

EFFETTO DELL'INTEGRAZIONE DELLA VITAMINA D, DEL CALCIO O DELLA LORO ASSUNZIONE COMBINATA SULLA PREVENZIONE DELLE CADUTE E QUINDI SULLE EVENTUALI CONSEGUENZE: REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI "A RETE". Studio scientifico

*Long Tan, Ruiqian He & Xiaoxue Zheng;
BMC Geriatrics volume 24, Article number: 390 (2024)*

ABSTRACT

L'associazione tra l'integrazione di vitamina D e il rischio di cadute negli anziani è stata controversa. Questa revisione sistematica e meta-analisi mirava a valutare l'effetto della vitamina D, del calcio o della loro integrazione combinata sulla prevenzione delle cadute e relative conseguenze negli anziani. In questa revisione sono stati inclusi un totale di 35 studi randomizzati controllati e 58.937 partecipanti. L'integrazione di vitamina D di 800-1000 UI ha comportato il verificarsi di un minor rischio di cadute rispetto al placebo o a nessun trattamento. L'integrazione di vitamina D, con o senza calcio, si è rivelata più efficace dell'integrazione del solo calcio. Con dosi elevate >1000 UI di vitamina D aumentava il rischio di cadute rispetto alla dose di 800-1000 UI. Si è quindi concluso che l'integrazione di vitamina D ideale rientra nel range di 800-1000 UI per avere un effetto benefico nella prevenzione delle cadute e relative conseguenze. Studi randomizzati e controllati (RCT) sull'efficacia della vitamina D nella prevenzione delle cadute sono stati ricercati con approccio sistemico in PubMed, Embase, Cochrane Library e Web of Science fino al 9 maggio 2023. La meta-analisi 'a rete' è stata eseguita utilizzando un modello a effetti casuali in R4.1.3 e Stata15.0. L'eterogeneità è stata valutata mediante la statistica I² e il bias di pubblicazione è stato valutato utilizzando grafici a imbuto, test di Begg e test di Egger. I dati sono stati raggruppati ed espressi come rischio relativo (RR) e intervallo di confidenza al 95% (CI). In questo studio sono stati inclusi un totale di 35 RCT che hanno coinvolto 58.937 partecipanti, tra cui 11 RCT (31,4%) dove si aveva l'integrazione di calcio combinato con vitamina D. C'era una bassa eterogeneità (I²=11%) tra gli studi inclusi. L'integrazione di vitamina D a 800-1.000 Unità Internazionali (UI)/die ha comportato un

rischio inferiore di cadute rispetto al placebo o a nessun trattamento (RR=0,85, IC 95%: 0,74-0,95). Inoltre, 800-1000 UI/die di vitamina D con o senza calcio si sono rivelati più efficaci nel prevenire le cadute rispetto al solo calcio. Alte dosi di vitamina D (>1000 UI/die) hanno aumentato il rischio di cadute rispetto a 800-1000 UI/die di vitamina D. Secondo l'analisi dei sottogruppi, la somministrazione giornaliera di 800-1000 UI/die di vitamina D era associata ad una riduzione del 22% del rischio di cadute (RR=0,78, IC 95%:0,64-0,92), mentre la somministrazione intermittente di vitamina D non ha avuto effetto preventivo. Inoltre, 800-1000 UI/die di vitamina D hanno anche ridotto significativamente il rischio di cadute negli anziani con ≤ 50 nmol/L di 25-idrossivitamina D [25(OH)D] (RR=0,69, IC 95%:0,52-0,86) ma non negli individui con > 50 nmol/L 25(OH)D. L'integrazione di vitamina D a 800-1000 UI/giorno è associata quindi a un minor rischio di cadute tra gli anziani con le relative conseguenze. 800-1.000 UI/giorno di vitamina D hanno un beneficio sulla prevenzione delle cadute soprattutto nei soggetti con carenza di vitamina D.

BACKGROUND

Le cadute e gli infortuni ad esse correlati sono cause comuni ma potenzialmente prevenibili di disabilità funzionale, morbidità con conseguente aumento di richiesta di assistenza sanitaria tra gli individui anziani ^[1]. È stato riferito che un individuo su tre di età superiore ai 65 anni ha subito almeno una caduta, con il 5-6% delle cadute che hanno provocato una frattura ^[2, 3]. Pertanto, la prevenzione delle cadute è fondamentale per prevenire le fratture e ridurre la morbidità e la mortalità. Le linee guida sulla prevenzione delle cadute hanno raccomandato la vitamina D come componente dell'insieme di possibili interventi insieme ad altre strategie come l'allenamento dell'andatura e dell'equilibrio, la riduzione o la sospensione dei farmaci psicotropi, il trattamento dei disturbi della vista, la gestione dell'ipotensione posturale, il trattamento della frequenza cardiaca e ritmo cardiaco anormale, l'utilizzo di calzature adeguate ^[4, 5]. Gli integratori di vitamina D sono comunemente assunti per mantenere la salute delle ossa. La Bone Health and Osteoporosis Foundation (BHOFF) raccomanda un apporto giornaliero compreso tra 800 e 1000 unità di vitamina D per gli adulti di età pari o superiore a 50 anni ^[6]. Secondo l'Istituto di Medicina (IOM) ^[7], l'assunzione giornaliera raccomandata di vitamina D è di 600 Unità Internazionali (IU) per gli adulti <70 anni e 800 UI per quelli ≥ 70 anni. Tuttavia, precedenti studi randomizzati e controllati (RCT) hanno mostrato un'efficacia inconsistente della vitamina D, del calcio e dell'integrazione combinata nella prevenzione delle cadute, che può essere attribuita a differenze nelle dosi di vitamina D, nella modalità di somministrazione e in altre caratteristiche del progetto dell'intervento ^[8]. Anche le precedenti revisioni sistematiche e meta-analisi contenevano raccomandazioni diverse. Una recente meta-analisi ha riportato che l'integrazione di vitamina D non ha avuto alcun impatto sull'incidenza di fratture o cadute né effetti clinicamente significativi sulla densità minerale ossea ^[9]. Dall'altro lato invece Wu et al. hanno scoperto che la vitamina D combinata con il calcio, ma non la vitamina D2 o D3 da sole, riduce significativamente il rischio di cadute ^[10]. Allo

stesso modo, Thanapluetiwong et al. ^[11] hanno dimostrato che la vitamina D3 riduceva l'incidenza delle cadute solo se integrata con calcio, ma nessuno dei due articoli riportava un'analisi di sottogruppi di integrazione di diverse dosi di vitamina D. Kong et al. hanno rivelato che 800-1000 UI/die di vitamina D erano associati a minori rischi di cadute ^[12]. Ling et al. hanno riferito che l'integrazione combinata di vitamina D (dosi giornaliere di 700-1000 UI) e calcio comportava una riduzione del 12% del rischio di cadute ^[13]. Inoltre, Wei et al. hanno scoperto che 700-2000 UI/giorno di vitamina D erano correlati con un minor rischio di cadute tra gli anziani presenti negli istituti di cura ^[14]. Per quanto riguarda dosi più elevate, si aveva che con >1000 UI/giorno di integrazione di vitamina D il rischio di prime cadute con fratture tra gli anziani residenti in comunità tendeva ad aumentare ^[15]. Una dose giornaliera di 2000 UI di vitamina D nello studio VITAL non riusciva a ridurre il rischio di cadute negli adulti che in linea generale erano sani ^[16]. Le differenze presenti in letteratura nel dosaggio della vitamina D, nella frequenza di somministrazione e nelle popolazioni di pazienti hanno reso difficile identificare la migliore dose di integrazione di vitamina D. Una meta-analisi di rete (NMA) può mettere insieme le prove di più studi randomizzati attraverso confronti diretti e indiretti e quindi fornire una visione più completa ^[17]. Nel presente studio, abbiamo stratificato i soggetti in vari gruppi di dosaggio della vitamina D e abbiamo confrontato il rischio di cadute con diverse dosi di vitamina D, calcio e integrazione combinata utilizzando l'NMA. Abbiamo assegnato una classificazione di probabilità a ciascun regime di dosaggio al fine di identificare la migliore concentrazione di assunzione di vitamina D per gli individui più anziani di età pari o superiore a 50 anni.

Metodi: Questo studio è stato eseguito in conformità con le linee guida Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) ^[18] ed è stato registrato sulla piattaforma internazionale di registrazione della valutazione prospettica del sistema PROSPERO (CRD42023435299).

Strategia di ricerca: Gli studi pertinenti pubblicati in inglese sono stati ricercati sistematicamente in PubMed, Embase, Cochrane Library e Web of Science dall'inizio fino al 9 maggio 2023 utilizzando il MeSH e i termini "vitamina D", "ergocalciferolo", "caduta accidentale", "caduta" e "studio randomizzato e controllato". Sono stati inoltre ricercati manualmente i riferimenti delle revisioni sistematiche pubblicate per identificare potenziali studi ammissibili.

