그리고 부갑상선호르몬 등의 골다공증 치료약제를 투약한 자, 비타민 D가 포함된 약제를 투약한 자, 이차성 골다

공증 환자, 간경화 환자, 신부전 환자는 제외하였으며, 단순 칼슘 단독제제를 복용하고 있는 경우는 포함하였다. 모든 대상 환자들은 임상 시험의 목적 및 내용 등을 설명 받은 뒤 동의서를 작성하였으며, 아주대학교병원 의학연구윤리심의위원회에서 승인을 받았다. 총 65명의 환자들이 시험에 참여하였으며, 60명이 시험을 완료하였다.

2. 연구방법

본 연구는 4상 임상시험으로 대상자들은 실험군과 대조군으로 무작위 배정되었으며, 실험군은 경구 25-hydroxyvitamin D인 calcifediol (Caldiol[®], 20 µg daily; Medica Korea Co., Ltd., South Korea)을, 대조군은 위약을 1일 1회 용법으로 8주간 복용하였다. 임상 시험 전 연령, 신장, 체중, 폐경 후 기간, 골절 과거력, 골절이나 골다공증의 가족력을 확인하였으며, 척추(흉추 및 요추)의 측면 X선 촬영과 척추와 대퇴골의 골밀도를 측정하였다. 임상 시험 시작시, 4주, 8주째 혈중 25-hydroxyvitamin D, 부갑상선호르몬, 칼슘, 인, 알부민, 총 알칼리성 포스파타제, 소변내 칼슘, 크레아티닌을 측정하였다. Primary end point는 혈중 25-hydroxyvitamin D였고, secondary end point는 혈중 부갑상선호르몬, 소변내 칼슘-크레아티닌 비였다.

혈중 25-hydroxyvitamin D는 미국 DiaSorin회사의 25(OH) vitamin D 125I RIA kit를 이용하여 방사면역법으로 측정하였으며, coefficient of variation은 8.2~11.0%였다. 혈중 부갑상선호르몬은 프랑스의 CIS bio international 회사의 ELISA intact PTH IRMA kit를 이용하여 방사면역법으로 측정하였으며, coefficient of variation은 2.1~7.5%였다. 혈중 25-hydroxyvitamin D는 conventional unit인 ng/ml에서 2.496을 곱하여 SI unit인 nmol/L로 변경 계산하였다.

3. 통계처리

수집된 자료는 평균과 표준편차 또는 백분율로 제시하였으며, 기저치(baseline)에서 같은 실험군내의 차이, 그리고 실험군과 대조군 두 군 간의 차이는 독립표본 t검정(t-test)과 카이제곱 검정(X²-test)을 통해 비교하였다. 4주, 8주 후의 혈중 25-hydroxyvitamin D, 부갑상선호르몬, 칼슘대사 인자 등의 비교에는

Table 1. Clinical characteristics at baseline (mean±SD or %)

Characteristics	Caldiol® (n=31)	Placebo (n=29)	P-value for t-test or χ^2 -test
Age (years)	58.32±6.79	57.86±5.24	0.771
Time since menopause (years)	10.61±7.41	7.74±5.46	0.095
Height (cm)	155.21±4.59	155.74±5.77	0.694
Weight (kg)	57.43±5.96	59.39±8.71	0.311
Past history of fracture or osteoporosis (any site)	25.81%	13.79%	0.245
Family history of fracture or osteoporosis	6.45%	13.79%	0.344
BMD at the L1-L4 (g/cm ²)	0.960±0.109	0.937±0.092	0.389
T-score L1-L4	-1.52±0.89	-1.66±0.72	0.509
BMD at the total femur (g/cm ²)	0.842±0.078	0.855±0.111	0.621
T-score total femur	-1.03±0.61	-0.87±0.92	0.436
BMD at the femur neck (g/cm ²)	0.783±0.078	0.799±0.094	0.459
T-score femur neck	-1.26±0.63	-1.03±0.75	0.207
BMD at femur trochanter (g/cm ²)	0.648±0.072	0.666±0.103	0.437
T-score femur trochanter	-0.84±0.67	-0.70±0.95	0.515
BMD at femur wards (g/cm ²)	0.578±0.075	0.614±0.111	0.147
T-score femur wards	-1.98±0.64	-1.79±0.86	0.347
Serum calcium (mg/dL)	9.39±0.36	9.42±0.37	0.747
Serum phosphorous (mg/dL)	3.54±0.51	3.52±0.55	0.914
Serum 25(OH)D (nmol/L)	34.84±12.31	28.03±11.29	0.030
Intact PTH (pg/mL)	26.28±12.43	28.05±13.97	0.605

