

ОБЗОРИ
REVIEWS

ИСТОРИЯТА НА ВИТАМИН D – ПАДАНИЯ И СЧУПВАНИЯ (АКТУАЛИЗАЦИЯ 2023)

М. Боянов¹, М. Боянова²

¹Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Александровска“, Катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет – София

²Отделение по ендокринология, Аджибадем Сити Клиник Болница Токуда, Клиника по вътрешни болести, Факултет по медицина, Софийски университет „Св. Климент Охридски“ – София

Резюме. Витамин D е повече от прост витамин – той е истински хормон с голямо значение за костно-мускулната система и за много други тъкани и биологични процеси в човешкия организъм. Настоящият литературен обзор е фокусиран върху наличните доказателства за скелетните ефекти на витамин D – възможността да се намалят паданията и фрактурите при възрастни хора. Естественият път на историята на витамин D започва с нарастващ интерес и надежди, последвани от известно разочарование и след това – от клиничен реализъм. Обсъждат се редица метаанализи, опитващи да опишат по-добре познанията и актуалните консенсуси относно витамин D. Накратко, съществуващите доказателства показват умерен ефект върху фрактурите и паданията на заместването с витамин D, който може да бъде сравним с ефекта на някои по-стари антирезорбтивни средства. Настоящите консенсусни становища идентифицират следните подгрупи, които биха имали най-голяма полза от добавките с витамин D: възрастните хора, институционализираните, тези с недостатъчност/дефицит на витамин D или вторичен хиперпаратиреоидизъм, тези с по-висок риск от фрактури и падания (включително остеопороза). Тъй като фрактурите и паданията, изглежда, зависят от изходните нива на витамин D, серумните му нива трябва предварително да се измерват и дозите на добавките да бъдат съобразени с този резултат (800-2000 IU дневно). Силно се препоръчва комбинация с дневен прием на калций от 600-1200 mg за подобряване на скелетните ефекти на витамин D. Клиницистът трябва да е наясно с лошото придържане на пациентите към дългосрочните лечения. В заключение, витамин D е евтин и доста ефективен вариант за подобряване на костното здраве и вероятно има и полезни плейотропни извънскелетни ефекти.

Ключови думи: витамин D, дефицит/недостатъчност, заместване, счупвания, падания

ВЪВЕДЕНИЕ

Витамин D е повече от витамин – той е реален хормон с вътреядрен стероиден рецептор и разнообразни геномни и негеномни ефекти. Витамин D предизвиква изострен интерес главно поради напредъка в областта на остеопорозата и метаболитните костни болести. Междувременно вниманието се насочи върху няколко негови извънскелетни действия, които са вече добре описани. Историята на витамин D събуди голям интерес около 2000 година и достигна върха си около 2010-2012 г. Съществуваха големи надежди за приложението му като помощно средство при разнообразни заболявания – сърдечно-съдо-

ви, онкологични, възпалителни и много други. Натрупаните доказателства превърнаха очакванията в по-реалистични, като днес се счита, че полезните скелетни ефекти на витамин D са подкрепени с твърди доказателства, докато извънскелетните ефекти остават обект на бъдещи изследвания.

Още по-ранни проучвания описват клиничните ефекти на суплементацията с витамин D върху събития, свързани с костната система, като падания и счупвания [1, 2]. За съжаление, нито едно от тези проучвания не успява да даде категоричен отговор на всички въпроси. Всички се различават по включената популация, прилаганата намеса, докладваните събития и начина на

потвърждение. Един възможен начин за коригиране на тази нееднородност е извършването на метаанализи в опит да се повиши статистическата сила на данните.

