








Níveis séricos de vitamina D de crianças com ou sem fraturas isoladas da extremidade distal do rádio: Um estudo clínico prospectivo*

Serum Levels of Vitamin D in Children with or without Isolated Distal Radius Fractures: A Prospective Clinical Study

Mehmet Ali Talmac¹  Mehmer Akif Gorgel¹  Ali Varol²  Semih Ak³  Bekir Eray Kilinc³ 
Hacı Mustafa Ozdemir¹ 

¹ Departamento de Cirurgia Ortopédica e Traumatologia, Sisli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Istanbul, Turquia

² Ministério da Saúde, Departamento de Cirurgia Ortopédica e Traumatologia, Silopi State Hospital, Sirmak, Turquia

³ Departamento de Cirurgia Ortopédica e Traumatologia, Fatih Sultan Mehmet Education and Research Hospital, Istanbul, Turquia

Endereço para correspondência Bekir Eray Kilinc, MD, İçerenköy Mahallesi Zübeyde Hanım Sok., Şekerevler Sitesi No:1 D:B43, Ataşehir/Istanbul (e-mail: dreraykilinc@gmail.com).

Rev Bras Ortop 2021;56(3):351–355.

Resumo

Objetivo Comparar os níveis séricos de vitamina D e minerais de crianças com ou sem fraturas isoladas da extremidade distal do rádio.

Métodos Este estudo clínico prospectivo incluiu 50 crianças (com idade entre 5 e 15 anos) com fratura isolada distal do rádio que deram entrada em nossa unidade de emergência entre fevereiro e maio de 2018 como grupo de estudo (grupo A), e 50 crianças saudáveis sem histórico de fratura como grupo controle (grupo B). Foram obtidas e analisadas amostras de sangue venoso periférico para medições de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), Cálcio (Ca), Magnésio (Mg), Fósforo (P), fosfatase alcalina (FA) e hormônio da paratireoide (HPT) em ambos os grupos. As características dos pacientes e as amostras de sangue venoso periférico foram comparadas entre os grupos.

Resultados A média de idade, altura, peso, índice de massa corporal (IMC) e distribuição de gênero foram semelhantes em ambos os grupos. Não houve diferenças estatísticas nas análises sanguíneas, incluindo Ca, Mg, P, FA e HPT. No entanto, os níveis séricos de 25(OH)D foram estatisticamente menores no grupo A do que no grupo B

Palavras-chave

- ▶ fosfatase alcalina
- ▶ crianças
- ▶ hormônio da paratireoide
- ▶ fraturas do rádio
- ▶ vitamina D

* Trabalho desenvolvido no Departamento de Cirurgia Ortopédica e Traumatologia, Sisli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Istanbul, Turquia.

recebido

31 de Março de 2020

aceito

17 de Setembro de 2020

Publicado on-line

Março 30, 2021

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0040-1721362>

10.1055/s-0040-1721362.

ISSN 0102-3616.

© 2021. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. All rights reserved.

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Thieme Revinter Publicações Ltda., Rua do Matoso 170, Rio de Janeiro, RJ, CEP 20270-135, Brazil

($p < 0,001$), e o número de pacientes com insuficiência de 25(OH)D foi estatisticamente maior no grupo A do que no grupo B ($p = 0,012$).

Conclusão Crianças com fratura isolada distal do rádio devem ser informadas sobre deficiência de vitamina D, e, em crianças com baixos níveis de vitamina D, a suplementação pode ser considerada.

Abstract

Objective To compare the serum levels of vitamin D and minerals in children with or without isolated distal radius fractures.

Methods The present prospective clinical study included 50 children (aged between 5 and 15 years) with isolated distal radius fractures who were admitted to our emergency unit between February and May 2018 as the study group (group A), and 50 healthy children with no history of fracture as the control group (group B). Peripheral venous blood samples were obtained and analyzed for measurements of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D), calcium (Ca), magnesium (Mg), phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP), and parathyroid hormone (PTH) in both groups. Patient characteristics and peripheral venous blood samples were compared between the groups.