Criteri di ammissibilità: Criteri di inclusione: (1) RCT pubblicati in inglese; (2) Vitamina D2 o D3 con o senza calcio nei gruppi di intervento (inclusa l'assunzione giornaliera, settimanale, mensile o annuale); (3) Dati sugli esiti riportati delle cadute; (4) Durata del follow-up di almeno tre mesi. Criteri di esclusione: (1) Esperimenti su animali o cellule, casi clinici, recensioni, lettere, editoriali e abstract per convegni; (2) Testo completo inaccessibile; (3) Dati sui risultati non estraibili; (4) In combinazione con altre terapie come supporto nutrizionale, ormoni, altri farmaci, allenamento fisico o uso di analoghi della vitamina D (ad

esempio calcitriolo) o vitamina D idrossilata; (5) Se la stessa popolazione veniva utilizzata in più studi, gli studi con un set di dati più piccolo venivano esclusi. L'abstract e il testo completo di ciascuno studio sono stati esaminati in modo indipendente da due revisori (XXZ, LT) per determinarne l'ammissibilità e qualsiasi disaccordo è stato risolto attraverso la discussione o con l'intervento di un terzo autore (RQH).

Estrazione dei dati: I dati sono stati estratti indipendentemente da due revisori (XXZ e LT), incluso il primo autore, l'anno di pubblicazione, il paese, le misure di intervento e controllo, il periodo di follow-up, la concentrazione sierica basale di 25-idrossivitamina D [25(OH) D], la permanenza e i risultati dello studio.

Valutazione della qualità: La qualità degli studi inclusi è stata valutata in modo indipendente da due ricercatori utilizzando lo strumento Cochrane per il rischio di bias per studi randomizzati (RoB2)^[19] e qualsiasi disaccordo è stato risolto mediante discussione con un terzo ricercatore. La valutazione RoB2 ha cinque domini, vale a dire bias derivante dal processo di randomizzazione, bias dovuto alla deviazione dall'intervento previsto, bias dovuto alla mancanza di dati sui risultati, bias nella misurazione dei risultati e bias nella selezione del risultato riportato. Ciascun dominio è valutato come "a basso rischio di Bias", "ad alto rischio di Bias" e "incerto".

Analisi statistica: Gli studi inclusi variavano nel dosaggio della vitamina D, nella frequenza di somministrazione e nella somministrazione di calcio. Per ottenere migliori risultati, l'assunzione intermittente di vitamina D è stata convertita in assunzione giornaliera calcolando la dose media giornaliera. In base alla dose convertita, i soggetti sono stati divisi nei gruppi ≤ 500 UI/giorno, 600-700 UI/giorno, 800-1.000 UI/giorno, 1.100-1.900 UI/giorno e ≥ 2.000 UI/giorno. Inoltre, per la vitamina D con integrazione di calcio, i soggetti sono stati classificati in base alla somministrazione o meno di calcio. I dati sono stati analizzati da GeMTC e JAGS in R4.1.3. Una NMA bayesiana è stata eseguita utilizzando i metodi Markov Chain Monte Carlo (MCMC)^[20, 21]. L'NMA è un'estensione della meta-analisi standard che confronta più trattamenti. L'effetto del trattamento può essere valutato mediante NMA utilizzando confronti sia diretti che indiretti. A causa delle variazioni tra i regimi, come i diversi dosaggi e le diverse frequenze di somministrazione, è stato applicato un modello standard a effetti casuali per fornire stime più prudenti della dimensione dell'effetto. La convergenza del modello è stata eseguita utilizzando quattro catene di Markov per l'analisi di simulazione con un valore iniziale di 2,5 e 15.000 iterazioni pre-simulate, seguite da 20.000 iterazioni. L'adattamento del modello e la coerenza globale sono stati valutati mediante il Deviation Information Criterion (DIC). La coerenza complessiva tra evidenza diretta ed evidenza indiretta è stata analizzata utilizzando rispettivamente i valori DIC coerenti e incoerenti^[22]. Una differenza nel DIC < 5 indica assenza di incoerenza e il modello di coerenza è adattato; in caso contrario, viene adattato il modello di incoerenza. Se è presente una rete a circuito chiuso, la coerenza locale è stata analizzata utilizzando

un metodo di suddivisione dei nodi^[23]. Un $P < 0,05$ indica incoerenza locale. L'eterogeneità tra gli studi è stata valutata dalla statistica I² e un valore $> 50\%$ indica un'eterogeneità significativa. Il bias di pubblicazione è stato valutato mediante grafici a imbuto, test di correlazione per ranghi di Begg e test di Egger. Le analisi di sensibilità sono state condotte su studi senza alto rischio di bias. Sono state inoltre eseguite analisi statistiche post-hoc dei sottogruppi in base a vari fattori tra cui sesso, abitazione, frequenza di dosaggio della vitamina D (giornaliera e intermittente) e concentrazioni basali di 25(OH)D. Le variabili categoriali sono espresse come rapporti di rischio (RR) e intervallo di confidenza al 95% (CI). Se il valore "1" non è incluso nell'IC al 95%, la differenza è considerata statisticamente significativa. L'efficacia di tutti i regimi di trattamento è stata valutata simultaneamente utilizzando un modello a effetti casuali basato sull'approccio bayesiano. Sono stati generati grafici di rete, grafici di classificazione della probabilità cumulativa, classifiche e grafici a imbuto. Gli effetti di ciascun intervento sono stati stimati, classificati e raggruppati in base alla superficie sotto la curva di classificazione cumulativa (SUCRA) e la qualità delle misure di intervento è stata classificata in base al valore SUCRA. Il SUCRA rappresenta la percentuale di efficacia o sicurezza raggiunta da un agente rispetto a un agente immaginario che è sempre il migliore e senza incertezze (ad esempio, SUCRA = 100%). Questo metodo consiste nel calcolo della probabilità che un determinato metodo sia efficace, ed è utile quando c'è la necessità di mettere a confronto più strategie di intervento diverse. Il punteggio SUCRA è una percentuale che varia da 0 a 100%, quindi un punteggio più vicino al 100% indica un intervento più efficace^[24]. L'NMA è stato completato utilizzando R4.1.3 e Stata 15.0.

RISULTATI

Ricerca e caratteristiche dello studio: Inizialmente sono stati identificati 2790 studi, di cui 1496 sono stati rimossi in quanto erano duplicati, 1424 sono stati esclusi dopo la revisione iniziale del titolo e dell'abstract e 72 studi sono stati invece scelti per la revisione del testo completo. In questa meta-analisi sono stati inclusi alla fine un totale di 35 studi ammissibili. Il processo di screening specifico degli studi è mostrato in **Fig. 1**.

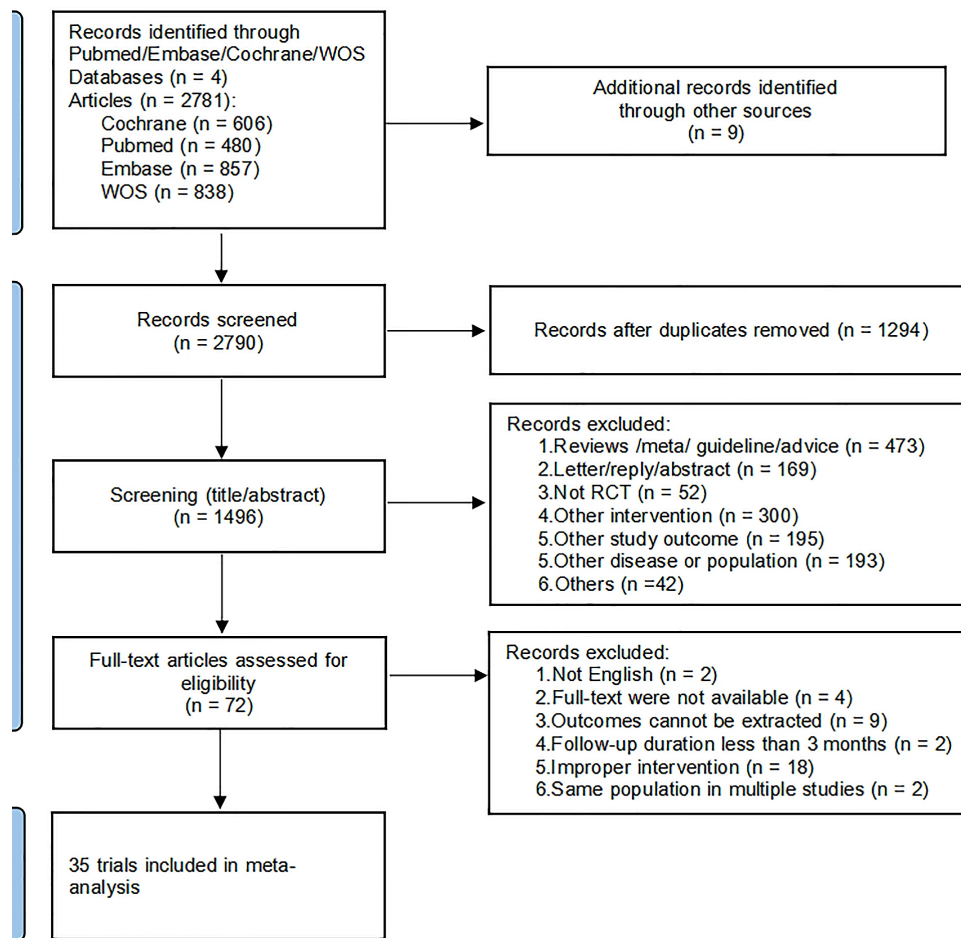
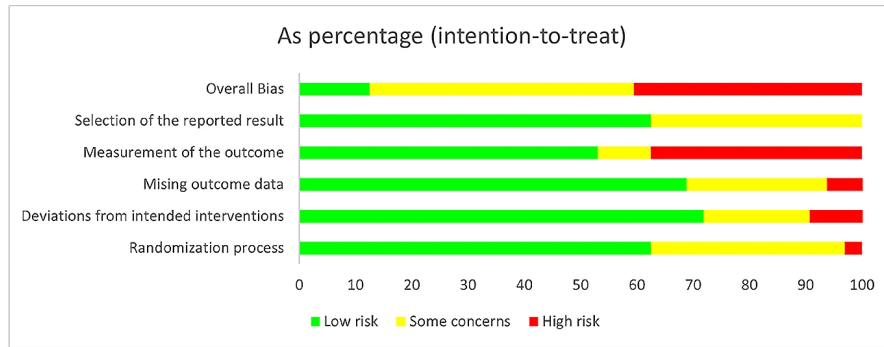