Благоприятни ефекти на суплементацията с витамин D върху паданията и фрактурите – десетилетието на оптимизма

Един от първите метаанализи за риска от падания е този на Bischoff-Ferrari и сътр. от 2004 г. [3]. В основния анализ са включени 5 двойно-слепи рандомизирани проучвания, в 3 от които са използвани по 800 IU дневно витамин D; в едно от тях са прилагани само 400 IU дневно, а в петото – активен метаболит на витамин D. В четири от проучванията успоредно са прилагани и 1200 mg калций дневно. Средната възраст на изследваната популация е била висока – 70 години, като повечето участници са били жени (81%). Продължителността на лечението също е била много различна – между 2 месеца и 3 години. Въпреки това авторите са успели да регистрират намаление в относителния риск (OR) за падане с 22% и са изчислили необходимия брой пациенти на лечение (NNT) – 15 човекогодини, за да се предотврати едно голямо падане [3]. Направен е допълнителен анализ, като са добавени още 5 проучвания и броят на участниците е увеличен на 10 001. Намалението на риска при този анализ е само 13%. Малкият брой изследвани лица ограничава стратификацията на база на пол, форма и доза на витамин D и прием на калций. В крайна сметка направеното заключение е, че витамин D, в комбинация с калций, вероятно намалява риска от падания сред възрастните хора в стабилно здравословно състояние [3].

Една година по-късно (2005 г.) е публикуван също толкова значим метаанализ от Bischoff-Ferrari и сътр., фокусиран върху предотвратяването на костните счупвания [4]. Той обединява 5 рандомизирани проучвания за риск от бедрени фрактури ($n = 9294$) и 7 за риск от невертебрални фрактури ($n = 9820$). В две от проучванията е използвана доза на витамин D от 400 IU дн., докато в другите 5 – между 700 и 800 IU дн. В четири проучвания е използвана и калциева суплементация. Средната възраст на участниците е била още по-висока – 79 години, и 68% от тях са били жени. Основният резултат е незначителен – обединеният относителен риск за бедрени фрактури е 0,88 при прием на витамин D (нама-

ление с 12%). Причината е хетерогенността на проучванията и затова участниците с по-високи дози витамин D (700-800 IU дн.) са оценявани след това и поотделно от останалите. В 3 подобни проучвания с витамин D рискът за бедрени фрактури се намалява с 26%, което означава, че за превенция на 1 фрактура са необходими 45 души при продължителност на лечението от 24 до 60 месеца (NNT). Установило се е, че 400 IU дневно витамин D не намаляват риска от бедрени счупвания и че по-голямо намаление на риска се наблюдава при лица, постигнали по-високи серумни нива на 25(OH)D. В заключение, пероралната суплементация с витамин D в доза между 700 и 800 IU дневно намалява риска от бедрени и невертебрални фрактури при възрастни хора [4].

Достатъчната доза на витамин D за предотвратяване на костни счупвания е разгледана в обзор, публикуван 2 години по-късно от Bischoff-Ferrari и сътр. [5]. Той обхваща 6 големи проучвания, в които се наблюдават точни съответствия между заместителната доза, постигнатите нива на серумен 25(OH)D и последващото намаление на относителния риск от бедрени фрактури. Дозата от 600 IU витамин D дневно е била отправната точка за намаляване на риска. Предоставени са ясни препоръки за суплементация, основани на тези резултати (вж. таблица 1).

Определени са и двата основни фактора за успех на интервенцията: достатъчна доза на витамин D и добро придържане към лечението. Става ясно, че дозата витамин D при лечение на остеопороза трябва да е не по-малко от 700-800 IU дневно, а прицелните стойности за серумния 25(OH)D трябва да са поне 75 nmol/l. Витамин D в доза 700-1000 IU/ден може да повиши серумния 25(OH)D до 75-100 nmol/l при 50% от младите пациенти, следователно при по-възрастните са необходими по-високи дози. В своя обзор Bischoff-Ferrari подчертава проблема с лошото придържане към терапията, като цитира данни от проучването RECORD, които показват придържане за 1 година от 60% и придържане за 2 години при под 50% от пациентите [6]. Смята се, че при приложение на по-големи дози през по-големи интервали от време би могло да се преодолее лошото придържане към лечението от страна на пациента. Въпреки това анализът показва, че високи дози витамин D, прилагани наредко (100 000 ергокалциферол на всеки 4 месеца), постигат сходни резултати като 400 IU ежедневно, докато 300 000 IU веднъж годишно не оказват влияние

