



Akreditasi PB IDI-2 SKP

Vitamin D dan Kalsium untuk Pencegahan Fraktur pada Usia Lanjut

Kevin Yonathan Widiyanto Thio,¹ Noto Dwimartutie²¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam²Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

ABSTRAK

Latar Belakang: Fraktur pada usia lanjut berhubungan dengan peningkatan angka hospitalisasi, disabilitas, penurunan status fungsional, dan kematian. Oleh karena itu, fraktur pada usia lanjut masih menjadi suatu masalah kesehatan global yang cukup signifikan. Suplementasi vitamin D dan kalsium dapat menurunkan risiko fraktur, walaupun bukti-bukti yang ada masih inkonklusif. **Tujuan:** Mengumpulkan dan menganalisis studi-studi yang berkaitan dengan kombinasi suplementasi vitamin D dan kalsium serta hubungannya dengan risiko kejadian fraktur pada usia lanjut. **Metode:** Kami menelusuri *database* Pubmed, Proquest, EBSCOhost, dan Cochrane untuk mencari dan menganalisis studi terkait dalam bentuk *randomized controlled trial* (RCT) atau tinjauan sistematis dengan atau tanpa meta-analisis. **Hasil:** Didapatkan dan dipilih 2 artikel tinjauan sistematis dengan meta-analisis pada akhir pencarian literatur. Kedua studi menunjukkan hasil signifikan pemberian vitamin D dan kalsium dibandingkan plasebo/tanpa intervensi terhadap risiko fraktur secara umum (RR 0,74; 95%KI 0,58-0,94 dan RR 0,94; 95%KI 0,89-0,99) dan risiko fraktur tulang pinggul (RR 0,61; 95%KI 0,4-0,92 dan RR 0,84; 95%KI 0,72-0,97) pada usia lanjut. **Simpulan:** Suplementasi vitamin D dengan kalsium memiliki potensi menurunkan risiko fraktur pada usia lanjut. Studi dengan skala lebih besar mengenai dosis optimal dan keamanan masih diperlukan untuk mendapatkan bukti yang lebih kuat.

Kata kunci: Fraktur, kalsium, usia lanjut, vitamin D

ABSTRACT

Background: Fractures in older adults are associated with hospitalization, disability, functional decline, and mortality. It becomes an important public health problem. Combined vitamin D and calcium supplementation could decrease the risk of fracture, although recent evidence shows conflicting results. **Aim:** To collect and analyze studies related with combined vitamin D and calcium supplementation and its impact on fracture risk in older adults. **Methods:** A systematic search was conducted on Pubmed, Proquest, EBSCOhost, and Cochrane based on clinical query. Randomized controlled trials and meta-analyses were screened and critically appraised. **Results:** Two meta-analyses were obtained. The two studies showed that vitamin D and calcium supplementation, compared to placebo or no treatment, decreased risk of any fracture (RR 0.74, 95%CI 0.58-0.94 dan RR 0.94, 95%CI 0.89-0.99) and risk of hip fractures (RR 0.61, 95%CI 0.4-0.92 dan RR 0.84, 95%CI 0.72-0.97) significantly in older adults. **Conclusion:** Combined vitamin D and calcium supplementation in older adults decreases risk of fractures. Further studies on optimal dose and safety profiles are needed to ensure stronger evidence. **Kevin Yonathan Widiyanto Thio, Noto Dwimartutie. Vitamin D and Calcium for Prevention of Fractures among Elderlies**

Keywords: Calcium, elderlies, fractures, vitamin D



Merclin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Proses menua berhubungan erat dengan berkurangnya massa dan kepadatan tulang yang secara substansial meningkatkan kejadian patah tulang seiring dengan bertambahnya usia. Fraktur akibat osteoporosis umumnya terjadi karena mekanisme trauma *low-impact*; paling sering berkaitan dengan kejadian jatuh pada populasi usia lanjut (lansia).¹ Si, *et al*, menyatakan hampir 40% wanita berusia 50

tahun ke atas akan mengalami setidaknya satu kejadian fraktur mayor yang disebabkan karena osteoporosis dan hal ini berkaitan dengan derajat morbiditas yang tinggi.² Fraktur tulang pinggul merupakan salah satu tipe fraktur dengan angka morbiditas dan mortalitas paling tinggi. Studi kohort retrospektif oleh Lo, *et al*, mengenai mortalitas pasca-fraktur tulang pinggul menunjukkan lebih dari 1/5 pasien meninggal dalam kurun

waktu 1 tahun setelah kejadian fraktur.³ Beban morbiditas dan mortalitas yang tinggi berkaitan dengan fraktur pada usia lanjut menjadi alasan perlunya ditemukan strategi efektif untuk pencegahan primer dan sekunder kejadian ini.

