



**HAL**  
open science

# Estimation du seuil de vitamine D qui peut induire une stimulation de la sécrétion de la parathormone chez des femmes africaines vivant en région parisienne

Ernest Emilion, Richard Emilion

## ► To cite this version:

Ernest Emilion, Richard Emilion. Estimation du seuil de vitamine D qui peut induire une stimulation de la sécrétion de la parathormone chez des femmes africaines vivant en région parisienne. 2010. hal-00464335

**HAL Id: hal-00464335**

**<https://hal.science/hal-00464335v1>**

Preprint submitted on 26 Mar 2010

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## **Estimation du seuil de vitamine D qui peut induire une stimulation de la sécrétion de la parathormone chez des femmes africaines vivant en région parisienne**

### **Estimation of vitamin D threshold which may induce rise of parathormone among African women living in Paris region**

Ernest Emilion, Dispensaire Médical, Paris, [eemilion@gmail.com](mailto:eemilion@gmail.com)

Richard Emilion, MAPMO, Université d'Orléans, [richard.emilion@univ-orleans.fr](mailto:richard.emilion@univ-orleans.fr)

#### **Résumé**

**Propos** : Il a été démontré qu'une diminution de la concentration sérique de la 25 hydroxy-vitamine D au-dessous d'un certain seuil peut induire un état d'hyperparathyroïdisme secondaire. Notre objectif est de proposer une méthode d'estimation de la concentration sérique de 25 hydroxy-vitamine D au-dessous de laquelle une augmentation des taux de parathormone peut être observée dans une population de femmes africaines vivant en région parisienne.

**Méthodes**: Entre février 2008 et Décembre 2009, les concentrations sanguines de 25 hydroxy-vitamine D et de parathormone ont été mesurées chez 165 femmes immigrées africaines vivant à Paris. La concentration sérique de 25 hydroxyvitamine D qui peut induire la levée des taux de parathormone a été estimée en combinant l'estimation des distributions marginales de 25 hydroxyvitamine D et des taux de parathormone avec l'estimation de la fonction de régression de la parathormone par rapport à la 25 hydroxy-vitamine D obtenue par une méthode de régression non paramétrique à noyaux. **Résultats**: Dans notre échantillon, nous avons constaté qu'une concentration sanguine de 25 hydroxyvitamine D inférieure à  $48 \pm 2$  nmol/l peut induire une levée des taux sériques de la parathormone. **Conclusion**: Notre méthode a fourni, dans notre échantillon, une estimation de la concentration de 25 hydroxy-vitamine D au-dessous de laquelle une augmentation des taux de parathormone peut être observée.

## **Abstract**

**Purpose :** It has been shown that there is a serum 25 hydroxy vitamin D threshold below which secondary hyperparathyroidism may occur. Our purpose was to estimate the 25 hydroxy vitamin D serum level below which an increase of parathormone rates was noticed in a migrant population of African women living in Paris.

**Methods:** Between February 2008 and December 2009, measurements of 25 hydroxy vitamin D and parathormone were done among 165 African migrants women living in Paris. The estimation of 25 hydroxy vitamin D and parathormone marginal distributions as Gaussian mixtures combined with the estimation of the regression function of parathormone with respect to 25 hydroxy vitamin D by a nonparametric kernel method provided a serum 25 hydroxy vitamin D level below which rates of parathormone may increase.

**Results:** In our sample of African women our method showed that a serum 25 hydroxy vitamin D level lower than  $48 \pm 2$  nmol/l may induced an increase in parathormone rates.

**Conclusion:** In this sample, our method provided a reliable estimation of serum 25 hydroxy vitamin D level below which an increase of parathormone rates can be observed.

