

# Supplémentation en vitamine D et en calcium

## Nouvelles recommandations et aspects de santé publique

Heike Bischoff-Ferrari<sup>a</sup>, Hannes B. Stähelin<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Zentrum Alter und Mobilität, Universität Zürich und Stadtspital Waid, Schweizerische Nationalfonds-Professorin, Rheumaklinik, UniversitätsSpital Zürich

<sup>b</sup> Geriatriche Universitätsklinik Basel

### Introduction

Le calcium est un élément constitutif essentiel de nos os. De nouvelles données montrent néanmoins que les comprimés de calcium devraient être utilisés de manière plus ciblée. D'une part, les comprimés de calcium à eux seuls ne réduisent pas le risque de fractures et d'autre part, une méta-analyse d'études en double aveugle a révélé qu'une augmentation du risque d'infarctus du myocarde ne pouvait pas être exclue sous comprimés de calcium et ce, particulièrement chez les personnes ayant déjà des apports alimentaires en calcium satisfaisants. Ainsi, il convient d'utiliser de manière plus ciblée les comprimés de calcium et de prendre en compte les sources alimentaires naturelles de calcium dans la prévention de l'ostéoporose.

D'après les recommandations récentes, mise à part une alimentation riche en calcium, les apports en vitamine D joueraient un rôle primordial pour la santé osseuse. Les recommandations actuelles relatives à la supplémentation en vitamine D ont été redéfinies en 2010 par le *Institute of Medicine* (IOM), se basant uniquement sur des paramètres de santé osseuse. L'IOM recommande 600 UI (unités internationales) de vitamine D par jour pour toutes les catégories d'âge jusqu'à l'âge de 70 ans et 800 UI par jour au-delà de cet âge, en supposant une exposition limitée au soleil. Dans sa dernière recommandation, l'IOM a doublé la limite supérieure de sécurité chez les adultes, la faisant passer de 2000 à 4000 UI de vitamine D par jour, et il a élevé la limite supérieure de sécurité chez les enfants de 1000 à 3000 UI de vitamine D par jour. D'après l'IOM, un taux sanguin de 25-hydroxyvitamine D de 50 nmol/l serait suffisant pour 97% de la population, toujours en termes de santé osseuse.

En 2010, la *International Osteoporosis Foundation* (IOF) a établi des recommandations relatives à la vitamine D qui s'adressent principalement aux personnes âgées. En accord avec l'IOM, l'IOF préconise 800 UI de vitamine D par jour pour optimiser la santé osseuse. Contrairement à l'IOM, cette recommandation a une validité générale à partir de l'âge de 60 ans, indépendamment de l'exposition au soleil, et elle repose sur l'efficacité démontrée de la vitamine D sur la prévention des fractures et des chutes. Par ailleurs, l'IOF recommande un taux cible de 25-hydroxyvitamine D de 75 nmol/l pour une prévention optimale des fractures et des chutes. En 2011, le rapport de la *Endocrine Task Force on Vitamin D* de la *US Endocrine Society* a confirmé qu'un taux de 75 nmol/l était optimal pour la prévention des fractures et des chutes.

Toutes les recommandations s'accordent sur le fait qu'une carence en vitamine D (25-hydroxyvitamine D

<50 nmol/l), qui concernerait environ 50% de la population adulte européenne d'après plusieurs études, devrait être évitée. Les différentes recommandations concernant la dose nécessaire de vitamine D pour prévenir une carence se recoupent aussi largement. Dans les recommandations de l'IOM, le taux cible de 25-hydroxyvitamine D de 50 nmol/l est considérablement plus faible que dans les autres recommandations internationales, qui préconisent un taux cible de 75 nmol/l. Cet article s'intéresse essentiellement à l'application pratique des nouvelles recommandations relatives à la vitamine D, ainsi qu'aux aspects connexes de santé publique.

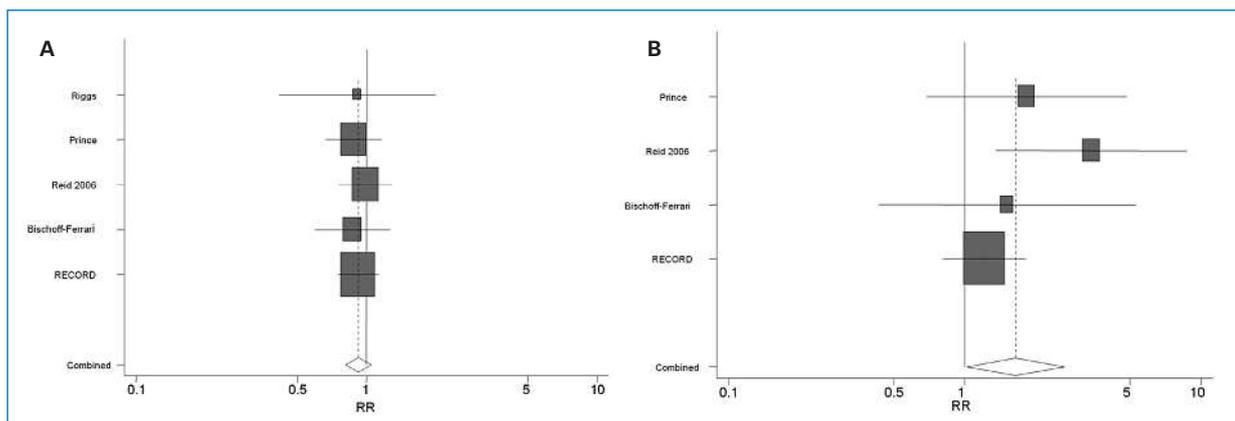
### Calcium et santé osseuse

Les recommandations de l'Association Suisse contre l'Ostéoporose (ASCO), du *Institute of Medicine* (IOM), de la *International Osteoporosis Foundation* (IOF) et de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) préconisent sans exception un apport suffisant en calcium pour une santé osseuse optimale, avec des apports recommandés fluctuant entre 1000 et 1300 mg par jour pour les adultes. Un point commun à toutes les recommandations est qu'elles font toujours allusion à l'apport total en calcium, les sources alimentaires de calcium constituant la base. D'après le rapport de l'IOM de novembre 2010, l'apport recommandé en calcium s'élève à 700–1200 mg par jour, en fonction de l'âge, pour les enfants, à 1000 mg par jour pour tous les adultes âgés de 19 à 50 ans, à 1200 mg par jour pour les femmes à partir de 51 ans, à 1000 mg par jour pour les hommes jusqu'à l'âge de 70 ans et à 1200 mg par jour pour les hommes âgés de plus de 70 ans. La limite supérieure de sécurité fixée par l'IOM pour les adultes est comprise entre 2000 et 3000 mg de calcium par jour, en fonction de l'âge.