Vitamin D mempunyai peranan penting dalam menjaga kesehatan sistem muskuloskeletal melalui perannya dalam penyerapan kalsium,

Alamat Korespondensi email: kevin.yonathan27@yahoo.com



mineralisasi tulang, dan memelihara fungsi otot rangka.⁴ Populasi usia lanjut cenderung memiliki kadar vitamin D rendah. Di Indonesia, prevalensi defisiensi/insufisiensi vitamin D pada usia lanjut di panti werdha sebesar 35,1% dan di komunitas mencapai 55,8%-94,3%.^{5,6}

Kadar vitamin D rendah menyebabkan hiperparatiroidisme sekunder, berkurangnya massa tulang dan kekuatan otot rangka, dan meningkatnya kejadian jatuh dan fraktur.⁴

Panduan praktik klinis dari berbagai organisasi kesehatan merekomendasikan suplementasi vitamin D beserta kalsium pada populasi usia lanjut untuk mencegah fraktur yang berkaitan dengan penurunan densitas dan massa tulang seiring bertambahnya usia. International Osteoporosis Foundation pada tahun 2010 merekomendasikan perkiraan kebutuhan harian vitamin D usia lanjut adalah sebesar 800-1000 IU/hari untuk mencapai kadar 25(OH)D 30 ng/mL.⁷ American Geriatrics Society merekomendasikan suplementasi vitamin D setidaknya 1000 IU/hari dengan kalsium 500-1200 mg/hari bagi usia lanjut (≥65 tahun) yang tinggal di institusi sosial ataupun di komunitas untuk mengurangi risiko jatuh dan fraktur.⁸

Namun, uji klinis RCT dan meta-analisis mengenai pemberian vitamin D dan/atau kalsium untuk pencegahan fraktur pada usia lanjut masih memberikan hasil yang tidak konsisten.^{9,10} Tujuan laporan kasus berbasis bukti ini adalah untuk menganalisis berbagai bukti yang ada mengenai suplementasi vitamin D dan kalsium untuk pencegahan fraktur pada usia lanjut.

SKENARIO KLINIS

Seorang wanita usia 66 tahun berobat ke klinik untuk pengobatan rutin diabetes dan hipertensi. Pasien 1 minggu yang lalu jatuh di kamar mandi karena merasa tidak seimbang; saat ini masih merasa nyeri sesekali di bagian sekitar pinggul yang terbentur. Pasien tidak pernah mengalami jatuh seperti ini sebelumnya. Pasien masih dapat berjalan mandiri tanpa alat bantu. Pasien tidak memiliki riwayat merokok ataupun minum alkohol. Pasien mengaku jarang berjemur karena malas dan makan lebih sedikit karena nafsu makan berkurang. Berat badan pasien 46 kg dan tinggi badan 160 cm (IMT: 17,9 kg/m²).

Pasien sempat membaca artikel kesehatan yang menyatakan bahwa suplemen vitamin D dengan kalsium pada usia lanjut penting untuk kesehatan tulang dan dapat mencegah risiko patah tulang dan menanyakan kebenaran hal tersebut kepada dokter.

RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang dan ilustrasi kasus, formulasi perumusan masalah berupa pertanyaan klinis dalam format PICO merupakan hal pertama yang perlu dilakukan dalam proses pencarian studi literatur yang terarah. Formulasi PICO kajian ini disajikan pada **Tabel 1**.

METODE PENELITIAN BUKTI

Pencarian studi literatur dilakukan pada tanggal 16-18 September 2021 pada 4 *database*, MEDLINE®, ProQuest®, EBSCOhost®, dan Cochrane®. Kata kunci yang digunakan berupa "vitamin D", "cholecalciferol",

"ergocalciferol", "calcium", "elderly", "fractures", "hip fractures" berikut sinonim dan istilah MESH (*Medical Subject Headings*) terkait dan terlampir di **Tabel 2**. Strategi pencarian hanya dibatasi seputar uji klinis, tinjauan sistematis dengan atau tanpa meta-analisis, dilampirkan melalui **Gambar** menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi yang tercantum di bawah ini. Dari 871 studi yang diperoleh dari hasil pencarian studi literatur, didapatkan 2 tinjauan sistematis dengan meta-analisis pada akhir proses seleksi. *Critical Appraisal* dari studi tinjauan sistematis dengan meta-analisis dilakukan sesuai konsensus kedua penulis, sesuai dengan panduan untuk studi terapi dari *Center of Evidence-based Medicine, University of Oxford*.¹¹

