

# Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000200007>

Casado E<sup>1</sup>, Quesada JM<sup>2</sup>, Naves M<sup>3</sup>, Peris P<sup>4</sup>, Jódar E<sup>5</sup>, Giner M<sup>6</sup>, Neyro JL<sup>7</sup>, Del Pino J<sup>8</sup>, Sosa M<sup>9</sup>, De Paz HD<sup>10</sup>, Blanch-Rubió J<sup>11</sup>

1 Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Parc Taulí. Institut d'Investigació I3PT. Sabadell. Barcelona (España)

2 Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Hospital Universitario Reina Sofía. Universidad de Córdoba. Córdoba (España)

3 Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Central de Asturias. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias. Oviedo (España)

4 Servicio de Reumatología. Hospital Clínic. IDIBAPS. CIBERehd. Universidad de Barcelona. Barcelona (España)

5 Departamento de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Quiron Salud Pozuelo. Universidad Europea. Madrid (España)

6 Dpto Citología e Histología Normal y Patológica. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla. Sevilla (España)

7 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Cruces. Universidad del País Vasco. Baracaldo (España)

8 Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Salamanca. Departamento de Medicina. Universidad de Salamanca. Salamanca (España)

9 Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Hospital Universitario Insular. Unidad Metabólica Ósea. Las Palmas de Gran Canaria (España)

10 Outcomes'10, S.L. Castellón de la Plana (España)

11 Servicio de Reumatología. Hospital Universitario del Mar. Institut d'Investigacions Mèdiques Parc de Salut Mar. Facultat de Ciències de Salut i de la Vida. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona (España)

## Resumen

**Objetivo:** Proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia sobre la prevención y el tratamiento del déficit de vitamina D.

**Métodos:** Un grupo de trabajo multidisciplinar formado por 10 miembros de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM), formuló las preguntas clínicas de interés. Posteriormente, se realizó una revisión sistemática de la literatura en MEDLINE (PubMed), EMBASE y Cochrane sobre la evidencia disponible para cada una de las preguntas planteadas. Se incluyeron artículos publicados en inglés o español entre el 15 julio 2016 y 31 de diciembre de 2020. Para establecer la fuerza de las recomendaciones y el grado de evidencia se empleó el sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)*. Tras la formulación de las recomendaciones, estas se discutieron de manera conjunta en el grupo de trabajo y fueron ratificadas por todos los socios de la SEIOMM.

**Resultados y conclusiones:** El presente documento establece una serie de recomendaciones sobre las concentraciones óptimas y cribado del déficit de 25-hidroxivitamina D, los requerimientos de vitamina D en diferentes poblaciones, la exposición solar, y las estrategias de suplementación en pacientes con déficit.

**Palabras clave:** vitamina D, nutrición, 25-hidroxivitamina D, osteoporosis, fractura, colecalciferol, calcifediol.

## 1. INTRODUCCIÓN

Desde su descubrimiento, hace un siglo, hemos avanzado en el conocimiento de la que fue denominada erróneamente "vitamina" D. Actualmente sabemos que no es una vitamina, pero la seguimos denominando así por costumbre y consenso tácito. De hecho, se trata de un sistema endocrino, el sistema endocrino de la vitamina D (SEVD), semejante al de otras hormonas esteroideas. El colecalciferol o "vitamina" D<sub>3</sub>, es el nutriente umbral (fisiológico) del sistema, sintetizado a partir del 7-dehidrocolesterol de la piel, por acción de la radiación solar ultravioleta B (UVB). Esta vía representa alrededor del 80-90% del aporte al organismo, el resto se obtiene de la alimentación (10-20%)<sup>1</sup>. Existe otra isoforma, de aporte nutricional, llamada ergocalciferol o "vitamina"

D<sub>2</sub> que se encuentra en pequeñas cantidades en alimentos de origen vegetal, levaduras y hongos<sup>2,3</sup>, no empleada habitualmente en España.

Tanto el colecalciferol como el ergocalciferol son precursores biológicamente inactivos, que requieren de modificaciones metabólicas para activar la función hormonal del sistema. Mediante la acción de la enzima hepática 25-hidroxiolasa (CYP2R1/CYP27A1 y otros) se produce la hidroxilación de colecalciferol y ergocalciferol para formar la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> (caldidiol o calcifediol) y la 25-hidroxivitamina D<sub>2</sub> (ercalcidiol), respectivamente. La 25-hidroxivitamina D (suma de 25-hidroxivitamina D<sub>2</sub> y 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>) tiene una vida media larga (2-3 semanas), es la pro-hormona del SEVD y su medida se emplea como marcador del estatus nutricional del sistema.

La 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> es el sustrato para la síntesis de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> o calcitriol por acción de la 1- $\alpha$ -hidroxilasa (CYP27B1) en el riñón para sus acciones endocrinas, y en las células de múltiples tejidos, órganos y sistemas, como piel, glándula paratiroides, mama, colon, próstata, pulmón, así como en células del sistema inmunológico y del hueso, para sus acciones auto/paracrinas. El calcitriol es la hormona del sistema y tiene una vida media muy corta (5-8 horas).

La 1- $\alpha$ -hidroxilasa del riñón está regulada, mediante un mecanismo de retroalimentación, por la hormona paratiroidea (PTH), cuyo aumento conlleva un incremento en la producción de calcitriol, que, a su vez inhibe la producción de PTH. La hipofosfatemia y el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) también regulan la 1- $\alpha$ -hidroxilasa, aumentando y disminuyendo respectivamente la producción de calcitriol.

La unión del calcitriol al receptor de la vitamina D (VDR), un factor de transcripción nuclear presente en células de múltiples órganos, determina la acción endocrina sistémica y auto/paracrina del SEVD (Figuras 1 y 2).

El sistema emplea la enzima 24- $\alpha$ -hidroxilasa (CYP24A1), tanto en el riñón (mediante control endocrino) como en otras células y tejidos, para a partir de 25-hidroxitamina D y 1,25-dihidroxitamina D formar los metabolitos inactivos 24,25-dihidroxitamina D y 1,24,25-trihidroxitamina D, que derivan tras varias oxidaciones en ácido calcitroico, y otros metabolitos glucurónicos o sulfatos que se eliminan principalmente por la bilis, constituyendo un importante sistema de regulación catabólica del metabolismo del SEVD.

En la sangre, los metabolitos del SEVD son transportados en un 88% por la proteína transportadora de la vitamina D (DBP), y en un 10% por la albúmina, circulando tan solo un 1-2% de forma libre<sup>4</sup>.

La acción principal del SEVD, por mediación del calcitriol, es la regulación de la homeostasis del calcio y del

fósforo y la mineralización del esqueleto, y lo hace en 4 órganos: principalmente en intestino, favoreciendo la absorción de calcio y fósforo; riñón, aumentando la reabsorción tubular de ambos; paratiroides, inhibiendo la secreción de PTH; y hueso, regulando la diferenciación de osteoclastos y osteoblastos y la producción de proteínas reguladoras de la mineralización como la osteopontina y la osteocalcina<sup>5</sup>.

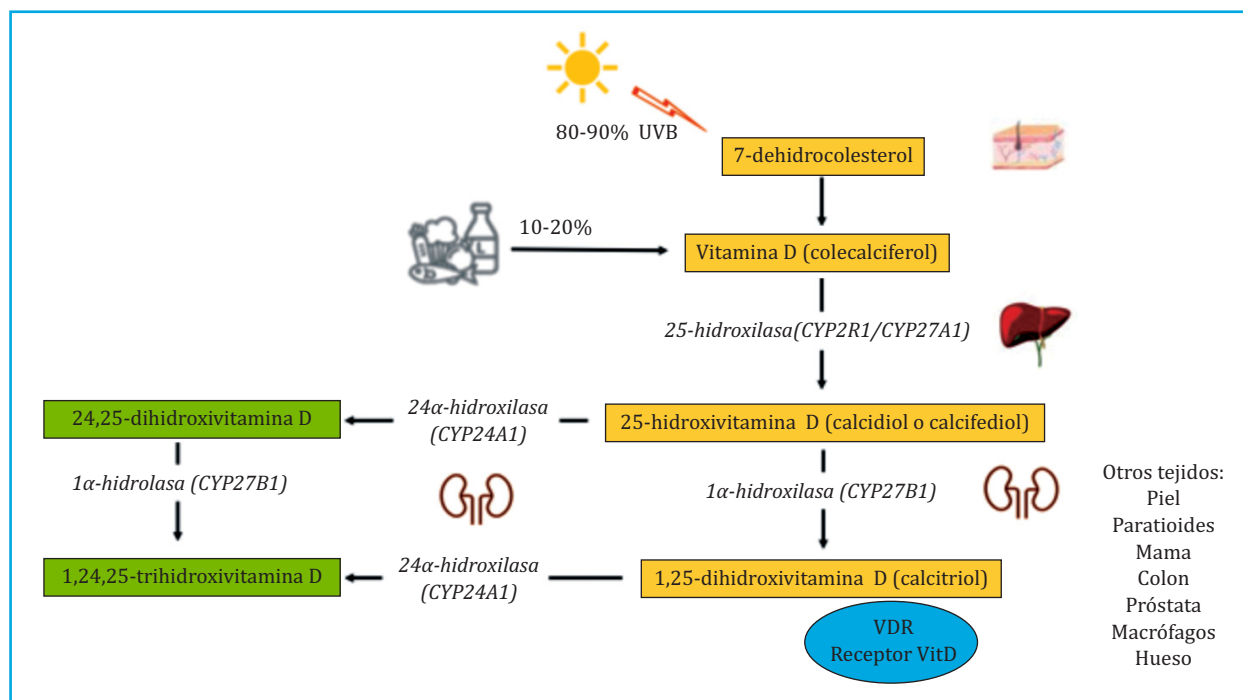
El déficit mantenido de vitamina D se ha asociado a un retraso del crecimiento y raquitismo en niños, y osteomalacia y osteoporosis en adultos<sup>6</sup>.

El SEVD modula la expresión de más del 3% de todos los genes del organismo, por lo que regula diferentes procesos fisiológicos en otros órganos y sistemas, como por ejemplo, el músculo, el sistema inmune innato y adaptativo, el sistema cardiovascular o el páncreas, y regula el crecimiento celular y secreción hormonal en todo el organismo (Figura 2).