Fig 1: 35 studi [25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,33,54,55,56,57,58,59] che hanno coinvolto 58.937 pazienti sono stati condotti in Europa (n = 19), Australia (n = 7), Nord America (n = 6), Asia (n = 2) e Sud America (n = 1). L'età media dei pazienti variava da 59 a 89 anni. L'integrazione combinata di calcio e vitamina D è stata utilizzata in 11 studi (31,4%), 800-1000 UI/giorno di vitamina D in 19 studi, <800 UI/giorno di vitamina D in 6 studi e >1000 UI di vitamina D in 18 studi.

Valutazione della qualità e del rischio di bias

Come mostrato nella **Fig. 2**, il rischio di bias derivante dal processo di randomizzazione è stato elevato in uno studio, incerto in 11 studi e basso negli studi rimanenti. Per i bias dovuti a deviazioni dagli interventi previsti, 4 studi hanno avuto un rischio elevato, 6 studi sono risultati incerti e gli studi rimanenti hanno avuto un rischio basso. Per i bias dovuti a dati mancanti sull'esito, 2 studi hanno avuto un rischio elevato e 10 studi hanno avuto esito incerto. Per i bias nella misurazione dell'esito, 14 studi hanno avuto un rischio elevato, 3 studi sono risultati incerti e i rimanenti hanno avuto un rischio basso. Infine, per i bias nella selezione dei risultati riportati nello studio, 13 studi hanno avuto esito incerto e i rimanenti hanno avuto un rischio basso. Nel complesso, venti studi (57,1%) sono stati valutati come aventi un rischio di bias da basso a moderato.

a



b

Study	1	2	3	4	5	6
1 Graafmans, 1996	?	?	+	?	+	!
2 Pfeifer, 2000	?	+	+	?	+	?
3 Chapuy, 2002	?	+	?	?	+	?
4 Bischoff, 2003	+	+	+	+	+	+
5 Trivedi, 2003	?	+	?	?	+	?
6 Harwood, 2004	+	?	?	?	?	?
7 Dhesi, 2004	+	+	?	+	+	!
8 Flicker, 2005	+	+	?	+	+	!
9 Porthouse, 2005	+	?	+	?	?	?
10 Bischoff-Ferrari, 2006	?	+	?	+	?	!
11 Law, 2006	?	?	?	?	+	!
12 Broe, 2007	+	?	+	+	?	!
13 Smith, 2007	+	+	?	?	+	?
14 Prince, 2008	+	+	+	+	?	!
15 Pfeifer, 2009	?	+	+	+	+	!
16 Karkkainen, 2010	?	?	+	?	?	?
17 Sanders, 2010	+	+	+	+	?	!
18 Witham, 2010	+	+	+	?	+	?
19 Glendenning, 2012	+	+	+	+	+	+
20 Witham, 2013	+	+	+	+	+	+
21 Wood, 2014	+	+	+	?	+	?
22 Houston, 2015	?	?	+	+	+	!
23 Hansen, 2015	?	+	+	?	+	?
24 Uusi-Rasi, 2015	+	+	+	+	+	+
25 Cangussu, 2016	+	+	?	+	+	!
26 Imaoka, 2016	?	?	?	?	+	?
27 Jin, 2016	+	+	?	?	?	?
28 Bischoff-Ferrari, 2016	+	+	+	+	?	!
29 Levis, 2017	+	+	+	?	+	?
30 Hin, 2017	+	+	+	?	+	?
31 Khaw, 2017	+	+	+	?	?	?
32 Aspray, 2019	+	?	+	+	?	!
33 Prithiani, 2021	?	?	?	+	+	!
34 Waterhouse, 2021	+	+	+	+	?	!
35 Appel, 2021	+	+	+	+	?	!

Legend:
 + Low risk
 ? Some concerns
 ? High risk

Fig 2: Riepilogo del rischio di bias (utilizzando RoB2) negli RCT inclusi. (a) Risultati di ogni elemento del rischio di bias, presentati come percentuale degli studi inclusi. (b) Risultati del rischio di bias nei 35 studi inclusi.

Grafico di rete

Il grafico di rete per l'efficacia dell'integrazione di vitamina D nella prevenzione delle cadute è mostrato nella **Fig. 3**. I trattamenti direttamente comparabili sono collegati da una linea e lo spessore della linea è proporzionale al numero di studi confrontati a coppie. Il diametro del cerchio è proporzionale al numero di partecipanti che hanno ricevuto le misure di intervento.

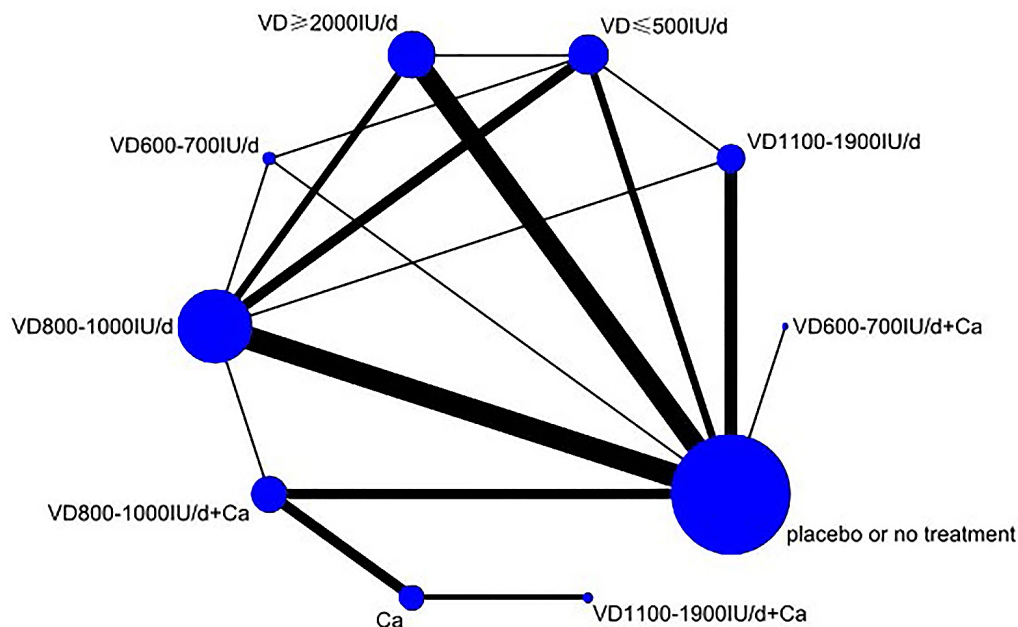
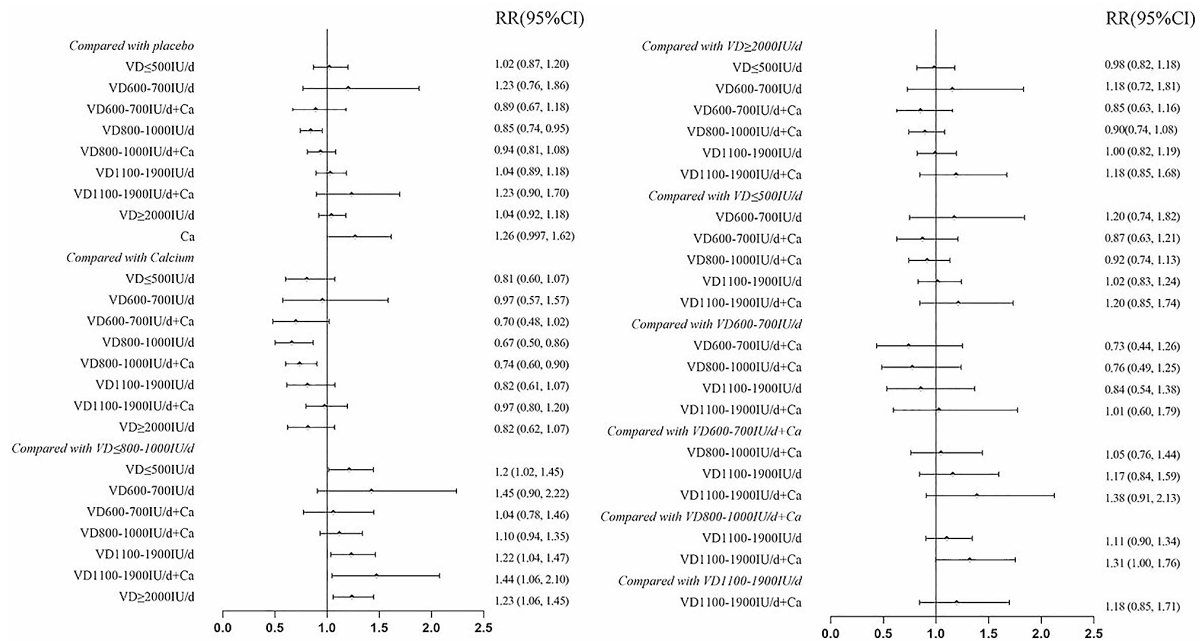


Fig 3: Mappe di meta-analisi di rete degli effetti di prevenzione delle cadute di diversi regimi di integrazione di vitamina D.