Таблица 1. Какво намаление на фрактурния риск може да се постигне с различни дози на витамин D – модифицирано според Bischoff-Ferrari 2007 г. [5] (предполага се 80% придържане към лечението)

	Очаквана средна концентрация на серумен 25(OH)D	Ефективност против падания	Ефективност против фрактури
Орална дневна доза 400 IU холекалциферол	60-65 nmol/l	Не	Не
Орална дневна доза 700-800 IU холекалциферол	74-110 nmol/l	Да	Да
Орална доза 100 000 IU холекалциферол на всеки 4 месеца	74 nmol/l	?	Да
Годишна доза 300 000 IU ергокалциферол	45-65 nmol/l	Не	Не

върху фрактурите и паданията [5]. Този модел е потвърден отново в две други проучвания почти 10 години по-късно: едното със 100 000 IU ежесечно, второто – с 500 000 IU веднъж годишно [7, 8]. При първото изследване (проучването ViDA) е прилагана болус-доза от 200 000 IU, последвана от 100 000 IU витамин D ежесечно, но без успех в предотвратяването на фрактурите [7]. Напротив, при здрави доброволци с изходно серумно ниво на 25(OH)D от 63 nmol/l, е наблюдавана тенденция към повишаване на риска от фрактури. Във второто изследване с голямата доза, приложена 1 път годишно на възрастни жени с изходно серумно ниво на 25(OH)D 50 nmol/l, паданията и счупванията са се увеличили [8].

Усилията да се опише по-добре антифрактурният ефект на витамин D суплементацията са отразени в следващия голям метаанализ от Bischoff-Ferrari [9]. Той обединява 11 двойно-слепи проучвания с 31 022 души (средна възраст 76 години; 91% жени), получаващи перорално добавка с витамин D (ежедневно, ежеседмично или на всеки 4 месеца), със или без калций. Основните крайни точки на проучването са случаите на бедрени и невертебрални фрактури, сравнени с плацебо или с пациентите, приемащи само калций. Това изследване дава допълнително разяснение за оптималните серумни нива на 25(OH)D. Участниците са били разделени според изходните нива на витамин D и са намерени значителни ползи при лицата със серумни нива ≥ 61 nmol/l в сравнение с тези с нива < 30 nmol/l. При това сравнение са установени 37% намаление на риска за бедрени фрактури и 31% – за невертебрални фрактури [9]. Общият ефект от суплементацията с витамин D върху фрактурния риск не е бил статистически значим: 10% намаление на риска от бедрени фрактури и 7% на риска от невертебрални фрактури. Сравнявайки квартилите на приема на витамин D, се регистрира намаление на фрактурния риск само при прием на най-високите дози от 792 до 2000 IU/ден (30%

намаление на риска от бедрени фрактури и 14% – от невертебрални фрактури). В заключение, високите дози витамин D (≥ 800 IU/ден) вероятно предотвратяват бедрени и невертебрални фрактури при лица над 65-годишна възраст, с по-изразен ефект при хоспитализирани лица [9].