Results The mean age, height, weight, body mass index (BMI) and gender distribution were similar in both groups. There were no statistical differences in the blood analyses, including Ca, Mg, P, ALP, and PTH. However, the serum levels of 25(OH)D were statistically lower in group A when compared to group B ($p < 0.001$), and the number of patients with 25(OH)D insufficiency was statistically higher in group A than in group B ($p = 0.012$).

Conclusion Children with isolated distal radius fracture should be informed about vitamin D deficiency, and, in children with low levels of vitamin D, supplementation may be considered.

Keywords

- ▶ alkaline phosphatase
- ▶ children
- ▶ parathyroid hormone
- ▶ radius fractures
- ▶ vitamin D

Introdução

As fraturas da extremidade distal do rádio são um dos tipos mais comuns de fratura, com uma incidência de 25% na população pediátrica.¹ Com a puberdade, a incidência dessas fraturas parece aumentar, com um pico entre 8 e 11 anos em meninas, e entre 11 e 14 anos em meninos.² Embora a causa exata não tenha sido descoberta, a incidência de fratura distal do rádio sofreu um aumento constante nos últimos 40 anos.^{2,3} Vários estudos foram realizados para se descobrir a origem do aumento das taxas, e tem-se tentado elucidar cuidadosamente os fatores potenciais. O aumento geral na participação em atividades esportivas, o gênero, as diferenças étnicas e raciais, e o estado nutricional são alguns dos fatores que têm sido investigados na literatura relacionados à ocorrência de fratura distal do rádio na população pediátrica.^{4,5}

Os efeitos positivos da vitamina D na densidade óssea e a associação entre deficiência de vitamina D e baixa densidade óssea foram estabelecidos após diversos estudos.⁴⁻⁶ A baixa ingestão dietética de minerais, como cálcio, magnésio e fosfato, também causa diminuição da densidade mineral óssea e aumento do risco de fratura osteoporótica.⁷⁻⁹ Osteoporose primária ou secundária causada por várias doenças crônicas subjacentes pode levar a baixos níveis séricos de

minerais e vitamina D na população pediátrica, assim como a um aumento no risco de fratura pediátrica.^{10,11} Embora haja consenso na literatura sobre a correlação direta entre baixo consumo mineral dietético ou baixos níveis séricos de vitamina D e fraturas osteoporóticas em adultos, não há dados adequados para se estabelecer qualquer correlação entre os níveis séricos de vitamina D e minerais e fraturas isoladas da extremidade distal do rádio em crianças. Por isso, buscamos comparar os níveis séricos de vitamina D e de minerais de crianças com e sem essas fraturas.

Materiais e Métodos

Este estudo clínico prospectivo foi realizado com a aprovação do Conselho de Revisão Institucional (número de aprovação: 19/12/2017-2427), e em consonância com os princípios éticos da Declaração de Helsinque. Após a aprovação, foi obtido consentimento livre e esclarecido dos responsáveis de todos os participantes.

Os critérios de inclusão foram: crianças com idade entre 5 e 15 anos, com histórico socioeconômico semelhante, sem desnutrição ou histórico de desnutrição, necessitando examinar a densidade mineral óssea, com exposição adequada à luz solar, saudáveis além da fratura da extremidade distal do rádio após trauma leve, sem histórico de cirurgia de



Fig. 1 Radiografias anteroposterior e lateral da fratura isolada da extremidade distal do rádio.

extremidade superior, e sem doenças neurológicas. Os critérios de exclusão foram: pacientes com fraturas de ulna simultâneas, com histórico de trauma grave, com distúrbios de mineralização (osteopenia, osteogênese imperfeita etc.), sob tratamento com esteroides, e aqueles com alguma doença crônica ou paralisia cerebral.