RISULTATI

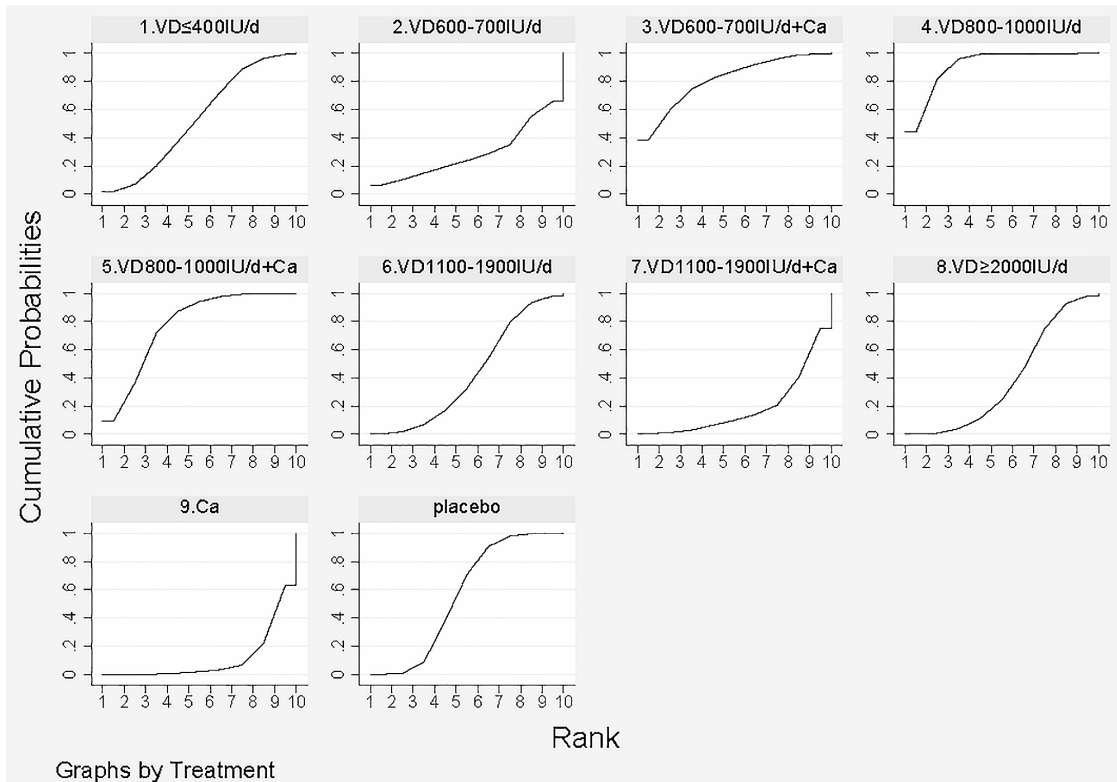
Non c'era una significativa eterogeneità ($I^2 = 11\%$) tra gli studi inclusi. I risultati aggregati di 35 RCT hanno mostrato che 800–1000 UI/die di vitamina D hanno ridotto significativamente il rischio di cadute rispetto al placebo o a nessun trattamento (RR = 0,85, 95%CI: 0,74–0,95) (**Fig. 4**). Inoltre, 800–1000 UI/die di vitamina D con o senza calcio hanno anche ridotto la frequenza delle cadute rispetto al solo calcio (RR = 0,74, 95%CI: 0,60–0,90; RR = 0,67, 95%CI: 0,50–0,86; rispettivamente). Tuttavia, l'integrazione di vitamina D a dosi pari a ≤ 500 UI/die (RR = 1,2, 95%CI: 1,02–1,45), 1100–1900 UI/die (RR = 1,22, 95%CI: 1,04–1,47), 1100–1900 UI/die + Ca (RR = 1,44, 95%CI: 1,06–2,1) e ≥ 2000 UI/die (RR = 1,23, 95%CI: 1,06–1,45) ha determinato un aumento significativo della frequenza delle cadute rispetto a 800–1000 UI/die di vitamina D. Altre dosi di vitamina D non hanno mostrato alcun impatto significativo

sul rischio di cadute.



Classifica SUCRA

La classifica di probabilità cumulativa ha rivelato che 800–1000 UI/giorno di vitamina D (SUCRA: 91,1%), 600–700 UI/giorno di vitamina D con calcio (SUCRA: 80,8%) e 800–1000 UI/giorno di vitamina D con calcio (SUCRA: 77,3%) potrebbero essere i tre migliori regimi per ridurre il rischio di cadute (Fig. 5).



Distorsione di pubblicazione e "local inconsistency"

Il grafico a imbuto risultava approssimativamente simmetrico (**Fig. 6**). Tuttavia, i test di Begg e di Egger hanno indicato una certa distorsione di pubblicazione negli studi ($P = 0,7$ test di Begg, $P 0,033$ test di Egger).

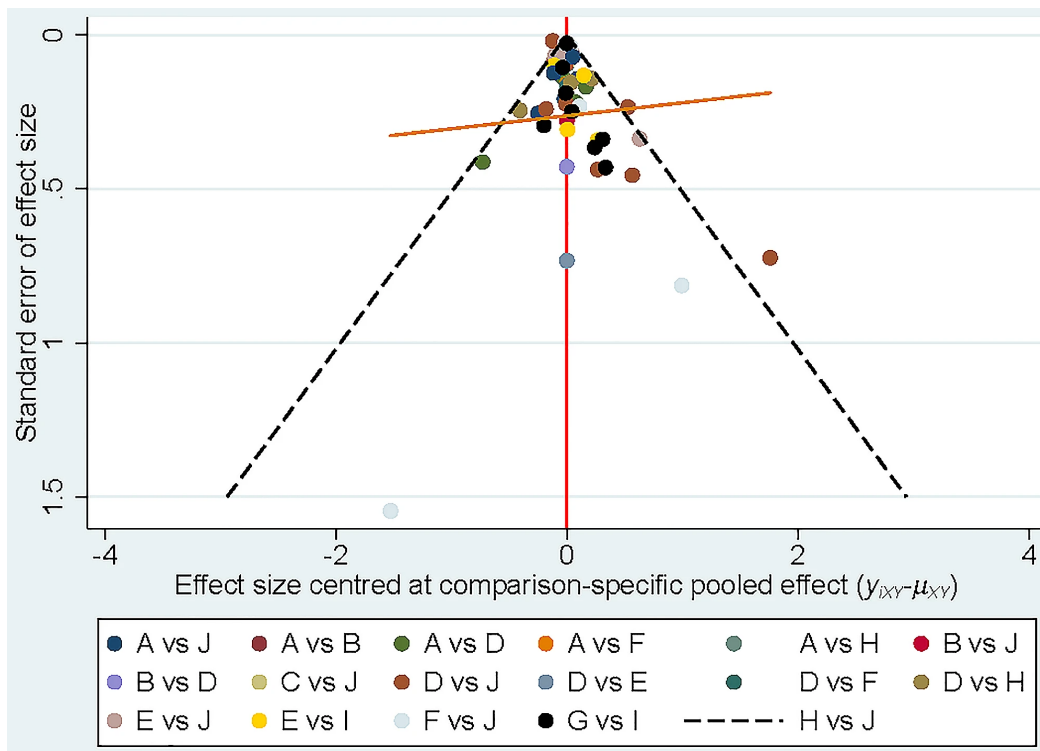


Fig 6: Grafico a imbuto. A, ≤ 500 UI/giorno vitamina D; B, 600-700 UI/giorno vitamina D; C, 600-700 UI/giorno vitamina D+Ca; D, 800-1000 UI/giorno vitamina D; E, 800-1000 UI/giorno vitamina D+Ca; F, 1100-1900 UI/giorno vitamina D; G, 1100-1900 UI/giorno vitamina D+Ca; H, ≥ 2000 UI/giorno vitamina D; I, Calcio; J, Placebo o nessun trattamento.

È stata poi eseguita un'analisi di node-splitting per determinare la coerenza degli interventi. L'incoerenza era presente nei confronti di ≥ 2000 UI/d di vitamina D con placebo o nessun trattamento ($P=0,01$). Rispetto a ≥ 2000 UI/d di vitamina D, il RR (95%CI) del gruppo placebo o nessun trattamento era 1,02 (95%CI: 0,92-1,14) secondo il confronto diretto, 0,73 (95%CI:0,59-0,91) secondo il confronto indiretto e 0,96 (95%CI:0,85-1,09) secondo il risultato complessivo.