Проучванията на Bischoff-Ferrari et al. бележат пика на интереса към витамин D. През този период са публикувани редица ръководства и учебници, свързани с витамин D, сред които монографиите на M. Hollick и D. Feldmann и сътрудници [10, 11]. Първото десетилетие на 21-ви век може да се свърже с популяризирането на витамин D. Трябва да се отбележи, че най-сигурната информация произлиза от метаанализи на рандомизирани проучвания с голямо разнообразие в прицелните стойности за серумния витамин D, заместителните дози и режимите на приложение. Следва също да се отбележи, че повечето от проучванията анализират комбинирания ефект на витамин D и калций, сравнени спрямо самостоятелния прием на калций или плацебо. През второто десетилетие на 21-ви век се натрупват още рандомизирани проучвания, плюс обзорни анализи и ретроспективни проучвания. Това позволява по-подробно изследване на ефектите на витамин D върху риска от падания и фрактури, основани също и на подобрени статистически методи.

НАТРУПВАНЕ НА ПО-МАЛКО ОПТИМИСТИЧНИ ДОКАЗАТЕЛСТВА ЗА ВИТАМИН D – ДЕСЕТИЛЕТИЕТО НА РЕАЛИЗМА

Голям брой аналитични данни и метаанализи са публикувани след 2010-2012 година. Връзката между серумния витамин D и бедрените фрактури при възрастни хора е оценена в метаанализ, обобщаващ 28 проучвания с 61 744 възрастни лица, 15.8% от които са претърпели фрактура на бедро [12]. Следователно, изследваната популация е била с особено висок риск от фрактури. При сравнение на най-ниските с най-високите

нива на витамин D при възрастните, общият относителен риск от бедрени фрактури е бил 1.80 пъти ($p \leq 0.001$). Относителният риск за фрактура на бедро е бил най-висок в проучванията тип случай-контрола (2.16 пъти), последвани от различните видове кохортни проучвания (1.52 и 1.41 пъти съответно; $p \leq 0.001$). Този анализ потвърждава представата, че ниските серумни нива на витамин D при възрастните хора са свързани с увеличаване на риска от бедрена фрактура [12].

Един от по-малко оптимистичните метаанализи по метода на Кохран е осъществен през 2014 година от A. Avenel и сътр. [13]. Той включва 27 000 пациенти и показва, че витамин D сам по себе си не е в състояние да намали фрактурите или паданията. За разлика обаче комбинацията от витамин D и калций е довела до намаляване с 16% на честотата на бедрени фрактури и с 6% – на всички фрактури въобще. В допълнение към важността на калциевата добавка, това проучване отчита по-голям антифрактурен ефект при хоспитализираните лица и дефинира профила на пациентите, за които се очаква да имат най-голяма полза от суплементацията с витамин D [13].

Неспособността на витамин D сам по себе си значително да намали фрактурите и паданията е документирана също и в метаанализа на Bolland и сътр. [14]. Обобщеният анализ включва 81 проучвания, като само 6% от участниците са с дефицит на витамин D. В резултат на това самостоятелното заместително лечение с витамин D не намалява честотата на фрактурите и паданията [14].

Въпреки появяващата се тенденция за заместване с витамин D в по-високи дози (> 2000 IU/ден) последните публикации препоръчват умерен подход. Метаанализ от няколко рандомизирани проучвания се опитва да обясни ефекта на заместителното лечение с витамин D върху риска от фрактури и падания според дозата и интервала на приложение [15]. Финалният анализ включва 32 проучвания. Използваните дози витамин D са разделени в 3 подгрупи: под 800 IU/ден, 800-1000 IU/ден и над 1000 IU/ден. Установява се, че дневната доза витамин D в диапазон от 800 до 1000 IU успява да намали риска от остеопоротични фрактури и падания (OR 0.87 и 0.91 съответно, $p < 0.05$), докато по-високите или по-ниските дози нямат ефект. Ежедневното приложение е по-добро от това на дълги интервали за намаляването на паданията (съотношение на риска 0.85 срещу 1.01). Ефектът на заместването с витамин D върху паданията е бил по-изразен при лица, живеещи в общността (съотношение

на риска 0.91, $p < 0.05$) и лица с изходни серумни нива на витамин D ≤ 20 ng/dl (50 nmol/l). На база на този анализ се препоръчва използването на умерени дози витамин D ежедневно за по-добър ефект върху паданията при възрастни лица, живеещи в общността, както и за тези с потвърден недостиг или дефицит на витамин D [15].

