

Effets osseux et musculaires de la vitamine D

Les effets osseux de la vitamine D

Introduction

Un déficit profond et prolongé en vitamine D est à l'origine chez l'adulte d'une ostéomalacie. Cette affection est devenue rare de nos jours, et tel n'est pas le sujet de cette mise au point. En revanche, un déficit modéré en vitamine D, c'est-à-dire qui n'entraîne pas de troubles de la minéralisation osseuse, peut engendrer ou favoriser la survenue d'une fragilité osseuse. Ce déficit peut également, chez un sujet ostéoporotique, contribuer à l'aggravation de son affection. La littérature médicale consacrée à la vitamine D est très riche, particulièrement dans le domaine osseux, et il est parfois difficile de s'y retrouver. Afin de rendre notre propos le plus clair possible, nous aurons toujours la même approche. Dans la première partie consacrée à cette thématique, on s'intéressera aux études d'observation concernant le lien existant entre un statut vitaminique D et un certain nombre d'événements osseux. La deuxième partie sera consacrée à l'influence du traitement par vitamine D sur ces événements.

Vitamine D et densité minérale osseuse

On dispose d'un certain nombre de données suggérant un lien relativement étroit entre un dosage de vitamine D et la mesure de la densité minérale osseuse (DMO). Ceci vaut essentiellement pour un taux de vitamine D sérique situé entre 9 et 38 ng/mL. Cette relation existe chez les sujets jeunes et les sujets âgés.¹ Pour autant, tout le monde s'accorde à reconnaître que l'influence d'un traitement par vitamine D sur la DMO est modérée. Ainsi, dans la méta-analyse de Tang et al.,² les auteurs ont montré, comparativement au groupe placebo et en moyennant les résultats sur une période d'un an, que la prescription de vitamine D réduisait la perte osseuse lombaire de 1,19 %. La différence, bien que modeste, était hautement significative. À la hanche, la réduction était de moindre ampleur (0,54 %) mais était également très significative. Plus récemment, des auteurs néo-zélandais³ ont réalisé une méta-analyse ayant porté sur 23 études correspondant à 4 082 sujets. La durée moyenne de prescription était de deux ans. La posologie de vitamine D était supérieure à 800 U/j pour dix des études. L'effet était très modeste puisqu'il ne concernait, comparativement aux sujets contrôles, que l'évolution de la DMO au col fémoral, avec une différence moyenne entre les deux groupes de 0,8 % (intervalle de confiance à 95 % : 0,2-1,4). Les résultats n'étaient pas significatifs, tant pour le rachis lombaire que pour la hanche.

Au total, l'effet densitométrique de la vitamine D est modéré et n'apparaît pas directement lié à son éventuelle protection antifracturaire.

Vitamine D et fractures

Statut vitaminique D versus statut fracturaire

Plusieurs études ont démontré une relation assez étroite entre un abaissement des concentrations de vitamine D sérique (25-OH-D) et un risque élevé de fracture ostéoporotique. Ceci a été particulièrement bien démontré en ce qui concerne la fracture de hanche⁴⁻⁶. Cette relation semble également conditionnée par le taux de parathormone (PTH).

Hernandez et al. ont montré que la relation existant entre une concentration sérique de vitamine D et la prévalence des fractures vertébrales ne concernait que les sujets ayant une hyperparathyroïdie secondaire.⁷ Les données les plus récentes suggèrent également que cette relation n'est pas linéaire.

Bleicher et al.⁸ se sont intéressés à une cohorte d'hommes âgés qu'ils ont suivie pendant plusieurs années. Ils ont parallèlement colligé les fractures incidentes en rapport avec une fragilité osseuse. Les concentrations de vitamine D mesurées à l'inclusion ont ensuite été divisées en cinq quintiles. Les sujets dont les concentrations de vitamine D sérique étaient situées dans le quintile inférieur étaient ceux dont la probabilité de survenue de fracture était la plus importante. La fréquence de fractures la plus basse concernait les concentrations situées dans le 4^e quintile. En revanche, celles situées dans le 5^e quintile (correspondant aux concentrations les plus élevées) avaient un risque de fracture comparable à celles situées dans le 1^{er} quintile.