반복측정 분산분석(repeated measures ANOVA)을 이용하였다. 모든 통계 분석은 SPSS 17.0을 사용하였으며, $P < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

1. 임상 시험 대상자들의 특징

칼시페디올군과 위약군 양군에서 연령, 폐경기간, 골절력, 요추와 대퇴골의 골밀도, 혈청 칼슘, 혈청 인, 그리고 부갑상선호르몬 수치의 유의한 차이는 보이지 않았으나, 혈중 25-hydroxyvitamin D 농도는 칼시페디올군에서 위약군보다 유의하게 높았다 (Table 1).

2. 혈중 25-hydroxyvitamin D

일차 유효성 평가 항목인 혈중 25-hydroxyvitamin D 농도는 비록 기저치에 두 군간에 유의한 평균값의 차이가 있었으나, 8주간의 치료 기간이 경과함에 따라 칼시페디올군에서 위약군보다 차이가 훨씬 두

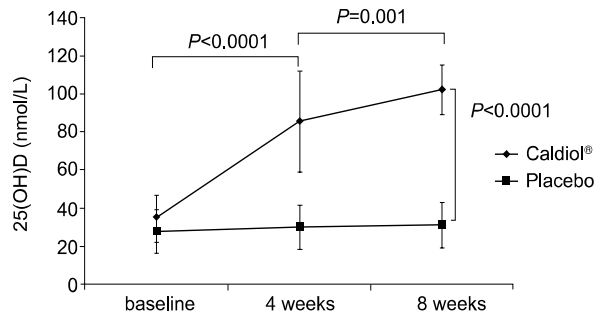


Fig. 1. Changes in the serum 25(OH)D during 8 weeks of treatment

드러졌으며, 이는 통계적으로 유의한 P 값($P < 0.0001$)을 나타내었고, 기저치를 보정하였을 때에도 유의한 차이를 나타내었다(Fig. 1).

두 군 모두에서 기저 혈중 25-hydroxyvitamin D 농도가 75 nmol/L 이상인 대상은 없었으며, 칼시페디올군에서 4주째의 평균 혈중 25-hydroxyvitamin D 농도는 85.32 ± 26.68 nmol/L였으며, 20명(64.5%)이 75 nmol/L 이상에 도달하였고, 8주째의 평균 혈중 25-hydroxyvitamin D 농도는 102.05 ± 31.99 nmol/L였으며

Table 2. Changes in the serum and urine parameters during 8 weeks of treatment

Variables	Caldiol® (n=31)			Placebo (n=29)			P-value* interaction effect	
	Week	0	4	8	0	4		8
Serum calcium (mg/dL)		9.39±0.36	9.46±0.35	9.46±0.43	9.42±0.37	9.37±0.34	9.43±0.31	0.468
Serum phosphorus (mg/dL)		3.54±0.51	3.72±0.49	3.62±0.49	3.52±0.55	3.42±0.48	3.47±0.44	0.074
Serum alkaline phosphatase (U/L)		72.97±20.22	75.71±19.3	75.07±18.77	82.41±30.34	81.79±26.92	80.93±23.14	0.246
Corrected serum calcium (mg/dL)		9.02±0.37	9.05±0.34	9.06±0.36	9.04±0.35	8.99±0.28	9.02±0.25	0.701
Urine calcium (mg/dL)		12.55±5.76	13.86±5.80	14.32±5.73	12.57±7.39	12.92±8.53	14.07±10.18	0.838
Urine phosphorus (mg/dL)		50.62±27.87	57.58±33.68	51.48±29.33	54.15±23.79	48.02±27.25	51.45±31.25	0.273
Urine calcium-creatinine ratio		14.00±8.13	14.21±7.36	15.96±6.29	10.17±6.29	11.88±7.06	12.44±7.95	0.602