## **Introduction**

La vitamine D est essentielle pour le maintien d'une bonne santé [1]. Chez l'homme, elle provient de deux principales sources: une source exogène représentée par l'alimentation et une source endogène constituée par la production cutanée. La synthèse cutanée est la principale source de vitamine D. Elle dépend principalement de l'exposition aux rayons solaires ultraviolets B, mais varie aussi avec la saison, la latitude, l'heure, l'âge et l'intensité de la pigmentation cutanée [2]. Le dosage de la 25 hydroxy-vitamine (25OHD) reflète le stock de l'organisme en vitamine D [3].

Le métabolite circulant actif de la vitamine D, la 1-25 OH<sub>2</sub> vitamine D, est le principal stimulant de l'absorption calcique intestinale. Il inhibe aussi, directement et indirectement, la

production de parathormone (iPTH) [4]. Il a été démontré qu'une diminution de la concentration sérique de la 25OHD en dessous d'un certain seuil peut induire un état d'hyperparathyroïdisme secondaire [5,6].

Dans la littérature, les concentrations sériques de 25OHD nécessaires pour le contrôle de l'hyperparathyroïdisme secondaire ont été estimées à 25-122 nmol/l [7,8]. Notre objectif est d'estimer par une méthode statistique la concentration sérique de 25OHD au-dessous de laquelle une augmentation des taux de iPTH peut être observée dans une population de jeunes femmes africaines vivant en région parisienne.

## **Méthodes**

### *Échantillon de population*

L'étude a été menée dans un dispensaire médical situé dans l'Est de Paris à une latitude de 48,5N. Chaque patiente au cours de la consultation de médecine générale a fourni des informations concernant l'âge, le lieu de naissance, la nationalité à la naissance, le poids, la taille, la date des dernières règles, les antécédents médicaux. En France, un immigré est défini comme une personne qui est née dans un pays étranger avec une nationalité non française à la naissance. Les critères d'inclusion concernaient les femmes adultes immigrées d'origine Africaine. Les critères d'exclusion concernaient les mineures, les migrantes non africaines, les sujets qui présentaient des antécédents médicaux susceptibles d'altérer leur concentration de iPTH (hyper- ou hypocalcémie, insuffisance rénale, prise de certains médicaments : bisphosphonates, anti-convulsivants, lithium). Entre Février 2008 et Novembre 2009, 165 femmes adultes immigrées africaines âgées de 18 à 45 ans ont été incluses. Cette étude a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes Paris IV. Chaque patiente a fourni un consentement éclairé écrit.

### *Pigmentation cutanée*

Chaque patiente a auto évalué sa pigmentation cutanée avec l'échelle de Fitzpatrick. Sur une

échelle de 0 à 6, l'intensité de la pigmentation cutanée est cotée faible à 0-3, intermédiaire à 4 et forte à 5-6 [9].

#### *Apports calciques*

L'estimation de la consommation calcique quotidienne de chaque participante a été réalisée par auto questionnaire fréquentiel [10] sous le contrôle du médecin. Cette méthode a permis de connaître quantitativement et qualitativement, la prise hebdomadaire d'aliments contenant du calcium.

#### *Méthode de dosage*

La concentration sérique de 25OHD a été dosée avec une technique d'immuno-chemiluminescence (Diasorin, LIAISON® ) [11] par le laboratoire Pasteur Cerba. L'intervalle de mesure était de 10 à 350 nmol/l.

Les normes du laboratoire étaient [12]:

Taux recommandés: 75-200 nmol/l (30-80 µg/l) ,

Insuffisance : 25- 75 nmol/l (10-30 µg/l),

Carence: < 25 nmol/l (<10 µg/l).

La sensibilité fonctionnelle était de 17,5 nmol/l (CV 12.9 %). La PTH intacte a été mesurée par immuno-chemiluminescence avec LIAISON® N- tact™ PTH test. L'intervalle de mesure était de 1 à 2000 ng/L. Le seuil normal était défini pour des taux sériques de iPTH < 51 ng/L [13]. La fonction rénale a été estimée par le calcul de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft et Gault fournie par le laboratoire du dispensaire. Des prélèvements sanguins à jeun ont été effectués pour le dosage de la 25OHD la PTH intacte et la créatinine.