No total, 50 crianças que deram entrada em nossa unidade de emergência entre fevereiro e maio de 2018 com fratura isolada da extremidade distal do rádio (►Fig. 1) foram incluídas no grupo de estudo (grupo A), e 50 crianças saudáveis, sem histórico de fraturas, foram incluídas como grupo controle (grupo B). Os pacientes do Grupo B foram recrutados aleatoriamente em ambulatórios pediátricos; eles tinham infecção do trato respiratório superior, ou estavam sendo submetidos a exames de rotina.

Foram incluídas as seguintes características dos pacientes da amostra: idade (anos), distribuição de gênero, altura (cm), peso (kg), e índice de massa corporal (IMC: kg/m²). Foram obtidas e analisadas amostras de sangue venoso periférico para medições de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), cálcio (Ca), magnésio (Mg), fósforo (P), fosfatase alcalina (FA) e hormônio da paratireoide (HPTH).

Tabela 1 Comparação das características dos pacientes

	Grupo A (n = 50)	Grupo B (n = 50)	Valor de p
Idade (anos)	8,3 ± 2,8 (5-15)	7,9 ± 3,4 (5-15)	0,352
Sexo (feminino); n (%)	18 (36.0)	16 (32.0)	0,765
Altura (cm)	118,8 ± 22,3 (90-165)	116,4 ± 24,9 (76-160)	0,716
Peso (kg)	29,8 ± 9,8 (15-56)	27,8 ± 11,9 (13-55)	0,268
Índice de massa corporal (kg/m ²)	21,4 ± 4,9 (13,6-29,6)	20, - ± 3,2 (12,2-28,1)	0,412

Nota: Os valores foram expressos como médias ± desvios padrão e faixas mínimas-máximas, ou como número de pacientes, e percentuais.

Análise Estatística

O programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, IBM Corp., Armonk, NY, EUA), versão 22.0 para Windows 7, foi utilizado para todas as análises estatísticas. Os dados foram apresentados na forma de médias com desvios padrão, medianas, mínima, máxima, frequências e taxas. As distribuições de dados paramétricos foram analisadas com o auxílio do teste *t* de Student e do teste U de Mann-Whitney para dados não paramétricos. O teste do qui-quadrado foi empregado para comparar as taxas entre os dois grupos. Valores de *p* < 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

O estudo foi composto por 100 pacientes, sendo 50 do grupo controle e 50 grupo de estudo. Todos os pacientes do grupo de estudo tiveram fratura isolada da extremidade distal do rádio, e os do grupo controle não tinham histórico de fratura.

A média de idade, altura, peso, IMC e distribuição de gênero foram semelhantes em ambos os grupos (►Tabela 1). Além disso, não havia pacientes obesos (IMC > 30) em nenhum dos grupos. Não houve diferenças estatísticas nas análises sanguíneas, incluindo Ca, Mg, P, FA e HPT (►Tabela 2). No entanto, os níveis séricos de 25(OH)D foram estatisticamente menores no grupo A do que no grupo B (*p* < 0,001), e o número de pacientes com insuficiência de 25(OH)D foi estatisticamente maior no grupo A do que no grupo B (*p* = 0,012).

Discussão

As fraturas compõem de 10% a 25% de todas as lesões pediátricas, e uma das mais comuns nessa população é a fratura da extremidade distal do rádio.^{12,13} A cada ano, aproximadamente 1 em cada 100 crianças são internadas para cirurgia ortopédica após esse tipo de fratura. O amplo espectro de apresentação de fraturas, a variedade de técnicas cirúrgicas e não cirúrgicas, o potencial de crescimento da estrutura esquelética infantil, e as expectativas familiares são alguns dos fatores desafiadores do tratamento das fraturas da extremidade distal do rádio, especialmente na população pediátrica.¹⁴ Devido à maturação esquelética acelerada, crianças e adolescentes têm alto risco de sofrer essas fraturas. Ryan et al.¹⁵ revelaram uma taxa significativa de fraturas causadas por trauma leve na faixa etária de 10 a 14 anos em comparação com o grupo de 5 a 9 anos. Esses achados