Kriteria inklusi dalam seleksi artikel meliputi:
1. Desain studi berupa *randomized controlled trial* (RCT) atau tinjauan sistematis dengan atau tanpa meta-analisis yang menjawab

Tabel 1. Formulasi PICO

Patient/Population (P)	Intervention (I)	Comparison (C)	Outcome (O)
Usia lanjut (≥60 tahun)	Suplementasi vitamin D dan kalsium	Plasebo/nihil	Risiko segala fraktur, Risiko fraktur tulang pinggul
Tipe Pertanyaan Klinis	Terapi		
Desain Studi	<i>Randomized controlled trial</i> , tinjauan sistematis dengan atau tanpa meta-analisis		

Tabel 2. Kata kunci yang digunakan pada masing-masing *database*

Database	Terminologi
MEDLINE	#1 "aged"[MeSH Terms] OR "elderly"[Title/Abstract] OR "older adults"[Title/Abstract] OR "geriatric"[Title/Abstract] #2 "vitamin d"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "vitamin d"[Title/Abstract] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferol"[Title/Abstract] OR "cholecalciferol"[Title/Abstract] OR "cholecalciferol"[MeSH Terms] #3 "calcium"[MeSH Terms] OR "calcium"[Title/Abstract] #4 "fractures, bone"[MeSH Terms] OR "fracture"[Title/Abstract] OR "fractures"[Title/Abstract] #5 #2 AND #3 #6 #1 AND #5 AND #4 #7 "meta-analysis"[Title/Abstract] OR "systematic"[Title/Abstract] #8 "trial"[Title/Abstract] OR "randomised trial"[Title/Abstract] OR "randomised controlled trial"[Title/Abstract] #9 #6 AND #7 #10 #6 AND #8 #11 #9 OR #10
Proquest	(MESH(aged) OR ab(elderly) OR ab(older adults) OR ab(geriatric) AND ((MESH(vitamin d) OR MESH(ergocalciferol) OR MESH(cholecalciferol)) AND MESH(calcium)) AND (MESH(Fractures, Bone) OR MESH(Hip Fractures))
EBSCOhost	(Ab(aged) OR Ab(elderly) OR Ab(older adults) OR Ab(geriatric) AND ((Ab(vitamin d) OR Ab(ergocalciferol) OR Ab(cholecalciferol)) AND Ab(calcium)) AND (Ab(Fractures) OR Ab(Hip Fractures))
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Vitamin D] explode all trees #2 (vitamin next D):ti,ab,kw OR (cholecalciferol):ti,ab,kw OR (ergocalciferol):ti,ab,kw #3 #1 OR #2 #4 MeSH descriptor: [Calcium] explode all trees #5 #3 AND #4 #6 MeSH descriptor: [Aged] explode all trees #7 (older NEXT adult*):ti,ab,kw OR (elderly):ti,ab,kw OR (geriatric):ti,ab,kw #8 #6 OR #7 #9 MeSH descriptor: [Fractures, Bone] explode all trees #10 (fracture*):ti,ab,kw OR (hip NEXT fracture*):ti,ab,kw #11 #9 OR #10 #12 #5 AND #8 AND #11

- setiap poin dari pertanyaan klinis
2. Studi menginvestigasi kombinasi suplemen vitamin D dan kalsium dibandingkan terhadap plasebo atau tanpa intervensi
 3. Studi melaporkan atau menganalisis data luaran "proporsi kejadian fraktur" yang dilaporkan sebagai *primary endpoint*
 4. Naskah tersedia dalam bahasa Inggris atau bahasa Indonesia