#### *Analyse Statistique*

L'influence sur la 25OHD des données mesurées, âge, BMI, clairance de la créatinine, apports calciques, iPTH, a été estimée par le test de corrélation de Pearson sur les patientes dont la concentration sanguine de 25OHD n'était pas censurée, 25OHD > 17,5 nmol/l.

### *Analyse Statistique*

L'influence sur la 25OHD des données mesurées, âge, BMI, clairance de la créatinine, apports calciques, iPTH, a été estimée par le test de corrélation de Pearson sur les patientes dont la concentration sanguine de 25OHD n'était pas censurée,  $25OHD > 17,5$  nmol/l. L'algorithme Espérance Maximisation (EM) [14] a été utilisé pour estimer la distribution de la iPTH comme mélange de Gaussiennes. Nous avons utilisé la version Stochastique de l'algorithme Espérance-Maximisation pour données censurées (SEMc) [15] pour estimer la distribution de la 25OHD, dont les valeurs inférieures à 17,5 nmol/l étaient censurées à 17,5nmol/l.

Le seuil de levée de taux de iPTH est évalué à partir de la fonction de régression de l'iPTH par rapport à la 25OHD. Afin d'estimer cette fonction nous avons utilisé les estimations précédentes de mélange de Gaussiennes pour écarter les observations statistiquement extrêmes et améliorer le  $R^2$ . La méthode de régression choisie est une méthode non paramétrique à noyaux où la forme de la courbe s'adapte aux données. Nous avons utilisé une version récente de cette méthode implémentée dans le logiciel R version « 2.10 » package « np » [17]. Plusieurs types de noyaux ont été testés et leur paramètre de lissage sélectionné par critère de pénalité [17]. Finalement, le seuil de levée proposé a été, lorsque l'on a fait décroître la 25OHD, la première valeur de 25OHD à partir de laquelle la fonction de régression estimée était strictement croissante. L'option Bootstrap [18] a été choisie pour obtenir une région de confiance de 95% de la fonction de régression.

## Résultats

### *Caractéristiques de l'échantillon de population*

L'âge moyen de l'échantillon était de  $40,7 \pm 13,3$  ans (Tableau 1).

Femmes africaines ( $n = 165$ )	
Age moyen	$38,6 \pm 9,9$
BMI moyen (en $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$24,45 \pm 3,65$
Clairance de créatinine (ml/min)	$119,32 \pm 36$
Pigmentation cutanée	6
Apports calciques quotidiens ( mg/J)	$800,59 \pm 303,16$
Composition de la ration calcique	
Produits laitiers	50%
Eau minérale	14%
Autres aliments	36%

**Tableau 1:** Caractéristiques de l'échantillon de population

Parmi le groupe de 165 sujets, en écartant les 7 patientes dont la concentration sanguine de 25OHD était censurée à  $17,5 \text{ nmol}/\text{l}$ , les critères mesurés âge, BMI, clairance de la créatinine, iPTH ( $-0,30$ , valeur de  $p$  0.0182) étaient corrélés négativement avec la 25OHD et les apports calciques étaient faiblement corrélés positivement avec la 25OHD (Tableau 2).

Critères mesurés ( $n=158$ )	Corrélation	Valeur de $p$
iPTH	-0.3085	0.0182
Age	-0.0538	0.2586
BMI	-0.0438	0.2474
Apports Calciques	0.0277	0.2243
Clairance	-0.1254	0.0155

**Tableau 2 :** Tests de corrélation de Pearson avec la 25OHD

### *Mélange de deux Gaussiennes de données censurées de la 25OHD*

Parmi les femmes africaines, l'estimation du mélange de deux Gaussiennes a fourni deux classes de 25OHD : une classe 1 et une classe 2 (Tableau 3).

