

RESPUESTA DE LA CALCIURIA A SUPLEMENTOS DE VITAMINA D

FRANCISCO R. SPIVACOW, ELISA E. DEL VALLE, VALERIA S. PRUÑONOSA,
AUDRI LIZCANO, YIRA SUÁREZ, VANINA PAZ WASIUCHNIK*Instituto de Investigaciones Metabólicas, Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina*

Resumen Múltiples estudios muestran la importancia de mantener niveles suficientes de vitamina D para prevenir varias enfermedades crónicas. Sin embargo, la suplementación de vitamina D sobre la calciuria es controvertida. El objetivo de este trabajo prospectivo, intervencionista, fue evaluar la respuesta de la calciuria en mujeres con hipercalciuria y normocalciuria, luego de conseguir niveles adecuados de 25 OH D. Se estudiaron 63 mujeres con hipercalciuria idiopática (9 con litiasis renal) y 50 mujeres normocalciúricas. Ambos grupos presentaron déficit/insuficiencia de 25 OH D y fueron suplementadas con vitamina D2 o D3 semanales o vitamina D3 en dosis de 100 000 UI mensuales. A todas se les midió la calciuria basal y final al alcanzar el valor de 25 OH D deseado (> 30 ng/dl). No observamos cambios significativos en los valores de la calciuria inicial y final en las que recibieron vitamina D2 o D3 semanal ni en las que recibieron dosis mensuales. Sin embargo, un subgrupo de mujeres: 19% (n = 12) de las hipercalciúricas y 12% (n = 6) de las normocalciúricas (con vitamina D semanal) aumentaron la calciuria en forma significativa. Mientras que, con dosis mensuales, un 40% (n = 4/10) de las hipercalciúricas y 44% (n = 4/9) de las hipercalciúricas con litiasis renal aumentaron la calciuria. En conclusión, niveles adecuados de 25 OH D son seguros en la mayoría de las pacientes. En aquellas que requieren dosis de carga mensuales podrían observarse aumentos de la calciuria en forma significativa con riesgo de formar cálculos renales o perder masa ósea, cuando están genéticamente predispuestas.

Palabras clave: suplementos de vitamina D, calciuria

Abstract *Calcium response to vitamin D supplementation.* Several studies show the importance of serum vitamin D sufficient levels to prevent multiple chronic diseases. However, vitamin D supplementation and its effects on urine calcium excretion remain controversial. The objective of this prospective and interventional study was to evaluate urine calcium excretion in women with normal calciuria or hypercalciuria, once serum vitamin D sufficiency was achieved. We studied 63 women with idiopathic hypercalciuria, (9 with renal lithiasis) and 50 normocalciuric women. Both groups had serum vitamin D levels low (deficiency or insufficiency). Baseline urine calcium excretion was measured before being supplemented with vitamin D2 or D3 weekly or vitamin D3 100.000 IU monthly. Once serum vitamin D levels were corrected achieving at least 30 ng/ml, a second urine calcium excretion was obtained. Although in the whole sample we did not observe significant changes in urine calcium excretion according to the way of supplementation, some of those with weekly supplementation had significant higher urine calcium excretion, 19% (n = 12) of hypercalciuric women and 12% (n = 6) of the normocalciuric group. Monthly doses, also showed higher urine calcium excretion in 40% of hypercalciuric women (n = 4/10) and in 44% (n = 4/9) of the renal lithiasis hypercalciuric patients. In conclusion, different ways of vitamin D supplementation and adequate serum levels are safe in most patients, although it should be taken into account a subgroup, mainly with monthly loading doses, that could increase the calciuria significantly eventually rising renal lithiasis risk or bone mass loss, if genetically predisposed.