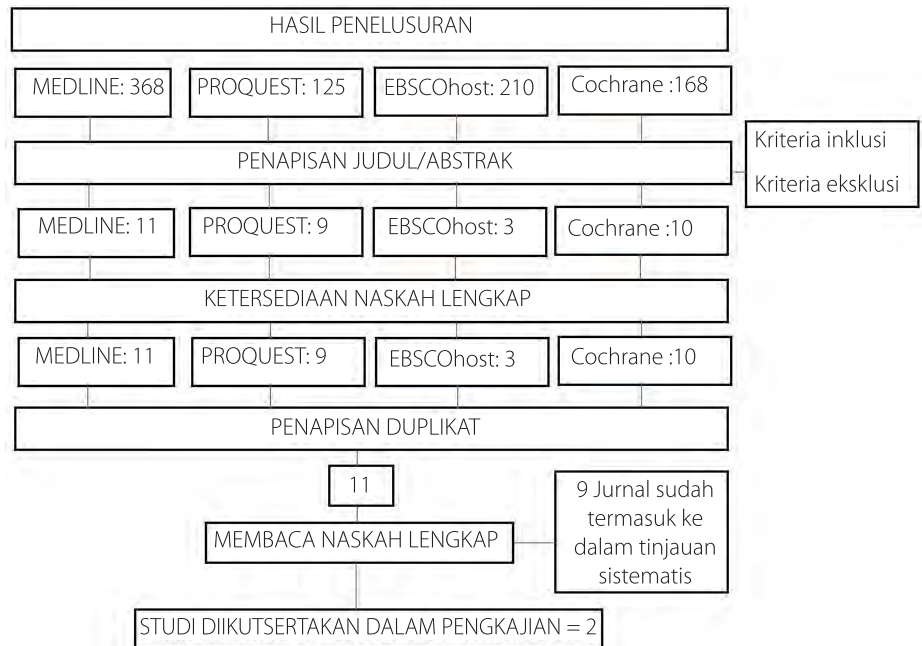
Kriteria eksklusi meliputi:

1. Studi menguji hanya vitamin D atau hanya kalsium atau kombinasi vitamin D dan kalsium bersamaan dengan agen pengobatan lain (misalnya obat anti-osteoporosis atau terapi hormon) tanpa lengan khusus vitamin D dan kalsium saja yang terpisah
2. Artikel berupa laporan kasus, serial kasus, tinjauan naratif, komentar/sudut pandang, *guidelines*, telaah artikel, atau menggunakan desain studi observasional.
3. Naskah tidak dapat diakses secara penuh

HASIL

Dari hasil penelusuran dan seleksi literatur didapatkan 2 tinjauan sistematis dengan meta-analisis oleh Yao, *et al.*¹² dan Eleni, *et al.*¹³ Hasil *Critical Appraisal* untuk kedua studi terlampir dalam **Tabel 3**.

Gambar. Alur penelusuran dan seleksi literatur



Secara keseluruhan kedua studi menunjukkan validitas yang adekuat walaupun studi Eleni, *et al.*, memiliki tingkat heterogenitas antar studi yang cukup besar bagi kedua luaran yang diukur. Profil karakter populasi yang diteliti, dosis, cara pemberian vitamin D dan kalsium, dan lamanya intervensi cukup konsisten di antara masing-masing uji klinis dalam kedua studi.

Dari aspek kepentingan klinis dan aplikabilitas, kedua studi menunjukkan penurunan risiko kejadian segala jenis fraktur dan fraktur tulang pinggul signifikan secara statistik. Studi Yao, *et al.*, menunjukkan bahwa suplementasi harian vitamin D dan kalsium (selama ±6 tahun) menurunkan risiko kejadian segala jenis fraktur sebesar 6% (95%KI 1%-11%) dan menurunkan risiko kejadian fraktur tulang pinggul sebesar