Une méta-analyse récente⁹ a confirmé l'intérêt d'une réplétion vitaminique D. Ainsi, toute augmentation de 10 ng/mL des concentrations de vitamine D sérique conduisait à une diminution de 7 % du risque de fracture de fragilité. La relation était plus importante si on se focalisait sur la fracture de hanche, où cette augmentation était responsable d'une diminution du risque de fracture de 20 %.

Effet d'un traitement par vitamine D sur le risque fracturaire

Les études et les méta-analyses dans ce domaine sont très nombreuses, et nous nous focaliserons sur les données les plus récentes. Les divergences apparentes concernant le résultat des méta-analyses tiennent à plusieurs paramètres : posologie de vitamine D utilisée, type de vitamine D utilisée (D2 ou D3), adhésion au traitement, association à une calcithérapie, modalités d'administration (prise journalière versus prise intermittente), concentrations de vitamine D à l'entrée dans l'étude, état clinique du patient à l'inclusion (présence de comorbidités ou non). En dernier lieu, le type d'analyse (*post hoc* ou en intention de traiter) est également un élément à prendre en considération.

Bernard Cortet¹,
Patrice Fardellone²

1. Service de
rhumatologie, CHU Lille,
59000 Lille, France

2. Service de
rhumatologie,
CHU Amiens,
80054 Amiens, France

fardellone.patrice@gmail.com

Bernard.CORTET@chu-lille.fr

B. Cortet déclare avoir participé à des interventions ponctuelles avec les laboratoires Alexion, Amgen, Kyowa-Kirin, Lilly, MSD, Novartis, Theramex, Sublimed, UCB et Viatrix.

P. Fardellone déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour les laboratoires Amgen, Expanscience, GSK, Kyowa-Kirin, IPRAD, Lilly, UCB, Teva, Theramex, Viatrix et X.O.

Cet article fait partie d'un supplément ayant bénéficié du soutien strictement institutionnel de Viatrix, sans intervention de leur part dans l'élaboration du sommaire, le choix des auteurs ni la rédaction des articles.

En 2018, Kahwati et al. ont ainsi publié une méta-analyse¹⁰ ayant conclu à l'absence d'efficacité antifracturaire d'un traitement par vitamine D, qu'il soit prescrit isolément ou en association avec une calcithérapie. À vrai dire, la conclusion de cette méta-analyse était connue avant qu'elle ne soit réalisée dans la mesure où les auteurs se sont concentrés sur les sujets adultes vivant à leur domicile.

À la même époque, Bolland et al. ont également publié une méta-analyse concluant à l'absence d'efficacité antifracturaire de la vitamine D.¹¹ Tout comme la précédente méta-analyse, la méthodologie utilisée est telle que les résultats étaient en fait quasiment connus avant que cette méta-analyse ne soit publiée. En effet, les auteurs ont souhaité ne prendre en considération que les sujets recevant de la vitamine D sans calcithérapie associée. Le rationnel développé par les auteurs étant que le calcium prescrit isolément n'a pas fait la preuve de son efficacité antifracturaire, ce qui est une réalité. Pour autant, à travers notamment la méta-analyse de Tang et al., il avait déjà été démontré que l'éventuel effet protecteur antifracturaire de la vitamine D nécessitait parallèlement la prescription d'une calcithérapie.² Dans cette méta-analyse,¹¹ les auteurs ont également pris en considération l'existence d'éventuelles comorbidités. En se focalisant sur cette population, et même si la différence n'était pas statistiquement significative, on notait que la vitamine D était à l'origine d'une réduction de 15 % du risque de fracture en bonne concordance avec les conclusions de la méta-analyse de Tang et al.² De même, les auteurs ont évalué l'influence de la dose de vitamine D administrée sur les résultats (plus de 800 U/j versus moins de 800 U/j). Celles et ceux ayant reçu les doses les plus élevées avaient une réduction du risque fracturaire de près de 40 %, mais il est vrai que la différence n'était pas significative.