Mélange de deux Gaussiennes	25OHD moyen (nmol/l)	Ecart type
Classe 1	49,4 ± 1,81	9,01
Seuil entre les moyennes de densité minimale	35	
Classe 2	23,38 ± 0,3	8,21

**Tableau 3 : Estimation du mélange de deux Gaussiennes pour la 25OHD**

Les coefficients de variation des estimations étaient de moins de 5%. Les estimations étaient fournies avec un intervalle de confiance de 95%.

*La distribution d'iPTH comme mélange de deux Gaussiennes*

Dans l'échantillon, le mélange de Gaussiennes a fourni deux classes: une classe A et une classe B (Tableau 4).

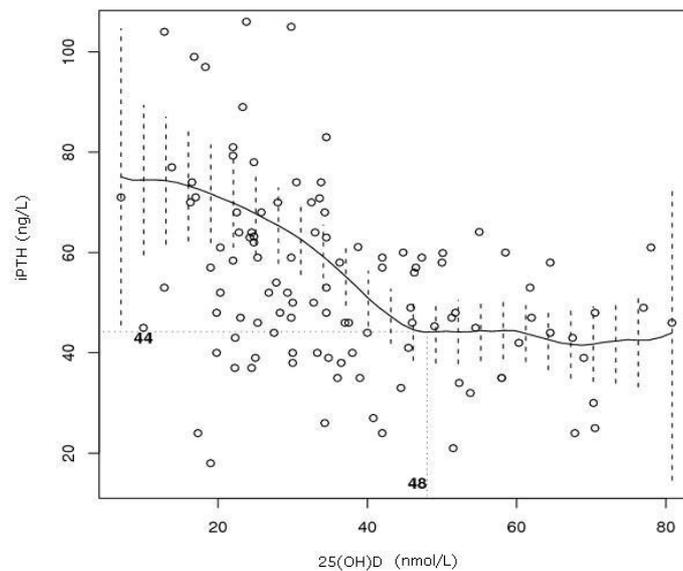
Mélange de deux Gaussiennes	iPTH moyen (ng/L)	Ecart type
Classe A	43,7 ± 1,81	6,8
Seuil entre les moyennes de densité minimale	51	
Classe B	64,8	5,7

**Tableau 4 : Estimation du mélange de deux Gaussiennes pour l'iPTH**

*Seuil de 25OHD de levée de l'iPTH*

Les 7 patientes ayant une concentration sanguine de 25OHD censurées à 17,5 nmol/l ont été nécessairement écartées pour l'estimation de la fonction de régression. Le meilleur  $R^2$  de régression de 16,80% a été obtenu avec l'option « forme de la courbe influencée par les données » (data driven) [17], le noyau d'Epachenikov d'ordre 4, le critère de sélection de paramètre de lissage « ls » des moindres carrés et en écartant les 41 patientes ayant une 25OHD > 35 nmol/l et une iPTH > 65 ng/L. L'estimation de la fonction de régression a donc

été faite sur 117 patientes. Les valeurs de 35 nmol/l et de 65 ng/L apparaissaient dans les estimations des mélanges de Gaussiennes des distributions de 25OHD et d'iPTH (Tableau 3). La fonction de régression correspondante a montré un plateau entre 48 et 59 de 25OHD suivi d'une croissance stricte d'iPTH quand la 25OHD diminuait. Le premier seuil de 25OHD pour lequel la fonction estimée était strictement croissante était de 48 nmol/l, avec 44 ng/L comme valeur prédite d'iPTH (Figure 1).



**Figure 1 : Région de confiance (95%) de la fonction de régression de l'iPTH par rapport à la 25(OH)D estimée pour le groupe de 117 femmes africaines et seuil de 25OHD qui peut induire une levée de iPTH**

Les intervalles de confiance à 95% obtenus par Bootstrap (Figure 1) ont montré que le seuil de 25 OHD  $< 48 \pm 2$  nmol/l peut induire une levée des taux de iPTH à partir de  $44 \pm 7$  ng/l.