Key words: vitamin D supplements, calciuria

Valores de 25-hidroxivitamina D (25 OH D) entre 30 y 44 ng/dl serían convenientes para evitar distintas enfermedades sin provocar efectos adversos¹. Múltiples estudios, con niveles adecuados de 25 OH D, coinciden en la prevención de diferentes enfermedades crónicas¹⁻³. Estudios epidemiológicos muestran una menor incidencia de caídas, pérdida de masa ósea, fracturas⁴⁻⁶, y un rol importante en la

preservación de enfermedades vasculares y en el cáncer⁷⁻⁸. En un consenso reciente sobre la prevención de la litiasis renal, se menciona como un factor de riesgo el exceso de vitamina D⁹. Se observó un incremento en la incidencia de nefrolitiasis en el estudio *Women's Health Initiative* (WHI) con dosis de 400 UI de vitamina D y 1000 mg de calcio por día¹⁰. Otros estudios, utilizando dosis mayores de vitamina D, no observaron aumento de la litiasis renal ni cambios en la calciuria^{11, 12}. Leaf y col., en pacientes con litiasis renal y déficit de vitamina D, no encontraron cambios en la calciuria, al corregir la hipovitaminosis D con 50 000 UI/ semana de ergocalciferol (durante 8 semanas), aunque un

Recibido: 23-VI-2017

Aceptado: 25-XI-2017

Dirección postal: Dr. Francisco R. Spivacow, Instituto de Investigaciones Metabólicas, Libertad 836, 1012 Buenos Aires, Argentina
e-mail: spiva@idim.com.ar

37.9% presentó un aumento de la calciuria ≥ 20 mg/24 h¹³. El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar la respuesta de la calciuria, en pacientes con hipercalciuria idiopática y normocalciuria, luego de corregir el déficit de vitamina D.

Materiales y métodos

El presente es un estudio prospectivo, intervencionista, realizado en mujeres que concurren a nuestra institución entre 2009 y 2016 para evaluar su estado óseo y la presencia de litiasis renal. Como criterios de inclusión todas debían presentar función renal normal (FG > 60 ml/min), ser mayores de 18 años y no recibir medicación que modifique el metabolismo mineral y de vitamina D. Como criterios de exclusión no se incorporaron hombres, debido al perfil de nuestra institución, tampoco mujeres con trastornos intestinales que produzcan algún grado de malabsorción, enfermedades hepáticas o hipercalciuria de otro origen, como las relacionadas al hiperparatiroidismo primario, sarcoidosis o tirotoxicosis entre otras, ni tampoco pacientes con hipercalciuria idiopática y valores normales de 25 OH D. La presencia de litiasis renal fue definida como la eliminación de un cálculo en forma espontánea, por extracción urológica o bien por estar presente en una radiografía del árbol urinario, ecografía renal o tomografía computarizada. Definimos hipercalciuria idiopática a la excreción de calcio > 220 mg/24 h, o > 4 mg/kg en el promedio de dos orinas de 24 h, siguiendo su dieta e ingesta de líquidos habituales. Consideramos aumento significativo de la calciuria con respecto al basal, a valores que superaron los 30 mg/24 h.

Se seleccionaron 63 mujeres con hipercalciuria idiopática (grupo 1), 9 (14.3%) con litiasis renal, 15 (23.8%) con osteoporosis, 32 (50.8%) con osteopenia de columna lumbar o cadera y 6 (9.5%) con hipercalciuria, sin litiasis renal ni compromiso óseo. Como control, se incluyó un grupo de 50 mujeres normocalciúricas (grupo 2), 17 (34%) con osteoporosis y 25 (50%) con osteopenia. No tuvimos en cuenta la exposición al sol (que fue aleatoria en ambos grupos) ni la estación del año en que fue medida la 25 OH D. Para disminuir la variabilidad de la calciuria se consideró el promedio de 2 orinas de 24 h tanto en la condición basal como en el control posterior. Consideramos déficit/insuficiencia a valores de 25 OH D < 30 ng/dl, sin tener en cuenta el grado del déficit de cada una de las pacientes. A todas se les administró vitamina D en dosis variables, con el objetivo de alcanzar niveles de 25 OH D > 30 ng/dl. La forma más utilizada de vitamina D fue ergocalciferol entre 16 800-24 000 UI/semana, y colecalciferol entre 7000-10 000 UI/semana, dependiendo la dosis de los valores basales encontrados. Un pequeño grupo (n = 15), 8 del grupo 1 y 7 del grupo 2, recibieron vitamina D3 en dosis mayores [DMM] (100 000 UI por mes, en frasco ampolla), dado que presentaban los valores de 25 OH D más bajos (< 12 ng/dl). En éstas, con DMM de vitamina D, la medición control de la calciuria y 25 OH D se realizó a las 8.5 \pm 4 semanas, mientras que en aquéllas que recibieron vitamina D2 o D3 en forma semanal, el tiempo de control para el estudio fue de 10 \pm 3 semanas. En todos los casos las dosis referidas fueron mantenidas hasta el control bioquímico que se utilizó para el análisis del presente estudio.