Tabela 2 Comparação das análises sanguíneas venosas periféricas dos pacientes

	Grupo A (n = 50)	Grupo B (n = 50)	Valor de p
Cálcio (mg/dL)	10,0 ± 0,4 (9,4–10,7)	10,1 ± 0,6 (9,1–11,4)	0,542
Magnésio (mg/dL)	2,11 ± 0,14 (1,8–2,4)	2,10 ± 0,15 (1,9–2,4)	0,830
Fósforo (mg/dL)	5,0 ± 0,40 (4,3–5,8)	5,12 ± 0,48 (4–6,3)	0,350
Fosfatase alcalina (IU/L)	276,4 ± 69,4 (200–482)	286,6 ± 72,6 (167–447)	0,478
Hormônio da paratireoide (pg/mL)	41,7 ± 22,3 (10,9–97,1)	40,1 ± 19,1 (18,6–77,2)	0,676
25-hidroxivitamina D (ng/mL)	19,4 ± 4,2 (10,7–28,3)	29,4 ± 11,1 (13–48,7)	< 0,001
Insuficiência de 25-hidroxivitamina D; n (%)	22 (44,0)	6 (12,0)	0,012

Nota: Os valores foram expressos como médias ± desvios padrão e faixas mínimas-máximas, ou como número de pacientes (n) e percentuais (%).

implicam que o rápido desenvolvimento esquelético pode comprometer a mineralização óssea, que é desproporcional à taxa de crescimento, podendo levar a uma fratura da extremidade distal do rádio mesmo após um trauma leve.

A radiação solar com raios ultravioleta B (UVB) é a principal fonte de vitamina D (além da ingestão dietética). A vitamina D₃, que é produzida pela pele com a ação da luz solar, e a vitamina D dietética são submetidas a duas hidroxilações consecutivas: no fígado, a primeira se transforma em 25(OH)D, e, no rim, a segunda toma sua forma biologicamente ativa, a 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D). A 1,25(OH)₂D aumenta os níveis séricos de cálcio e fósforo ao aumentar a absorção intestinal desses minerais, que estão envolvidos nos processos de formação óssea, mineralização, e reabsorção.¹⁶ A 25(OH)D sérica é um dos principais metabólitos circulantes de vitamina D, e reflete clinicamente o estado dessa vitamina, que pode ser usado como indicador de estilo de vida e hábitos alimentares dos pacientes. A concentração sérica de 25(OH)D que indica deficiência ou insuficiência de vitamina D é controversa, e não há valores de corte estabelecidos. A American Academy of Pediatrics (AAP) e o Institute of Medicine (IOM) definem a insuficiência de vitamina D como concentrações de 25(OH)D < 20 ng/mL na população pediátrica.¹⁰ Utilizamos a diretriz da Endocrine Society, que define deficiência de 25(OH)D como níveis < 20 ng/mL, e a insuficiência como níveis < 30 ng/mL.¹⁷

A deficiência de vitamina D afeta a absorção intestinal de cálcio e fósforo, o que resulta na diminuição dos níveis séricos desses minerais. A glândula paratireoide libera hormônio para levar o cálcio sérico de volta aos níveis adequados. O PTH aumenta a reabsorção de cálcio nos rins e a excreção de fósforo, e também apresenta efeitos negativos na mineralização óssea, com o objetivo de aumentar os níveis de cálcio sérico.

Com o tempo, a deficiência crônica de vitamina D grave em bebês e crianças causa crescimento atrofiado, osteomalácia e raquitismo.¹⁰ Moore et al.¹⁸ relataram que a deficiência de vitamina D tem maior incidência entre crianças com obesidade e pele mais escura. Da mesma forma, a deficiência de vitamina D é mais frequente em meninas do que em meninos.