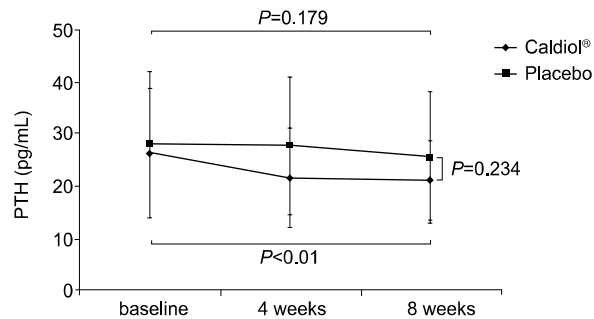


Fig. 2. Changes in the serum PTH during 8 weeks of treatment

28명(90.3%)이 75 nmol/L 이상에 도달하였다. 위약군에서는 혈중 25-hydroxyvitamin D 농도가 75 nmol/L 이상에 도달한 사람이 없었다.

3. 혈중 부갑상선호르몬과 요중 칼슘-크레아티닌 비

각 그룹의 연구 시작 시점과 8주 후의 혈중 부갑상선호르몬 수치를 비교해 보았을 때, 칼시페디올군에서는 통계적으로 유의한 감소를 보였으나($P < 0.01$) 위약군에서는 그렇지 않았다($P=0.179$). 그렇지만 혈중 부갑상선호르몬에서 시간의 지남에 따른 전체적인 두 그룹 간의 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다($P=0.234$) (Fig. 2). 요중 칼슘-크레아티닌 비에서도 시간의 지남에 따른 두 그룹 간의 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.602$) (Table 2).

4. 안정성

칼시페디올군은 6명(19.4%)에서, 위약군은 2명

Table 3. Adverse events

	Caldiol® (n=31)	Placebo (n=29)
Total number (%)	6 (19.4)	2 (6.9)
Asthma*	1	0
Back pain*	1	0
Edema, weight gain*	1	0
Proctorrhagia*	1	0
Right knee joint pain*	1	0
Gastrointestinal disorder [†]	0	1
Knee pain*	1	0
Tingling sensation*	0	1

*not related with medication, [†]less likely related with medication

(6.9%)에서 부작용이 있었으나, 칼시페디올 약제와 관련이 있는 부작용은 없었다(Table 3).

고 찰

비타민 D의 부족과 결핍은 비타민 D의 섭취와 합성의 감소, 신장에서의 25 (OH)D의 수산화 감소가 주요 원인이다¹³. 1,25 (OH)₂D₃의 농도는 이차적인 부갑상선 기능의 항진 정도에 영향을 받기 때문에 임상적으로 혈중 25-hydroxyvitamin D 농도가 비타민 D의 부족한 정도를 가장 잘 반영하는 것으로 알려져 있다^{6,8}.

인체 내 비타민 D 부족에 대해서 합의된 기준은 아직 없다. 비타민 D의 부족에 대한 진단을 위해 Lips 등은 비타민 D의 부족을 경증(25-hydroxyvitamin