Dans notre groupe, 80% des femmes ayant une concentration sanguine de 25OHD  $< 48$  nmol/l présentaient des taux sériques de iPTH  $> 44$  ng/l.

## **Discussion**

Nous avons estimé la fonction de régression de l'iPTH par rapport à la 25OHD afin de définir la concentration de 25OHD au-dessous de laquelle une levée des taux de iPTH peut être

observée. Cette estimation a été faite en utilisant une régression par noyaux qui est une méthode non paramétrique. Hayfield *et al.* [17] ont suggéré que l'option « data driven » où la forme de la courbe s'adapte aux données exigeait d'écarter certaines valeurs extrêmes, ce que nous avons fait dans notre étude en observant que, pour le meilleur  $R^2$ , ces valeurs étaient supérieures à des seuils apparaissant dans les estimations des mélanges de Gaussiennes. Cette méthode de régression non paramétrique diffère des méthodes paramétriques utilisées pour le même objectif par Chapuis *et al.* ou Aloia *et al.* [7,19], où la forme de la courbe estimée dépend du modèle choisi. Nous avons constaté que certains auteurs avaient largement critiqué les résultats de la méthode de régression paramétrique pour définir le seuil de 25OHD qui stimule la sécrétion de iPTH [7]. À notre connaissance, l'évaluation de la concentration sérique de 25 hydroxyvitamine D qui peut induire la levée des taux de parathormone par la méthode de l'estimation de mélange de Gaussienne combinée avec une méthode non paramétrique de régression n'a pas été décrite dans la littérature.

Chapuy *et al.* ont montré l'existence d'une relation inverse entre la 25OHD et la iPTH [19]. Aloia *et al.* ont indiqué que la corrélation moyenne décrite par 25 études, qui mentionnaient une corrélation entre la 25OHD et la iPTH, était de  $-0,30$  [7]. Ce qui était proche de nos résultats. Konradsen *et al.* ont montré qu'il y a une relation inverse entre le BMI et la 25OHD [20]. Maggio *et al.* ont montré que les taux sanguins de 25OHD ont tendance à décliner avec l'âge [21]. Vieth *et al.* dans leur étude, ont montré que la diminution de la fonction rénale est corrélée avec des taux élevés de 25OHD chez les jeunes adultes [22]. Les apports calciques et en particulier les produits laitiers contribuent faiblement aux apports quotidiens en vitamine D. Nos résultats étaient similaires. Il a été établi qu'un apport en calcium quotidien inférieur ou égal à 400 mg (10 mmol) s'accompagne obligatoirement d'un bilan négatif de calcium [23]. Dans notre étude, la consommation calcique des femmes africaines estimée avec 20% de précision [10] était sensiblement supérieure à 400 mg/j. Nous avons constaté que cette