Por eso, hoy en día, sabemos que la deficiencia funcional del SEVD se asocia no solo con raquitismo, osteomalacia y osteoporosis, sino también con un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, inmunológicas, dermatológicas, metabólicas, depresión, infecciones, infertilidad tanto masculina como femenina, preeclampsia y otros efectos sobre el desarrollo fetal en mujeres embarazadas, e incluso cáncer<sup>8-16</sup>. En este sentido, en este último año se ha sugerido que la suplementación con colecalciferol o calcifediol podría tener un efecto beneficioso en pacientes con COVID-19, un aspecto que se discute de forma extensa en el documento de posicionamiento de la SEIOMM sobre COVID-19 y vitamina D<sup>17</sup>.

La medición de la concentración total de 25-hidroxitamina D circulante constituye un biomarcador robusto y fiable del estatus nutricional del SEVD. Es empleada por autoridades sanitarias y Sociedades Científicas en Europa y América para establecer el estatus de normalidad, que hoy sigue siendo motivo de debate.

Figura 1 . Síntesis y metabolismo de la vitamina D



A pesar de la alta prevalencia de la deficiencia de “vitamina D”, incluso en países desarrollados, con alta radiación solar o con facilidad para acceder a la suplementación, como sucede en España<sup>18-20</sup>, no existe un consenso universal para establecer unas recomendaciones en la prevención y tratamiento de la misma.

El presente documento pretende actualizar el documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de 25-hidroxivitamina D desarrollado por la SEIOMM en el 2011<sup>21</sup>, a partir de la evidencia científica acumulada en los últimos años, y elaborar una serie de recomendaciones consensuadas por expertos de diferentes disciplinas sobre la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D, centrándose únicamente en la salud musculoesquelética.

## 2. METODOLOGÍA

Las recomendaciones del presente documento se han elaborado en diferentes etapas, definidas a continuación:

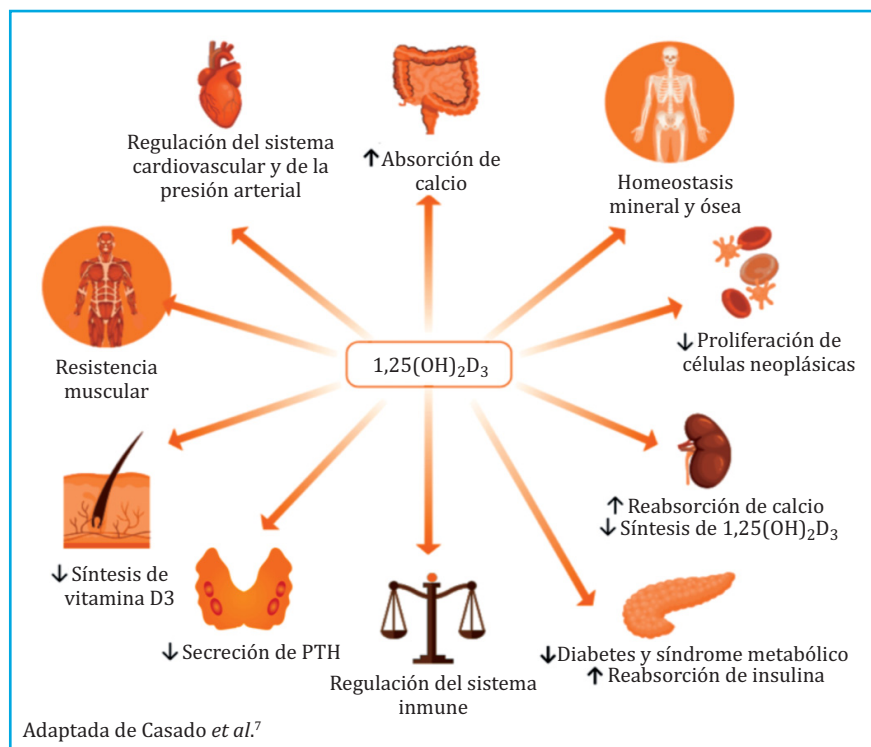
1) **Pregunta clínica:** Un grupo de trabajo multidisciplinar, compuesto por 10 médicos e investigadores con experiencia en el manejo de la deficiencia de la vitamina D, formuló las preguntas clínicas relevantes referidas a los aspectos relacionados con la vitamina D tratados en el presente documento.

2) **Revisión sistemática de la literatura:** Un equipo independiente, formado por 1 médico y 1 investigador, realizó una revisión sistemática de la literatura sobre estudios relacionados con la prevención y el manejo del déficit de vitamina D. La búsqueda se realizó consultándose las bases de datos internacionales MEDLINE (vía PubMed), EMBASE y Cochrane (Tabla Suplementaria 1). Se seleccionaron metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos controlados aleatorizados y estudios observacionales, realizados en humanos y publicados en inglés o español entre el 15 de julio de 2016 y el 31 de diciembre de 2020. Además, las citas potencialmente relevantes de los artículos identificados, así como los sugeridos por el grupo de trabajo fueron incluidos.

Los estudios con fármacos antirresortivos u osteoformadores donde el comparador no fue la vitamina D y los estudios realizados en África o Asia (excepto Japón) fueron excluidos.

3) **Formulación de las recomendaciones:** El grupo de trabajo estableció las recomendaciones de acuerdo al sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) para establecer el grado de evidencia y la fuerza de las recomendaciones<sup>22</sup>. La calidad de la evidencia se clasifica en muy baja ⊕, baja ⊕⊕, moderada ⊕⊕⊕ o alta ⊕⊕⊕⊕. Las recomendaciones se basan en la evidencia, y otros factores como, por ejemplo, el balance riesgo-beneficio o la estimación del consumo de recursos o

Figura 2. Principales tejidos diana y acciones de la vitamina D



costes. Se diferencian entre recomendaciones fuertes (expresadas como “recomendamos” y el número 1) y recomendaciones débiles (expresadas como “sugerimos” y el número 2), bien a favor; bien en contra. Todas las recomendaciones fueron debatidas y acordadas por unanimidad.

4) Finalmente, el grupo de trabajo realizó un borrador del presente documento que fue distribuido a todos los asociados de la SEIOMM para su **ratificación**, disponiendo para ello de un plazo de 15 días naturales para poder realizar cualquier alegación.

## 3. RELACIÓN ENTRE VITAMINA D Y SALUD MUSCULOESQUELÉTICA

La deficiencia de 25-hidroxivitamina D y/o las mutaciones tanto del VDR como de la enzima activadora (CYP27B1) ocasionan alteraciones en el músculo y en el hueso<sup>23</sup>. Desde hace mucho tiempo es bien conocida la relación entre la deficiencia de 25-hidroxivitamina D y ciertas enfermedades óseas como la osteomalacia y la osteoporosis<sup>24</sup>.

### 3.1. CONCENTRACIONES ÓPTIMAS DE 25-HIDROXIVITAMINA D

#### Recomendación

- Para conseguir los beneficios de salud ósea que aporta la vitamina D se recomienda mantener concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D entre 25 y 50 ng/mL (62,5-125 nmol/L) [1 ⊕⊕⊕⊕].

- En pacientes con osteoporosis o con riesgo de fractura se sugiere mantener concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D entre 30 y 50 ng/mL [2 ⊕○○○].

#### Evidencia

Existe cierta controversia sobre los niveles de 25-hidroxivitamina D necesarios para una óptima salud musculoesquelética. En general los niveles mínimos establecidos en diferentes guías de práctica clínica se sitúan entre 20 y 30 ng/mL. Para población sana la *European Food Safety Authority* (EFSA) considera suficientes niveles por encima de 20 ng/mL mientras que la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) considera que deben si-

tuarse por encima de 30 ng/mL<sup>25</sup>. La *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases* (ESCEO) recomienda niveles por encima de 20 ng/mL para mujeres postmenopáusicas y por encima de 30 ng/mL para ancianos frágiles<sup>26</sup>. Por su parte, la Sociedad Española de Reumatología (SER) recomienda mantener niveles de 25-hidroxivitamina D por encima de 30 ng/mL para la población con osteoporosis<sup>27</sup>.

Se ha descrito una asociación entre los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D y la densidad mineral ósea (DMO) y la fuerza muscular<sup>28</sup>, y algún estudio sugiere que niveles de 25-hidroxivitamina D iguales o superiores a 24 ng/mL se asocian con una reducción del riesgo de caídas<sup>29</sup> y fracturas en la población general<sup>30</sup>. No obstante, es posible que sean necesarios mayores niveles para obtener otros beneficios más allá de la salud musculoesquelética, teniendo en cuenta que concentraciones de 31 ng/mL son las que se relacionarían con un menor riesgo de mortalidad<sup>31</sup>.

Se ha descrito también que por debajo de 31 ng/mL de 25-hidroxivitamina D los niveles de PTH empiezan a incrementarse en determinadas poblaciones<sup>32</sup> y la prevalencia de hiperparatiroidismo secundario es superior al 10%<sup>33</sup>, aspecto relevante en pacientes con osteoporosis o con alto riesgo de fractura.

En población general el panel considera recomendable mantener unos niveles séricos de 25-hidroxivitamina D por encima de 25 ng/mL para asegurar una correcta salud ósea. La variabilidad analítica<sup>34</sup>, la no despreciable proporción de pacientes con niveles entre 20 y 25 ng/mL que presentan hiperparatiroidismo secundario y el aumento en la tasa de absorción intestinal de calcio en algunas poblaciones al pasar de 20 ng/ml a niveles séricos mayores<sup>35</sup> son razones suficientes para esta recomendación.

El nivel sérico máximo de 25-hidroxivitamina D recomendable también es controvertido, estableciéndose en general entre los 50 y 88 ng/mL<sup>25,26,36</sup>. Un reciente metaanálisis respaldaría que las concentraciones máximas deberían situarse en el rango bajo, al observarse que el riesgo de mortalidad, aunque muy discretamente, tiende a aumentar a partir de niveles de 25-hidroxivitamina D superiores a 50 ng/mL<sup>31</sup>. En todo caso, no parece fisiológico sobrepasar los 60 ng/mL, que son los niveles máximos de 25-hidroxivitamina D que se suelen alcanzar tras una exposición solar intensa<sup>37</sup>.