### Discussion autour des recommandations 2010 de l'IOM relatives au calcium

Les dernières recommandations de l'IOM pour les différentes catégories d'âge se basent en grande partie sur des études évaluant le bilan calcique, qui ont le plus souvent été conduites sur de courtes périodes allant de 7 à 12 jours [1]. Il s'agit d'un point critique car les expositions à plus long terme ne sont pas appréhendées. Les études cliniques utilisant les critères d'évaluation «densité osseuse» ou «fractures» n'avaliseront pas nécessairement les dernières recommandations de l'IOM et pourraient même soulever des préoccupations de sécurité chez les personnes ayant un risque de fracture de la hanche. Dans une méta-analyse d'études cliniques

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.



**Figure 1**

Supplémentation calcique par rapport au placebo – résultats d'études randomisées, en double aveugle.

A) Fractures non vertébrales

B) Fractures de la hanche

Les graphiques A et B sont adaptés d'après: Bischoff-Ferrari HA, et al. Calcium Intake and Risk of Hip Fracture in Men and Women: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies and Randomized Controlled Trials. *Am J Clin Nutr.* 2007. Copyright © (2007), Am J Clin Nutrition. All Rights reserved [5].

Les graphiques représentent les risques relatifs des différentes études (rectangles); les barres transversales représentent les intervalles de confiance à 95% respectifs.

**A:** En se basant sur 6740 participants (hommes et femmes) inclus dans cinq études randomisées, en double aveugle [35, 62–65], la supplémentation en calcium (800 à 1600 mg/jour) avait un effet neutre sur les fractures non vertébrales par rapport au placebo (RR combiné = 0,92 [IC à 95%: 0,81, 1,05]).

**B:** En se basant sur 6504 participants (hommes et femmes) inclus dans quatre études randomisées, en double aveugle [35, 62–64], la supplémentation en calcium (600 à 1200 mg/jour) était associée à une augmentation significative de 64% du risque de fracture de la hanche (RR combiné = 1,64 [IC à 95%: 1,02, 2,64]).

interventionnelles, des suppléments en calcium comprises entre 500 et 2000 mg par jour étaient uniquement associées à des augmentations modérées de la densité osseuse, de l'ordre de 1,66% au niveau du rachis lombaire et de 1,64% au niveau de la hanche [2, 3]. Quant au paramètre d'évaluation le plus important, à savoir les fractures, deux méta-analyses d'études cliniques n'ont pas révélé de réduction significative des fractures sous supplémentation calcique allant de 800 à 1600 mg par jour (sans vitamine D) par rapport au placebo [4, 5]. Par ailleurs, dans une méta-analyse ayant porté sur quatre études en double aveugle, il n'a pas été écarté qu'une supplémentation calcique comprise entre 600 et 1200 mg par jour puisse avoir un effet défavorable sur le risque de fracture de la hanche [5]. Chacune de ces quatre études en double aveugle a montré un risque accru de fracture de la hanche, correspondant dans l'ensemble à un risque significativement accru de 64% (fig. 1) [5].

Les données décrites provenant d'études interventionnelles randomisées, en double aveugle, se reflètent également dans la grande étude de population NHANES, dans laquelle aucun lien entre un apport accru en calcium et la densité osseuse au niveau de la hanche n'a pu être identifié. Une corrélation entre des apports élevés en calcium et la densité osseuse au niveau de la hanche a uniquement été observée chez les femmes ayant un taux de 25-hydroxyvitamine D inférieur à 50 nmol/l [6]. Par ailleurs, dans une méta-analyse de grandes études de cohorte, aucune relation dose-effet n'a pu être établie entre la quantité de calcium apportée par la nourriture et le risque de fracture de la hanche [5].

L'effet d'épargne du calcium attribuable à la vitamine D (le calcium est souvent administré en association avec la vitamine D) n'est pas pris en compte dans les der-

nières recommandations de l'IOM. Des études récentes qui se sont intéressées à l'interaction entre le taux de 25-hydroxyvitamine D et la quantité de calcium ingérée ont montré qu'à partir d'un taux moyen de 25-hydroxyvitamine D d'environ 45 nmol/l, une prise de calcium supérieure à 800 mg par jour n'apportait pas de bénéfice supplémentaire en termes de suppression de la production de parathormone [7] ou de densité osseuse au niveau de la hanche [6]. Dans une petite étude interventionnelle ayant comparé une supplémentation en calcium (1000 mg), une supplémentation en calcium (1000 mg) plus vitamine D<sub>2</sub> (1000 UI) et un placebo durant 5 ans chez 120 femmes âgées de 70 à 80 ans, il a également été montré qu'une préservation durable de la densité osseuse, qu'une suppression de la production de parathormone et qu'une diminution de la résorption osseuse pouvaient uniquement être obtenues par une supplémentation en calcium et en vitamine D, et non pas par une supplémentation calcique exclusive [8].

Un autre point critique des dernières recommandations de l'IOM relatives à la supplémentation calcique concerne la limite supérieure de sécurité élevée qui a été choisie, à savoir 2000 à 3000 mg de calcium par jour. Des données récentes de Bolland et al. portant sur le risque cardiovasculaire sous supplémentation calcique [9] pourraient bien être en désaccord avec la limite fixée par l'IOM.

Dans une méta-analyse de 11 études cliniques de haute qualité, Bolland a évalué l'effet des comprimés de calcium sur le risque d'infarctus du myocarde [9]. Les résultats ont montré que les comprimés de calcium à une dose de 600 à 1200 mg par jour augmentaient significativement de 31% le risque d'infarctus du myocarde par rapport au placebo, avant tout chez les personnes ayant déjà une alimentation suffisamment riche en calcium (>805 mg/jour). Ce résultat est consistant pour la majo-

rité des études incluses. Par ailleurs, il se dégage de cette méta-analyse un risque accru d'autres événements cardiovasculaires comme l'accident vasculaire cérébral. Bien que ce travail repose sur une analyse secondaire d'études portant sur les fractures et qu'il ait également fait l'objet de critiques pour cette raison, ces résultats peuvent être considérés comme pertinents en raison de la consistance des différentes études et des différents paramètres d'évaluation utilisés. Les résultats de la méta-analyse de Bolland ne sont pas affaiblis par une étude observationnelle à long terme de Lewis et al. concernant le risque d'évènements cardiovasculaires (une étude [10] qui a également été incluse dans la méta-analyse de Bolland). Il convient de signaler que les analyses en sous-groupes de la méta-analyse de Bolland ont révélé que le risque d'infarctus du myocarde était avant tout élevé chez les personnes qui avaient déjà de bons apports alimentaires en calcium, s'élevant à plus de 805 mg par jour. Sous supplémentation calcique, le risque d'infarctus du myocarde était augmenté de 85% (RR = 1,85, IC à 95% 0,28 à 2,67) chez ces personnes, alors que les personnes ayant de faibles apports alimentaires en calcium ne présentaient pas de risque accru (RR = 0,98, 0,69 à 1,38, P pour les interactions 0,01) [9]. Ainsi, pour prévenir ce risque cardiovasculaire, une supplémentation calcique devrait être initiée de manière ciblée chez les personnes dont les besoins en calcium ne peuvent pas être couverts par l'alimentation.