Il est par ailleurs assez étonnant de constater que le dernier auteur de la méta-analyse publiée par Bolland et al.¹¹ avait publié dans la revue *Cochrane* une méta-analyse en 2014 indiquant que la prescription de vitamine D associée à une calcithérapie permettait de réduire de 16 % le risque de fracture de hanche.¹² La réduction était comparable lorsque l'on s'intéressait à l'ensemble des fractures non vertébrales (-14 %). Il n'y avait, en revanche, pas d'effet démontré dans cette méta-analyse sur le risque de fracture vertébrale.

Yao et al. ont confirmé dans leur méta-analyse publiée en 2019 l'absence d'effet d'une prescription isolée de vitamine D pour prévenir les fractures en général et particulièrement les fractures de hanche.⁹ En revanche, ils ont confirmé que l'association vitamine D et calcium était susceptible de réduire de 6 %, comparativement à un placebo, la probabilité de survenue d'une fracture de fragilité et de 16 % la probabilité de survenue d'une fracture de hanche.⁹

Enfin, très récemment, une étude publiée par LeBoff et al.¹³ a conclu à l'absence d'effet significatif de la vitamine D quant à la prévention des fractures survenant en l'absence de traumatisme majeur. La posologie de vitamine D reçue était de 2 000 U/j. Les résultats étaient in-

changés si on se focalisait sur les fractures non vertébrales ou sur les fractures de hanche. Les auteurs ont également réalisé un certain nombre d'analyses complémentaires, ils ont notamment étudié l'influence des concentrations de vitamine D sérique initiales sur les résultats. Ils ont pour cela procédé par analyse en quartiles. Quelle que soit la concentration de vitamine D sérique initiale, les résultats étaient inchangés. Il faut quand même mentionner que le quartile inférieur correspondait à des concentrations ≤ 24 ng/mL, c'est-à-dire modérément abaissées. Compte tenu de cet élément, les auteurs ont effectué une analyse complémentaire en utilisant un seuil plus stringent, à savoir une concentration de vitamine D sérique < 12 ng/mL versus celles et ceux ayant une concentration ≥ 12 ng/mL. Les résultats étaient inchangés en précisant quand même que le nombre de patients ayant initialement une concentration < 12 ng/mL était très faible ($n = 401$ sur 25 871 sujets randomisés), de telle sorte que le nombre d'événements fracturaires dans cette cohorte était également très faible ($n = 15$) sans, encore une fois, de différence entre le groupe traité et le groupe placebo. Deux autres éléments doivent également être précisés, à savoir que l'âge moyen de la population concernée n'était pas particulièrement élevé (67,1 ans en moyenne). En dernier lieu, et comme ceci a d'ailleurs été mentionné antérieurement, le traitement par vitamine D était prescrit isolément, c'est-à-dire sans calcithérapie associée.

Une mise au point complète de ce numéro sera consacrée aux modalités pratiques de substitution en vitamine D. D'ores et déjà, il convient d'indiquer qu'il ne faut pas utiliser des doses de vitamine D très élevées. Il a en effet été démontré il y a maintenant plusieurs années par Sanders et al.¹⁴ qu'une dose annuelle de 500 000 UI de vitamine D3 comparativement à un placebo était à l'origine d'une augmentation significative (+26 %) du risque de fracture de fragilité.

Statut vitaminique D et efficacité des traitements antiostéoporotiques

Dans le cadre d'une étude rétrospective ayant porté sur 1515 femmes ménopausées ostéoporotiques suivies pendant plus d'un an ayant reçu différents traitements (raloxifène, alendronate et risédronate), Adami et al. ont comparé l'effet densitométrique des traitements précédemment mentionnés en fonction du statut vitaminique D.¹⁵ 32 % avaient un taux de vitamine D sérique ≤ 20 ng/mL, correspondant à un déficit en vitamine D. Les auteurs ont alors comparé l'évolution densitométrique chez celles ayant un déficit en vitamine D et celles en bonne réplétion en vitamine D. Quel que soit le site pris en considération (rachis lombaire, hanche totale ou col fémoral), l'évolution densitométrique était toujours plus satisfaisante chez les patientes ayant des concentrations de vitamine D élevées. Les auteurs ont enfin évalué l'effet des concentrations de vitamine D sérique sur le risque fracturaire et ont constaté, après ajustements multiples, que l'incidence fracturaire était de 80 % plus élevée chez les patientes ayant un déficit en vitamine D versus celles en réplétion vitaminique D.