Analisi dei sottogruppi

Come mostrato nella **Fig. 7**, abbiamo eseguito l'NMA dei sottogruppi in base a vari fattori, tra cui sesso, residenza, frequenza di dosaggio della vitamina D (giornaliera e intermittente) e concentrazioni basali di 25(OH)D.

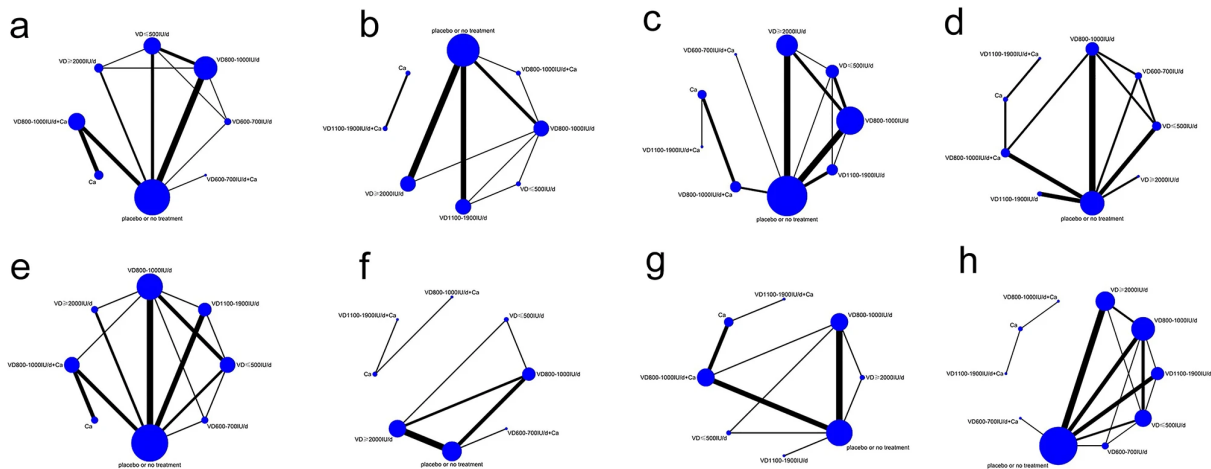


Fig 7: Mappe di meta-analisi di rete delle analisi dei sottogruppi. (a) Regimi di dosaggio giornalieri; (b) Regimi di dosaggio intermittenti; (c) Anziani che hanno bisogno di assistenza; (d) Anziani residenti in istituti; (e) Concentrazione basale media di 25(OH)D \leq 50 nmol/L; (f) Concentrazione basale media di 25(OH)D $>$ 50 nmol/L; (g) Solo soggetti di sesso femminile; (h) Sia soggetti maschi che femmine.

Analisi dei sottogruppi in base alla frequenza di dosaggio della vitamina D: In 19 studi che applicavano il dosaggio giornaliero (**Fig. 7a**), 800–1000 UI/giorno di vitamina D è stata dimostrata una riduzione significativa del rischio di cadute (del 22%) rispetto al placebo o rispetto a nessun trattamento (RR=0,78, 95%CI:0,64–0,92), solo calcio (RR=0,63, 95%CI:0,45–0,83), \leq 500 UI/giorno di vitamina D (RR=0,74, 95%CI:0,58–0,91) e \geq 2000 UI/giorno di vitamina D (RR=0,63, 95%CI:0,48–0,83). Inoltre, 800–1000 UI/d di vitamina D combinata con calcio hanno determinato un rischio inferiore di cadute rispetto al solo calcio (RR=0,74, 95%CI:0,6–0,9) (**Fig. S1**). Dei 18 studi che hanno applicato il dosaggio intermittente (**Fig. 7b**), l’NMA è stata eseguita su 16 studi poiché gli altri due studi non sono stati in grado di formare una struttura di rete con altri studi. Non sono state rilevate differenze significative nel rischio di cadute tra diversi regimi di integrazione (**Fig. S2**).

Analisi dei sottogruppi in base alle condizioni di vita degli anziani: In 24 studi che hanno coinvolto anziani che hanno bisogno di assistenza (**Fig. 7c**), 800–1000 UI/die di vitamina D hanno ridotto significativamente il rischio di cadute rispetto al placebo o rispetto a nessun trattamento (RR=0,88, 95%CI:0,76–0,98), al solo calcio (RR=0,71, 95%CI:0,5–0,96) e \geq 2000 UI/die di vitamina D (RR=0,83, 95%CI:0,69–0,98). Inoltre, 800–1000 UI/die di vitamina D combinate con calcio hanno portato a un rischio ridotto di cadute rispetto al solo calcio (RR=0,74, 95%CI:0,58–0,91) (**Fig. S3**). Negli studi con anziani residenti in istituti (**Fig. 7d**), l’ampiezza del CI era ampia a causa del numero limitato di studi (**Fig. S4**). Tuttavia, il rischio di cadute era significativamente inferiore nel gruppo con 800–1000 UI/die di vitamina D rispetto al gruppo placebo o nessun trattamento (RR = 0,40, 95%CI: 0,16–

0,88) e ≤ 500 UI/die di vitamina D (RR = 0,37, 95%CI: 0,12-0,99). Non sono state rilevate differenze significative nel rischio di cadute tra gli altri regimi.

Analisi dei sottogruppi in base alla concentrazione basale di 25(OH)D: Nei 18 studi con una concentrazione basale media di 25(OH)D di ≤ 50 nmol/L (**Fig. 7e**), 800-1000 UI/die di vitamina D si è assistito ad una riduzione significativa del rischio di cadute rispetto al placebo o rispetto a nessun trattamento (RR=0,69, 95%CI:0,52-0,86), calcio da solo (RR=0,57, 95%CI:0,34-0,85), ≤ 500 UI/die di vitamina D (RR=0,67, 95%CI:0,49-0,88), 600-700 UI/die di vitamina D (RR=0,57, 95%CI:0,34-0,98), 800-1000 UI/die di vitamina D più calcio (RR = 0,72, 95%CI: 0,5-0,98), 1100-1900 UI/die di vitamina D (RR = 0,67, 95%CI: 0,5-0,91) e ≥ 2000 UI/die di vitamina D (RR = 0,7, 95%CI: 0,48-0,97) (**Fig. S5**). Degli 11 studi con una concentrazione basale media di 25(OH)D > 50 nmol/L (**Fig. 7f**), l'NMA è stata eseguita solo su 9 studi poiché due studi non sono stati in grado di formare una struttura di rete con altri studi. L'ampiezza degli IC era ampia e non sono state rilevate differenze significative tra i diversi regimi di integrazione (**Fig. S6**).

Analisi di sottogruppo in base al genere: Tra i 13 studi che includevano solo donne (**Fig. 7g**), 800-1000 UI/die di vitamina D hanno ridotto il rischio di cadute del 22% rispetto al placebo o a nessun trattamento (RR=0,78, 95%CI:0,55-0,97). Non vi sono state differenze significative nel rischio di cadute tra dosi più elevate di vitamina D e 800-1000 UI/die di vitamina D (**Fig. S7**). Dei 21 studi che hanno arruolato soggetti sia maschi che femmine (**Fig. 7h**), l'NMA è stata eseguita su 19 studi poiché due studi non sono stati in grado di formare una struttura di rete con altri studi. I nostri risultati hanno mostrato che 800-1000 UI/die di vitamina D hanno ridotto significativamente il rischio di cadute rispetto al placebo o a nessun trattamento (RR = 0,86, 95%CI: 0,7-0,99) e ≥ 2000 UI/die di vitamina D (RR = 0,8, 95%CI: 0,64-0,95) (**Fig. S8**).

Nel complesso, i nostri dati hanno dimostrato che 800-1000 UI/die di vitamina D erano associati a un rischio significativamente inferiore di cadute in tutti i sottogruppi, ad eccezione dei soggetti con livelli sierici di 25(OH)D > 50 nmol/L e che ricevevano dosi intermittenti di vitamina D (**Fig. 8**).

