

Consenso Delphi sobre Estrategias Terapéuticas y de Prevención Sanitaria de la hipovitaminosis D

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2022000400004>

Aguilar del Rey J*, Jódar Gimeno E¹, Brañas F², Gómez Alonso C³, González Lama Y⁴, Malouf-Sierra J⁵, Sánchez Borrego R⁶, Segura de la Morena J⁷, Suárez Pérez JA⁸, Valdés y Llorca C⁹

* Unidad de Metabolismo Óseo. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga (España)

¹ Jefe del Depto. de Endocrinología y Nutrición (H.U. Quirón Madrid, Ruber JB, San José). Facultad de CCSS: Universidad Europea (España)

² Servicio de Geriátrica. Hospital Universitario Infanta Leonor Madrid. Universidad Complutense de Madrid (España)

³ Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Central de Asturias. ISPA. Universidad de Oviedo (España)

⁴ Unidad de Enfermedad Inflamatoria intestinal. Servicio de Aparato Digestivo. H. U. Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid (España)

⁵ Unidad de Metabolismo Mineral. Departamento de Medicina Interna. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona (España)

⁶ Especialista en Ginecología y Obstetricia. Diatros, Clínica de Atención a la Mujer. Barcelona (España)

⁷ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid (España)

⁸ Servicio de Dermatología. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga (España)

⁹ Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria CS. Fuencarral. DA NORTE SERMAS (España)

Fecha de recepción: 09/12/2021 - Fecha de aceptación: 20/06/2022

Resumen

Antecedentes: La elevada prevalencia de hipovitaminosis D en España es considerada una verdadera epidemia con importantes implicaciones para la salud por las múltiples funciones que ejerce la vitamina D tanto a nivel esquelético como extraesquelético. Para que las personas con insuficiencia o deficiencia en vitamina D alcancen los niveles séricos más adecuados, deben recibir suplementos de vitamina D. Este estudio se realizó con la finalidad de evaluar si en la práctica clínica habitual, el manejo de la hipovitaminosis D era llevada a cabo según las recomendaciones internacionales establecidas por las sociedades científicas.

Métodos: Se realizaron dos rondas de circulación de un cuestionario Delphi entre un panel formado por médicos prescriptores habituales de vitamina D.

Resultados: En general, los médicos del panel reconocieron la alta prevalencia de la hipovitaminosis D en España, la necesidad del cribado en los distintos grupos de riesgo y los beneficios de la suplementación en los pacientes con insuficiencia o déficit de vitamina D. Sin embargo, no se alcanzó el consenso en algunas de las aseveraciones relacionadas con los métodos de cuantificación de la vitamina D o con las recomendaciones para el manejo de la hipovitaminosis D.

Conclusiones: La ausencia de acuerdo para algunos de los ítems reveló la necesidad de realizar acciones formativas destinadas a proporcionar un conocimiento adecuado y actualizado sobre las evidencias científicas y las recomendaciones para la práctica clínica de la suplementación de vitamina D.

Palabras clave: consenso Delphi, suplementación vitamina D, vitamina D, hipovitaminosis D, acciones esqueléticas y extraesqueléticas.

INTRODUCCIÓN

La vitamina D es una hormona esencial para el metabolismo esquelético, ya que regula la absorción de calcio y fósforo a nivel intestinal y el remodelado óseo^{1,2}. Además, algunos estudios sugieren que la vitamina D desempeña otras múltiples funciones a nivel extraesquelético, actuando como protectora frente a patologías como el cáncer, enfermedades inflamatorias y autoinmunes, diabetes y enfermedades cardiovasculares¹⁻⁴.

La fuente principal de vitamina D es la síntesis a nivel cutáneo por la acción de los rayos ultravioleta B (UVB) sobre su precursor², dando lugar al colecalfiferol o vitamina D₃. Otra fuente de colecalfiferol, aunque menos

importante, se encuentra en los alimentos, principalmente pescados, huevos y lácteos. Independientemente de su procedencia, el colecalfiferol debe ser hidroxilado en el hígado, convirtiéndose en 25-hidroxivitamina D₃ [25(OH)D] o calcifediol y, posteriormente de forma altamente regulada, en el riñón para dar lugar al metabolito activo, la 1,25-dihidroxivitamina D₃ [1,25(OH)₂D] o calcitriol¹.

Los niveles séricos de 25(OH)D son el mejor biomarcador para evaluar los niveles de vitamina D, puesto que su concentración plasmática y su vida media son más altas que las de la 1,25(OH)₂D². Sin embargo, no existe un consenso claro sobre cuáles son los niveles óptimos de 25(OH)D en suero³.



Correspondencia: Francisco Javier Aguilar del Rey (faguilarrey@gmail.com)

Estudios observacionales recientes han revelado una elevada prevalencia de hipovitaminosis D a nivel mundial⁵, asociada a un riesgo incrementado de enfermedades esqueléticas y extraesqueléticas, en virtud de las múltiples funciones de la vitamina D.