Plus récemment, Carmel et al.¹⁶ ont comparé deux cohortes de patients traités par bisphosphonates et ayant réalisé deux densitométries osseuses séparées d'au moins un an. Les bisphosphonates étaient représentés par l'alendronate, l'ibandronate, le risédronate ou l'acide zolédronique. Les auteurs ont considéré qu'un sujet était non répondeur si sa densité osseuse diminuait. Ils ont ensuite évalué la probabilité de réponse au traitement selon les critères précédemment mentionnés en fonction du statut vitamínique D initial. Après ajustements multiples, il a été constaté qu'une concentration ≥ 30 ng/mL était à l'origine d'une probabilité de réponse favorable au traitement par bisphosphonates multipliée par 4 comparativement à des sujets dont le taux était inférieur à ce seuil.

Conclusion

Même si la vitamine D ne représente pas un traitement de l'ostéoporose, il existe un faisceau d'arguments suggérant un effet osseux bénéfique de la vitamine D, notamment chez les patients âgés vivant en institution et ayant plusieurs comorbidités. Pour autant, y compris dans ces conditions, l'efficacité antifracturaire de la vitamine D apparaît modérée. Chez les patients ostéoporotiques, il convient, en accord avec les recommandations françaises, de s'assurer d'un statut vitamínique D satisfaisant avant de débuter un traitement antiostéoporotique.¹⁷

Les effets musculaires de la vitamine D

Comme de nombreux types cellulaires, les cellules musculaires possèdent des récepteurs à la vitamine D, ce qui témoigne de son implication dans des fonctions comme la force, la marche et l'équilibre. Ces constatations physiologiques ont des conséquences cliniques car on sait qu'avec le vieillissement, les insuffisances et les carences en vitamine D sont plus fréquentes mais aussi que les récepteurs à la vitamine se raréfient,¹⁸ expliquant ainsi l'augmentation de l'incidence des chutes chez les sujets âgés, avec leurs redoutables conséquences, notamment fracturaires. Les études d'observation chez sujets déficients en vitamine D objectivent bien l'association statistique de la faiblesse musculaire proximale des membres inférieurs, de la possibilité de douleurs musculaires et de troubles de l'équilibre avec les déficits en vitamine D mesurés par les concentrations de la 25-OH-D.

Le déficit en vitamine D est particulièrement fréquent chez les patients sarcopéniques qui ont une fracture de la hanche.¹⁹

Les études sur les effets de la supplémentation en vitamine D sur le risque de chutes (et de fractures) ont donné des résultats contradictoires, probablement en raison de l'utilisation de dosages et d'intervalles de traitement différents, de l'administration concomitante ou pas de calcium, de l'observance plus ou moins bonne du traitement, de la durée de suivi, de l'âge et de la fragilité différentes des populations étudiées, et grandement des valeurs de 25-OH-D de départ.

S'il n'est pas démontré que la supplémentation en vitamine D ait un effet positif sur la force musculaire des adultes en réplétion (25-OH-D > 10 ng/mL)²⁰ ou dans la population générale, la supplémentation en vitamine D a fait, en revanche, la preuve de son efficacité dans l'amélioration des performances musculaires et la réduction du risque de chutes chez les sujets âgés institutionnalisés ou en maison de retraite.²¹ Une méta-analyse de Bischoff-Ferrari²² a montré que la supplémentation en vitamine D pouvait réduire de 13 % le nombre de chutes. Les doses de vitamine D et les concentrations obtenues de 25-OH-D étaient très variables d'une étude à l'autre.