A todas se les midió, en condiciones basales y durante el seguimiento, calcemia (Ca), calcio iónico (Cai), fósforo (P), parathormona intacta (PTHi), creatinina plasmática (Crea), *clearance* de creatinina (ClCr) y 25 OH D. En orina: calciuria, natriuria y creatininuria de 24 h. La densidad mineral ósea fue medida en todas las pacientes en columna lumbar y cuello de fémur izquierdo. Los equipos utilizados fueron un Lunar DPX IQ y Lunar Prodigy (Lunar Corp. of Madison, WI). Los criterios diagnósticos de masa ósea fueron: normal,

osteopenia, osteoporosis y osteoporosis grave, basados en la clasificación densitométrica establecida en 1994 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), referida al número de desvíos estándar en que se aleja la DMO de la media de una población joven normal (*T-score*) tomada como referencia. Consideramos osteopenia u osteoporosis, de acuerdo al *T-score*, en una o ambas regiones medidas

Los métodos y valores normales de laboratorio fueron: creatinina: método cinético de Jaffe, VN: 0.60-1.20 mg/dl en sangre, calcio (Ca) en sangre y orina: método ISE, VN: 8.8-10.5 mg/dl en plasma y < 220 mg en orina de 24 h, fósforo (P): método cinético, VN: 2.7-4.5 mg/dl sérico, parathormona intacta: PTHi electro quimioluminiscencia, VN: 10-65 pg/ml; 25 (OH) D por quimioluminiscencia (equipo Liaison XL, Diasorin), VN: > 40 ng/dl. Se calcularon en orina: el calcio/kg/peso y el *clearance* de creatinina. Este último fue corregido por superficie corporal. No se midieron en el presente estudio los niveles de 1,25 (OH)₂ D.

Todas las pacientes firmaron un consentimiento informado para el uso de sus datos en forma anónima.

Los valores fueron volcados en una base de datos y luego analizados empleando el *software* estadístico SPSS versión 23. Los resultados fueron expresados como media y desviación estándar (DS) y los porcentajes, con sus respectivos intervalos de confianza del 95%, siendo el nivel de significancia establecido en $p < 0.05$. Cuando fue necesario, dependiendo del tipo de variable, se utilizaron el test de Student, con evaluación de normalidad y de homogeneidad de varianzas, U de Mann Whitney y test de Fisher.

Resultados

En la Tabla 1 se observan las características demográficas y clínicas de ambos grupos. Las pacientes hipercalciúricas eran más jóvenes y tuvieron menos presencia de osteoporosis que las normocalciúricas, mientras la osteopenia fue similar en ambos grupos. En mujeres normocalciúricas no encontramos casos de litiasis renal.