Il est important de retenir que l'étude de Bolland s'est concentrée sur la prise de comprimés de calcium et non sur la consommation de sources alimentaires de calcium. De grandes études observationnelles ont montré qu'une alimentation riche en calcium, à base de produits laitiers ou d'eaux minérales riches en calcium, n'était pas associée à un risque accru d'infarctus du myocarde ou de calculs rénaux [11, 12].

Si les besoins en calcium ne parviennent pas à être couverts par l'alimentation, ce qui est souvent le cas chez les sujets âgés, il convient de ne pas administrer des doses excessives de calcium sous forme de comprimés, comme le souligne les données de Bolland. Ainsi, pour la pratique clinique, il serait judicieux d'initier une supplémentation calcique ciblée en tenant compte des quantités de calcium déjà apportées par l'alimentation. Cet aspect est pris en compte dans la recommandation de l'ASCO (1000 mg de calcium au total, c.-à-d. alimentation + comprimés). Comme différentes études de cohorte nutritionnelles conduites chez des sujets âgés ont révélé que l'apport alimentaire en calcium était rarement inférieur à 500 mg par jour, il est rarement indiqué de prendre des comprimés de calcium à une dose supérieure à 500 mg par jour.

### Vitamine D et santé osseuse/musculaire

Une carence sévère en vitamine D (taux sanguin de 25-hydroxyvitamine D <25 nmol/l) est à l'origine de rachitisme chez les enfants et d'ostéomalacie chez les adultes [13, 14]. En plus d'un trouble de la minéralisation osseuse, les répercussions cliniques d'une carence sévère en vitamine D incluent également une myopathie proximale pouvant se manifester par des douleurs et une faiblesse musculaire [15]. Le trouble de la minéralisation peut être à l'origine de douleurs osseuses et de fractures.

Chez les sujets âgés, une carence en vitamine D augmente le risque de chutes et de fractures [16]. A la biopsie musculaire, une carence sévère en vitamine D se caractérise par une atrophie des fibres de type II [17]. Or, les fibres musculaires de type II permettent une réaction musculaire rapide et elles sont essentielles pour la prévention des chutes. Deux petites études cliniques conduites avec des sujets âgés montrent unanimement une augmentation relative du nombre de fibres musculaires de type II à contraction rapide et de leur diamètre sous supplémentation en vitamine D [18, 19].

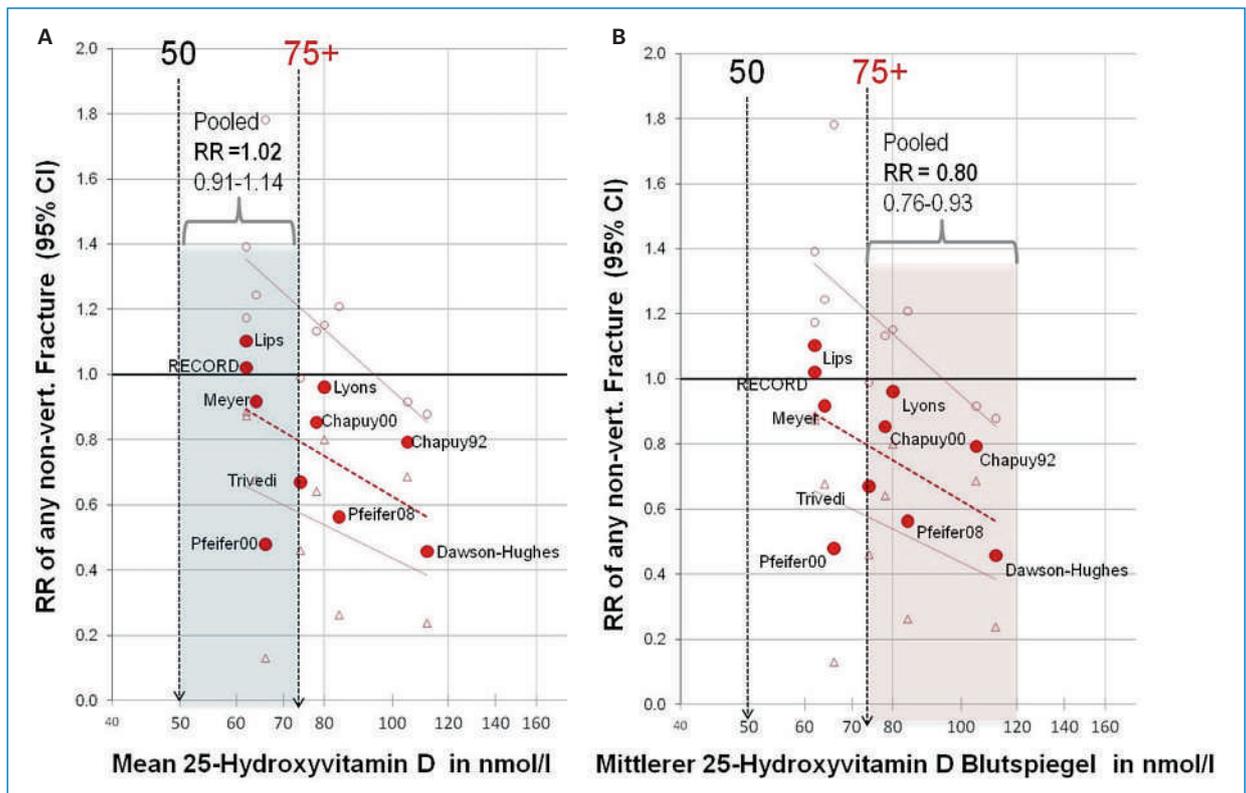
Par conséquent, l'optimisation des apports en vitamine D joue un rôle central dans la prévention de l'ostéoporose, particulièrement chez les personnes âgées. Une supplémentation en vitamine D conduit à une réduction de 20% des chutes et des fractures (y compris de la hanche), comme l'ont montré des méta-analyses d'études cliniques interventionnelles randomisées, en double aveugle [20, 21]. Toutefois, ce bénéfice était uniquement perceptible dans les études dans lesquelles des doses élevées de vitamine D ont été administrées, ce qui a contribué à préconiser un apport de 800 UI de vitamine D par jour chez les sujets âgés dans les nouvelles recommandations.

Il est difficile de garantir un apport suffisant en vitamine D sans suppléments, étant donné que la production de vitamine D par la peau via l'exposition au soleil dépend de la saison, du port de protections solaires et de l'âge et que les sources alimentaires de vitamine D sont rares [22]. Les apports insuffisants en vitamine D sont en effet largement répandus dans la population. A l'heure actuelle, il est estimé qu'environ 50% de la population, toutes catégories d'âge confondues, présentent une carence (25-hydroxyvitamine D <50 nmol/l) et que moins de 30% de la population ont un taux de vitamine D adéquat pour la prévention des fractures, à avoir 75 nmol/l [23, 24].