El panel considera que valores de 25-hidroxivitamina D entre 25 y 50 ng/mL asegurarían un beneficio en la salud ósea manteniendo un buen perfil de seguridad en población general. No obstante, y hasta que existan más estudios que corroboren estos datos, el panel sugiere mantener niveles de 25-hidroxivitamina D entre 30 y 50 ng/mL en pacientes con osteoporosis o con alto riesgo de fractura.

No está claro si los valores óptimos de 25-hidroxivitamina D en población caucásica son extrapolables a otros tipos de razas<sup>38</sup>.

Para minimizar la variabilidad analítica el panel considera imprescindible que el laboratorio que realiza la determinación sérica de 25-hidroxivitamina D tenga la certificación de un programa de control de calidad de las determinaciones, como por ejemplo DEQAS<sup>39</sup> y la estandarización de las determinaciones<sup>40</sup>.

### 3.2. CRIBADO DEL DÉFICIT DE 25-HIDROXIVITAMINA

#### Recomendación

- Se recomienda el cribado de déficit de 25-hidroxivitamina en personas con factores de riesgo de hipovitaminosis D [1 ⊕ ⊕ ○ ○], y en personas con debilidad muscular y/o riesgo de caídas [1 ⊕ ○ ○ ○].

## Evidencia

Diversos factores de riesgo (intrínsecos y extrínsecos) están relacionados con el déficit de 25-hidroxivitamina (Tabla 1). La raza es uno de los factores de riesgo más estudiados, observándose que las personas con mayor pigmentación cutánea poseen mayor riesgo de sufrir deficiencia de 25-hidroxivitamina debido a que la radiación UV tiene menor penetración<sup>41</sup>. La edad es otro factor clásico de riesgo debido a cambios en los hábitos del estilo de vida (sedentarismo, menor exposición solar, menor capacidad de síntesis de vitamina D y menor capacidad de absorción, etc.) y otros cambios fisiológicos como el descenso de la capacidad de hidroxilación de la vitamina D<sup>42</sup>. La obesidad, especialmente relacionada con la cantidad de grasa abdominal es otro de los factores de riesgo<sup>43</sup>. Además, existen numerosos factores de riesgo que actúan de forma sinérgica. Es por ello, que en los grupos de riesgo se recomienda el cribado del déficit<sup>25,31,41,44-49</sup> (Tabla 1).

Estudios recientes, han demostrado la correlación existente entre los niveles de 25-hidroxivitamina D y la fuerza muscular, la movilidad, y en último término, el riesgo de fractura. Un estudio observacional realizado en 101 mujeres postmenopáusicas sugirió que valores bajos de 25-hidroxivitamina D se correlacionaban de manera significativa con un descenso de la fuerza muscular<sup>44</sup>. En un estudio realizado en población mayor de 70 años se observó cómo aquellos hombres y mujeres con niveles de 25-hidroxivitamina D <20 ng/mL tenían peor función física y una velocidad de la marcha más lenta que los que presentaban niveles de 25-hidroxivitamina D ≥30 ng/mL (p<0,01)<sup>50</sup>. La pérdida de fuerza muscular/sarcopenia, junto con otros factores propios de la edad, podría incrementar el riesgo de caídas en personas con pérdida de masa ósea, que ya de por sí, tienen un mayor riesgo de fractura. En este sentido, dos metaanálisis recientes realizados en más de 50.000 adultos, demuestran que niveles bajos de 25-hidroxivitamina D están asociados con aumentos significativos del riesgo de fractura global y de fractura de cadera<sup>30,51</sup>.

**Tabla 1. Factores de riesgo y/o enfermedades asociadas a hipovitaminosis D**

- Raza no caucásica
- Edad avanzada y/o personas institucionalizadas
- Exposición solar restringida
- Tabaquismo
- Deficiencia cognitiva
- Obesidad (particularmente abdominal)
- Desnutrición o riesgo de desnutrición
- Síndrome de malabsorción o cirugía bariátrica
- Insuficiencia renal o hepática
- Hipo e hiperparatiroidismo
- Raquitismo y/o osteomalacia
- Osteoporosis y/o fracturas por fragilidad
- Enfermedad ósea de Paget
- Historia de fractura
- Embarazo y lactancia
- Uso de fármacos que interfieran con el citocromo P450, como, por ejemplo:
  - Glucocorticoides
  - Antiepilépticos
  - Antirretrovirales
  - Antifúngicos
  - Rifampicina



Tabla 2. Contenido estimado de vitamina D según alimentos

	Vitamina D por 100 gr
<b>Lácteos y derivados</b>	
Queso	0,17 - 1,2 µg (6,8 - 48 UI)
Yogur	0,2- 1 µg (8 - 40 UI)
Leche de vaca entera	0,3 µg (12 UI)
Leche de vaca desnatada	0,1 µg (4 UI)
Cuajada	0,21 µg (8,4 UI)
<b>Huevos y derivados</b>	
Huevos de gallina	2 - 11,4 µg (80 - 456 UI)
<b>Cárnicos y derivados</b>	
Pulmón (cordero-ternera)	11 - 12 µg (440 - 480 UI)
Pato	1 µg (40 UI)
Jamón cocido	0,7 - 0,9 µg (28 - 36 UI)
Pollo, conejo	0,2 - 0,4 µg (8 - 16 UI)
<b>Pescados, moluscos, crustáceos y derivados</b>	
Angula (cruda)	110 µg (4.400 UI)
Arenque salado	40 µg (1.600 UI)
Caviar	35 µg (1.400 UI)
Atún, bonito, arenque ahumado y congrio	3,5 - 34 µg (140 - 1.360 UI)
Salmón ahumado y langostino	18-19 µg (720 - 760 UI)
Palometa, jurel, breca, dorada, y salema	14-16 µg (560 - 640 UI)
Anchoas (en aceite vegetal)	11,8 µg (472 UI)
Sardina, salmón, perca, boquerón, pez espada, bacalao	7 - 8 µg (280 - 320 UI)
Ostra (cruda)	3 µg (120 UI)
<b>Grasas y aceites</b>	
Aceite de hígado de bacalao	210 µg (8.400 UI)
Mantequilla (baja en calorías)	12 µg (480 UI)
Margarina	2,5- 3,8 µg (100 - 152 UI)
<b>Cereales y derivados</b>	
Cereales (trigo, arroz, maíz, muesli)	4 - 8 µg (160 - 320 UI)
<b>Legumbres, semillas, frutos secos y derivados</b>	
Leche de almendra	5 µg (200 UI)
<b>Verduras, hortalizas y derivados</b>	
Borraja	13 µg (520 UI)

UI: unidades internacionales. Fuente: la Red BEDCA<sup>65</sup>. <https://www.bedca.net/bdpub/>.

Además, debido al riesgo de fractura que presentan las personas con hipovitaminosis D, tras una caída, se considera oportuno el cribado en sujetos con debilidad muscular y con riesgo de caídas.

### 3.3. REQUERIMIENTOS DE VITAMINA D

#### 3.3.1. Alimentación

##### Recomendaciones

- Se sugiere una ingesta diaria (dieta y/o suplementos) de al menos 600 UI de vitamina D<sub>3</sub> en niños y adolescentes [2 ⊕ ⊕ ○ ○].

- Se sugiere una ingesta diaria (dieta y/o suplementos) de al menos 800 UI de vitamina D<sub>3</sub> en población general adulta, y de 800-1.000 UI en mujeres postmenopáusicas y varones mayores de 50 años [2 ⊕ ⊕ ○ ○].

- Se sugiere una ingesta diaria (dieta y/o suplementos) de 800-2.000 UI de vitamina D<sub>3</sub> en pacientes con osteoporosis, fracturados y/o ancianos institucionalizados [2 ⊕ ⊕ ○ ○].

##### Evidencia

Los requerimientos de vitamina D son aquéllos que aseguran un mantenimiento de los niveles de 25-hidroxivitamina D entre los rangos óptimos (25-50 ng/mL). La ingesta de vitamina D recomendada ha variado considerablemente durante las últimas décadas<sup>21</sup> y sigue siendo aún objeto de debate. En buena parte, la diferencia de criterios existentes entre diferentes sociedades es debida a la población a la que están dirigidos: población general o pacientes con necesidades especiales<sup>52,53</sup>.

Las recomendaciones recogidas en este documento se basan en la evidencia previa, y especialmente, en la publicada los últimos años. Para determinar la cantidad de vitamina D que asegure unos valores óptimos de 25-hidroxivitamina D, hemos recopilado ensayos clínicos y metaanálisis en los que se comparan diferentes cohortes (placebo frente a vitamina D; o diferentes dosis de vitamina D) analizando los niveles de 25-hidroxivitamina D alcanzados. Es importante señalar la heterogeneidad observada entre los estudios en relación con los resultados obtenidos, los niveles considerados adecuados, y las características basales de las poblaciones analizadas. Del mismo modo, no en todos los estudios se registra de manera estricta la vitamina D aportada por la dieta (Tabla 2), o se realizan controles adecuados de la adherencia a la intervención, lo que dificulta la interpretación de los resultados.

Hasta que nuevos estudios aporten datos más concluyentes, el panel se inclina por realizar unas recomendaciones conservadoras.

**Niños prematuros:** Un reciente estudio sugiere que dosis de 1.000 UI/día (dieta más suplemento) de vitamina D consiguen valores significativamente más altos de 25-hidroxivitamina D a las 4 semanas que dosis de 600 UI/día. Sin embargo, a las 8 semanas estas diferencias no serían significativas, observándose además que los niveles de calcio alcanzan un estado de equilibrio a las 4 semanas<sup>54</sup>. Ante la falta de recomendaciones en niños prematuros de las principales guías, el panel considera aconsejable una ingesta mínima de 600 UI/día en niños prematuros.

**Niños y adolescentes:** El *Institute of Medicine* (IOM) recomienda un aporte dietético de 400 UI/día en niños menores de 1 año y 600 UI/día de 1 a 7 años<sup>55</sup>. En un reciente metaanálisis en el que se incluye un total de 5.403 niños de 2 a 18 años, se observa que la edad o el sexo no afectarían a los requerimientos de vitamina D<sup>56</sup>. En menores de un año no se han observado diferencias significativas en el porcentaje de niños que alcanzan valores >20 ng/mL entre dosis de 600 UI/día (suplemento más dieta) y dosis de 1.000 a 1.800 UI/día. Estos resultados sugerirían que ingestas de 600 UI/día serían tan adecuadas para alcanzar niveles óptimos de 25-hidroxivitamina D como dosis superiores. Por otro lado, en un ensayo clínico realizado en niños canadienses (2-8 años) que comparaba la dieta con lácteos fortificados en vitamina D y sin fortificar (en periodo de UVB mínimo), los niveles de 25-hidroxivitamina D fueron superiores a los 20 ng/mL en el 85% de los sujetos que consumieron lácteos fortificados frente al 70% de los sujetos del grupo control<sup>57</sup>.