Метаанализ и метарегресия на Байесова мрежа от рандомизирани контролирани проучвания разглежда 33 проучвания с 83 083 участници [16]. Тествани са различни дози витамин D със/без различни режими на калциева суплементация, като в заключение най-добрият начин за намаляване на общите, а също и на бедрените фрактури, е комбинираното заместително лечение с калций плюс 700-800 IU витамин D3 дневно. Ефектът на 700-800 IU витамин D3 дневно (без калций) е много слаб. Интересен е фактът, че витамин D, прилаган > 800 IU през определен интервал (но не всеки ден) довежда до значимо увеличен риск от фрактура. Разгледан е модифициращият принос на индекса на телесната маса (ИТМ) към ефекта на витамин D суплементацията върху фрактурите. Метарегресионен анализ на връзката между ИТМ и относителния риск от общи фрактури потвърждава, че при една и съща заместителна доза по-благоприятен ефект върху риска от счупвания се очаква при лицата с по-нисък ИТМ [16].

Натрупаните данни водят до заключението, че суплементацията с витамин D, в комбинация с калций в умерени дози, е най-добрият начин за постигане на благоприятни ефекти върху фрактурите и паданията. Публикувана е обзорна статия (Anagnostis et al.), фокусирана върху доказателствата за U-образен ефект на заместителното лечение с витамин D върху риска от счупвания [17]. Отхвърлена е употребата на високи дози витамин D (например 60-100 000 IU веднъж месечно или > 4000 IU дневно), които всъщност могат да увеличат риска от фрактури. Препоръката е да се прилагат 800 IU/ден, в комбинация с 1000-1200 mg калций дневно в по-възрастните популации и особено в подгрупи с дефицит на витамин D, с продължителност на лечението поне 3-5 години при добър кмплайънс [17].

СЪВРЕМЕННИ КОНСЕНСУСНИ ТВЪРДЕНИЯ И ПРЕПОРЪКИ

Този умерен подход е в основата на консенсуса за лечение на витамин D дефицит, съставен от група експерти от Централна и Източна Европа

[18]. Костните ефекти на витамин D се считат за много добре подкрепени от наличните доказателства и са били в центъра на дискусиите. Освен това са били засегнати много други важни теми, свързани с извънскелетните ефекти на витамин D. По отношение на паданията и костните фрактури е постигнато съгласие и са публикувани три основни препоръки (вж. таблица 2).

Таблица 2. Основни препоръки за приложението на витамин D при мускулоскелетни заболявания – Консенсус на експертите от Централна и Източна Европа по темата дефицит на витамин D [18]

Консенсусни становища	% съгласие	
1. При пациенти с остеопороза се препоръчва суплементация с 800–2000 IU/ден перорален холекалциферол (витамин D3), в комбинация с калций (ако такъв е показан).	9 (пълно съгласие)	30%
	8	10%
2. Дефицитът на витамин D може да наруши отговора към лечението за остеопороза, поради което се препоръчва изследване на нивата на 25(OH)D и корекция на витамин D дефицита преди започване на антирезорбтивното лечение.	7 (съгласие)	60%
	6	0%
	5 (неутрално)	0%
	4	0%
3. При пациенти с увеличен риск от падания или костни фрактури се препоръчва суплементация с 800–2000 IU/ден витамин D3.	3 (несъгласие)	0%
	2	0%
	1 (липса на съгласие)	0%

Това становище отразява мнението на авторите, че при всички пациенти с риск от костни фрактури и падания може да се наблюдават ползи от ежедневното заместително лечение с умерени дози от 800–2000 IU витамин D3 [18]. Освен това лечението на остеопорозата може да бъде по-ефективно при лица с достатъчно ниво на витамин D, което подчертава необходимостта от селективно скриниране и корекция на евентуално диагностицирания недостиг/дефицит на витамин D. Прицелните нива за серумния 25(OH)D са между 75 и 125 nmol/l [18].