consommation était supérieure à celle des femmes africaines vivant en Afrique, évaluée à 300 mg/j par Prentice *et al.* [24], et proche des taux de 900 mg/j recommandés en France pour les femmes adultes de moins de 55 ans [25]. Cependant, Heaney *et al.* ont montré que les besoins calciques des femmes afro-américaines sont inférieurs de 300 mg/j à ceux des femmes caucasiennes [26], ce qui a suggéré que les femmes africaines de notre échantillon avaient, en moyenne, un apport calcique suffisant. Aloia *et al.* ont estimé la concentration suffisante pour contrôler la levée de l'iPTH, parmi une population de femmes afro-américaines, entre 40 et 50 nmol/l. Avec la méthode de régression paramétrique Loess, les auteurs ont obtenu le meilleur  $R^2$  à 6,9% pour un seuil de 25OHD à 44 nmol/l [7]. Ce qui était proche de nos résultats. D'autres études ont décrit des seuils similaires à nos résultats [27,28]. Pour Peacock, entre 31 et 53 nmol/l, l'augmentation sérique réactionnelle de la parathormone existerait déjà, tout en restant dans les limites de la normale [29]. Dans notre échantillon, nous avons obtenu des résultats similaires avec la valeur de iPTH de 65ng/L, souvent considéré comme la limite de la normale [30]. Souberbielle *et al.* ont montré que lorsque l'on tient compte des taux de 25 OHD, la limite supérieure des valeurs « normales » de iPTH était de 46 ng/L chez des sujets ayant une 25OHD supérieure ou égale à 50 nmol/l au lieu de 65 ng/L avec le dosage Allegro intact PTH® de la société Nichols [31]. Nos résultats étaient similaires. Certaines études ont montré que bien au-delà de son rôle dans le métabolisme phospho-calcique et osseux, la vitamine D a des actions métaboliques multiples qui, pour certaines, nécessitent probablement des concentrations de 25OHD supérieures à ce qui est suffisant pour contrôler la sécrétion de PTH [32,33]. Dans notre étude, nous avons considéré que la valeur de 25OHD au-dessous de laquelle la iPTH peut s'élever, ne peut pas obligatoirement être assimilée à la définition d'un statut vitaminique D optimal. La limite de cette étude était la faible proportion de femmes africaines ayant des concentrations de 25OHD élevées (> 75 nmol/l).

En conclusion, dans notre étude sur 165 femmes africaines adultes vivant à Paris et d'un âge moyen de  $40,7 \pm 13,3$  ans, la concentration sérique de 25OHD qui peut induire la levée des taux de iPTH a été estimée à  $48 \pm 2$  nmol/l par la fonction de régression de la iPTH par rapport à la 25OHD estimée en combinant la méthode de l'estimation de mélange de Gaussiennes et la méthode de régression non paramétrique des noyaux. Parmi les femmes africaines ayant une 25OHD < 48nmol/l, les taux de iPTH mesurée avec la technique LIAISON® s'élevaient à partir d'une valeur de  $44 \pm 7$  ng/l et 80% des femmes qui avaient une concentration sanguine de 25 OHD < 48 nmol/l présentaient des taux sériques de iPTH > 44 ng/L. Notre méthode a fourni, dans notre échantillon, une estimation de la concentration de 25OHD au-dessous de laquelle une augmentation des taux de iPTH peut être observée.

## Références

1. Bandeira F, Griz, L, Dreyer P, Eufrazino C, Bandeira C, Freese E. Vitamin D Deficiency: A Global Perspective. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006 ; 50/4 : 640-646.
2. Webb AR, Pilbeam C, Hanafin N, Holick MF. An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. *Am. J. Clin. Nutr* 1990 ; 51 : 1075-81.
3. Holick MF. The use and interpretation of assays for vitamin D and its metabolites. *J Nutr* 1990 ; 120 (Suppl) : 1464-9.
4. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006 ; 92 : 4-8.
5. Parfitt AM, Gallagher JC, Heaney RP, Johnston CC, Neer R, Whedon GD. Vitamin D and bone health in the elderly. *Am J Clin Nutr* 1982 ; 36 : 1014-1031.
6. Chapuy MC, Preziosi P, Maaner M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis*