**Mujeres postmenopáusicas:** El aporte diario de vitamina D recomendado por la *National Osteoporosis Foundation* y el *Institute of Medicine*, para la prevención de hipovitaminosis D en mujeres mayores de 50 años es de 800 a 1.000 UI/día<sup>58,59</sup>. En este sentido, dos ensayos clínicos aleatorizados<sup>42,58</sup> sugerirían que ingestas de 800 UI/día podrían no ser suficientes, mientras que dosis de 1.000 UI/día permitirían alcanzar a la mayoría de las mujeres ( $\geq 75\%$ ) niveles de 25-hidroxivitamina D >20 ng/mL. Es por ello, que el panel recomienda una ingesta diaria (dieta y/o suplementos) de al menos 800 UI de vitamina D en población general adulta (incluyendo mujeres embarazadas o en período de lactancia), y de 800-1.000 UI en mujeres postmenopáusicas y varones mayores de 50 años.

**Pacientes con osteoporosis o con alto riesgo de déficit de vitamina D:** Los requerimientos de vitamina D necesarios para la población de riesgo de déficit podrían variar considerablemente teniendo en cuenta las necesidades especiales de cada población. Un ensayo clínico aleatorizado realizado en 297 mujeres postmenopáusicas con osteopenia u osteoporosis, sugiere que la suplementación con 800 UI/diarias (independientemente del aporte por la dieta), podría ser suficiente para mantener o incrementar de forma moderada (~7 ng/mL) los niveles de 25-hidroxivitamina D<sup>60</sup>. Debe tenerse en cuenta que este estudio, realizado en Noruega, las mujeres ingerían más de 8  $\mu$ /día (320 UI/día) de vitamina D con la dieta y presentaban unos niveles basales de 25-hidroxivitamina D >30 ng/mL, por lo que estos resultados no pueden extrapolarse a otras poblaciones. Otro estudio llevado a cabo en ancianos fracturados sugiere que el 85% alcanzarían niveles de 25-hidroxivitamina D superiores a 20 ng/mL a las 4 semanas con dosis de 800 UI/día<sup>61</sup>. En el caso de ancianos institucionalizados, un reciente estudio sugiere que son necesarias 2.000 UI/diarias de vitamina D para alcanzar niveles óptimos

de 25-hidroxivitamina D en plasma a largo plazo<sup>62</sup>, mientras que otros estudios apuntan a que aportes diarios inferiores (1.000 UI/día) podrían ser suficientes<sup>63,64</sup>.

### 3.3.2. Exposición solar

#### Recomendación

- Se recomienda en población caucásica una exposición solar diaria de 15 minutos en cara y brazos entre los meses de marzo y octubre, con factor de protección entre 15 y 30, según la latitud y la intensidad de la radiación. En población anciana y en pacientes con osteoporosis la exposición solar diaria recomendada sería de 30 minutos [1  $\oplus \oplus \circ \circ$ ].

#### Evidencia

Es difícil saber con exactitud la cantidad de vitamina D producida con la exposición solar ya que depende de factores como la edad, fototipo de piel, estación, hora del día o latitud geográfica<sup>66</sup>.

Diversos estudios han abordado este tema, como uno realizado en Japón que apunta que, en horario de tarde durante los meses de verano, 3,5 minutos de exposición solar producirían 5,5  $\mu$ g de vitamina D3 (aproximadamente 220 UI). Sin embargo, en los meses de invierno se podrían necesitar entre 22 minutos y 271 minutos según la hora y las condiciones meteorológicas<sup>67</sup>. Otros autores sugieren, que exponer el 20% de la superficie corporal a una dosis mínima de eritema de 0,5 equivaldría a ingerir 1.400-2.000 UI de vitamina D<sup>68</sup>. Por último en un reciente metaanálisis, se ha postulado una fórmula matemática que permitiría determinar el incremento de 25-hidroxivitamina D en función de la radiación recibida, el nivel basal de 25-hidroxivitamina D y el área del cuerpo expuesta<sup>69</sup>. Según esta fórmula, en un día con un índice de radiación moderado, una exposición solar en cara y manos de 12 minutos sería suficiente para incrementar el nivel de 25-hidroxivitamina D en 6,3 ng/mL. No obstante, no tiene en cuenta las diferencias existentes según el tipo de piel.

La Sociedad Australiana de Endocrinología y Osteoporosis establece recomendaciones específicas como tomar el sol de 6 a 40 minutos diarios en cara y brazos dependiendo de la latitud, la hora del día, la estación y el tipo de piel<sup>70</sup>.

Sin embargo, el aumento del riesgo de desarrollar melanoma debido a una exposición solar excesiva ha supuesto que sociedades dermatológicas como la *American Academy of Dermatology* recomiende que la fuente de vitamina D sea a través de la nutrición y no por la exposición solar (al aire libre o en cabinas UVB)<sup>71</sup>. La *European Academy of Dermatology and Venereology* señala el riesgo de utilizar cabinas solares con el fin de asegurar unos niveles adecuados de 25-hidroxivitamina D, pero no restringe de manera específica la exposición solar limitada<sup>72,73</sup>. Otras sociedades, no obstante, sí recogen que una exposición solar adecuada es una fuente apropiada de vitamina D. Así, la Sociedad Española de Dermatología y Venereología considera saludable combinar una exposición solar limitada y una adecuada alimentación.

Un grupo de expertos, a partir de una revisión de la literatura, demostró que el uso de cremas solares, incluso con alto factor de protección (30 o más) no interfiere en la síntesis cutánea de vitamina D<sup>74</sup>.

El panel recomienda en población caucásica, con el objetivo de mantener la síntesis cutánea de vitamina D una exposición solar diaria de 15 minutos en cara y brazos durante los meses de marzo y octubre. En población

anciana y pacientes con osteoporosis el panel recomienda una exposición solar diaria, entre los meses de marzo y octubre, de unos 30 minutos, siempre que no existan contraindicaciones, y aconsejando, además, la utilización de factor de protección entre 15 y 30, según la latitud y la intensidad de la radiación UVB<sup>74</sup>.

### 3.4. SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D

#### 3.4.1. Recomendaciones generales

##### Recomendación

- Se recomienda utilizar colecalciferol o calcifediol para suplementar o tratar a los pacientes con déficit de 25-hidroxivitamina D, reservando calcitriol y alfacalcidol para poblaciones con patologías especiales [1 ⊕ ⊕ ○ ○].

- Se sugiere valorar la dosis y tipo de metabolito requerido en función de los niveles basales de 25-hidroxivitamina D, patología asociada y características del individuo [2 ⊕ ○ ○ ○].

- Se recomienda suplementar de manera indefinida a la población con riesgo de deficiencia de 25-hidroxivitamina D (<25 ng/mL) [1 ⊕ ⊕ ○ ○].

- Se recomienda la suplementación de vitamina D con dosis bajas, excepto cuando sea necesaria una normalización rápida de las concentraciones de 25-hidroxivitamina D [1 ⊕ ⊕ ○ ○].

- Se sugiere monitorizar las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D para valorar la respuesta a la suplementación cada 3-4 meses hasta alcanzar las concentraciones adecuadas, y posteriormente cada 6 o 12 meses [2 ⊕ ○ ○ ○].

- En pacientes tratados con calcifediol a dosis de 266 µg se sugiere no realizar la determinación de los niveles de 25-hidroxivitamina D hasta pasados al menos 7 días desde la última toma [2 ⊕ ○ ○ ○].

- En pacientes con respuesta insuficiente tras la suplementación se sugiere aumentar la frecuencia o la dosis, o bien valorar un cambio del tipo de suplemento/tratamiento [2 ○ ○ ○ ○].

- Se recomienda, para una buena salud ósea, acompañar la suplementación o el tratamiento con una ingesta adecuada de calcio (1.000-1.200 mg/día preferentemente de los alimentos), y ejercicio físico de moderada intensidad, especialmente en pacientes con osteoporosis o riesgo de sufrir caídas o fracturas [1 ⊕ ⊕ ⊕ ○].

##### Evidencia

#### Efecto de la vitamina D en la salud musculoesquelética

Los resultados sobre el efecto de la suplementación con vitamina D identificados en la literatura son heterogéneos debido a la diferencia existente entre las poblaciones estudiadas (postmenopausia, osteoporosis, ancianos o población general), las estrategias evaluadas (combinación o no con calcio y/o ejercicio), y las variables de desenlace analizadas (fuerza, movilidad, estabilidad, caídas, fracturas y/o DMO).

En relación a la fuerza, un metaanálisis realizado en mujeres postmenopáusicas<sup>75</sup> y un ensayo aleatorizado en ancianos institucionalizados<sup>63</sup>, sugieren que la suplementación con vitamina D y ejercicio incrementan la fuerza muscular. Sin embargo, en otros 4 estudios realizados en ancianos no se observó un incremento significativo de la fuerza sin ejercicio<sup>61,76,77</sup> o en combinación con ejercicio<sup>78</sup>. En cuanto a la movilidad, en 3 estudios realizados en ancianos recibiendo suplementos de vitamina D<sup>61</sup> en combinación con ejercicio<sup>63,78</sup>, se apreció un aumento significativo de la misma. Por el contrario, un metaanálisis sugiere que la suplementación con vitamina D podría incluso provocar un ligero descenso (aunque

significativo) de la movilidad en ancianos institucionalizados<sup>76</sup>. En lo que se refiere a la estabilidad, un estudio reciente sugiere que la suplementación con vitamina D mejora la estabilidad en mujeres postmenopáusicas<sup>79</sup>. Por su parte, un metaanálisis realizado en población general adulta, encontró una mejoría marginalmente significativa en la DMO en la población tratada con vitamina D en comparación a la no tratada<sup>80</sup>.