Няколко месеца след публикуването на Консенсуса на експертите от Централна и Източна Европа Европейското общество по клиничните и икономическите аспекти на остеопорозата, остеоартрита и мускулоскелетните заболявания (ESCEO) публикува своите актуализирани препоръки за 2022 г. относно ролята на витамин D суплементацията при лечение на мускулоскелетните заболявания [19]. Работната група се е фокусирала върху възрастни лица със серумни нива на 25(OH)D под 50 nmol/l като най-подходящи за заместително лечение с витамин D и кал-

ций. Тя определя пероралния режим като най-благоприятен, за предпочитане ежедневно или ежеседмично, и в умерени дози (1000 IU дневно). Таргетните нива на серумния 25(OH)D са били 50–100 nmol/l, с възможност за достигане до 125 nmol/l [19].

Също така трябва да се познава и Българското ръководство за Добра клинична практика по отношение на витамин D, публикувано през 2019 г. [20].

ЗАМЕСТИТЕЛНОТО ЛЕЧЕНИЕ С ВИТАМИН D ВЛИЯЕ НА ЕФЕКТА ОТ ЛЕЧЕНИЕТО ЗА ОСТЕОПОРОЗА

Въпросът за суплементацията с витамин D по време на лечение за остеопороза е добре разгледан от корейски експерти [21]. Затруднението се крие във факта, че ниският серумен витамин D (< 15–20 ng/ml) е бил изключващ критерий в много рандомизирани проучвания (напр. с денозумаб или ромосозумаб). Въпреки това клиничните проучвания показват ефективността на абалопаратид при пациенти с изходни нива на 25(OH)D > 15 ng/mL, докато терипаратид и ромосозумаб са били ефективни при жени с нива на 25(OH)D ≥ 20 ng/mL и ниска костна маса или остеопороза [22–24].

При провеждането на основните клинични изпитвания с антирезорбтивни медикаменти (бифосфонати, ралоксифен), серумните нива на витамин D не са били рутинно измервани. Въпреки това голям брой ad hoc и post hoc анализи са предоставили доказателства за благоприятния ефект на витамин D в този конкретен контекст. Обсервационните проучвания показват, че изходни нива на серумния 25(OH)D > 20 ng/mL са свързани с по-висока КМП и по-нисък риск от фрактури при пациенти, лекувани с бифосфонати или ралоксифен [25]. В няколко последователни клинични изпитвания изходните нива на серумния 25(OH)D не са повлияли ефективността на ризедронат, денозумаб или ралоксифен по отношение на КМП и фрактурния риск, когато пациентите са били на заместително лечение с калций и витамин D [26]. Това означава, че първоначалната разлика в риска от фрактури и падания поради ниски нива на витамин D може да бъде преодоляна при подходяща суплементация. От друга страна, механизмът на действие на бифосфонатите зависи силно от вторичната минерализация. Витамин D играе решаваща роля в минерализацията на костите и затова е необходим в този сценарий. Също така трябва да се отбележи, че

серумни нива на 25(OH)D < 30 ng/mL са свързани с по-висок риск от острофазова реакция след първата апликация на интравенозни азот-съдържащи бифосфонати, в сравнение с лицата с по-високи серумни нива на витамин D [27].

Въз основа на това корейските експерти са заключили, че "прицелните нива на серумния 25(OH)D при пациентите на лечение с анаболни агенти (като терипаратид, абалопаратид и ромосозумаб) е добре да бъдат > 20 ng/mL, докато ≥ 30 ng/mL може да бъде по-благоприятно ниво за пациентите, лекувани с антирезорбтивни средства (като бифосфонати, деносумаб и ралоксифен) [21].