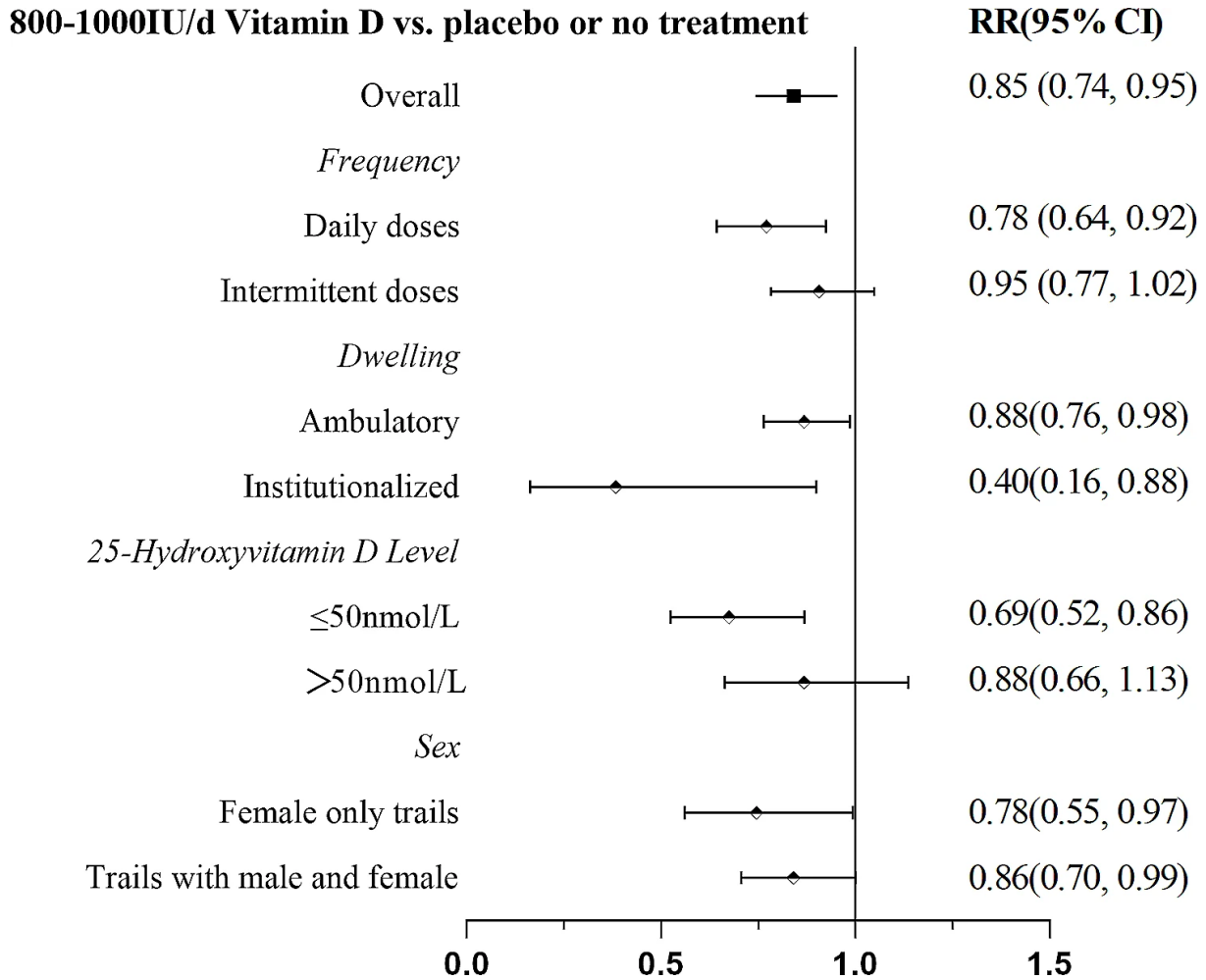


Fig 8: Analisi del sottogruppo di 800-1000 UI/die di vitamina D rispetto al placebo o a nessun trattamento.

Analisi di sensibilità: Quindici studi con alto rischio di bias sono stati rimossi dall'analisi di sensibilità. L'NMA è stata eseguita su 15 studi poiché cinque studi non sono stati in grado di formare una struttura di rete con altri studi. I risultati sono rimasti solidi nell'analisi di sensibilità (**Fig. S9**).

DISCUSSIONE

La nostra NMA di 35 RCT che hanno coinvolto 58.937 anziani ha dimostrato che l'integrazione di vitamina D a 800-1000 UI/giorno ha ridotto significativamente l'incidenza di cadute del 15% e i risultati sono stati solidi nell'analisi di sensibilità. Inoltre, 800-1000 UI/giorno di vitamina D erano associati a un rischio significativamente inferiore di cadute indipendentemente dal genere femminile o maschile e dal luogo di residenza dell'anziano (casa o istituto). Questa riduzione è rimasta significativa nella popolazione con carenza di vitamina, mentre qualsiasi dose di vitamina D non ha avuto effetto negli anziani con livelli

basali di 25(OH)D > 50 nmol/L. In termini di frequenza di dosaggio, la somministrazione giornaliera di 800-1000 UI/die di vitamina D ha ridotto il rischio di cadute del 22%, mentre la somministrazione intermittente di vitamina D non ha avuto alcun effetto preventivo sulle cadute (**Fig. 8**). I nostri risultati sono coerenti con una precedente meta-analisi di Kong et al. ^[12], in cui si è scoperto che 800-1000 UI/die di vitamina D erano associate a minori rischi di cadute. I nostri risultati sono anche in linea con altre meta-analisi che indicano che la vitamina D può ridurre il rischio di cadute nonostante le differenze nelle dosi raccomandate. Le dosi proposte per la prevenzione delle cadute in queste meta-analisi erano 700-1000 UI/die di vitamina D da Bischoff-Ferrari et al. ^[2], 700-2000 UI/die di vitamina D da Wei et al. ^[14] e 700-1000 UI/die di vitamina D da Ling et al. ^[13]. Secondo Thanapluetiwong et al. ^[11], la vitamina D₃ riduceva l'incidenza delle cadute solo se integrata con calcio (RR = 0,881, 95% CI 0,821-0,945), ma non sono state eseguite analisi di sottogruppo sulle diverse dosi di vitamina D. A causa delle differenze nelle dosi suggerite di vitamina D negli studi inclusi, abbiamo suddiviso l'uso di vitamina D in diversi gruppi di dosi e condotto una NMA per testare l'efficacia di diversi intervalli di dose. Abbiamo scoperto che solo 800-1000 UI/die di vitamina D riducevano il rischio di cadute. I nostri risultati di probabilità cumulativa basati su SUCRA hanno mostrato che i primi tre regimi con efficacia decrescente erano 800-1000 UI/die di vitamina D da sola, 600-700 UI/die di vitamina D combinata con calcio e 800-1000 UI/die di vitamina D combinata con calcio. I nostri dati hanno indicato che 800-1000 UI/die di vitamina D era il dosaggio migliore per ridurre le cadute. Da notare che diverse meta-analisi hanno indicato che la vitamina D ha ridotto l'incidenza delle cadute solo se integrata con calcio ^[10, 11, 13, 14]. Al contrario, abbiamo scoperto che 800-1000 UI/die di vitamina D combinata con calcio era benefica solo se confrontata con l'integrazione del solo calcio ma non con il placebo o con nessun tipo di trattamento. Questa discrepanza può essere attribuita all'utilizzo di gruppi di controllo diversi. La maggior parte delle precedenti meta-analisi ha utilizzato sia il placebo che il solo calcio come gruppo di controllo, mentre noi abbiamo assegnato placebo e calcio come gruppi separati. Tuttavia, i nostri risultati erano in accordo con alcuni dosaggi raccomandati. La BHOFF e l'International Osteoporosis Foundation (IOF) raccomandano entrambe un'assunzione giornaliera di 800-1000 UI di vitamina D per gli anziani per migliorare la salute delle ossa e ridurre il rischio di cadute ^[6, 60, 61]. Tuttavia, la meta-analisi di Bolland et al. non ha rivelato alcun effetto della vitamina D sulle cadute ^[9], il che potrebbe essere correlato all'esclusione di studi che hanno confrontato l'integrazione combinata di vitamina D e calcio con placebo. L'applicazione di vitamina D ad alto dosaggio ha dimostrato di non essere benefica o addirittura potrebbe essere dannosa. Dosi mensili più elevate di vitamina D (60.000 UI/m) si sono rivelate efficaci per raggiungere un livello sierico di almeno 30 ng/mL di 25-idrossivitamina D ed erano associate a un aumentato rischio di cadute ^[52]. Wanigatunga et al. ^[15] hanno riferito per la prima volta che >1000 UI/giorno di vitamina D aumentavano il rischio di cadute con conseguenti fratture ma riducevano il rischio di cadute all'aperto negli anziani residenti nella comunità con un livello basale di 25(OH)D di 25-72,5 nmol/L. Nella nostra NMA, l'incidenza delle cadute non differiva