Os níveis de vitamina D, HPT e cálcio foram correlacionados com a densidade mineral óssea.¹⁹ A associação entre 25(OH)D e densidade mineral óssea foi examinada em diversos estu-

dos,^{20–23} e a maioria deles mostrou uma conexão entre a ingestão adequada de vitamina D e alta densidade mineral óssea. A baixa densidade mineral óssea pode aumentar a taxa de fratura tanto em grupos adultos quanto pediátricos.^{23–25} Um estudo²¹ que avaliou o estado da vitamina D de meninas adolescentes durante o inverno descobriu que baixos níveis de vitamina D têm um efeito negativo na densidade mineral óssea. E um estudo²⁴ que analisou a suplementação de cálcio e a densidade mineral óssea mostrou um efeito positivo da suplementação de vitamina D na alta densidade mineral óssea, o que pode reduzir a taxa de fratura pediátrica. Em nosso estudo, descobrimos que crianças com fratura da extremidade distal do rádio têm níveis estatisticamente mais baixos de vitamina D do que o grupo saudável. Por outro lado, entre os dois grupos não houve diferenças estatisticamente significativas nos níveis de Ca, Mg, P, FA, HPT.

Adolescentes são propensos à insuficiência de vitamina D devido às demandas minerais de seu esqueleto em crescimento. Um estudo realizado no norte da Índia encontrou uma alta prevalência de hipovitaminose D clínica e bioquímica em escolares saudáveis.²⁵ A deficiência de vitamina D em crianças saudáveis tem sido submetida a diversos estudos,^{26–29} que mostraram que a exposição à luz solar por si só não é suficiente para prevenir a hipovitaminose D, e que os hábitos nutricionais (alta ingestão de fitato dietético) ou a tendência genética (asiática) podem levar à deficiência de vitamina D. Em nosso estudo, observamos que 12% das crianças saudáveis tinham níveis de vitamina D < 20 ng/mL, o que caracteriza deficiência.

Uma das limitações deste estudo é que amostras de sangue foram coletadas de crianças independente da estação; portanto, algumas crianças podem não ter tido tempo o suficiente de produzir vitamina D, especialmente no final do inverno. Outra limitação do estudo é a falta de informação sobre os hábitos alimentares das crianças nos dois grupos. Estudos e grupos de controle mais detalhados com grandes amostras são necessários para que se encontrem dados mais convincentes sobre a correlação entre vitamina D e fraturas pediátricas.

Conclusão

Embora os níveis ótimos de vitamina D não tenham sido bem estabelecidos na literatura, eles têm sido usados para

determinar a saúde óssea.²⁹ Além dos níveis de vitamina D, minerais como Ca, Mg e P ou hormônios endócrinos (HPT) também têm sido utilizados como determinantes da remodelação óssea. Em adultos, a associação entre hipovitaminose D e fraturas osteoporóticas tem sido examinada em diversos estudos.^{26,28} No entanto, na população pediátrica, não há estudo adequado para determinar qualquer correlação entre fraturas pediátricas e deficiência de vitamina D. Demonstramos com este estudo que os níveis de vitamina D podem ser usados como preditores de fraturas pediátricas. Especialmente na primavera e no verão, famílias cujas crianças com fraturas isoladas da extremidade distal do rádio devem ser informadas sobre a deficiência de vitamina D, e, em crianças com níveis baixos de vitamina D, a suplementação pode ser considerada.