Tabel 3. *Critical appraisal* dari studi meta-analisis

		Yao, <i>et al.</i> ¹²	Eleni, <i>et al.</i> ¹³
Validitas	Apakah studi relevan sudah mencantumkan secara eksplisit pertanyaan klinis yang terarah?	Ya	Ya
	Apakah kriteria eligibilitas untuk menyeleksi masuk artikel logis dan dicantumkan secara eksplisit?	Ya	Ya
	Apakah pencarian <i>database</i> telah dilakukan secara menyeluruh dan detail?	Ya	Ya
	Apakah dilakukan analisis risiko bias dari setiap studi yang dipilih?	Ya	Ya
	Bagaimana artikel menjelaskan tentang heterogenitas dari semua studi yang dianalisis?	Heterogenitas sangat minimal Segala fraktur (P=0,2; I ² =31,4%) Fraktur tulang pinggul (P=0,31; I ² =16,5%)	Heterogenitas sangat serius Segala fraktur (P<0,00001; I ² =94%) Fraktur tulang pinggul (P<0,0001; I ² =80%)
	Apakah proses pencarian, seleksi dan <i>assessment</i> dari pembuatan artikel <i>reproducible</i> ?	Ya (dilakukan 2 orang <i>reviewer</i> independen)	Ya (dilakukan 2 orang <i>reviewer</i> independen)
Kepentingan Klinis (Importance)	Apakah hasil yang didapatkan dari analisis artikel?	Presisi cukup tinggi untuk luaran segala jenis fraktur	Presisi kurang
	Segala jenis fraktur : Jumlah studi (n)	6 (49,282)	10 (74,325)
	RR	0,94 (0,89-0,99)	0,74 (0,58-0,94)
	NNT	149 (82-893)	32 (20-140)
Fraktur tulang pinggul: Jumlah studi (n)	6 (49,282)	8 (68,957)	
RR	0,84 (0,72-0,97)	0,61 (0,4-0,92)	
NNT	391 (224-2,084)	233 (152-1,137)	
Aplikabilitas	Apakah hasil penelitian dapat diaplikasikan untuk <i>patient care</i> ?	Ya	Ya
	Apakah semua parameter luaran klinis penting (<i>clinically important outcomes</i>) sudah diteliti dan dianalisis?	Ya	Ya
	Apakah manfaat terapi melebihi risiko (<i>harm</i>) dan biaya?	Tidak ada data	Tidak ada data

RR = *relative risk*, NNT= *number needed to treat*



16% (95%KI 3%-28%) relatif terhadap plasebo/ tanpa intervensi.¹²

Studi Eleni, *et al*, menunjukkan bahwa suplementasi harian vitamin D dan kalsium menurunkan risiko kejadian segala jenis fraktur sebesar 26% (95%KI 6-42%) dan menurunkan risiko kejadian fraktur tulang pinggul sebesar 39% (95%KI 8-60%) relatif terhadap plasebo/ tanpa intervensi.¹³

Semua studi cukup relevan untuk diterapkan pada kasus ilustrasi.

DISKUSI

Hasil meta-analisis menunjukkan suplementasi harian vitamin D dan kalsium dapat menurunkan risiko kejadian segala jenis fraktur dan fraktur tulang pinggul dengan penurunan lebih besar didapatkan pada studi Eleni, *et al*.¹³ Walaupun demikian, interval kepercayaan yang jauh lebih lebar pada studi Eleni, *et al*, mencerminkan presisi dan estimasi yang kurang akurat dalam menggambarkan hasil yang sebenarnya terjadi di populasi. Salah satu sebab impresi pada penelitian Eleni, *et al*, dapat dijelaskan dari derajat heterogenitas yang sangat tinggi dibandingkan studi Yao, *et al*.¹² Hal ini mungkin disebabkan karena terdapat beberapa studi tergabung yang mempunyai kualitas rendah; 2 studi memiliki jumlah sampel kecil (<500 partisipan),^{14,15} dan studi lainnya memiliki risiko *bias* yang cukup serius.¹⁶ Heterogenitas yang tinggi perlu dieksplorasi lebih lanjut, baik dengan misalnya melakukan analisis subgrup maupun

analisis sensitivitas. Mengombinasikan hasil studi yang terlalu beragam tanpa mengindahkan heterogenitas yang serius dapat mematahkan asumsi awal alasan dilakukannya meta-analisis dan berakhir pada simpulan yang tidak tepat. Studi subgrup pada studi Yao, *et al*, melaporkan adanya modifikasi efek terapi yang lebih tinggi pada subpopulasi usia lanjut yang lebih tua (≥ 80 tahun), tinggal di institusi sosial, dan mencapai kadar vitamin D lebih tinggi (>20 ng/mL) di akhir terapi. Diperlukan penelitian lanjutan untuk mengeksplorasi lebih jauh hubungan tersebut.

Walaupun manfaat kombinasi vitamin D dan kalsium terhadap penurunan kejadian fraktur pada usia lanjut signifikan secara statistik, tetapi manfaat penurunan secara klinis sebenarnya bisa dikatakan kurang relevan dalam kaitan apakah hasil penelitian tersebut akan dapat mengubah keputusan terapi atau tidak. Setelah diubah menjadi nilai absolut, efek kombinasi vitamin D dan kalsium dalam menurunkan kejadian fraktur adalah sebesar 7 fraktur lebih sedikit per 1000 orang usia lanjut yang mendapatkan suplemen (95%KI 2 s/d 13 fraktur lebih sedikit per 1000 lansia) dan sebesar 2 fraktur tulang pinggul lebih sedikit per 1000 orang usia lanjut yang mendapatkan suplemen (95%KI 0 s/d 3 fraktur lebih sedikit per 1000 lansia). Dalam hal ini, perlu dipertimbangkan hal lain mengenai potensi risiko dan beban ekonomi yang dapat timbul dari pemberian suplementasi vitamin D dan kalsium. Tidak terdapat data *harm* dalam 2 studi di atas. Studi Avenell, *et al*, melaporkan risiko