ВИТАМИН D И ФИЗИЧЕСКАТА СЛАБОСТ (КРЕХКОСТ) – РОЛЯТА НА КОСТНО-МУСКУЛНАТА ЕДИНИЦА

Много интригуваща посока на проучване е връзката между недостига/дефицита на витамин D и физическата крехкост и остеосаркопенията. В основата на тази връзка лежи мускулно-костната единица [28]. Науката идентифицира поне четири централни механизма, предизвикващи крехкост и остеосаркопично затлъстяване при лица с дефицит на витамин D: дисрегулиран имунитет/възпаление, променени липогенеза и липолиза, променено взаимодействие между костите и скелетните мускули и накрая – ефекти върху абсорбцията и използването на калция и синтеза на ПТХ [29]. Голям брой проучвания са изследвали различни показатели за физическа издръжливост като силата на захвата, скоростта на ходене, ежедневните активности и други [30, 31]. Публикувани са резултати от различни анкети, свързани с качеството на живот. Въпреки това изследваните популации, използваните методи и крайните резултати се различават значително в различните изпитвания. Системен обзор и метаанализ неотдавна са опитали да обобщят ефектите на монотерапията с витамин D върху показателите за саркопения при живеещи в общността по-възрастни лица [32]. Десет проучвания са включени в окончателния анализ. Витамин D суплементите като монотерапия не оказват влияние върху мускулната маса, силата или други показатели за физическа издръжливост. Единственият положителен резултат е намалението на показателите за краткосрочна физическа годност (показващи отрицателни ефекти върху физическата издръжливост) [32]. Данните до момента показват, че са необходими допълнителни рандомизирани контролирани проучвания, за да се постигне по-добро

разграничаване на синергичните ефекти на упражненията, хранителните намеси и лекарствените съединения в повлияването на остеосаркопенията. Още по-трудна е ситуацията с остеосаркопичното затлъстяване – епидемия при по-възрастното население в Западния свят. За по-добро дефиниране на ролята на витамин D в патогенезата и лечението на това състояние все още са необходими големи обсервационни и интервенционни изследвания, представителни за различните пол, възраст и раса [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сагата на витамин D всъщност наподобява предизвикателствата, пред които са изправени основните герои в много романи – възходи, падения, плата. Тези проблеми са доста добре описани в статията на Галагър и Розен [33]: "Клиничните изпитвания с витамин D, насочени към изясняване на неговото въздействие при предотвратяването на множество заболявания, ..., разочаровашо, ... не изпълниха очакванията, които мнозина имаха преди 10 години... Почти във всяко изпитване различните дози и начини на приложение не доказваха ефективността на витамин D за предотвратяването на фрактури, падания, ... " [33].

В действителност, наличните доказателства показват умерен ефект на витамин D суплементите върху фрактурите и паданията, който може да бъде сравним с този на някои по-стари антирезорбтивни средства (калцитонин, клодронат и етидронат). Плейотропните (извънскелетни) ефекти на витамин D се постигат при много по-високи серумни нива на 25(OH)D (> 40-50 ng/ml) и са много по-оскъдно документирани. Сегашните доказателства идентифицират следните подгрупи, които биха имали най-голяма полза от заместителното лечение с витамин D: възрастните лица, хоспитализираните болни, тези с недостиг/дефицит на витамин D или с вторичен хиперпаратиреоидизъм, тези с по-висок риск от фрактури и падания (включително болните с остеопороза). Тъй като фрактурите и паданията, изглежда, зависят от изходните нива на витамин D, трябва изходно да се измерват серумните му нива и заместителното лечение да бъде персонализирано (800-2000 IU дневно). Силно се препоръчва комбинация с калций от 600-1200 mg/дн. И накрая, лекарят трябва да бъде наясно с факта, че ефектите на добавките с витамин D са доста различни при остеопороза и при дефицит на витамин D (тъй като това са две различни костни нарушения).