Conflito de Interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

- Nellans KW, Kowalski E, Chung KC. The epidemiology of distal radius fractures. *Hand Clin* 2012;28(02):113–125
- Khosla S, Melton LJ 3rd, Dekutoski MB, Achenbach SJ, Oberg AL, Riggs BL. Incidence of childhood distal forearm fractures over 30 years: a population-based study. *JAMA* 2003;290(11):1479–1485
- Hagino H, Yamamoto K, Ohshiro H, Nose T. Increasing incidence of distal radius fractures in Japanese children and adolescents. *J Orthop Sci* 2000;5(04):356–360
- Mathison DJ, Agrawal D. An update on the epidemiology of pediatric fractures. *Pediatr Emerg Care* 2010;26(08):594–603, quiz 604–606
- Wren TA, Shepherd JA, Kalkwarf HJ, et al. Racial disparity in fracture risk between white and nonwhite children in the United States. *J Pediatr* 2012;161(06):1035–1040
- 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(09):634–639
- Myburgh KH, Hutchins J, Fataar AB, Hough SF, Noakes TD. Low bone density is an etiologic factor for stress fractures in athletes. *Ann Intern Med* 1990;113(10):754–759
- Goulding A, Jones IE, Taylor RW, Williams SM, Manning PJ. Bone mineral density and body composition in boys with distal forearm fractures: a dual-energy x-ray absorptiometry study. *J Pediatr* 2001;139(04):509–515
- Tucker KL, Hannan MT, Chen H, Cupples LA, Wilson PW, Kiel DP. Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1999;69(04):727–736
- Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122(02):398–417
- Bowden SA, Robinson RF, Carr R, Mahan JD. Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in children with osteopenia or osteoporosis referred to a pediatric metabolic bone clinic. *Pediatrics* 2008;121(06):e1585–e1590
- Flynn JM, Jones KJ, Garner MR, Goebel J. Eleven years experience in the operative management of pediatric forearm fractures. *J Pediatr Orthop* 2010;30(04):313–319
- Landin LA. Epidemiology of children's fractures. *J Pediatr Orthop B* 1997;6(02):79–83
- Chung KC, Spilson SV. The frequency and epidemiology of hand and forearm fractures in the United States. *J Hand Surg Am* 2001;26(05):908–915
- Ryan LM, Teach SJ, Searcy K, et al. Epidemiology of pediatric forearm fractures in Washington, DC. *J Trauma* 2010;69(4, Suppl):S200–S205
- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81(03):353–373
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(07):1911–1930
- Moore CE, Murphy MM, Holick MF. Vitamin D intakes by children and adults in the United States differ among ethnic groups. *J Nutr* 2005;135(10):2478–2485
- Goulding A, Cannan R, Williams SM, Gold EJ, Taylor RW, Lewis-Barned NJ. Bone mineral density in girls with forearm fractures. *J Bone Miner Res* 1998;13(01):143–148
- Arya V, Bhambri R, Godbole MM, Mithal A. Vitamin D status and its relationship with bone mineral density in healthy Asian Indians. *Osteoporos Int* 2004;15(01):56–61
- Outila TA, Kärkkäinen MU, Lamberg-Allardt CJ. Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density. *Am J Clin Nutr* 2001;74(02):206–210
- Lieberman UA, Weiss SR, Bröll J, et al. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333(22):1437–1443
- Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004;34(01):195–202
- Johnston CC Jr, Miller JZ, Slemenda CW, et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992;327(02):82–87
- Marwaha RK, Tandon N, Reddy DR, et al. Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India. *Am J Clin Nutr* 2005;82(02):477–482
- Guillemant J, Taupin P, Le HT, et al. Vitamin D status during puberty in French healthy male adolescents. *Osteoporos Int* 1999;10(03):222–225
- Ford JA, Colhoun EM, McIntosh WB, Dunnigan MG. Rickets and osteomalacia in the Glasgow Pakistani community, 1961–71. *BMJ* 1972;2(5815):677–680
- Goswami R, Gupta N, Goswami D, Marwaha RK, Tandon N, Kochupillai N. Prevalence and significance of low 25-hydroxyvitamin D concentrations in healthy subjects in Delhi. *Am J Clin Nutr* 2000;72(02):472–475
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16(07):713–716