Uno de los fines de la suplementación con vitamina D es la reducción de las caídas, y en último término, de las fracturas. En este sentido 2 metaanálisis y 3 ensayos aleatorizados realizados en ancianos y mujeres postmenopáusicas sugieren que la suplementación con vitamina D reduce el riesgo de caídas. No obstante, en población general este beneficio no estaría demostrado<sup>80,81</sup>. Curiosamente, aunque diversos metaanálisis previos habían encontrado correlación entre la suplementación con calcio y vitamina D y la reducción del riesgo de fractura<sup>82,83</sup>, estudios posteriores identificados en la presente revisión no corroborarían una reducción del riesgo estadísticamente significativa<sup>61,80,84</sup>.

El efecto de la suplementación con vitamina D depende de los valores basales de 25-hidroxivitamina D, habiéndose demostrado que, la suplementación provoca una mejor respuesta cuanto mayor es la deficiencia<sup>85</sup>. En este sentido, es importante señalar que en muchos estudios se evalúa el efecto de la suplementación de la vitamina D incluyendo personas que no presentan deficiencia de 25-hidroxivitamina D, y que, por lo tanto, no necesitarían ser suplementadas. Concretamente, en la revisión realizada para el presente documento, sólo el 8% de los estudios identificados tenían como criterio de inclusión niveles de 25-hidroxivitamina D menores de 20 o 30 ng/mL. De hecho, análisis combinados apoyan que los suplementos de vitamina D sólo previenen las fracturas y las caídas en las personas con deficiencia de 25-hidroxivitamina D<sup>80</sup>. Por lo tanto, en línea con lo argumentado por diversos autores<sup>13,86-88</sup>, consideramos que no se puede concluir que la suplementación con vitamina D no es efectiva en personas con hipovitaminosis, en términos de reducción de fracturas o de caídas.

#### Derivados de la vitamina D

Actualmente, para el tratamiento de la deficiencia de 25-hidroxivitamina D se dispone de diferentes metabolitos del SEVD comercializados en España: colecalciferol y calcifediol para patologías carenciales, además de calcitriol y alfacalcidol para poblaciones con patologías especiales, como enfermedad renal crónica, raquitismo/osteomalacia hipofosfatémica ligado al cromosoma X, hipofosfatémica autosómico y oncogénica entre otras.

Los metabolitos disponibles son diferentes, tanto en la vida media como en la potencia para aumentar los niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D y la rapidez de acción. Así, el calcifediol tiene un tiempo de vida media más corto, es 3-6 veces más potente, y tiene mayor rapidez de acción que colecalciferol en el tratamiento del déficit de vitamina D<sup>89</sup>.

En general tanto colecalciferol como calcifediol son formas eficaces y seguras para la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D en todas las poblaciones. Sin embargo, en algunas situaciones específicas puede ser preferible un metabolito sobre el otro.

En pacientes con hepatopatía crónica, tratamiento con fármacos que compiten con la síntesis de 25-hidroxivitamina D o que presenten una deficiencia severa y precisen una reposición rápida puede ser preferible el tratamiento con calcifediol.

En pacientes con hiperparatiroidismo primario o en aquellos en los que no pueda monitorizarse los niveles de 25-hidroxivitamina D puede ser preferible la suplementación con colecalciferol<sup>90</sup>.

La dosis, la frecuencia y la duración de la suplementación/tratamiento son factores que se asocian de manera independiente con los niveles de 25-hidroxivitamina D<sup>91</sup>. La dosis y la frecuencia dependerán de la severidad del déficit, sus causas y la formulación del metabolito utilizado. En general, para la vitamina D se ha observado que diferentes regímenes de dosificación tienen resultados similares<sup>92</sup>. Por otra parte, diversos estudios en los que se compararon cohortes tratadas con distintas dosis sugieren que a medio plazo, las dosis moderadas tendrán un efecto similar al de las más altas<sup>54,57,62,93</sup>, incluso, dosis demasiado elevadas (megadosis) podrían incrementar el riesgo de caídas, fracturas, e incluso, disminuir la DMO<sup>94-96</sup>.

No obstante, es importante mencionar que determinados grupos de pacientes pueden requerir dosis más altas y/o administradas por vía parenteral como, por ejemplo, cuadros malabsortivos, obesidades mórbidas o intervenidas con cirugía bariátrica. Por todo ello, recomendamos calcular la dosis en cada caso, optando en general por dosis bajas, y aumentarla o cambiar el suplemento en el caso de observarse una respuesta inadecuada.

No existe una única pauta de suplementación en pacientes con déficit de 25-hidroxivitamina D. En la tabla 4 puede verse la pauta recomendada por el panel tanto para población general como para pacientes con osteoporosis u otras poblaciones de riesgo de déficit de 25-hidroxivitamina D, tanto si se opta por colecalciferol como por calcifediol.

#### Monitorización

Otro de los puntos clave es el seguimiento del paciente con deficiencia o insuficiencia de 25-hidroxivitamina D. Se estima que los niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D se estabilizan a partir de los 2 o 3 meses de iniciar la suplementación<sup>56,61,62,78,97</sup>. En línea con la *Endocrine Society*<sup>55</sup> y la SEEN<sup>25</sup>, recomendamos monitorizar a los pacientes inicialmente cada 3-4 meses, y una vez alcanzadas las concentraciones adecuadas, cada 6-12 meses.

En un estudio de farmacocinética, la administración de una única dosis de 140 µg de calcifediol producía un pico inicial en la concentración plasmática de 25-hidroxivitamina D, que no se normalizaba hasta pasados 7 días. Sin embargo, esta misma dosis de colecalciferol conseguía incrementos progresivos de los niveles de 25-hidroxivitamina D, que no alcanzaban el pico máximo hasta pasados 3 meses<sup>98</sup>. Por este motivo en pacientes tratados con calcifediol no debe realizarse la determinación de 25-hidroxivitamina D hasta pasados al menos 7 días desde la última administración, mientras que con la suplementación con colecalciferol no importa el momento de la determinación.

#### Ingesta de calcio

Para que el tratamiento de la osteoporosis pueda ejercer un efecto preventivo en el riesgo de fractura, es recomendable asegurar una ingesta óptima diaria de calcio (aproximadamente entre 1 y 1,2 gramos) siendo preferible hacerlo mediante la alimentación siempre que sea posible<sup>25,59,82,99-102</sup>.

### 3.5. PREVENCIÓN DEL DÉFICIT DE 25-HIDROXIVITAMINA D Y MANTENIMIENTO

#### Recomendación

- En población general se recomienda una exposición solar óptima y nutrición adecuada, y en el caso de no ser suficiente debe suplementarse con 800 UI/día (20

µg/día) de colecalciferol (o 25.000 UI/mes; 625 µg/mes) [1 ⊕ ⊕ ⊕ ⊕].

- En pacientes con osteoporosis o población de riesgo de déficit de vitamina D, se recomienda la suplementación con colecalciferol a dosis de 1.000-2.000 UI/día (25-50 µg/día) o calcifediol a dosis de 8-12 µg/día (480-720 UI/día). En caso de preferir una pauta con menor frecuencia de administración, se recomienda la administración de 25.000-30.000 UI de colecalciferol/15 días (50.000-60.000 UI/mes) o 266 µg de calcifediol cada 3-4 semanas [1 ⊕ ⊕ ⊕ ⊕].

- Los pacientes obesos, con síndromes de malabsorción, cirugía bariátrica o tratados con fármacos que afectan al metabolismo de la vitamina D (ej. antiepilépticos, glucocorticoides, rifampicina o antirretrovirales) pueden requerir dosis 2-3 veces superiores a las habituales (3.000-6.000 UI/día de colecalciferol), siendo preferible la administración de calcifediol (hasta 12 µg/día o más) o, en casos de malabsorción severa, como en algunos casos de cirugía bariátrica "tipo bypass", ser necesaria la administración de vitamina D parenteral [1 ⊕ ⊕ ⊕ ⊕].

#### Evidencia

Como ya se ha mencionado anteriormente, y en base a los requerimientos de vitamina D en cada población, el panel recomienda una ingesta diaria (dieta y/o suplementos) de al menos 800 UI (20 µg/día) de vitamina D en población general adulta, y de 800-1.000 UI (20-25 µg/día) en mujeres postmenopáusicas y varones mayores de 50 años.

En los estudios realizados en ancianos y población institucionalizada en los que se observa una mejoría de la salud musculoesquelética con la suplementación de vitamina D (sola o en combinación con calcio y ejercicio), dicha mejoría se consigue con dosis superiores a 700 UI/día<sup>29</sup>, y en general entre 800 y 1.000 UI/día<sup>61,63,64,78</sup>.

En pacientes con osteoporosis, especialmente si reciben tratamientos antirresortivos potentes, es necesario asegurar un aporte adecuado de calcio y vitamina D. De esta manera se minimiza el riesgo de hipocalcemia, y se asegura una mejor respuesta terapéutica<sup>103,104</sup>.

Tal y como hemos discutido con anterioridad, la asociación entre la deficiencia de 25-hidroxivitamina D y la obesidad está bien establecida, si bien sus causas son aún motivo de estudio<sup>105</sup>. Aunque tradicionalmente se ha considerado la obesidad como un factor protector de fracturas por fragilidad y algunos estudios así lo sugieren<sup>106</sup>, otros cuestionan la relación causa-efecto<sup>107-109</sup>. Se estima que los individuos obesos requieren dosis superiores de vitamina D (de 2 a 3 veces mayores) que la población no obesa<sup>110</sup>. Así mismo, en casos de malabsorción severa, como en cirugía bariátrica "tipo bypass" puede ser necesaria la administración parenteral<sup>111</sup>.

Diversos medicamentos (como los agentes antiepilépticos, glucocorticoides, rifampicina o fármacos antirretrovirales) pueden interferir con la vitamina D y el metabolismo óseo por diversos mecanismos, como la modificación de la actividad de la 24-hidroxilasa<sup>112</sup>.