La quantité de vitamine D administrée joue bien sûr un rôle sur l'évitement des chutes. Des doses quotidiennes de 700 UI²², voire de 1 000 UI²³, doivent être administrées pour réduire le risque relatif de chute. Globalement, il est nécessaire de parvenir à des concentrations de 25-OH-D d'au moins 24 ng/mL pour être efficace sur le risque de chute et d'au moins 30 ng/mL (75 nmol/L) pour un effet antifracturaire.²³ En revanche, de fortes doses annuelles, comme l'administration de 500 000 UI de vitamine D3 en une prise annuelle dans l'étude de Sanders, se sont accompagnées d'une augmentation apparemment paradoxale de l'incidence des chutes et des fractures dans le groupe traité par rapport au groupe placebo.¹⁴ L'explication avancée est que l'afflux massif de vitamine D exogène active les voies de dégradation en activant les enzymes transformant la 25-OH-D en métabolites inactifs comme la 24,25-OH₂-D.

L'efficacité de la supplémentation en vitamine D vis-à-vis des chutes est également fonction des valeurs de départ de la 25-OH-D. C'est ainsi qu'une diminution de 45 % du risque de chutes a pu être observée dans les deux études de cette analyse Cochrane qui avaient les valeurs de 25-OH-D les plus basses.²³ Cette efficacité a pu être observée dans une autre méta-analyse dans laquelle une diminution de 15 % du risque de chutes a pu être obtenue lorsque 90 % de la population avaient des valeurs de 25-OH-D de départ inférieures à 75 nmol/L alors qu'aucune efficacité n'était observée dans la population ayant des valeurs normales de 25-OH-D.²⁴

Le mode d'administration semble également jouer un rôle puisque, dans la méta-analyse de Muir et al.,²⁵ les doses administrées quotidiennement étaient plus efficaces que les fortes doses de charge espacées de plusieurs mois. Rappelons que la vitamine D2 (ergocalciférol) ne doit pas être utilisée avec des doses de charge espacées car sa demi-vie est trop courte.

Dans les recommandations des différentes sociétés savantes concernant la prévention des chutes, la supplémentation en vitamine D est une des composantes essentielles des interventions multifactorielles en association aux stratégies visant à diminuer les médicaments, à la mise en place des programmes d'activité physique adaptée, à la correction de troubles de la vision, au traitement des hypotensions orthostatiques et des troubles de la fréquence et du rythme cardiaque et, enfin, à l'amélioration de l'environnement des personnes âgées.²⁶ ● ➤

RÉSUMÉ EFFETS OSSEUX ET MUSCULAIRES DE LA VITAMINE D

Il existe un lien entre déficit et surtout carence en vitamine D et risque de fracture non vertébrale (de hanche en particulier). Cette relation n'est pas linéaire, de telle sorte que des taux trop élevés de vitamine pourraient être délétères pour la santé osseuse. L'efficacité antifracturaire de la vitamine D dépend de nombreux facteurs, notamment des caractéristiques intrinsèques des populations concernées. Les méta-analyses qui ont porté sur des sujets déficients en vitamine D, particulièrement ceux vivant en institution et ayant des comorbidités, ont montré un bénéfice de la vitamine D en termes de réduction du risque de fracture non vertébrale en général et de hanche en particulier.

La réplétion calcique, qu'elle soit alimentaire ou obtenue par le biais d'une calcithérapie, apparaît nécessaire afin d'optimiser

l'effet osseux de la vitamine D. Les fortes doses de vitamine D en prises intermittentes ne doivent plus être utilisées.

Les liens existant entre statut vitaminique D et fonction musculaire ont été bien démontrés, mais l'effet propre de la vitamine D concernant la prévention des chutes est diversement apprécié. L'efficacité de la vitamine D concernant la prévention des chutes concerne uniquement les sujets ayant initialement un taux de vitamine D particulièrement abaissé.