La Tabla 2 muestra parámetros bioquímicos basales de ambos grupos. Además de la diferencia en los valores de la calciuria, la 25 OH D fue deficitaria en forma similar en los dos grupos. El resto de los parámetros medidos no mostraron cambios significativos. En las 63 pacientes hipercalciúricas del grupo 1, la 25 OH D basal de 19.7 ± 6.2 ng/dl pasó a 31.6 ± 11.3 ng/dl, $p < 0.001$, la calciuria basal de 251 ± 42 mg/24 h pasó a 255 ± 63.2 mg/24 h, $p = \text{NS}$ y la natriuresis de 141.4 ± 42 mEq/24 h pasó a 130 ± 55 mEq/24 h, $p = \text{NS}$, y en las 50 pacientes normocalciúricas del grupo 2, la 25 OH D basal de 19.2 ± 6.2 ng/dl pasó a 30.6 ± 7.7 ng/dl, $p < 0.001$, la calciuria de 134 ± 61 mg/24 h pasó a 130 ± 73 mg/24 h, $p = \text{NS}$ y la natriuresis de 116 ± 33 mEq/24 h pasó a 113 ± 55 mEq/24 h, $p = \text{NS}$. Quince pacientes de ambos grupos recibieron vitamina D3 en DMM. En 10 normocalciúricas, la calciuria basal de 129.6 ± 36 mg/24h pasó a: 101.2 ± 17 mg/24h, $p = \text{NS}$. La natriuria basal: 138.4 ± 36 mEq/24h, final: 126.4 ± 11 mEq/24, $p = \text{NS}$. La 25 OH D basal fue: 19.2 ± 6.2 ng/dl y final: 30 ± 7.7 ng/dl, $p > 0.05$. En las hipercalciúricas, la calciuria inicial fue: 251 ± 15 mg/24 h y final: 264.2 ± 67 mg/24 h, $p = \text{NS}$. La natriuria basal fue

TABLA 1.– Características basales de 63 mujeres hipercalcémicas y 50 normocalcémicas

	Hipercalcémicas (n = 63)	Normocalcémicas (n = 50)	p
Edad (años)	55.4 ± 10	65.6 ± 9.5	< 0.05
Talla (m)	1.60 ± 0.6	1.57 ± 5.2	NS
Peso (kg)	61.9 ± 9.7	58.4 ± 8.2	NS
Creatinina (mg/dl)	0.83 ± 0.11	0.77 ± 0.13	NS
Litiasis renal	9 (14.3%)	NO	
Osteoporosis	15 (23.8%)	17 (34%)	NS
Osteopenia	32 (50.8%)	25 (50%)	NS

TABLA 2.– Parámetros bioquímicos basales entre mujeres hipercalcémicas y normocalcémicas

	Hipercalcémicas (n = 63)	Normocalcémicas (n = 50)	p
Cl Cr (ml/min)	71.6 ± 9.8	77.6 ± 13	NS
Calcemia (mg/dl)	9.6 ± 0.3	9.5 ± 0.6	NS
Calcio iónico (mg/dl)	4.5 ± 0.3	4.4 ± 0.4	NS
Fósforo (mg/dl)	3.7 ± 0.5	3.9 ± 0.6	NS
PTHi (pg/ml)	46.4 ± 12	52.8 ± 21	NS
25 OH D (ng/dl)	19.7 ± 6.2	19.2 ± 6.3	NS
Calciuria (mg/24 h)	263.5 ± 43	134 ± 61	< 0.001
Natriuria (mEq/24 h)	141 ± 52	141 ± 64	NS
Volumen urinario (ml/24h)	2073 ± 595	2155 ± 584	NS

Cl Cr: Clearance de creatinina; PTHi: Parathormona intacta

141.6 ± 41 mEq/24, final: 132.5 ± 56 mEq/24 h, p = NS, y la 25 OH D basal fue: 10.8 ± 3.4 ng/dl y final: 30 ± 5.5 ng/dl, p < 0.01. En 12 de las 63 pacientes hipercalcémicas, la calciuria basal pasó de 256 ± 55 mg/24 h a 333.5 ± 88 mg/24 h al final del seguimiento, p < 0.01; en 6/50 pacientes normocalcémicas la calciuria basal pasó de 138 ± 60 mg/24 h a 245 ± 86 mg/24 h, p < 0.05. En las hipercalcémicas (4/10) que recibieron dosis mayores de vitamina D, la calciuria subió de 252 ± 44 mg/24 h a 320 ± 46 mg/24 h, y finalmente en 4 de 9 pacientes con hipercalcemia y litiasis renal, con dosis mayores de vitamina D, la calciuria de 265 ± 76 mg/24 h pasó a 384 ± 121 mg/24 h. (Fig. 1). En estos últimos subgrupos el pequeño número de pacientes incluido impidió alcanzar conclusiones de significación. En dos pacientes del Grupo 2 la calciuria pasó a valores de hipercalcemia.