De la misma manera, en pacientes tratados con fármacos que pueden afectar al metabolismo de la vitamina D, se recomienda dosis superiores. Así por ejemplo, el uso mantenido de glucocorticoides induce la pérdida ósea al reducir la absorción intestinal de calcio e incrementar la excreción renal, sugiriéndose dosis mínimas de 1.800 UI/día para este tipo de pacientes<sup>113</sup>. De la misma manera que la terapia con glucocorticoides se asocia a pérdida ósea, las terapias antirretrovirales crónicas están relacionadas con un descenso de la DMO en personas infectadas por el VIH<sup>114</sup>. La



**Tabla 3. Pauta de suplementación recomendada con colecalciferol o calcifediol en pacientes con déficit de 25-hidroxivitamina D**

Población (niveles deseables de 25-hidroxivitamina D)	Niveles de 25-hidroxivitamina D	Tratamiento (cualquiera de las pautas sugeridas)
Población general (>25 ng/mL)	<10 ng/mL (deficiencia severa)	Calcifediol: 266 µg/semana (16.000 UI/semana*) durante 5 semanas. Colecalciferol: 50.000 UI/semana durante 4-6 semanas. Posteriormente seguir con la pauta de insuficiencia.
	10-25 ng/mL (insuficiencia)	Colecalciferol: 25.000 UI/mes u 800 UI/día. Calcifediol: 266 µg /mes (16.000 UI/mes*).
Osteoporosis y otras poblaciones de riesgo de déficit de vitamina D (>30 ng/mL)	<10 ng/mL (deficiencia severa)	Calcifediol 266 µg/semana (16.000 UI/semana*) durante 5 semanas. Colecalciferol: 50.000 UI/semana durante 6-8 semanas. Posteriormente seguir con la pauta de insuficiencia.
	10-30 ng/mL (insuficiencia)	Colecalciferol: 50.000 UI/mes o 1.000-2.000 UI/día. Calcifediol: 266 µg/3-4 semanas (16.000 UI/3-4 semanas*).

\*: equivalencia según ficha técnica. En realidad, no se puede establecer esta equivalencia siendo preferible usar µg para las dosis de calcifediol.

*European AIDS Clinical Society* recomienda la administración entre 800 y 2.000 UI/día en pacientes con VIH para alcanzar niveles de 25-hidroxivitamina D superiores a 20 ng/mL<sup>115</sup>. Así mismo, se ha observado que las terapias antiepilépticas están asociadas a un descenso de los niveles de 25-hidroxivitamina D<sup>49,116</sup>, que podría prevenirse, al menos en parte, con dosis altas de vitamina D (equivalentes a 2.000 UI/día)<sup>117</sup>.

La cirugía bariátrica también provoca una reducción en la DMO, el deterioro de la estructura ósea y un incremento de la reabsorción ósea, debido al proceso malabsortivo desencadenado por la cirugía, incrementando el riesgo de fractura por fragilidad<sup>118-120</sup>. Los pacientes con cirugía bariátrica que reciben colecalciferol antes de la cirugía (28.000 UI/semana durante 8 semanas) y tras la cirugía (16.000 UI/semana), junto con calcio y ejercicio, experimentan un deterioro de la salud ósea significativamente menor<sup>121</sup>. No obstante, son necesarios más estudios para determinar el efecto y las dosis necesarias en estos pacientes. En cualquier caso, algunas guías como la *American Association of Clinical Endocrinologists*, *The Obesity Society*, y la *American Society for Metabolic & Bariatric Surgery*, recomiendan desde hace varios años la suplementación con dosis altas de vitamina D (de 3.000 a 7.000 UI/día) en estos pacientes, y en algunos casos puede ser necesaria la administración por vía parenteral<sup>122,123</sup>. En estos casos se ha de solicitar como medicación extranjera al no estar disponible en nuestro país.

El calcifediol, por sus características farmacocinéticas, puede ser preferible en pacientes que presenten interferencia en la síntesis de 25-hidroxivitamina D (p.ej.

tratamiento con antiepilépticos), menor biodisponibilidad de la vitamina D3 (p. ej. obesidad) o problemas de malabsorción severa (p. ej. cirugía bariátrica)<sup>124</sup>.

#### 4. CONCLUSIONES

El presente documento recoge un conjunto de recomendaciones para la prevención y tratamiento de la deficiencia de 25-hidroxivitamina D elaboradas por un grupo multidisciplinar de expertos, basadas en la evidencia científica más reciente, y ratificadas por la SEIOMM.

Estas recomendaciones suponen una actualización de las realizadas en el documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de 25-hidroxivitamina D de la SEIOMM. Los niveles óptimos de 25-hidroxivitamina D recomendados en la actualidad son ligeramente inferiores (25-50 ng/mL) a los recomendados en 2011 (30-75 ng/mL), mientras que los niveles de 25-hidroxivitamina D requeridos por diferentes poblaciones como pacientes con osteoporosis (30-50 ng/mL), serían, en general, similares a los recomendados previamente, incluyéndose a niños prematuros. Además, se profundiza en aspectos como, por ejemplo, la exposición solar, las poblaciones en las que es necesario suplementar con vitamina D o tratar, con qué dosis hacerlo, y la frecuencia de monitorización de los pacientes.

**Agradecimientos:** agradecemos la revisión y sugerencias realizadas por los socios de la SEIOMM.

**Tabla suplementaria 1. Términos de búsqueda: vitamina D y salud musculoesquelética**

<b>VITAMINA D</b>
Vitamin D [MeSH]
Vitamin D Deficiency [MeSH]
"hypovitaminosis D" [ti]
250HD [tiab]
"Vitamin D*" [tiab]
Cholecalciferol [MeSH]
Cholecalciferol [tiab]
Calcifediol [tiab]
Ergocalciferols [MeSH]
Ergocalciferol [tiab]
<b>PREGUNTA 1: ¿CUÁLES SON LOS VALORES ADECUADOS DE VITAMINA D?</b>
"Level" [tiab]
"Concentration" [tiab]
<b>PREGUNTA 2: ¿A QUÉ TIPO DE PACIENTE SE LE HA DE REALIZAR EL CRIBADO PARA DETECTAR UNA POSIBLE HIPOVITAMINOSIS?</b>
Diagnosis [MeSH]
"Diagnostic Screening Programs" [MeSH]
Screening [ti]
"Population-based screening" [tiab]
"Risk Factors" [MeSH]
"Risk factors" [ti]
<b>PREGUNTA 3: ¿CUÁLES SON LOS REQUERIMIENTOS DE VITAMINA D?</b>
"Diet, Food, and Nutrition" [MeSH]
"Nutritional requirement" [tiab]
<b>PREGUNTA 4: ¿CUÁLES SON LAS FUENTES DE VITAMINA D?</b>
Sunlight [MeSH]
"light exposure" [ti]
Daylight [ti]
"source" [ti]
"nutrition*" [ti]
"food" [ti]

**Tabla suplementaria 1. Términos de búsqueda: vitamina D y salud musculoesquelética (cont.)**

<b>PREGUNTA 5: ¿QUÉ PACIENTES PUEDEN BENEFICIARSE DE LA SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA D? ¿CUÁLES ES EL TIPO DE VITAMINA RECOMENDADO, DOSIS Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO? ¿SOLA O CON CALCIO?</b>
Outcome Assessment (Health Care) [MeSH]
“Dose-Response Relationship, Drug” [MeSH]
Dose [ti]
“therapeutic use” [MeSH]
Effectiveness [ti]
Supplement [ti]
<b>PREGUNTA 6: ¿CUÁL ES LA FRECUENCIA DE MONITORIZACIÓN ADECUADA?</b>
“Drug Monitoring” [MeSH]
“monitoring” [ti]
“Continuity of Patient Care” [MeSH]
SALUD ÓSEA
“Bone Density” [MeSH]
“Osteoporosis” [MeSH]
“Osteoporosis” [ti]
Bone Demineralization, Pathologic [MeSH]
“Fracture, bone” [MeSH]
Fracture [ti]
“Accidental falls” [MeSH]
Falls [ti]
“Muscle Strength” [MeSH]
“Muscle Strength” [ti]
{OR #1-#10} AND {OR #11-#35} AND {OR #36-#45}

(“Vitamin D” [MeSH] OR “Vitamin D Deficiency” [MeSH] OR “hypovitaminosis D” [ti] OR “Vitamin D\*” [tiab] OR “250HD” [tiab] OR “Cholecalciferol” [MeSH] OR “Cholecalciferol” [tiab] OR “Calcifediol” [tiab] OR “Ergocalciferols” [MeSH] OR “Ergocalciferol” [tiab]) AND (“Level” [tiab] OR “Concentration” [tiab] OR “Diagnosis” [MeSH] OR “Diagnostic Screening Programs” [MeSH] OR “Screening” [ti] OR “Population-based screening” [tiab] OR “Risk Factors” [MeSH] OR “Risk factors” [ti] OR “Diet, Food, and Nutrition” [MeSH] OR “Nutritional requirement” [tiab] OR “Sunlight” [MeSH] OR “light exposure” [ti] OR “Daylight” [ti] OR “source” [ti] OR “nutrition\*” [ti] OR “food” [ti] OR “Outcome Assessment (Health Care)” [MeSH] OR “Dose-Response Relationship, Drug” [MeSH] OR “Dose” [ti] OR “therapeutic use” [MeSH] OR “Effectiveness” [ti] OR “supplement” [ti] OR “Drug Monitoring” [MeSH] OR “monitoring” [ti] OR “Continuity of Patient Care” [MeSH]) AND (“Bone Density” [MeSH] OR “Osteoporosis” [MeSH] OR “Osteoporosis” [ti] OR “Bone Demineralization, Pathologic” [MeSH] OR “Fracture, bone” [MeSH] OR “Fracture” [ti] OR “Accidental falls” [MeSH] OR “Falls” [ti] OR “Muscle Strength” [MeSH] OR “Muscle Strength” [ti]).