D 25~50 nmol/L), 중등증(25-hydroxyvitamin D 7.5~25 nmol/L), 중증(25-hydroxyvitamin D ≤ 7.5 nmol/L)의 3단계로 분류하는 staging system을 제안하였으며, 각 단계에서의 부갑상선 호르몬은 각각 15%, 15~30%, 30% 이상 증가로 정의하고, 단순히 부족에 이르지 않는 것이 아니라 건강 유지의 관점에서 혈중 25-hydroxyvitamin D의 농도를 75 nmol/L 이상 유지할 것을 권고하였다¹⁴. Chapuy 등도 역시 혈중 25-hydroxyvitamin D 농도가 75 nmol/L 이하에서 부갑상선호르몬이 증가되어 있다고 보고하였다¹³. 부갑상선호르몬이 높아지면서 골고체율은 증가하기 시작한다. Bischoff-Ferrari 등은 메타분석을 통해 혈중 25-hydroxyvitamin D의 농도를 75 nmol/L 이상으로 유지하였을 때에 노인들에서 고관절 골절(26%)과 비척추 골절(23%)의 예방을 보고하였으며, 이 메타분석에 이용된 모든 연구에서 혈중 25-hydroxyvitamin D와 골절예방 효과의 의미있는 상관관계를 보였다¹⁵. 대규모 조사인 NHANES III에서도 혈중 25-hydroxyvitamin D의 농도가 75~100 nmol/L일 때, 60세 이상에서 고관절 골밀도와 하지 기능이 가장 좋았다^{16,17}. Vieth는 부갑상선 호르몬을 억제하고 적절한 칼슘 흡수를 위한 혈중 25-hydroxyvitamin D의 농도를 75~160 nmol/L로 제안하였으며, 220 nmol/L 이상일 때, 혈중 및 뇨중 칼슘농도의 상승을 보이는 위험 단계로 제안하였다^{18,19}.

비타민 D 부족의 치료를 위해 많은 종류의 비타민 D와 그 대사물들이 있으며, 비타민 D 제제로 가장 많이 사용되고 있는 것은 ergocalciferol과 cholecalciferol이다. 많은 연구에서 cholecalciferol이 혈중 25-hydroxyvitamin D 농도의 상승에 더 효과적이었으며^{20,22}, 단독 제제보다는 칼슘과의 혼합제제로 사용되고 있다. 비타민 D 대사물인 calcifediol (25(OH)D)과 calcitriol (1,25(OH)₂D₃)도 비타민 D 부족에 사용할 수 있다. 25(OH)D는 간에서의 25-수산화를 필요로 하지 않으므로, 간 질환이 있는 환자에게 유용하게 사용될 수 있으며²³, 체내에서 빠르게 작용하며 반감기도 2~3주로 비타민 D₃의 3~4주보다 더 짧다. 1,25(OH)₂D₃는 체내에서 1,25(OH)₂D₃를 합성하지 못하는 만성 신부전환자나 제1형 비타민 D 의존성 구루병 환자에서 유용하지만, 빠른 작용 시간과 반감기가 6시간 밖에 되지 않아 고칼슘혈증 등의 부

작용에 주의하여야 한다. Vieth는 25(OH)D를 복용하였을 때, 비타민 D₃보다 4배 이상의 혈중 25-hydroxyvitamin D의 상승을 보이고, 복용 용량이 증가할수록 혈중 25-hydroxyvitamin D가 선형관계로 증가함을 보여주었다. 반면 비타민 D₃는 복용 용량이 증가할수록 혈중 25-hydroxyvitamin D의 증가는 둔화되었다¹¹. 같은 용량의 경구 25(OH)D와 비타민 D₃를 비교한 Jetter 등의 연구에 의하면 폐경후 여성에서 경구 25(OH)D가 2배 이상 혈중 25-hydroxyvitamin D 농도를 상승 시키고, 75 nmol/L에 도달하는 시간도 4배 이상 빠름을 보여주었다¹². 지금까지 한국인 골감소증 환자를 대상으로 경구 25(OH)D만을 복용시킨 연구는 없었다. 박 등의 Cal-D-Vita (cholecalciferol 400 IU+elemental calcium 600 mg)를 한국인에게서 1년간 복용하였던 연구에서는 1년 후 평균 혈중 25-hydroxyvitamin D의 농도가 45%정도 증가하였으나, 75 nmol/L에는 미치지 못한 결과를 보여주었으며, cholecalciferol 용량의 증량 필요성을 제시하였다²⁴. 이외의 여러 연구들에서 적절한 혈중 25-hydroxyvitamin D 농도의 유지를 위해 매일 700~1,000 IU 이상의 비타민 D를 취할 것을 권고하였다^{10,25,26}.