Discusión

La corrección de los niveles de 25 OH D ha demostrado una reducción del 45% del riesgo de fracturas no traumáticas¹⁴, de la mortalidad^{15, 16}, del riesgo de caídas en mujeres añosas¹⁷ entre otros beneficios descriptos. El rol de la vitamina D en nefrolitiasis cálcica idiopática es controvertido¹⁸. Algunos estudios sugieren un aumento del riesgo¹⁹, vinculado a una mayor excreción de calcio urinario provocado por la acción de la 1.25 (OH)₂ D^{20, 21}, mientras otros sostienen que el aumento del aporte de 25 OH D, está estrictamente controlado por *down regulation* de la enzima 1 α hidroxilasa, o bien por un descenso de la PTH con menor producción de 1.25 (OH)₂ D²². Sin embargo, concentraciones mayores de 25 OH D, precursor y marcador del estado de vitamina D, parecerían estar asociadas

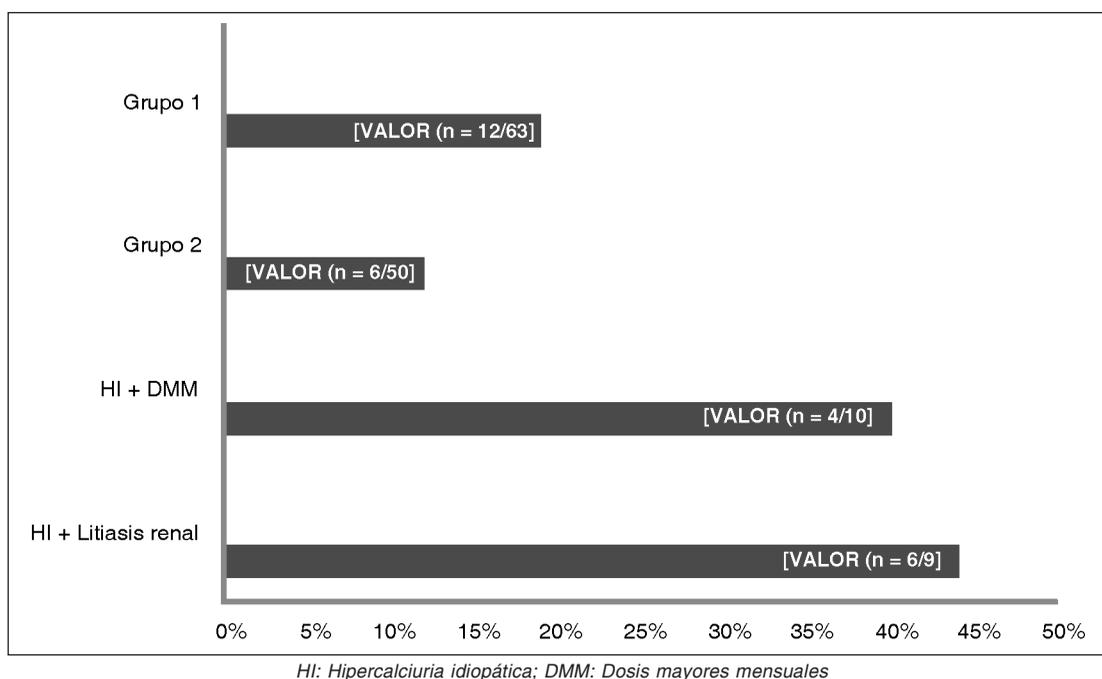


Fig. 1.— Porcentaje de pacientes mujeres con aumento de la calciuria al corregir la 25 OH D. Grupo 1: 63 con hipercalciuria. Grupo 2: 50 con normocalciuria. Con DMM de Vitamina D: HI + DMM (4/10), y HI + litiasis renal (4/9), aumentaron la calciuria.