## Bibliografía

- Fraser WD, Milan AM. Vitamin D assays: Past and present debates, difficulties, and developments. *Calcif Tissue Int*. 2013;92:118-27.
- Navarro-Valverde C, Quesada Gómez JM. Vitamina D, determinante de la salud ósea y extra ósea; Importancia de su suplementación en la leche y derivados. *Nutr Hosp*. 2015;31:18-25.
- Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. *J Clin Orthop Trauma*. 2019;10:1082-93.
- Oleröd G, Hultén LM, Hammarsten O, Klingberg E. The variation in free 25-hydroxy vitamin D and vitamin D-binding protein with season and vitamin D status. *Endocr Connect*. 2017;6:111-20.
- van Driel M, van Leeuwen JPTM. Vitamin D endocrine system and osteoblasts. *Bonekey Rep*. 2014;3:1-8.
- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006;116:2062-72.
- Casado Burgos E. Funciones de la vitamina D: beneficios óseos y extraóseos. *Med Clin (Barc)*. 2016;17:7-11.
- Li J, Chen N, Wang D, Zhang J, Gong X. Efficacy of vitamin D in treatment of inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e12662.
- Franco AS, Freitas TQ, Bernardo WM, Pereira RMR. Vitamin D supplementation and disease activity in patients with immune-mediated rheumatic diseases. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e7024.
- Hu Z, Chen J, Sun X, Wang L, Wang A. Efficacy of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e14970.
- Khaing W, Vallibhakara SAO, Tantrakul V, Vallibhakara O, Rattanasiri S, McEvoy M, et al. Calcium and vitamin D supplementation for prevention of preeclampsia: A systematic review and network meta-analysis. *Nutrients*. 2017;9:1-23.
- Autier P, Mullie P, Macacu A, Dragomir M, Boniol M, Coppens K, et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:986-1004.
- Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, Eiríksdóttir G, Gaksch M, Grübler M, et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. Slominski AT, editor. *PLoS One*. 2017;12:e0180512.
- Navarro-Triviño FJ, Arias-Santiago S, Gilaberte-Calzada Y. Vitamina D y la piel. Una revisión para dermatólogos. *Actas Dermosifiliogr*. 2019;110:262-72.
- Arab A, Hadi A, Moosavian SP, Askari G, Nasirian M. The association between serum vitamin D, fertility and semen quality: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2019;71:101-9.
- Chu J, Gallos I, Tobias A, Tan B, Eapen A, Coomarasamy A. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2018;33:65-80.
- Pérez Castrillón JL, Casado E, Corral Guadino L, Gómez Alonso C, Peris P, Riancho JA. COVID-19 y vitamina D. Documento de posición y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). *Rev Osteoporos y Metab Miner*. 2020;12:155-9.
- Holick M. Vitamin D. Photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Prim Metab bone Dis Disord Miner Metab*. 6a. 2006. p. 129-37.
- Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103:1033-44.
- Navarro Valverde C, Quesada Gómez JM. Deficiencia de vitamina D en España: ¿realidad o mito? *Rev Osteoporos y Metab Miner*. 2014;6:5-10.
- Gómez de Tejada Romero M, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, Jodar Gimeno E, Quesada Gómez J, Cancelo Hidalgo M, et al. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y Sociedades afines. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Min*. 2011;3:53-64.
- Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. (2013). Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación (1ª Ed. en español). PA Orrego & M.X. Rojas (Trans.) Mar 2017. Publicación Original: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.htm>.
- Girgis CM, Baldock PA, Downes M. Vitamin D, muscle and bone: Integrating effects in development, aging and injury. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;410:3-10.
- Erem S, Atfi A, Razaq MS. Anabolic effects of vitamin D and magnesium in aging bone. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;193.
- Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, Ávila Rubio V, et al. Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinol Diabetes y Nutr*. 2017;64:7-14.
- Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: A 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin*. 2013;29:305-13.
- Sociedad Española de Reumatología. Grupo de trabajo ESPOGUA. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica. [monografía en internet]. Madrid: Sociedad Española de Reumatología. 2015. [Internet] Available from: <https://espogua.ser.es/>.
- Wu F, Wills K, Laslett LL, Oldenburg B, Seibel MJ, Jones G, et al. Cut-points for associations between vitamin D status and multiple musculoskeletal outcomes in middle-aged women. *Osteoporos Int*. 2017;28:505-15.
- Bischoff-Ferrari HA. Relevance of vitamin D in fall prevention. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr du Vieillessement*. 2017;5:E1-7.
- Lv Q-B, Gao X, Liu X, Shao Z-X, Xu Q-H, Tang L, et al. The serum 25-hydroxyvitamin D levels and hip fracture risk: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget*. 2017;8:39849-58.
- Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, Joakimsen R, Schirmer H, Wilsgaard T, et al. Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS One*. 2017;12:e0170791.
- Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: Consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2001;22:477-501.
- Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3215-24.
- Altieri B, Cavalier E, Bhattoa HP, Pérez-López FR, López-Baena MT, Pérez-Roncero GR, et al. Vitamin D testing: advantages and limits of the current assays. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74:231-47.
- El-Hajj Fuleihan G, Bouillon R, Clarke B, Chakhtoura M, Cooper C, McClung M, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels: Variability, Knowledge Gaps, and the Concept of a Desirable Range. *J Bone Miner Res*. 2015;30:1119-33.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) 2016, 'Dietary reference values for vitamin D: (Scientific Opinion)', *E F S A Journal*, bind 14, nr. 10, 4547. [Internet] Available from: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4547>.
- Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2130-5.
- Bikle DD. Vitamin D: Newer concepts of its metabolism and function at the basic and clinical level. *J Endocr Soc*. 2020;4:1-20.
- Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bollerslev J, Bouillon R, Dawson-Hughes B, et al. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord*. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders; 2020; 21:89-116.
- Sempos CT, Vesper HW, Phinney KW, Thienpont LM, Coates PM. Vitamin D status as an international issue: National surveys and the problem of standardization. *Scand J Clin Lab Invest*. 2012; 72:32-40.
- Parva NR, Tadepalli S, Singh P, Qian A, Joshi R, Kandala H, et al. Prevalence of Vitamin D Deficiency and Associated Risk Factors in the US Population (2011-2012). *Cureus*. 2018;10.
- Valverde NC, Gómez QJ, Manuel J. Deficiencia de vitamina D en España. ¿Realidad o mito? La 25-hidroxicolecalciferol el marcador del estatus corporal de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Min*. 2014;6:5-10.
- Felipe Salech M, Rafael Jara L, Luis Michea A. Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2012;23:19-29.



44. Vuksanovic M, Mihajlovic G, Beljic Zivkovic T, Gavrilovic A, Arsenovic B, Zvekcic Svorcan J, et al. Cross-talk between muscle and bone in postmenopausal women with hypovitaminosis D. *Climacteric*. Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group; 2017;20:31-6.
45. Gorter EA, Oostdijk W, Felius A, Krijnen P, Schipper IB. Vitamin D Deficiency in Pediatric Fracture Patients: Prevalence, Risk Factors, and Vitamin D Supplementation. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016;8:445-51.
46. Santos A, Amaral TF, Guerra RS, Sousa AS, Álvares L, Moreira P, et al. Vitamin D status and associated factors among Portuguese older adults: Results from the Nutrition UP 65 cross-sectional study. *BMJ Open*. 2017;22(7):e016123.
47. Chetcuti Zammit S, Ellul P, Girardin G, Valpiani D, Nielsen KR, Olsen J, et al. Vitamin D deficiency in a European inflammatory bowel disease inception cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30:1297-303.
48. Arias PM, Domeniconi EA, García M, Esquivel CM, Martínez Lascano F, Foscarini JM. Micronutrient Deficiencies After Roux-en-Y Gastric Bypass: Long-Term Results. *Obes Surg*. 2020 Jan;30(1):169-173.
49. Teagarden DL, Meador KJ, Loring DW. Low vitamin D levels are common in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2014;108:1352-6.
50. Houston DK, Toozé JA, Neiberg RH, Hausman DB, Johnson MA, Cauley JA, et al. 25-hydroxyvitamin D status and change in physical performance and strength in older adults. *Am J Epidemiol*. 2012;176:1025-34.
51. Feng Y, Cheng G, Wang H, Chen B. The associations between serum 25-hydroxyvitamin D level and the risk of total fracture and hip fracture. *Osteoporos Int*. 2017;28:1641-52.
52. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, et al. IOM Committee Members Respond to Endocrine Society Vitamin D Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1146-52.
53. Vieth R, Holick MF. The IOM-Endocrine Society Controversy on Recommended Vitamin D Targets. *Vitam D*. 2018. p. 1091-107.
54. Anderson-Berry A, Thoene M, Wagner J, Lyden E, Jones G, Kaufmann M, et al. Randomized trial of two doses of vitamin D3 in preterm infants <32 weeks: Dose impact on achieving desired serum 25(OH)D3 in a NICU population. van Wouwe JP, editor. *PLoS One*. 2017; 12:e0185950.
55. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:1911-30.
56. Brett NR, Gharibeh N, Weiler HA. Effect of Vitamin D Supplementation, Food Fortification, or Bolus Injection on Vitamin D Status in Children Aged 2-18 Years: A Meta-Analysis. *Adv Nutr*. 2018; 9:454-64.
57. Brett NR, Parks CA, Lavery P, Agellon S, Vanstone CA, Kaufmann M, et al. Vitamin D status and functional health outcomes in children aged 2-8 y: a 6-month vitamin D randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2018;107:355-64.
58. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:53-8.
59. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25:2359-81.
60. Grimnes G, Emaus N, Cashman KD, Jorde R. The effect of high-dose vitamin D supplementation on muscular function and quality of life in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87:20-8.
61. Mak JC, Mason RS, Klein L, Cameron ID. An initial loading-dose vitamin D versus placebo after hip fracture surgery: randomized trial. *BMC Musculoskelet Disord*. *BMC Musculoskeletal Disorders*; 2016;17:336.
62. Hin H, Tomson J, Newman C, Kurien R, Lay M, Cox 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: 841-51.
63. Aoki K, Sakuma M, Endo N. The impact of exercise and vitamin D supplementation on physical function in community-dwelling elderly individuals: A randomized trial. *J Orthop Sci*. 2018;23: 682-7.
64. 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;10:202-6.
65. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición, RedBEDCA. Base de Datos Española de Composición de Alimentos (BEDCA). 2019. [Internet] Available from: <https://www.bedca.net/>.
66. Valero Zanuy MÁ, Hawkins Carranza F. Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2007;16:63-70.
67. Miyauchi M, Hirai C, Nakajima H. The Solar Exposure Time Required for Vitamin D3 Synthesis in the Human Body Estimated by Numerical Simulation and Observation in Japan. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2013;59:257-63.
68. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D. *Dermatoendocrinol*. 2013;5:51-108.
69. Jager N, Schöpe J, Wagenpfeil S, Bocionek P, Saterius R, Vogt T, et al. The Impact of UV-dose, Body Surface Area Exposed and Other Factors on Cutaneous Vitamin D Synthesis Measured as Serum 25(OH)D Concentration: Systematic Review and Meta-analysis. *Anticancer Res*. 2018;38:1165-71.
70. Nowson CA, McGrath JJ, Ebeling PR, Harkerwal A, Daly RM, Sanders KM, et al. Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust*. 2012;196:686-7.
71. American Academy of Dermatology. Position Statement on VITAMIN D. 2009. 2010. p. 4. [Internet] Available from: <https://serveraad.org/Forms/Policies/Uploads/PS/PS-Vitamin%20D.pdf>
72. Pierret L, Suppa M, Gandini S, del Marmol V, Gutermuth J. Overview on vitamin D and sunbed use. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:28-33.
73. Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks (SCHEER). Opinion on biological effects of ultraviolet radiation relevant to health with particular reference to sunbeds for cosmetic purposes. Luxembourg: European Commission; 2016 Nov 17 [Internet] Available from: [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/scheer/docs/scheer\\_o\\_003.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/scheer/docs/scheer_o_003.pdf).
74. Passeron T, Bouillon R, Callender V, Cestari T, Diepgen TL, Green AC, et al. Sunscreen photoprotection and vitamin D status. *Br J Dermatol*. 2019;181:916-31.
75. Antoniák AE, Greig CA. The effect of combined resistance exercise training and vitamin D3 supplementation on musculoskeletal health and function in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7: e014619.
76. Rosendahl-Riise H, Spielau U, Ranhoff AH, Gudbrandsen OA, Dierkes J. Vitamin D supplementation and its influence on muscle strength and mobility in community-dwelling older persons: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet*. 2017;30:3-15.
77. Englund DA, Kirn DR, Koochek A, Zhu H, Travison TG, Reid KF, et al. Nutritional Supplementation With Physical Activity Improves Muscle Composition in Mobility-Limited Older Adults, The VIVE2 Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journals Gerontol Ser A*. 2018;73:95-101.
78. Stemmle J, Marzel A, Chocano-Bedoya PO, Orav EJ, Dawson-Hughes B, Freystaetter G, et al. Effect of 800 IU Versus 2000 IU Vitamin D3 With or Without a Simple Home Exercise Program on Functional Recovery After Hip Fracture: A Randomized Controlled Trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20: 530-536.e1.
79. Cangussu LM, Nahas-Neto J, Orsatti CL, Poloni PF, Schmitt EB, Almeida-Filho B, et al. Effect of isolated vitamin D supplementation on the rate of falls and postural balance in postmenopausal women fallers. *Menopause*. 2016;23:267-74.
80. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:847-58.
81. Khaw K-T, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Camargo CA, et al. 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;5:438-47.
82. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2016;27:367-76.
83. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370:657-66.