SUMMARY BONE AND MUSCLE EFFECTS OF VITAMIN D

There is an association between vitamin D deficiency and the risk of nonvertebral fractures (particularly hip fractures). This relationship is not linear, so that too high a level of vitamin D could be

deleterious to bone health. The anti-fracture efficacy of vitamin D depends on many factors, including the individual characteristics of the populations involved. Meta-analyses of vitamin D-deficient subjects, particularly those living in nursing homes and with comorbidities, have shown a benefit of vitamin D in terms of reducing the risk of non-vertebral fractures in general and particularly hip fractures.

Calcium repletion, whether dietary or by mouth, appears necessary to optimize the bone effect of vitamin D. High doses of vitamin D taken intermittently should no longer be used.

The links between vitamin D status and muscle function have been well demonstrated, but the specific effect of vitamin D in preventing falls is unconstant. The efficacy of vitamin D in preventing falls is only demonstrated in subjects who initially have a particularly low vitamin D level.

RÉFÉRENCES

1. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxyvitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004;116:634-9.
2. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-66.
3. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014;11:146-55.
4. Looker AC. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of major osteoporotic fractures in older U.S. adults. *J Bone Miner Res* 2013;28:997-1006.
5. Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L, Horwitz M, Danielson ME, Bauer DC, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med* 2008;149:242-50.
6. Cauley JA, Danielson ME, Boudreau R, Barbour KE, Horwitz MJ, Bauer DC, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and clinical fracture risk in a multiethnic cohort of women: the Women's Health Initiative (WHI). *J Bone Miner Res* 2011;26:2378-88.
7. Hernández JL, Olmos JM, Pariente E, Nan D, Martínez J, Llorca J, et al. Influence of vitamin D status on vertebral fractures, bone mineral density, and bone turnover markers in normocalcemic postmenopausal women with high parathyroid hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1711-7.
8. Bleicher K, Cumming RG, Naganathan V, Blyth FM, Le Couteur DG, Handelsman DJ, et al. U-shaped association between serum 25-hydroxyvitamin D and fracture risk in older men: results from the prospective population-based CHAMP study. *J Bone Miner Res* 2014;29:2024-31.
9. Yao P, Bennett D, Mafham M, Lin X, Chen Z, Armitage J, Clarke R. Vitamin D and calcium for the prevention of fracture: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1917789.
10. Kahwati LC, Weber RP, Pan H, Gourlay M, LeBlanc E, Coker-Schwimmer M, Viswanathan M. Vitamin D, calcium, or combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adults: Evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;17:319:1600-12.
11. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:847-58.
12. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014(4):CD000227.
13. LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA, Cook NR, Khurana B, Kim E, et al. Supplemental vitamin D and incident fractures in midlife and older adults. *N Engl J Med* 2022;387:299-309.
14. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, Nicholson GC. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815-22. Erratum in: *JAMA* 2010;303:2357.
15. Adami S, Giannini S, Bianchi G, Sinigaglia L, Di Munno O, Fiore CE, et al. Vitamin D status and response to treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20:239-44.
16. Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/mL. *Osteoporos Int* 2012;23:2479-87.
17. Briot K, Roux C, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, et al. 2018 update of french recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2018;85:519-30.
18. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Dürmüller U, Stähelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decrease with age. *J Bone Miner Res* 2004;10:265-9.
19. Kim HS, Jang G, Park JW, Lee YK, Koo KH. Vitamin D deficiency and sarcopenia in hip fracture patients. *J Bone Miner Metab* 2021;28:79-83.
20. Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, Kandiah D, Bennell KL. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2011;22:859-71.
21. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson L, Lamb SE. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD007146.
22. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.
23. Bischoff-Ferrari H. Vitamin D: what is an adequate vitamin D level and how much supplementation is necessary? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:789-95.
24. LeBlanc ES, Chou R. Vitamin D and falls-fitting new data with current guidelines. *JAMA Intern Med* 2015;175:712-3.
25. Muir S, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:2291-300.
26. Chevalley T, Brandi ML, Cashman KD, Cavalier E, Harvey NC, Maggi S, et al. Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases: update for an European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group. *Aging Clin and Exp Res* 2022;34:2603-23.