significativamente tra > 1000 UI/d di vitamina D e placebo o nessun trattamento. Tuttavia, la frequenza delle cadute era significativamente più alta nei gruppi con >1000 UI/d di vitamina D rispetto al gruppo con 800-1000 UI/d. Un'altra scoperta importante è che l'efficacia della vitamina D nella prevenzione delle cadute dipende dal livello sierico basale di 25(OH)D nella popolazione anziana e dalla frequenza di somministrazione della vitamina D (giornaliera o intermittente). Abbiamo scoperto che la vitamina D era benefica per la prevenzione delle cadute solo nella popolazione con carenza di vitamina D. La US Preventive Services Task Force ha segnalato una mancanza di associazione tra integrazione di vitamina D e cadute^[62] basata solo su 7 studi, in cui i livelli sierici basali medi di 25(OH)D variavano da 65,9 a 79,4 nmol/L. L'integrazione di vitamina D nella popolazione senza carenza di vitamina D non ha avuto effetti significativi sulle cadute. Inoltre, anche l'integrazione intermittente di vitamina D non ha mostrato alcun effetto protettivo sulle cadute, il che era coerente con alcuni studi precedenti^[14, 63]. Una meta-analisi pubblicata nel 2023 ha mostrato che l'integrazione intermittente o singola di vitamina D3 ad alto dosaggio aumentava il rischio di cadute e l'associazione era vicina alla significatività statistica^[63]. Pertanto, l'integrazione di vitamina D può essere utile per la prevenzione delle cadute nella popolazione con carenza di vitamina D ed è più efficace se somministrata quotidianamente piuttosto che in modo intermittente. Studi precedenti hanno suggerito che un basso livello basale di 25(OH)D può contribuire al declino della forza muscolare negli anziani^[64] ed è associato a un punteggio inferiore nel test del cammino di 6 minuti e a una forza più debole^[65]. I meccanismi con cui la vitamina D riduce l'incidenza delle cadute possono essere parzialmente spiegati dai risultati secondo cui la vitamina D può regolare l'omeostasi del calcio e migliorare la forza e l'equilibrio muscolare, portando quindi a un rischio ridotto di cadute^[26, 66]. L'integrazione giornaliera di vitamina D da 800 a 1.000 UI ha costantemente dimostrato effetti benefici sulla forza e sull'equilibrio^[67]. Tuttavia, un effetto negativo di 70 µg (2.800 UI)/giorno di vitamina D sulla forza muscolare e sulle prestazioni fisiche è stato segnalato da Bislev et al.^[68]. Tuttavia, l'effetto della vitamina D rimane controverso. Aschauer et al.^[69] hanno rivelato che né la resistenza della forza muscolare, né la mobilità funzionale erano modulate dall'integrazione di vitamina D (800 UI/giorno di vitamina D3, 50.000 UI/mese di vitamina D3 o niente). Pertanto, anche se i nostri dati sono coerenti con alcuni studi precedenti, la fisiologia della vitamina D nelle cadute rimane poco chiara e necessita di ulteriori indagini. Sorprendentemente, il calcio da solo senza vitamina D ha determinato un aumento della frequenza delle cadute rispetto al placebo o a nessun trattamento, e l'associazione era vicina alla significatività statistica (RR = 1,26, 95%CI: 0,997-1,62). L'integrazione di calcio è stata considerata benefica per la prevenzione dell'osteoporosi e delle fratture^[70, 71]. Tuttavia, l'utilità dell'integrazione di calcio nella prevenzione delle fratture è stata messa in discussione^[72]. Warensjö et al.^[73] hanno scoperto che l'assunzione di calcio nella dieta > 1.137 mg/giorno potrebbe aumentare il rischio di fratture dell'anca nelle donne. Allo stesso modo, una meta-analisi ha riportato che l'integrazione di calcio (480-1000 mg/die di calcio elementare) può aumentare il rischio di fratture dell'anca^[74]. Reid et al.^[75] hanno anche scoperto che

5.500 donne coinvolte in tre studi di monoterapia con calcio (480-1000 mg/die di calcio elementare) hanno mostrato tendenze avverse coerenti nel numero di fratture dell'anca (RR = 1,50, 95%CI: 1,06-2,12). Tuttavia, non c'è stato alcun confronto diretto tra calcio da solo (senza vitamina D) e placebo nella nostra meta-analisi, e il confronto indiretto è stato eseguito attraverso l'integrazione di vitamina D più calcio. Pertanto, sono giustificati ulteriori RCT per chiarire l'impatto dell'integrazione di calcio senza vitamina D sulle cadute. Ci sono diverse limitazioni nel nostro studio. In primo luogo, le piccole dimensioni del campione e in secondo luogo, il dosaggio e la frequenza della somministrazione di vitamina D variavano notevolmente tra gli studi. Sebbene abbiamo raggruppato studi in cui si usavano dosi intermittenti e abbiamo calcolato la dose media giornaliera, ciò potrebbe portare a un bias nei risultati considerando che vari regimi di dosaggio potrebbero determinare diversi stati di vitamina D nel corpo. Inoltre abbiamo escluso articoli non in inglese dalla nostra ricerca bibliografica, il che potrebbe causare un bias di selezione. In effetti, il risultato del nostro test di Egger ha indicato la presenza di bias di pubblicazione nel nostro studio. Infine, ci sono altri fattori confondenti presenti in questo studio, come potenziali dati mancanti, meta-bias ed eterogeneità dell'NMA.

CONCLUSIONI

Questa è la prima revisione sistematica e NMA che confronta l'efficacia di diverse concentrazioni di vitamina D, di calcio o di integrazione combinata nella prevenzione delle cadute. Sulla base della nostra NMA, 800-1000 UI/giorno di integrazione di vitamina D sono associate a un rischio inferiore di cadute tra gli anziani. La vitamina D è efficace per prevenire le cadute nei soggetti che seguono un programma di assunzione giornaliera e che sono carenti di vitamina D, ma non nei soggetti che seguono un programma di assunzione intermittente o che sono senza carenza di vitamina D. Tuttavia, sono necessari ulteriori RCT ben progettati per confermare questi risultati.

Disponibilità dei dati: Tutti i dati generati o analizzati durante questo studio sono inclusi in questo articolo pubblicato e nei materiali supplementari.

Abbreviazioni:

BHOF: Bone Health and Osteoporosis Foundation

CI: Intervallo di confidenza

DIC: Criterio informativo della devianza

ESCEO: European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases

IOM: Institute of Medicine

IOF: International Osteoporosis Foundation

IU: Unità internazionali

MCMC: Markov Chain Monte Carlo

NMA: Meta-analisi di rete

RCT: Studio clinico randomizzato controllato

RR: Rischio relativo

PRISMA: Statement per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi degli studi che valutano gli interventi sanitari

SUCRA: Superficie sotto la curva di classificazione cumulativa

Bibliografia

1. Tinetti ME. Prevention of falls and fall injuries in elderly persons: a research agenda. *Prev Med.* 1994;23(5):756–62.
2. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowski J. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;339:b3692.
3. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med.* 1988;319(26):1701–7.
4. Chevalley T, Brandi ML, Cashman KD, Cavalier E, Harvey NC, Maggi S, Cooper C, Al-Daghri N, Bock O, Bruyere O, et al. Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases: update from an European society of clinical and economical aspects of osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal diseases (ESCEO) working group. *Aging Clin Exp Res.* 2022;34(11):2603–23.
5. WHO. Step safely: strategies for preventing and managing falls across the life-course. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2021.
6. Bone Health & Osteoporosis Foundation. Calcium and Vitamin D. <https://www.bonehealthandosteoporosis.org/patients/treatment/calciumvitamin-d/>.
7. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and calcium. In: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, and Del Valle HB, editors. Dietary reference intakes for calcium and Vitamin D, 2011.
6. Tang O, Juraschek SP, Appel LJ. Design features of Randomized clinical trials of vitamin D and falls: a systematic review. *Nutrients.* 2018;10(8):964.
7. 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(11):847–58.
8. Wu H, Pang Q. The effect of vitamin D and calcium supplementation on falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Orthopade.* 2017;46(9):729–36.
9. Thanapluetiwong S, Chewcharat A, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Susantitaphong P. Vitamin D supplement on prevention of fall and fracture: a Meta-analysis of Randomized controlled trials. *Med (Baltim).* 2020;99(34):e21506.
10. Kong SH, Jang HN, Kim JH, Kim SW, Shin CS. Effect of vitamin D supplementation on risk of fractures and falls according to dosage and interval: a Meta-analysis. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2022;37(2):344–58.
11. Ling Y, Xu F, Xia X, Dai D, Xiong A, Sun R, Qiu L, Xie Z. Vitamin D supplementation reduces the risk of fall in the vitamin D deficient elderly: an updated meta-analysis. *Clin Nutr.* 2021;40(11):5531–7.
12. Wei FL, Li T, Gao QY, Huang Y, Zhou CP, Wang W, Qian JX. Association between Vitamin D Supplementation and fall Prevention. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:919839.
13. Wanigatunga AA, Sternberg AL, Blackford AL, Cai Y, Mitchell CM, Roth DL, Miller ER 3rd, Szanton SL, Juraschek SP, Michos ED, et al. The effects of vitamin D supplementation on types of falls. *J Am Geriatr Soc.* 2021;69(10):2851–64.
14. LeBoff MS, Murata EM, Cook NR, Cawthon P, Chou SH, Kotler G, Bubes V, Buring JE, Manson JE. Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL): effects of vitamin D supplements on risk of Falls in the US Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(9):2929–38.
15. Catala-Lopez F, Tobias A, Roque M. Basic concepts for network meta-analysis. *Aten Primaria.* 2014;46(10):573–81.
16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
17. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:l4898.
18. Neupane B, Richer D, Bonner AJ, Kibret T, Beyene J. Network meta-analysis using R: a review of currently available automated packages. *PLoS ONE.* 2014;9(12):e115065.
19. Gelman A, Rubin DB. Markov chain Monte Carlo methods in biostatistics. *Stat Methods Med Res.* 1996;5(4):339–55.

20. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med.* 2010;29(7-8):932-44.
21. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Caldwell DM, Lu G, Ades AE. Evidence synthesis for decision making 4: inconsistency in networks of evidence based on randomized controlled trials. *Med Decis Mak.* 2013;33(5):641-56.
22. Salanti G, Ades AE, Ioannidis JP. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(2):163-71.
23. Graafmans WC, Ooms ME, Hofstee HM, Bezemer PD, Bouter LM, Lips P. Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. *Am J Epidemiol.* 1996;143(11):1129-36.
24. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Min Res.* 2000;15(6):1113-8.
25. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, Garnero P, Meunier PJ. Combined calcium and vitamin D₃ supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. *Osteoporos Int.* 2002;13(3):257-64.
26. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, Nebiker M, Theiler R, Pfeifer M, Begerow B, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Min Res.* 2003;18(2):343-51.
27. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D₃ (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ.* 2003;326(7387):469.
27. Dhesi JK, Jackson SH, Bearne LM, Moniz C, Hurley MV, Swift CG, Allain TJ. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age Ageing.* 2004;33(6):589-95.
28. Harwood RH, Sahota O, Gaynor K, Masud T, Hosking DJ. Nottingham Neck of Femur S: a randomised, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after hip fracture: the Nottingham Neck of Femur (NONOF) Study. *Age Ageing.* 2004;33(1):45-51.
28. Flicker L, MacInnis RJ, Stein MS, Scherer SC, Mead KE, Nowson CA, Thomas J, Lowndes C, Hopper JL, Wark JD. Should older people in residential care receive vitamin D to prevent falls? Results of a randomized trial. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(11):1881-8.
29. Porthouse J, Cockayne S, King C, Saxon L, Steele E, Aspray T, Baverstock M, Birks Y, Dumville J, Francis R, et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D₃) for prevention of fractures in primary care. *BMJ.* 2005;330(7498):1003.
30. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2006;166(4):424-30.
31. Law M, Withers H, Morris J, Anderson F. Vitamin D supplementation and the prevention of fractures and falls: results of a randomised trial in elderly people in residential accommodation. *Age Ageing.* 2006;35(5):482-6.
32. Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women—a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(12):1852-7.
33. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin d reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(2):234-9.
34. Prince RL, Austin N, Devine A, Dick IM, Bruce D, Zhu K. Effects of Ergocalciferol added to calcium on the risk of falls in elderly high-risk women. *Arch Intern Med.* 2008;168(1):103-8.
35. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int.* 2009;20(2):315-22.
36. Karkkainen MK, Tuppurainen M, Salovaara K, Sandini L, Rikkinen T, Sirola J, Honkanen R, Arokoski J, Alhava E, Kroger H. Does daily vitamin D 800 IU and calcium 1000 mg supplementation decrease the risk of falling in ambulatory women aged 65-71 years? A 3-year randomized population-based trial (OSTPRE-FPS). *Maturitas.* 2010;65(4):359-65.
37. 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(18):1815-22.
38. Witham MD, Crichton LJ, Gillespie ND, Struthers AD, McMurdo ME. The effects of vitamin D supplementation on physical function and quality of life in older patients with heart failure: a randomized controlled trial. *Circ Heart Fail.* 2010;3(2):195-201.
39. Glendenning P, Zhu K, Inderjeeth C, Howat P, Lewis JR, Prince RL. Effects of three-monthly oral 150,000 IU cholecalciferol supplementation on falls, mobility, and muscle strength in older postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Bone Min Res.* 2012;27(1):170-6.
40. Witham MD, Price RJ, Struthers AD, Donnan PT, Messow CM, Ford I, McMurdo ME. Cholecalciferol treatment to reduce blood pressure in older patients with isolated systolic hypertension: the VitDISH randomized controlled trial. *JAMA Intern Med.* 2013;173(18):1672-9.
41. Wood AD, Secombes KR, Thies F, Aucott LS, Black

- AJ, Reid DM, Mavroei A, Simpson WG, Fraser WD, Macdonald HM. A parallel group double-blind RCT of vitamin D₃ assessing physical function: is the biochemical response to treatment affected by overweight and obesity? *Osteoporos Int.* 2014;25(1):305–15.
42. Houston DK, Tooze JA, Demons JL, Davis BL, Shertzer-Skinner R, Kearsley LB, Kritchevsky SB, Williamson JD. Delivery of a Vitamin D Intervention in homebound older adults using a meals-on-Wheels Program: a pilot study. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(9):1861–7.
 43. Hansen KE, Johnson RE, Chambers KR, Johnson MG, Lemon CC, Vo TN, Marvdashti S. Treatment of Vitamin D Insufficiency in Postmenopausal women: a Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2015;175(10):1612–21.
 44. Uusi-Rasi K, Patil R, Karinkanta S, Kannus P, Tokola K, Lamberg-Allardt C, Sievanen H. Exercise and vitamin D in fall prevention among older women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2015;175(5):703–11.
 45. Cangussu LM, Nahas-Neto J, Orsatti CL, Poloni PF, Schmitt EB, Almeida-Filho B, Nahas EA. Effect of isolated vitamin D supplementation on the rate of falls and postural balance in postmenopausal women fallers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause.* 2016;23(3):267–74.
 46. Imaoka M, Higuchi Y, Todo E, Kitagawa T, Ueda T. Low-frequency Exercise and vitamin D supplementation reduce Falls among Institutionalized Frail Elderly. *Int J Gerontol.* 2016;10(4):202–6.
 47. Jin X, Jones G, Cicuttini F, Wluka A, Zhu Z, Han W, Antony B, Wang X, Winzenberg T, Blizzard L, et al. Effect of vitamin D supplementation on tibial cartilage volume and knee Pain among patients with symptomatic knee osteoarthritis: a Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(10):1005–13.
 48. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Staehelin HB, Meyer OW, Theiler R, Dick W, Willett WC, Egli A. Monthly high-dose vitamin D treatment for the Prevention of Functional decline: a Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176(2):175–83.
 49. Levis S, Gomez-Marin O. Vitamin D and physical function in sedentary older men. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(2):323–31.
 50. Hin H, Tomson J, Newman C, Kurien R, Lay M, Cox J, Sayer J, Hill M, Emberson J, Armitage J, et al. Optimum dose of vitamin D for disease prevention in older people: BEST-D trial of vitamin D in primary care. *Osteoporos Int.* 2017;28(3):841–51.
 51. Khaw KT, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Camargo CA Jr., Scragg R. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(6):438–47.
 52. Aspray TJ, Chadwick T, Francis RM, McColl E, Stamp E, Prentice A, von Wilamowitz-Moellendorff A, Schoenmakers I. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation in older people to optimize bone health. *Am J Clin Nutr.* 2019;109(1):207–17.
 53. Prithiani SL, Kumar R, Mirani SH, Ibrahim S, Ansari TA, Kumar B, Arshad T, Hassan SM. Effect of monthly 100,000 IU vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures. *Cureus.* 2021;13(1):e12445.
 54. Waterhouse M, Sanguineti E, Baxter C, Duarte Romero B, McLeod DSA, English DR, Armstrong BK, Ebeling PR, Hartel G, Kimlin MG, et al. Vitamin D supplementation and risk of falling: outcomes from the randomized, placebo-controlled D-Health trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021;12(6):1428–39.
 55. Appel LJ, Michos ED, Mitchell CM, Blackford AL, Sternberg AL, Miller ER 3rd, Juraschek SP, Schrack JA, Szanton SL, Charleston J, et al. The effects of four doses of vitamin D supplements on falls in older adults: a Response-Adaptive, randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2021;174(2):145–56.
 56. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, Siris ES. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022;33(10):2049–102.
 57. International Osteoporosis Foundation. Vitamin D. <https://www.osteoporosis.foundation/patients/prevention/vitamin-d>.
 58. Force USPST, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, Doubeni CA, Epling JW Jr., Kemper AR, et al. Interventions to Prevent Falls in Community-Dwelling older adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2018;319(16):1696–704.
 59. Myung SK, Cho H. Effects of intermittent or single high-dose vitamin D supplementation on risk of falls and fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2023;34(8):1355–67.
 60. Granic A, Hill TR, Davies K, Jagger C, Adamson A, Siervo M, et al. Vitamin D status, muscle strength and physical performance decline in very old adults: a prospective study. *Nutrients.* 2017;9(4):379.
 61. Toffanello ED, Perissinotto E, Sergi G, Zambon S, Musacchio E, Maggi S, Coin A, Sartori L, Corti MC, Baggio G, et al. Vitamin D and physical performance in elderly subjects: the Pro.V.A study. *PLoS ONE.* 2012;7(4):e34950.
 62. Lagari V, Gomez-Marin O, Levis S. The role of vitamin D in improving physical performance in the elderly. *J Bone Min Res.* 2013;28(10):2194–201.
 63. Muir SW, 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(12):2291–300.
 64. Bislev LS, Langagergaard Rodbro L, Rolighed L, Sikjaer T, Rejnmark L. Effects of vitamin D₃ supplementation on muscle strength, Mass, and physical performance in women with vitamin D insufficiency: a randomized placebo-controlled trial. *Calcif Tissue Int.* 2018;103(5):483–93.

65. Aschauer R, Unterberger S, Zohrer PA, Draxler A, Franzke B, Strasser EM, et al. Effects of vitamin D₃ supplementation and resistance training on 25-Hydroxyvitamin D status and functional performance of older adults: a randomized placebo-controlled trial. *Nutrients*. 2022;14(1):86.
66. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1990;323(13):878-83.
67. 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(9588):657-66.
68. Chiodini I, Bolland MJ. Calcium supplementation in osteoporosis: useful or harmful? *Eur J Endocrinol*. 2018;178(4):D13-25.
69. Warensjo E, Byberg L, Melhus H, Gedeberg R, Mallmin H, Wolk A, Michaelsson K. Dietary calcium intake and risk of fracture and osteoporosis: prospective longitudinal cohort study. *BMJ*. 2011;342:d1473.
70. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Burckhardt P, Li R, Spiegelman D, Specker B, Orav JE, Wong JB, Staehelin HB, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(6):1780-90.
71. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effect of calcium supplementation on hip fractures. *Osteoporos Int*. 2008;19(8):1119-23.