### Nouvelles recommandations et santé osseuse

Les dernières recommandations de l'IOM relatives à la vitamine D, qui datent de 2010, se rapportent principalement à la santé osseuse et elles préconisent un apport quotidien de 600 UI de vitamine D jusqu'à l'âge de 70 ans et de 800 UI par jour au-delà de 70 ans, en supposant une exposition limitée au soleil. Dans sa dernière recommandation, l'IOM a doublé la limite supérieure de sécurité chez les adultes, la faisant passer de 2000 à 4000 UI de vitamine D par jour, et il a élevé la limite supérieure de sécurité chez les enfants de 1000 à 3000 UI de vitamine D par jour. D'après l'IOM, un taux sanguin de 25-hydroxyvitamine D de 50 nmol/l serait suffisant pour 97% de la population, toujours en termes de santé osseuse.

Avec la recommandation de l'IOM de prendre 600 à 800 UI de vitamine D par jour, la majorité des adultes atteignent une valeur cible de 50 nmol/l de 25-hydroxyvitamine D. Deux objectifs essentiels sont ainsi accomplis: la prévention d'une carence en vitamine D et la promotion de la santé osseuse. Toutefois, avec cette recommandation, moins de 50% des adultes atteignent un taux de 75 nmol/l de 25-hydroxyvitamine D, qui est la valeur cible pour une prévention optimale des fractures et des chutes [25]. Dans deux méta-analyses d'études en double aveugle, qui ont été publiées en 2009, un taux sanguin de 50 nmol/l n'était pas suffisant pour prévenir les fractures et les chutes, en se basant sur les taux de



**Figure 2**

Taux de 25-hydroxyvitamine D atteints dans des études contrôlées et randomisées, en double aveugle.

**A:** Réduction du risque de fractures non vertébrales dans les études dans lesquelles une concentration cible comprise entre 50 et 74 nmol/l a été atteinte.

**B:** Réduction du risque de fractures non vertébrales dans les études dans lesquelles une concentration cible d'au moins 75 nmol/l a été atteinte. La ligne pointillée rouge épaisse représente la ligne de tendance influencée par les risques relatifs des différentes études. Les fines lignes pointillées rouges représentent les lignes de tendance influencées par les intervalles de confiance à 95% des différentes études. Les études sont désignées par le nom d'étude ou par le nom du premier auteur. Illustration extraite de la méta-analyse de Bischoff-Ferrari HA et al. publiée en 2009 [21].

25-hydroxyvitamine D atteints dans les groupes de traitement [20, 21]. Des données épidémiologiques de la grande étude de population NHANES montrent également qu'à la fois chez les adultes jeunes (âgés de 20 à 49 ans) et chez les sujets plus âgés (âge 50+), la densité osseuse au niveau de la hanche augmente continuellement bien au-delà d'un taux de 25-hydroxyvitamine D de 50 nmol/l, ce qui suggère que la valeur cible de 50 nmol/l fixée par l'IOM est trop basse pour une santé osseuse optimale chez les adultes jeunes et âgés [26].

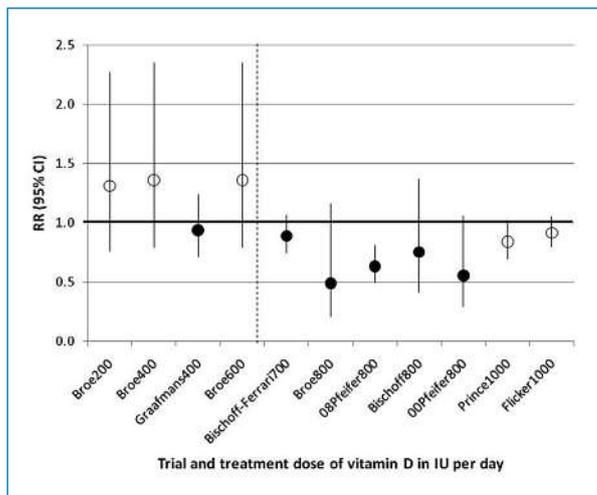
En effet, aucune des études randomisées, en aveugle, dans lesquelles un taux moyen de 50 nmol/l a été atteint dans un groupe de traitement n'a montré de réduction du risque de fracture (fig. 2A [📄](#)). En revanche, trois études individuelles [27–29], dans lesquelles un taux cible d'au moins 75 nmol/l a été atteint, ont montré une réduction significative du risque de chute, ce qui est soutenu par l'effet combiné de toutes les études ayant obtenu un taux cible du même ordre (fig. 2B [📄](#)). Contrairement à l'IOM, en se basant sur ces mêmes données scientifiques, l'IOF préconise un taux cible de 25-hydroxyvitamine D de 75 nmol/l pour une prévention optimale des fractures chez les personnes de 60 ans et plus [30].

#### Nouvelles recommandations et santé musculaire

Mis à part son effet positif sur la densité osseuse, la vitamine D exerce également un effet direct de renforcement des muscles, ce qui a non seulement été expliqué

par une augmentation du flux de calcium dans les cellules musculaires mais également par une stimulation de la synthèse des protéines musculaires médiée par le récepteur de la vitamine D [31, 32]. Cet effet supplémentaire pourrait être déterminant pour la réduction des fractures sous supplémentation en vitamine D, étant donné que les chutes sont le principal facteur de risque de fractures [33]. Par ailleurs, sous supplémentation en vitamine D, une réduction significative du risque de chute est déjà observée après 2 à 3 mois, ce qui signifie que les muscles réagissent très rapidement à un apport en vitamine D [20], et une réduction des fractures est déjà manifeste après environ 6 mois, comme l'ont montré des études ayant évalué la vitamine D – ce qui ne peut pas uniquement s'expliquer par une amélioration de la densité osseuse [28, 29].