본 연구에서는 단독 비타민 D 보충 제제로서 경구 25(OH)D 제제의 유용성을 확인하고자 하였으며, 20 ug의 칼시페디올을 매일 8주간 복용하였을 때, 3배 정도의 혈중 25-hydroxyvitamin D 농도의 상승을 보여주었으며, 이는 Vieth의 연구와 비슷한 결과이다¹¹.

많은 연구에서 혈중 25-hydroxyvitamin D의 농도가 상승함에 따라 부갑상선호르몬이 감소함을 보고하였다. 본 연구에서는 경구 25(OH)D를 복용한 군에서 임상 시험 시작 시점과 비교하여 4주, 8주째 부갑상선호르몬의 통계적으로 유의한 감소를 보였으나, 위약군과 비교하였을 때에는 두 그룹 사이의 의미 있는 차이는 보이지 않았다. 경향은 보였으나 대상 환자의 숫자가 적고 8주라는 비교적 짧은 기간으로 인해 통계적 유의성을 보이지 않은 것으로 사료된다. 요중 칼슘-크레아티닌 비는 두 그룹 간의 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 칼시페디올을 투여함으로써 부작용으로 발생할 수 있는 고칼슘뇨증이 유의하지는 않은 것으로 확인되었다.

본 연구의 제한점으로는 첫째 8주라는 비교적 짧은

기간의 연구였다는 점, 둘째 칼슘+비타민D 복합제 또는 비타민 D₃ 복용군과 직접적인 비교를 하지 못했다는 점, 셋째 비타민 D의 음식섭취 및 태양광선 노출에 따른 변화에 대해 통제를 하지 못하였던 점이다.

본 연구를 통해 저자들은 골감소증 및 골다공증을 가진 폐경후 여성들에서 경구 25(OH)D의 복용이 혈중 25-hydroxyvitamin D의 적절한 농도에의 도달 및 유지에 효과적이며, 약물과 관련된 부작용이 없음을 볼 수 있었다. 경구 25(OH)D 제제가 비타민 D 부족 환자에서 부작용 없이 효과적으로 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

국 문 초 록

목적: 골감소증 및 골다공증을 가진 한국의 폐경후 여성들을 대상으로 경구 25(OH)D 제제를 투여한 후, 비타민 D 관련 골대사지표와 부작용을 평가하고자 하였다.

방법: 1개 대학병원 내분비내과 외래에서 모집된 60명의 여성을 대상으로 하였다. 대상자를 두 그룹으로 임의로 배정하여 실험군은 경구 칼시페디올(칼디올[®], 20 µg; 메디카코리아)을, 대조군은 위약을 1일 1회 용법으로 8주간 복용한 후 혈중 25-hydroxyvitamin D와 부갑상선호르몬 수치, 부작용 여부를 추적 관찰하였다.

결과: 칼시페디올군에서는 8주 뒤 90.3%에서 혈중 25-hydroxyvitamin D 농도가 75 nmol/L 이상에 도달하였으며, 위약군과 비교하였을 때 유의한 차이를 나타냈다(102.1±32.0 vs. 31.5±12.0 nmol/L; $P<0.0001$). 실험군에서 8주 뒤 혈중 부갑상선호르몬 수치의 의미 있는 감소를 보였으나($P<0.01$), 위약군과 비교하였을 때에는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(21.1±7.7 vs. 25.6±12.7 pg/mL; $P=0.234$). 약제와 관련된 부작용은 없었다.