a litiasis cálcica hipercalciúrica²³. Dado lo controvertido del tema, decidimos estudiar a 63 pacientes hipercalciúricas (9 con litiasis renal) y 50 mujeres normocalciúricas y evaluar la calciuria luego de corregido el nivel de 25 OH D en un corto período de seguimiento, teniendo en cuenta el pico de acción de la corrección de la 25 OH D. Los valores basales de 25 OH D no mostraron diferencias entre las hipercalciúricas y normocalciúricas, tal cual lo observado en *The National Health and Nutrition Examination Survey III*, 1988-94, evaluando la asociación entre 25 OH D y nefrolitiasis²⁴ o en el trabajo de Eisner y col.²⁵ relacionando los niveles de 25 OH D y calciuria en pacientes con litiasis renal. En nuestro estudio, a diferencia de los previos, los valores basales de 25 OH D fueron similares, pero deficientes en ambos grupos. Estos hallazgos fueron referidos por Elkoushy y col.²⁶ en 80% de 101 sujetos con diferentes tipos de litiasis renal y fundamentalmente por Ticinesi y col.²⁷ quienes encontraron déficit de 25 OH D (< 20 ng/dl) en 884 pacientes con litiasis cálcica idiopática (56%), comparando con 967 controles, en donde se observaron valores menores de 20 ng/dl de vitamina D en el 44%, $p < 0.001$.

No observamos diferencias significativas en la calciuria inicial y final, luego de corregido el valor de 25 OH D, tanto en las pacientes hipercalciúricas como en las normocalciúricas. Sin embargo, encontramos en un 19% de las 63 pacientes hipercalciúricas un aumento significativo de la calciuria luego de corregida la 25 OH D y un 12% en las 50 normocalciúricas de las cuales dos incluso presentaron

valores compatibles con hipercalciuria. Un trabajo similar al nuestro fue realizado por Leaf y col.¹³ en 29 pacientes (70% varones) con nefrolitiasis, a los que se les realizó repleción de vitamina D y se evaluaron los cambios en la excreción de calcio urinario. En este trabajo se utilizó vitamina D, como ergocalciferol en dosis de 50 000 UI/semana y control a las 8 semanas. La 25 OH D aumentó de 17 ± 6 ng/dl a 35 ± 10 ng/dl, $p < 0.001$, similar a nuestros 113 pacientes considerando los Grupos 1 y 2. La calciuria basal y final no varió significativamente, al igual que en nuestros resultados, pero encontraron un subconjunto de pacientes 11/29 (38%) que aumentaron la calciuria ≥ 20 mg/d, con un aumento en la excreción de sodio urinario, que podría explicar la hipercalciuria. Nuestros porcentajes son similares, dado que con dosis mayores de vitamina D3 (100 000 UI mensuales) un 40% de las hipercalciúricas y un 44% de las hipercalciúricas con litiasis renal aumentaron la calciuria en forma significativa. Una diferencia sustancial fue que la excreción de sodio, en nuestra serie, no se modificó en ninguno de los grupos del valor basal.

Limitaciones del trabajo: no se incluyeron varones, dado el escaso número que pudimos seleccionar. No hubo una evaluación nutricional durante el desarrollo del trabajo. Tampoco se tuvo en cuenta la exposición al sol ni se aleatorizó el estudio de acuerdo a los niveles de vitamina D, sino que consideramos déficit y/o insuficiencia a valores de 25 OH D < 30 ng/dl, a diferencia del artículo de Ferraro y col., en donde consideraron diferentes dosis

de vitamina D y su relación con la aparición de litiasis renal²⁵. Tampoco se administraron en todos los casos dosis similares de vitamina D, sino que el objetivo fue conseguir niveles de 25 OHD > 30 ng/dl. En el grupo de 63 hipercalcémicas solo 9 presentaron litiasis renal. En las pacientes que utilizaron dosis altas de vitamina D3, el escaso número dificultó hallar diferencias mayores.