- Int* 1997 ; 7 : 439– 443.
7. Aloia JF, Talwar SA, Pollack S, Feuerman M, Yeh J. Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African American women. *Am J Clin Nutr* 2006 ; 84 : 602–9.
  8. Aloia JF, Talwar SA, Pollack S, Yeh J. A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation in African American women. *Arch Intern Med* 2005 ; 165 : 1618–1623.
  9. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988 ; 124 : 869-871.
  10. Fardellone P, Sebert JL, Bouraya M, Bonidan O, Leclercq G, Doutrelot C *et al.* Evaluation de la teneur en calcium du régime alimentaire par autoquestionnaire fréquentiel. *Rev Rhum* 1991 ; 58 : 99–103.
  11. Horst RL, Hollis BW. Vitamin D assays and their clinical utility. In: Holick MF. *ed. Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications*. Totowa: NJ Humana Press Inc 1999 : pp239-271.
  12. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006 ; 81 : 353–373.
  13. Souberbielle JC, Fayol V, Sault C, Lawson-Body E, Kahan A, Cormier C. Assay –specific decision limits for two new automated parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D assays. *Clin Chem* 2005 ; 51(2) : 395-400.
  14. Dempster A P, Laird NM, Rubin DB. (1977). Maximum likelihood from incomplete data via the em algorithm (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society* 1977 ; B 39 : 1–38.
  15. Chauveau D. A stochastic EM algorithm for mixtures with censored data. *J Stat Plann Inf* 1995 ; 46 : 1-25.

16. Nadaraya EA . On Nonparametric Estimates of Density Functions and regression curves. *Theory Probab. Appl* 1965;10(1):186-190.
17. Hayfield T, Racine JS. Nonparametric econometrics: The np package. *Journal of Statistical Software* 2008;27:1 - 32.
18. Efron B. Bootstrap Methods: Another Look at the Jackknife. *The Annals of Statistics* 1979;7(1): 1–26.
19. Chapuy MC, Preziosi P, Maaner M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis Int* 1997 ; 7 : 439– 443.
20. Konradsen S, Ag H, Lindberg F, Hexeberg S, Jorde R. Serum 1,25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index. *Eur J Nutr.* 2008 Mar;47(2):87-91.
21. Maggio D, Cherubini A, Lauretani F, Russo RC, Bartali B, Pierandrei M, Ruggerio C, Macchiarulo MC, Giorgino R, Minisola S, Ferrucci L. 25(OH)D Serum Levels Decline With Age Earlier in Women Than in Men and Less Efficiently Prevent Compensatory Hyperparathyroidism in Older Adults. *Journal of Gerontology: Medical Sciences* 2005; 60A(11):1414–1419.
22. Vieth R, Ladak Y, Walfish PG. Age-Related Changes in the 25-Hydroxyvitamin D Versus Parathyroid Hormone Relationship Suggest a Different Reason Why Older Adults Require More Vitamin D. *J Clin Endocrinol* 2003 Metab 88: 185–191.
23. Nordin BEC, ed. *Calcium, phosphate and magnesium metabolism: Clinical Physiology and Diagnostic Procedures*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1976.
24. Yan L, Schoenmakers I, Zhou B, Jargou LM, Smith E, Nigdikar S *et al*. Ethnic differences in parathyroid hormone secretion and mineral in response to oral phosphate administration. *Bone* 2009 ; 45 : 238–245.

25. Martin A. *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. AFSSA-CNERNA-CNRS. Paris : Edition Tec et Doc Lavoisier, 3ème édition 2001.
26. Heaney RP. The importance of calcium intake for lifelong skeletal health. *Calcif Tissue Int* 2002; 70 : 70 –3.
27. Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier PJ. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. EPIDOS Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 1129–1133.
28. Lips P. Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2004 ; 89–90: 611–614.
29. Peacock M. Effects of calcium and vitamin D insufficiency on the skeleton. *Osteoporos Int* 1998 ; 8: 45-51.
30. Calvo MS, Whiting SJ. Symposium: Vitamin D Insufficiency: A Significant Risk Factor in Chronic Diseases and Potential Disease-Specific Biomarkers of Vitamin D Sufficiency. *J Nutr* 2005 ; 135 : 301– 303.
31. Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, Gao P, Cantor T, Forette F *et al.* Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *J Clin endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 3086–3090.
32. Grau MV, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Beach ML, Church TR, et al. Vitamin D, calcium supplementation, and colorectal adenomas: results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1765-71.
33. Li YC. Renoprotective effects of vitamin D analogs. *Kidney International advance online publication* 2009 ; doi:10.1038/ki.2009.175.