minimal gangguan gejala gastrointestinal dan nefrolitiasis pada partisipan yang mempunyai riwayat sebelumnya. Juga dilaporkan adanya peningkatan kecil risiko infark miokard dan *stroke* tanpa peningkatan mortalitas, sehingga perlu konsultasi medis terlebih dahulu terutama bagi pasien yang mempunyai riwayat penyakit jantung.⁹

Beberapa uji klinis yang meneliti dosis vitamin D lebih besar terhadap pencegahan fraktur (>800 IU/hari) masih berjalan.^{17,18} Rerata dosis dalam beberapa penelitian ini adalah 2.094 IU/hari dan secara teori dapat meningkatkan kadar 25(OH)D lebih tinggi dan memberikan manfaat pencegahan fraktur yang lebih bermakna. Hasil studi-studi baru ini diharapkan dapat membuka paradigma baru untuk memperkuat bukti saat ini mengenai suplementasi vitamin D dan kalsium terhadap pencegahan fraktur pada usia lanjut.^{12,18}

Untuk aplikasinya pada ilustrasi kasus, pemberian vitamin D dan kalsium bermanfaat dalam mencegah fraktur pada populasi usia lanjut berdasarkan studi yang ada. Namun, perlu dipertimbangkan beban biaya (*cost*) untuk pembelian vitamin D dan kalsium.

SIMPULAN

Suplementasi harian vitamin D dan kalsium menurunkan risiko kejadian segala jenis fraktur dan fraktur tulang pinggul pada usia lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Vondracek SF, Linnebur SA. Diagnosis and management of osteoporosis in the older senior. *Clin Interventions in Aging*. 2009;4:121-36.
2. Si L, Winzenberg TM, Chen M, Jiang Q, Palmer AJ. Residual lifetime and 10 year absolute risks of osteoporotic fractures in Chinese men and women. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(6):1149-56.
3. Lo JC, Srinivasan S, Chandra M, Patton M, Budayr A, Liu LH, et al. Trends in mortality following hip fracture in older women. *Am J Managed Care*. 2015;21(3):206-14.
4. Holick MF. Vitamin D deficiency. *NEJM*. 2007;357(3):266-81.
5. Biben V, Defi I, Nugraha G, Setiabudiawan B. Vitamin D status and its impact on body composition in elderly community-dwelling individuals in Bandung and Sumedang, West Java Province, Indonesia. *Asian J Epidemiol*. 2017;10:63-9.
6. Setiati S. Vitamin D status among Indonesian elderly women living in institutionalized care units. *Acta Med Indones*. 2008;40(2):78-83.
7. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: Vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int*. 2010;21(7):1151-4.
8. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D FOA. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(1):147-52.
9. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;2014(4):Cd000227.
10. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017;318(24):2466-82.
11. University of Oxford. Systematic reviews critical appraisal sheet England 2021 [Internet] 2021 Oct [cited 2021]. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/ebm-tools/critical-appraisal-tools>.



12. Yao P, Bennett D, Mafham M, Lin X, Chen Z, Armitage J, et al. Vitamin D and calcium for the prevention of fracture: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2019;2(12):e1917789-e.
13. Eleni A, Panagiotis P. A systematic review and meta-analysis of vitamin D and calcium in preventing osteoporotic fractures. *Clin Rheumatol*. 2020;39(12):3571-9.
14. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *NEJM*. 1997;337(10):670-6.
15. Harwood RH, Sahota O, Gaynor K, Masud T, Hosking DJ. 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.
16. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: A pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res*. 2004;19(3):370-8.
17. Lappe J, Watson P, Travers-Gustafson D, Recker R, Garland C, Gorham E, et al. Effect of vitamin D and calcium supplementation on cancer incidence in older women: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317(12):1234-43.
18. LeBoff MS, Yue AY, Copeland T, Cook NR, Buring JE, Manson JE. VITAL-bone health: Rationale and design of two ancillary studies evaluating the effects of vitamin D and/or omega-3 fatty acid supplements on incident fractures and bone health outcomes in the VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL). *Contemporary Clinical Trials*. 2015;41:259-68.