En conclusión, nuestros resultados sugieren que la vitamina D, tanto ergocalciferol como colecalciferol, pueden ser indicadas en pacientes normocalcémicas como hipercalcémicas con o sin litiasis renal, sin causar un aumento significativo de la calciuria luego de corregir el déficit de 25 OH D. Sin embargo, es preciso destacar un subgrupo de individuos que pueden presentar aumentos significativos de la calciuria (≥ 30 mg/24 h), tanto en hipercalcémicas como normocalcémicas y especialmente en litiasis hipercalcémica utilizando DMM de vitamina D, sin que se observen modificaciones en la excreción de sodio urinario. Los beneficios que implican conseguir un valor de 25 OH D > 30 ng/dl sobre la salud ósea, el aparato cardiovascular, la función muscular esquelética, la autoinmunidad y los riesgos neoplásicos, hacen que esta corrección sea indispensable. En definitiva, es necesario vigilar estrictamente la calciuria al corregir el déficit de vitamina D, especialmente con dosis mensuales, para no provocar aumentos de la misma que puedan favorecer la aparición de litiasis renal o afectar la masa ósea, en personas con predisposición genética.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1121-32.
- Soo Lim, Hayley Shin, Min Ju Kim, et al. Vitamin D inadequacy is associated with significant coronary artery stenosis in a community-based elderly cohort: The Korean Longitudinal Study on Health and Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 169-78.
- Bouillon R, Bischoff-Ferrari H, Willett W. Vitamin D and health: perspectives from mice and man. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 974-9.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b3692.
- 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.
- LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA* 1999; 281: 1505-11.
- Pilz S, Dobnig H, Nijpels G, et al. Vitamin D and mortality in older men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71: 666-72.
- 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.
- Gambaro G, Croppi E, Coe F, et al. Metabolic diagnosis and medical prevention of calcium nephrolithiasis and its systemic manifestations: a consensus statement. *J Nephrol* 2016; 29: 715-34.
- Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669-83.
- Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: new insights after 14 years of follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3225-32.
- Penniston KL, Jones AN, Nakada SY, Hansen KE. Vitamin D repletion Does not alter urinary calcium excretion in healthy postmenopausal women. *BJU Int* 2009; 104: 1512-6.
- Leaf DE, Korets R, Taylor RE, et al. Effect of vitamin D repletion on urinary calcium excretion among kidney stone formers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 829-34.
- Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 677-81.
- Heath AK, Williamson EJ, Kvaskoff D, et al. 25-hydroxyvitamin D concentration and all-cause mortality: the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Public Health Nutr* 2016; 29: 1-10.
- Sempos CT, Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, et al. Is there a reverse J-shaped association between 25-hydroxyvitamin D and all-cause mortality? Results from the US nationally representative NHANES. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3001-9.
- Uusi-Rasi K, Patil R, Karinkanta S, et al. Exercise and vitamin D in fall prevention among older women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 703-11.
- Tang J, Chonchol MB. Vitamin D and kidney stone disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22: 383-9.
- Worcester EM, Coe FL. Clinical practice. Calcium kidney stones. *N Engl J Med* 2010; 363: 954-63.
- Jarrar K, Amasheh RA, Graef V, Weidner W. Relationship between 1,25-dihydroxyvitamin D, calcium and uric acid in urinary stone formers. *Urol Int* 1996; 56: 16-20.
- Broadus AE, Insogna KL, Lang R, Ellison AF, Dreyer BE. Evidence for disordered control of 1,25-dihydroxyvitamin D production in absorptive hypercalciuria. *N Engl J Med* 1984; 311:73-80.
- Ferraro PM, Taylor EN, Gambaro G, Curhan GC. Vitamin D intake and the risk of incident kidney stones. *J Urol* 2017; 197: 405-10.
- Netelenbos JC, Jongen MJM, van der Vijgh WJF, Lips P, van Ginkel FC. Vitamin D status in urinary calcium stone formers. *Arch Intern Med* 1985; 145: 681-4.
- Tang J, McFann KK, Chonchol MB. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and nephrolithiasis: The National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-94. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 4385-9.
- Eisner BH, Thavaseelan S, Sheth S, Haleblan G, Pareek G. Relationship between serum vitamin D and 24-hour urine calcium in patients with nephrolithiasis. *Urology* 2012; 80: 1007-10.
- Elkoushy MA, Sabbagh R, Unikowsky B, Andonian S. Prevalence and metabolic abnormalities of vitamin D-inadequate patients presenting with urolithiasis to a tertiary stone clinic. *Urology* 2012; 79: 781-5.
- Ticinesi A, Nouvenne A, Ferraro PM, et al. Idiopathic calcium nephrolithiasis and hypovitaminosis D: a case-control study. *Urology* 2016; 87: 40-5.