Les nouvelles recommandations de l'IOM concluent néanmoins que les données actuellement disponibles concernant la vitamine D et la prévention des chutes sont hétérogènes et que des évaluations supplémentaires sont nécessaires. La méta-analyse réalisée par l'IOM a porté sur 12 études cliniques randomisées (n = 14 101) et elle a montré, en s'appuyant sur l'ensemble de ces 12 études, un effet significatif en termes de réduction des chutes sous vitamine D (rapport de cotes = 0,89; IC à 95% 0,80–0,99). En outre, la majorité des analyses en sous-groupes ont révélé un bénéfice, ce qui soutient clairement la supplémentation en vitamine D



**Figure 3**

Les cercles pleins représentent les études avec supplémentation orale en vitamine D<sub>3</sub> (cholécalciférol), les cercles vides représentent les études avec supplémentation orale en vitamine D<sub>2</sub> (ergocalciférol). La ligne pointillée indique la valeur posologique seuil. Une réduction du risque de chute a été observée à partir d'une dose de 700 UI de vitamine D par jour. A des doses plus élevées (700–1000 UI de vitamine D par jour), la vitamine D a réduit le risque de chute de 34% (rapport de cotes = 0,66 [0,53, 0,82]; p = 0,0002), alors qu'aucune réduction des chutes n'a été observée à des doses plus faibles (rapport de cotes = 1,14 [0,69, 1,87]; p = 0,61) [37].

pour la prévention des chutes. L'analyse en sous-groupes n'ayant pas montré de bénéfice portait sur quatre études qui ne peuvent pas être considérées comme des indicateurs fiables de l'efficacité de la vitamine D dans la mesure où ces études utilisaient une dose trop faible de vitamine D [34], affichaient une adhérence thérapeutique inférieure à 50% [35], n'évaluaient pas correctement les chutes [27] ou ont uniquement évalué un grand bolus de vitamine D chez des sujets âgés dont l'état de santé était instable [36].

Par ailleurs, dans la nouvelle analyse de la méta-analyse de 2009 [20] proposée par l'IOM et ayant porté sur les huit études randomisées en double aveugle évaluant correctement les chutes, un bénéfice sous vitamine D a été confirmé par toutes les études (rapport de cotes = 0,73 [0,62, 0,87]; p = 0,0004) [37]. De plus, la pertinence de la dose de vitamine D a également pu être confirmée dans la re-analyse (fig. 3 [📄](#)): à une dose élevée (700–1000 UI de vitamine D par jour), la vitamine D a entraîné une réduction du risque de chute de 34% (rapport de cotes = 0,66 [0,53, 0,82]; p = 0,0002), alors qu'aucune réduction des chutes n'a été constatée à des doses plus faibles (OR = 1,14 [0,69, 1,87]; p = 0,61). Dans la publication originale de la méta-analyse de 2009, une analyse de sensibilité de toutes les études contrôlées ayant évalué les chutes avait en plus été réalisée: au total, 15 études avaient été identifiées (n = 17 786) et une réduction non significative des chutes de 7% sous vitamine D avait été documentée (RR = 0,93; IC à 95% 0,87–1,01). Les auteurs ont expliqué la variation significative (hétérogénéité) entre les 15 études par les doses utilisées, avec une réduction significative de 8% du risque de chute avec les doses plus élevées (700 UI +/-jour; n = 17 281; RR combiné: 0,92 [IC à 95% 0,85–1,00]). Parmi les études ayant utilisé des doses élevées, la variation significative a pu être expliquée par la qualité variable des études.

En résumé, l'interprétation de l'IOM concernant les preuves relatives à la vitamine D et à la prévention des chutes doit être remise en question. En se basant sur les données existantes, la vitamine D réduit le risque de chute chez les sujets âgés, ce qui se reflète également dans les recommandations de la *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) for the U.S. Preventive Services Task Force* [38], les recommandations 2010 de la *American Geriatric Society/British Geriatric Society* [39], les recommandations 2010 de l'IOF [30] et les dernières recommandations de la *US Endocrine Society* [40]. En s'appuyant sur leur propre passage en revue de la littérature et sur des méta-analyses supplémentaires, ces quatre institutions recommandent la vitamine D en tant que stratégie avérée pour la prévention des chutes.

### Nouvelles recommandations et effets extra-squelettiques

Un grand nombre d'études observationnelles, soutenues par des études mécanistiques et par la mise en évidence du récepteur ubiquitaire de la vitamine D dans tous les principaux systèmes d'organes [41], montrent également une association entre un taux sanguin élevé de 25-hydroxyvitamine D de l'ordre de 75 à 110 nmol/l (30–40 ng/ml) dans la population adulte et une incidence réduite des maladies cardiovasculaires [42], de la mortalité générale et de la mortalité cardiovasculaire [43], des maladies cancéreuses [44], particulièrement des cancers colorectaux [45], ainsi que des infections et des maladies auto-immunes [25]. Toutefois, de grandes études cliniques interventionnelles confirmant ces bénéfices ainsi que la sécurité à long terme de doses élevées de vitamine D font encore défaut. Ainsi, une grande étude clinique (VITAL) évaluant une dose de 2000 UI de vitamine D par jour a été initiée aux Etats-Unis. Similairement, l'Union Européenne soutient une grande étude interventionnelle européenne (DO-HEALTH), qui débutera en 2012 et sera coordonnée par le *Zentrum Alter und Mobilität* à l'Université de Zurich. A partir de mai 2012, des volontaires (personnes âgées de 70 ans et plus) devraient être inclus dans l'étude par les Universités de Zurich, Bâle, Genève, la Charité (Berlin), Toulouse, Nuremberg, Innsbruck et Coimbra. Même si les effets extra-squelettiques de taux de 25-hydroxyvitamine D supérieurs à 50 nmol/l n'ont pas été confirmés par de grandes études interventionnelles, les données scientifiques suggèrent largement un bénéfice, en particulier pour la prévention des cancers colorectaux [46]. L'opinion de l'IOM selon laquelle un faible apport en vitamine D est suffisant pour la majorité de la population américaine repose sur la supposition qu'un manque de preuves est synonyme d'une absence de bénéfice, ce qui ne semble pas logique. Une conclusion alternative serait qu'une incertitude persiste quant à la preuve définitive que des taux élevés de 25-hydroxyvitamine D sont associés à des bénéfices extra-squelettiques. Ainsi, les recommandations 2011 de la *US Endocrine Society* avancent comme argument que malgré l'absence de grandes études interventionnelles attestant de bénéfices extra-squelettiques, de nombreuses études épidémiologiques montrent qu'un taux sérique cible de 25-hydroxyvitamine D d'au moins 75 nmol/l est associé à des bénéfices supplémentaires en termes de santé, tels qu'une réduction du risque cardiovascu-

laire, une réduction du risque de cancer (particulièrement de cancer colorectal) et une réduction des maladies auto-immunes comme le diabète de type 1 [40].