결론: 골감소증 또는 골다공증을 동반한 한국인 폐경후 여성에게 경구 칼시페디올을 매일 20 µg, 8주간 투여하였을 때, 약제와 연관된 부작용 없이 혈중 25-hydroxyvitamin D 농도의 유의한 증가를 볼 수 있었다.

중심단어: 혈중 25-hydroxyvitamin D, 부갑상선호르몬

참 고 문 헌

1. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* 2005;294:2336-41.
2. 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.
3. Visser M, Deeg DJ, Lips P. Longitudinal Aging Study Amsterdam. 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.
4. 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.
5. Rhee YM, Lee HJ, Kim YM, Lee SH, Ahn CW, Cha BS, et al. The Status of the Serum 25-hydroxyvitamin D Level in Korean Postmenopausal Women and Its Effect on Bone Metabolism. *J Korean Soc Osteoporos* 2003;1:22-30.
6. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992;93(1):69-77.
7. Tsai KS, Heath H 3rd, Kumar R, Riggs BL. Impaired vitamin D metabolism with aging in women. Possible role in pathogenesis of senile osteoporosis. *J Clin Invest* 1984;73(6):1668-72.
8. Krall EA, Sahyoun N, Tannenbaum S, Dallal GE, Dawson-Hughes B. Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone secretion in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1989;321(26):1777-83.
9. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips

- P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16(7):713-6.
10. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Dowell S, Chen TC, Holick MF. Vitamin D and its major metabolites: Serum levels after graded oral dosing in healthy men. *Osteoporos Int* 1998;8:222-30.
 11. Vieth R. The pharmacology of vitamin D, including fortification strategies. In: Feldman D, Wesley PJ, Glorieux FH. *Vitamin D*, 2nd ed. Elsevier Inc.; 2005. p. 995-1015.
 12. Jetter A, Egli A, Dawson-Hughes B, Henschkowski J, Staehelin H, Stoecklin E, et al. Plasma Pharmacokinetics: Comparison between Oral Supplementation Regimens with 25 (OH)D and Vitamin D₃. *J Bone Miner Res* 24 (Suppl 1). Available at <http://www.asbmr.org/Meetings/Annual Meeting/AbstractDetail.aspx?aid=b02959d0-e015-4e9a-bfec-9f4914bb71f>.
 13. Chapuy MC, Chapuy P, Meunier PJ. Calcium and vitamin D supplements: effects on calcium metabolism in elderly people. *Am J Clin Nutr* 1987; 46:324-8.
 14. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: Consequences for bone loss and fractures and therapeutic implication. *Endocr Rev* 2001;22:477-501.
 15. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293(18):2257-64.
 16. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin d levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004;116(9):634-9.
 17. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, et al. Higher 25-hydroxy-vitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(3):752-8.
 18. Vieth, R. Critique of the considerations for establishing the tolerable upper intake level for vitamin D: critical need for revision upwards. *J Nutr* 2006; 136:1117-22.
 19. Vieth, R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:26-32.
 20. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D₃ increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D₂. *Am J Clin Nutr* 1998;68:854-8.
 21. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D₂ is much less effective than vitamin D₃ in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5387-91.
 22. Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, Fassino V, Mazzei F, D'Erasmus E, et al. Short and long-term variations in serum calciotropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D₂) or cholecalciferol (vitamin D₃) in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3015-20.
 23. Basha B, Rao DS, Han ZH, Parfitt AM. Osteomalacia due to vitamin D depletion: a neglected consequence of intestinal malabsorption. *Am J Med* 2000;108:296-300.
 24. Park TJ, Jo YE, Choi YJ, Kim YK, Ahn SM, Jung SH, et al. The Effects of Oral Vitamin D Supplement in Vitamin D Inadequacy. *J Korean Soc Osteoporos* 2005;3:121-5.
 25. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med* 2002;112:659-62.
 26. Dawson-Hughes B. Impact of vitamin D and calcium on bone and mineral metabolism in older adults. In: Holick MF, edotor. *Biologic effects of light* 2001. Kluwer Academic Publishers, Boston, MA, 2002;175-83.