84. Zhao J-G, Zeng X-T, Wang J, Liu L. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults. *JAMA*. 2017;318:2466.
85. Brenner H, Jansen L, Saum K-U, Holleczek B, Schöttker B. Vitamin D Supplementation Trials Aimed at Reducing Mortality Have Much Higher Power When Focusing on People with Low Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations. *J Nutr*. 2017;147:1325-33.
86. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381:1784-6.
87. Bolland MJ, Avenell A, Grey A. Assessment of research waste part 1: an exemplar from examining study design, surrogate and clinical endpoints in studies of calcium intake and vitamin D supplementation. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18:103.
88. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Assessment of research waste part 2: wrong study populations- an exemplar of baseline vitamin D status of participants in trials of vitamin D supplementation. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18:101.
89. Navarro-Valverde C, Sosa-Henríquez M, Alhambra-Expósito MR, Quesada-Gómez JM. Vitamin D3 and calcidiol are not equipotent. *J Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2016;164:205-208.
90. Vélayoudom-Céphise FL, Wémeau JL. Primary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015;76:153-62.
91. Chao Y-S, Brunel L, Farris P, Veugelers P. The Importance of Dose, Frequency and Duration of Vitamin D Supplementation for Plasma 25-Hydroxyvitamin D. *Nutrients*. 2013;5:4067-78.
92. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, Raz B, Bromberg IL, Vieth R. Comparison of Daily, Weekly, and Monthly Vitamin D3 in Ethanol Dosing Protocols for Two Months in Elderly Hip Fracture Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3430-5.
93. Gallo S, Hazell T, Vanstone CA, Agellon S, Jones G, L'Abbé M, et al. Vitamin D supplementation in breastfed infants from Montréal, Canada: 25-hydroxyvitamin D and bone health effects from a follow-up study at 3 years of age. *Osteoporos Int*. 2016;27:2459-66.
94. 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*. 2007;46:1852-7.
95. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual High-Dose Oral Vitamin D and Falls and Fractures in Older Women. *JAMA*. 2010;303:1815.
96. Burt LA, Billington EO, Rose MS, Raymond DA, Hanley DA, Boyd SK. Effect of High-Dose Vitamin D Supplementation on Volumetric Bone Density and Bone Strength. *JAMA*. 2019;322:736.
97. Pop LC, Sukumar D, Schneider SH, Schlussek Y, Stahl T, Gordon C, et al. Three doses of vitamin D, bone mineral density, and geometry in older women during modest weight control in a 1-year randomized controlled trial. *Osteoporos Int*. 2017;28:377-88.
98. Jetter A, Egli A, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Stoecklin E, Goessl R, et al. Pharmacokinetics of oral vitamin D3 and calcifediol. *Bone*. 2014;59:14-9.
99. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, et al. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults. *JAMA*. 2018;319:1592.
100. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30:33-44.
101. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:1521-37.
102. Sociedad Española de Reumatología. Recomendaciones SER sobre Osteoporosis. 2019. [Internet] Available from: [https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/03/Recomendaciones\\_OP\\_DEF.pdf](https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/03/Recomendaciones_OP_DEF.pdf).
103. Nakamura Y, Suzuki T, Kamimura M, Murakami K, Ikegami S, Uchiyama S, et al. Vitamin D and calcium are required at the time of denosumab administration during osteoporosis treatment. *Bone Res*. 2017;5.
104. Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A, Martínez de Osaba MJ, Muxi A, Guañabens N. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2012;51:54-8.
105. Vanlint S. Vitamin D and Obesity. *Nutrients*. 2013;5:949-56.
106. Vimalawaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, et al. Causal Relationship between Obesity and Vitamin D Status: Bi-Directional Mendelian Randomization Analysis of Multiple Cohorts. *PLoS Med*. 2013;10.
107. Migliaccio S, Greco, Fornari, Donini, Lenzi. Is obesity in women protective against osteoporosis? *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2011;273.
108. Zhao L-J, Liu Y-J, Liu P-Y, Hamilton J, Recker RR, Deng H-W. Relationship of Obesity with Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1640-6.
109. Palermo A, Tuccinardi D, Defeudis G, Watanabe M, D'Onofrio L, Lauria Pantano A, et al. BMI and BMD: The Potential Interplay between Obesity and Bone Fragility. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13:544.
110. Ekwaru JP, Zwicker JD, Holick MF, Giovannucci E, Veugelers PJ. The importance of body weight for the dose response relationship of oral vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers. *PLoS One*. 2014;5;9(11):e111265.
111. Hultin H, Stevens K, Sundbom M. Cholecalciferol Injections Are Effective in Hypovitaminosis D After Duodenal Switch: a Randomized Controlled Study. *Obes Surg. Obesity Surgery*; 2018;28:3007-11.
112. Gröber U, Holick MF, Kisters K. Vitamin D and drugs. *Med Monatsschr Pharm*. 2011;34:377-87.
113. Davidson ZE, Walker KZ, Truby H. Do Glucocorticosteroids Alter Vitamin D Status? A Systematic Review with Meta-Analyses of Observational Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:738-44.
114. Walker Harris V, Brown TT. Bone Loss in the HIV-Infected Patient: Evidence, Clinical Implications, and Treatment Strategies. *J Infect Dis*. 2012;205:S391-8.
115. Behrens G, Pozniak A, Puoti M, Miro JM. EACS Guidelines v.9.1. *Eur AIDS Clin Soc*. 2018;104. [Internet] Available from: [https://www.eacsociety.org/files/2018\\_guidelines-9.1-english.pdf](https://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf).
116. Yildiz EP, Poyrazoglu Ş, Bektas G, Kardelen AD, Aydinli N. Potential risk factors for vitamin D levels in medium- and long-term use of antiepileptic drugs in childhood. *Acta Neurol Belg*. 2017;117(2):447-453.
117. Viraraghavan VR, Seth A, Aneja S, Singh R, Dhanwal D. Effect of high dose vitamin D supplementation on vitamin D nutrition status of pre-pubertal children on anti-epileptic drugs – A randomized controlled trial. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;29:36-40.
118. Fashandi AZ, Mehaffey JH, Hawkins RB, Schirmer B, Hallowell PT. Bariatric surgery increases risk of bone fracture. *Surg Endosc*. 2018;32:2650-5.
119. Khalid SI, Omotosho PA, Spagnoli A, Torquati A. Association of Bariatric Surgery With Risk of Fracture in Patients With Severe Obesity. *JAMA Netw open*. 2020;3:e207419.
120. Zhang Q, Dong J, Zhou D, Liu F. Comparative risk of fracture for bariatric procedures in patients with obesity: A systematic review and Bayesian network meta-analysis: Bariatric procedures and fracture risk. *Int J Surg*. 2020;75:13-23.
121. Muschitz C, Kocijan R, Haschka J, Zenedeli A, Pirker T, Geiger C, et al. The Impact of Vitamin D, Calcium, Protein Supplementation, and Physical Exercise on Bone Metabolism after Bariatric Surgery: The BABS Study. *J Bone Miner Res*. 2016;31:672-82.
122. Chakhtoura MT, Nakhoul N, Akl EA, Mantzoros CS, El Hajj Fuleihan GA. Guidelines on vitamin D replacement in bariatric surgery: Identification and systematic appraisal. *Metabolism*. 2016;65:586-97.
123. Parrott J, Frank L, Rabena R, Craggs-Dino L, Isom KA, Greiman L. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13:727-41.
124. Cianferotti L, Cricelli C, Kanis JA, Nuti R, Reginster JY, Ringe JD, et al. The clinical use of vitamin D metabolites and their potential developments: a position statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Endocrine*. 2015;50(1):12-26.