### Aspects de santé publique pour l'implémentation des nouvelles recommandations relatives à la vitamine D

#### Épargner le calcium grâce à la vitamine D

Dans une méta-analyse de 2009 ayant porté sur des études cliniques randomisées, en double aveugle, l'analyse en sous-groupes a indiqué qu'une dose élevée de vitamine D était associée à une réduction des fractures, avec ou sans supplémentation calcique [21]. Ce dernier aspect s'explique le plus vraisemblablement par un effet d'épargne du calcium attribuable à la vitamine D [47], ce qui offre une alternative clinique intéressante, particulièrement pour la prévention des fractures chez les personnes âgées, à savoir mono-supplémentation en vitamine D plus apports en calcium via des sources alimentaires naturelles comme les produits laitiers qui, en plus du calcium, renferment également des protéines. Comme la vitamine D à dose élevée exerce un effet d'épargne du calcium, les apports cibles en calcium pourraient être réduits de 1200 mg à environ 800 mg de calcium par jour, ce qui peut tout à fait être obtenu par l'alimentation [47, 48]. D'après les données les plus récentes, il ne faudrait plus administrer de calcium sans vitamine D pour la prévention des fractures chez les personnes âgées étant donné que l'effet sur les fractures non vertébrales est neutre et que le risque de fracture de la hanche pourrait s'en trouver augmenté [5]. L'effet d'épargne du calcium attribuable à la vitamine D n'est pas pris en compte dans les dernières recommandations de l'IOM concernant la santé osseuse. Des études récentes qui se sont intéressées à l'interaction entre le taux de 25-hydroxyvitamine D et la quantité de calcium ingérée ont néanmoins montré qu'à partir d'un taux moyen de 25-hydroxyvitamine D d'environ 45 nmol/l, une prise de calcium supérieure à 800 mg par jour n'apportait pas de bénéfice supplémentaire en termes de suppression de la production de parathormone [7] ou de densité osseuse au niveau de la hanche [6]. En revanche, en cas de taux de 25-hydroxyvitamine D plus élevés, la suppression de la production de parathormone [7] et la densité osseuse [6] au niveau de la hanche s'améliorent indépendamment de l'apport en calcium. Cet aspect est essentiel pour la mise en œuvre pratique des nouvelles recommandations relatives à la vitamine D.

#### Influence de l'intervalle de traitement

Concernant l'intervalle d'administration de la vitamine D, il convient de signaler que la demi-vie de la vitamine D est de 3 à 6 semaines. L'administration journalière, hebdomadaire ou mensuelle d'une dose équivalente résulte en une augmentation quasiment identique du taux de 25-hydroxyvitamine D (800 UI par jour = 5600 UI par semaine = 24000 UI par mois [49]).

En se basant sur l'état actuel des données, la controverse demeure quant à savoir dans quelle mesure une supplémentation en vitamine D administrée à des intervalles distants contribue à la prévention des fractures. Dans une étude, une supplémentation orale avec 100000 UI administrées à des intervalles de 4 mois a

entraîné une réduction des fractures [27], tandis que l'administration orale de 500000 UI de vitamine D à des intervalles de 12 mois n'a pas conduit à une réduction des fractures, mais au contraire, à une augmentation du risque de chutes et de fractures, comme l'a montré une étude récemment publiée [50]. La raison pour laquelle le risque a augmenté chez les participants âgés à risque de fracture ayant reçu des bolus de vitamine D à dose élevée reste encore pure spéculation. Une explication possible est que la vitamine D pourrait avoir entraîné une augmentation rapide des fonctions musculaires, ce qui pourrait éventuellement avoir augmenté le risque de chute en raison de ce regain de mobilité [51]. Autre explication possible: la dose élevée de vitamine D pourrait avoir déclenché un mécanisme endocrinien et paracrine aigu de protection ayant stimulé la dégradation du métabolite actif de la vitamine D, ce qui pourrait avoir contribué à cet effet contradictoire [52].

Contrairement à l'administration annuelle d'une dose élevée de vitamine D, la prise quotidienne d'une dose élevée de vitamine D (2000 UI/jour) – par rapport à la dose standard de 800 UI/jour – a résulté en une diminution de 39% des ré-hospitalisations au cours de la première année suivant une fracture de la hanche, comme en témoigne une récente étude randomisée, en double aveugle, conduite chez 173 patients âgés avec fracture aiguë de la hanche [53]. Chez les participants de l'étude, dont l'âge moyen était de 84 ans, cet effet était avant tout attribuable à une réduction significative de 60% des blessures liées aux chutes (surtout des nouvelles fractures) ainsi qu'à une réduction significative de 90% des infections sévères conduisant à une ré-hospitalisation [53]. Dans cette étude, la dose plus élevée de 2000 UI/jour de vitamine D n'était pas supérieure à la dose de 800 UI/jour en ce qui concerne le risque général de chute [53]. Il ressort de ces données que des intervalles de traitement hebdomadaires et mensuels – jusqu'à des intervalles de 4 mois – sont possibles pour la prévention des fractures. En revanche, au vu de l'état actuel des données, une supplémentation en vitamine D à dose élevée à des intervalles annuels est déconseillée.

#### Sécurité

Dans la dernière analyse bénéfice-risque, qui a été publiée en 2010, en tenant compte de toutes les données d'études cliniques interventionnelles chez des adultes en bonne santé, la vitamine D n'était pas associée à un risque accru à une dose journalière de 10000 UI par jour ou à des taux de vitamine D allant jusqu'à 240 nmol/l [25]. L'élévation des taux sériques de calcium a été évaluée en tant que premier marqueur de risque. Pour juger de la sécurité de la supplémentation orale en vitamine D, une comparaison avec la production maximale de vitamine D par la peau s'impose: une exposition du corps entier au soleil conduit à une production de vitamine D de 10000 à 14000 unités [54]. En se basant sur les données de l'analyse bénéfice-risque et en appliquant un facteur de sécurité de 2,5, l'IOM a élevé, dans ses dernières recommandations, la limite supérieure de sécurité de 2000 à 4000 UI de vitamine D par jour pour tous les adultes et enfants à partir de 9 ans [1]. Concernant la sécurité, un taux de 25-hydroxyvitamine D compris entre 75 et 110 nmol/l semble par ailleurs avoir un effet protecteur sur la santé cardiovascu-

laire et sur la mortalité générale, comme en attestent de nombreuses études observationnelles [42, 55]. De nouvelles études ont soulevé un débat quant à une inversion éventuelle de l'effet positif en cas d'atteinte de taux très élevés de 25-hydroxyvitamine D. Dans plusieurs grandes études épidémiologiques, le taux de 25-hydroxyvitamine D était corrélé à la mortalité [43, 56–59], la majorité des études suggérant une relation inverse entre la mortalité et des taux croissants de 25-hydroxyvitamine D. Toutefois, deux études ont identifié une relation en U, avec une mortalité accrue associée non seulement à des taux faibles mais également à des taux très élevés de 25-hydroxyvitamine D [58, 60]. Quant aux études interventionnelles, une méta-analyse a inclus un total de 18 études, qui ont montré une réduction significative de 7% du risque de mortalité sous supplémentation en vitamine D [61]; cette réduction était indépendante de la dose (les doses utilisées variaient entre 300 et 2000 UI par jour) [61].

#### Quand le taux sanguin de 25-hydroxyvitamine D devrait-il être mesuré?

D'après les recommandations internationales, le dosage des concentrations sanguines de 25-hydroxyvitamine D ne devrait pas être utilisé comme outil de dépistage à grande échelle [40]. Compte tenu de la prévalence élevée des carences en vitamine D, une supplémentation générale sans dosage sanguin préalable est recommandée, particulièrement chez les personnes âgées. Chez les groupes à risque (par ex. patients avec fractures ostéoporotiques, patients âgés victimes d'une chute, patients souffrant de malabsorption – maladies inflammatoires de l'intestin, patients ne s'exposant pas au soleil pour des raisons médicales ou culturelles, patients prenant des antiépileptiques, patients obèses et en général, personnes ayant un teint foncé), un dosage est néanmoins pertinent afin de s'assurer que la concentration de 25-hydroxyvitamine D soit corrigée de façon optimale. Les personnes présentant une carence sévère en vitamine D (souvent, les personnes âgées avec fracture de la hanche, les sujets obèses et les personnes à peau foncée) ont souvent besoin d'une dose supérieure à 800 UI de vitamine D par jour afin d'atteindre un taux cible de 75 nmol/l.

Dans une étude conduite chez des patients âgés avec fracture de la hanche, après 12 mois, plus de 70% des patients (âge moyen de 84 ans) ont atteint une concentration de 75 nmol/l sous supplémentation quotidienne en vitamine D à une dose de 800 UI et plus de 90% ont atteint cette même concentration en cas de prise d'une dose de 2000 UI de vitamine D par jour [53]. L'adhérence thérapeutique revêt une importance majeure. Dans cette étude, l'adhérence thérapeutique après 12 mois était supérieure à 90%. Afin d'évaluer le succès d'une supplémentation, le taux de 25-hydroxyvitamine D peut

être mesuré après 6–12 semaines. La règle de base suivante s'applique: la prise quotidienne de 400 UI de vitamine D augmente le taux sanguin de 25-hydroxyvitamine D d'environ 10 nmol/l.

#### Résumé

D'après les dernières recommandations, la supplémentation en vitamine D constitue une stratégie essentielle et avérée de santé publique pour favoriser la santé osseuse à tout âge et réduire le risque de fractures et de chutes chez les sujets âgés. Les bénéfices supplémentaires potentiels de la vitamine D en termes de santé cardiovasculaire, de prévention du cancer et de système immunitaire sont suggérés par des études observationnelles, des études mécanistiques et de petites études interventionnelles, mais ils ne sont actuellement pas démontrés en raison de l'absence de grandes études interventionnelles. L'atteinte d'un taux sérique de 25-hydroxyvitamine D compris entre 75 et 110 nmol/l apparaît optimale pour tous les effets bénéfiques. Les dernières recommandations de l'IOM préconisent un taux cible d'au moins 50 nmol/l, ce qui peut être atteint chez la majorité des adultes avec la supplémentation recommandée de 600 à 800 UI de vitamine D par jour.

Le calcium est lui aussi essentiel pour la santé osseuse, mais la supplémentation calcique sans vitamine D n'est plus indiquée pour réduire le risque de fractures. Les suppléments calciques devraient être utilisés de manière ciblée, en tenant compte des sources alimentaires de calcium. Par ailleurs, la vitamine D a un effet d'épargne du calcium, de sorte que sous supplémentation en vitamine D, la dose journalière cible de calcium pourrait dans l'ensemble être réduite à 800 mg. Les sources alimentaires de calcium (par ex. produits laitiers, petits poissons comme les sardines, noix) sont particulièrement précieuses chez les personnes âgées car, en plus du calcium, elles renferment également des protéines de grande qualité, qui sont elles aussi essentielles pour une bonne santé osseuse et musculaire.

---

#### Correspondance:

Prof. Heike A. Bischoff-Ferrari, Dr PH  
Leiterin, Zentrum für Alter und Mobilität  
Universität Zürich und Stadtspital Waid  
SNF-Professorin, Rheumaklinik und Institut für Physikalische  
Medizin  
UniversitätsSpital  
CH-8091 Zürich  
[heikeabischoff\[at\]jaol.com](mailto:heikeabischoff[at]jaol.com)

---

#### Références

Vous trouverez la liste des références en ligne sous [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch) en annexe à l'article.

# Vitamin-D- und Kalziumsupplementation / Supplémentation en vitamine D et en calcium

## Literatur (Online-Version) / Références (online version)

1. Medicine Io 2010 Dietary Reference Ranges for Calcium and Vitamin D. <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Report-Brief.aspx>.
2. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, Ortiz Z, Peterson J, Adachi J, Tugwell P, Guyatt G 2002 Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* **23**(4):552-9.
3. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, Hamel C, Ortiz Z, Peterson J, Adachi J, Tugwell P, Guyatt G 2004 Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* **1**(1):CD004526.
4. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A 2007 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* **370**(9588):657-66.
5. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Burckhardt P, Li R, Spiegelman D, Specker B, Orav JE, Wong JB, Staehelin HB, O'Reilly E, Kiel DP, Willett WC 2007 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* **86**(6):1780-90.
6. Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B, Orav JE, Li R, Spiegelman D, Dietrich T, Willett WC 2009 Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. adults. *J Bone Miner Res* **24**(5):935-42.
7. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G 2005 Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* **294**(18):2336-41.
8. Zhu K, Devine A, Dick IM, Wilson SG, Prince RL 2008 Effects of calcium and vitamin D supplementation on hip bone mineral density and calcium-related analytes in elderly ambulatory Australian women: a five-year randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* **93**(3):743-9.
9. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR 2010 Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* **341**:c3691.
10. Lewis JR, Calver J, Zhu K, Flicker L, Prince RL 2010 Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Miner Res*.
11. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ 1997 Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* **126**(7):497-504.
12. Soedamah-Muthu SS, Ding EL, Al-Delaimy WK, Hu FB, Engberink MF, Willett WC, Geleijnse JM Milk and dairy consumption and incidence of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* **93**(1):158-71.
13. Holick MF, Chen TC 2008 Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* **87**(4):1080S-6S.
14. Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I 2008 Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. *Am J Clin Nutr* **88**(2):500S-506S.
15. Schott GD, Wills MR 1976 Muscle weakness in osteomalacia. *Lancet* **1**(7960):626-9.
16. Bischoff-Ferrari HA, Staehelin HB 2008 Importance of vitamin D and calcium at older age. *Int J Vitam Nutr Res* **78**(6):286-92.
17. Boland R 1986 Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocr Rev* **7**(4):434-48.
18. Sorensen OH, Lund B, Saltin B, Andersen RB, Hjorth L, Melsen F, Mosekilde L 1979 Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 alpha-hydroxycholecalciferol and calcium. *Clin Sci (Lond)* **56**(2):157-61.

19. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K 2005 Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* **20**(3):187-92.
20. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowski J 2009 Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* **339**(1):339:b3692.
21. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, Thoma A, Kiel DP, Henschkowski J 2009 Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* **169**(6):551-61.
22. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, Kohn N, Martinello S, Berkowitz R, Holick MF 2007 Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys* **460**(2):213-7.
23. Burnand B, Sloutskis D, Gianoli F, Cornuz J, Rickenbach M, Paccaud F, Burckhardt P 1992 Serum 25-hydroxyvitamin D: distribution and determinants in the Swiss population. *Am J Clin Nutr* **56**(3):537-42.
24. van der Wielen RP, Lowik MR, van den Berg H, de Groot LC, Haller J, Moreiras O, van Staveren WA 1995 Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* **346**(8969):207-10.
25. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC 2010 Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* **21**(7):1121-32.
26. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B 2004 Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* **116**(9):634-9.
27. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT 2003 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* **326**(7387):469.
28. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ 1992 Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* **327**(23):1637-42.
29. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE 1997 Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* **337**(10):670-6.
30. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J, Yoshimura N 2010 IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* **21**(7):1151-4.
31. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Durmuller U, Stahelin HB, Dick W 2004 Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* **19**(2):265-9.
32. Ceglia L, da Silva Morais M, Park LK, Morris E, Harris SS, Bischoff-Ferrari HA, Fielding RA, Dawson-Hughes B 2010 Multi-step immunofluorescent analysis of vitamin D receptor loci and myosin heavy chain isoforms in human skeletal muscle. *J Mol Histol* **41**(2-3):137-42.
33. Cummings SR, Nevitt MC 1994 Non-skeletal determinants of fractures: the potential importance of the mechanics of falls. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Osteoporos Int* **4** **Suppl 1**:67-70.
34. Graafmans WC, Ooms ME, Hofstee HM, Bezemer PD, Bouter LM, Lips P 1996 Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. *Am J Epidemiol* **143**(11):1129-36.
35. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, Anderson FH, Cooper C, Francis RM, Donaldson C, Gillespie WJ, Robinson CM, Torgerson DJ, Wallace WA 2005 Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **365**(9471):1621-8.
36. Latham NK, Anderson CS, Lee A, Bennett DA, Moseley A, Cameron ID 2003 A randomized, controlled trial of quadriceps resistance exercise and vitamin D in frail older people: the Frailty Interventions Trial in Elderly Subjects (FITNESS). *J Am Geriatr Soc* **51**(3):291-9.
37. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Kiel DP, Dawson-Hughes B 2011 Re: Fall prevention with Vitamin D. Clarifications needed. <http://www.bmj.com/content/339/bmj.b3692/reply>.
38. Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, Fu R, O'Connor EA, Gold R 2011 Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the u.s. Preventive services task force. *Ann Intern Med* **153**(12):815-25.

39. AGS/BGS 2010 AGS / BGS Guidelines on Fall Prevention in older Persons. [http://www.americangeriatrics.org/files/documents/health\\_care\\_pros/Falls.Summary.Guide.pdf](http://www.americangeriatrics.org/files/documents/health_care_pros/Falls.Summary.Guide.pdf).
40. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM 2011 Evaluation, treatment, and prevention of vitamin d deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* **96**(7):1911-30.
41. Bouillon R, Bischoff-Ferrari H, Willett W 2008 Vitamin D and health: perspectives from mice and man. *J Bone Miner Res* **23**(7):974-9.
42. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB 2008 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* **168**(11):1174-80.
43. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, Kinkeldei J, Boehm BO, Wehrauch G, Maerz W 2008 Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* **168**(12):1340-9.
44. Giovannucci E 2008 Vitamin D status and cancer incidence and mortality. *Adv Exp Med Biol* **624**:31-42.
45. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, Newmark HL, Giovannucci E, Wei M, Holick MF 2007 Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* **32**(3):210-6.
46. Giovannucci E 2007 Epidemiological evidence for vitamin D and colorectal cancer. *J Bone Miner Res* **22 Suppl 2**:V81-5.
47. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A 2003 Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr.* **22**(2):142-6.
48. Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B, Orav JE, Li R, Spiegelman D, Dietrich T, Willett WC 2008 Dietary Calcium and Serum 25-hydroxyvitamin D Status in Relation to Bone Mineral Density Among U.S. Adults. *J Bone Miner Res* **29**:29.
49. Chel V, Wijnhoven HA, Smit JH, Ooms M, Lips P 2008 Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. *Osteoporos Int* **19**(5):663-71.
50. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, Nicholson GC 2010 Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* **303**(18):1815-22.
51. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, Dawson-Hughes B 2004 Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. *Am J Clin Nutr* **80**(3):752-8.
52. Beckman MJ, Johnson JA, Goff JP, Reinhardt TA, Beitz DC, Horst RL 1995 The role of dietary calcium in the physiology of vitamin D toxicity: excess dietary vitamin D3 blunts parathyroid hormone induction of kidney 1-hydroxylase. *Arch Biochem Biophys* **319**(2):535-9.
53. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Platz A, Orav EJ, Stahelin HB, Willett WC, Can U, Egli A, Mueller NJ, Looser S, Bretscher B, Minder E, Vergopoulos A, Theiler R 2010 Effect of high-dosage cholecalciferol and extended physiotherapy on complications after hip fracture: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* **170**(9):813-20.
54. Vieth R 2007 Vitamin D toxicity, policy, and science. *J Bone Miner Res* **22 Suppl 2**:V64-8.
55. Forman JP, Curhan GC, Taylor EN 2008 Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. *Hypertension* **52**(5):828-32.
56. Visser M, Deeg DJ, Puts MT, Seidell JC, Lips P 2006 Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in older persons and the risk of nursing home admission. *Am J Clin Nutr* **84**(3):616-22; quiz 671-2.
57. Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA, Jr. 2009 Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin d level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. Adults. *J Am Geriatr Soc* **57**(9):1595-603.
58. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B 2008 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* **168**(15):1629-37.
59. Zittermann A, Schleithoff SS, Frisch S, Gotting C, Kuhn J, Koertke H, Kleesiek K, Tenderich G, Koerfer R 2009 Circulating calcitriol concentrations and total mortality. *Clin Chem* **55**(6):1163-70.
60. Michaelsson K, Baron JA, Snellman G, Gedeberg R, Byberg L, Sundstrom J, Berglund L, Arnlov J, Hellman P, Blomhoff R, Wolk A, Garmo H, Holmberg L, Melhus H Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* **92**(4):841-8.
61. Autier P, Gandini S 2007 Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* **167**(16):1730-7.

62. Reid IR, Bolland MJ, Grey A 2008 Effect of calcium supplementation on hip fractures. *Osteoporos Int* **19**(8):1119-23.
63. Bischoff-Ferrari HA, Rees JR, Grau MV, Barry E, Gui J, Baron JA 2008 Effect of calcium supplementation on fracture risk: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* **87**(6):1945-51.
64. Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM 2006 Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med* **166**(8):869-75.
65. Riggs BL, O'Fallon WM, Muhs J, O'Connor MK, Kumar R, Melton LJ, 3rd 1998 Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. *J Bone Miner Res* **13**(2):168-74.