En España, la prevalencia del déficit de vitamina D es de al menos un 80% entre las personas mayores de 65 años y de hasta un 40% en la población menor de 65 años⁶, a pesar del alto grado de insolación disponible que debería facilitar la síntesis de vitamina D. Así pues, la hipovitaminosis D se ha convertido en una verdadera epidemia con importantes implicaciones para la salud, por lo que gran parte de la población podría beneficiarse de la suplementación de vitamina D.

Con el fin de determinar si el diagnóstico, tratamiento y prevención de la hipovitaminosis D se lleva a cabo según las recomendaciones internacionales y teniendo en cuenta la evidencia científica, se ha analizado la práctica clínica real de la suplementación de vitamina D a partir de los conocimientos de los médicos prescriptores habituales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los datos presentados en este estudio se obtuvieron mediante el método Delphi⁷. Para ello, el comité científico elaboró un cuestionario que fue cumplimentado por un panel de expertos formado por médicos de diferentes especialidades y áreas geográficas, prescriptores habituales de calcifediol y/o colecalciferol. Tras dos rondas de circulación de la encuesta, el comité científico se reunió para recopilar, analizar y discutir los resultados.

Elaboración del cuestionario

A partir del conocimiento actual de la hipovitaminosis D y de sus consecuencias clínicas, así como de las estrategias terapéuticas y de prevención y de los métodos de diagnóstico, el comité científico multidisciplinar identificó un total de 73 variables relacionadas con la hipovitaminosis D y repartidas en 4 bloques temáticos:

1. Vitamina D y salud en general (21 ítems)
2. Evaluación del déficit de vitamina D (26 ítems)
3. Tratamiento con vitamina D según el perfil del paciente y (19 ítems)
4. Diferencias entre suplementos (7 ítems)

Panel de expertos

El proyecto fue dirigido por un comité científico formado por 10 expertos en vitamina D de diferentes especialidades: endocrinología, reumatología, nefrología, ginecología, medicina interna, atención primaria, dermatología, digestivo y geriatría.

Un total de 180 especialistas fueron invitados a participar en el estudio, atendiendo a los siguientes criterios de inclusión: tener un mínimo de 5 años de experiencia clínica, tener experiencia prescribiendo vitamina D de forma habitual, pertenecer a centros que atienden a una alta densidad de población y, en el caso de atención primaria, pertenecer a centros situados en zonas con alta densidad de población.

Un primer grupo de participantes en el panel (40%) fueron elegidos directamente por los autores del estudio teniendo en cuenta los criterios de inclusión. El 60% restante fue completado con la invitación a expertos, a través de los delegados del patrocinador del estudio, respetando siempre los criterios de inclusión establecidos.

Análisis de resultados

El cuestionario fue formalizado por los asistentes a través de su acceso a una plataforma online. Como en todos los cuestionarios Delphi, la encuesta consistía en una serie aseveraciones en la que debían reflejar su grado de acuerdo con la afirmación propuesta por medio de una escala numérica entre 1 y 9 (≤ 3 , desacuerdo; 4-6, dudoso; ≥ 7 , acuerdo).

El análisis se realizó teniendo en cuenta la mediana de las puntuaciones y el porcentaje de posicionamiento, considerando que había consenso cuando menos de la tercera parte de los encuestados se posicionaba fuera de la región de tres puntos que contenía la mediana. En caso contrario, es decir, cuando los panelistas mostraban opiniones enfrentadas (posicionamiento equivalente en los sectores extremos de la escala) o cuando había una mayor dispersión de opiniones (distribución equivalente del posicionamiento en los tres sectores de la escala), se consideró que no había consenso por polarización o por indeterminación, respectivamente. Los ítems que no alcanzaron el consenso en la primera ronda se mantuvieron en la segunda ronda de circulación de la encuesta, cuyos resultados se analizaron según lo descrito anteriormente.

Para formalizar el cuestionario se les concedió un plazo de 26 días para la primera ronda, y 11 días para la segunda.

Los datos aportados por los participantes estuvieron sujetos a una cláusula de confidencialidad, y solo fueron utilizados con fines estadísticos sin que se produjera difusión de los mismos por ningún medio.

RESULTADOS

En este estudio participaron 146 expertos de los 180 invitados (81%) en la primera ronda de circulación de la encuesta Delphi con la siguiente distribución por especialidades: nefrología 9, reumatología 27, geriatría 10, endocrinología 23, medicina familiar y comunitaria 39, ginecología y obstetricia 9, medicina interna 9, aparato digestivo 9, pediatría 1, dermatología 9 y urología 1. De los 146 expertos iniciales, 125 participaron en la segunda ronda (85,6% de participación respecto a la primera ronda). Los 21 expertos que se retiraron en segunda ronda lo hicieron por falta de disponibilidad o compatibilidad con otras actividades profesionales. Este panel de expertos estaba formado por representantes de diferentes especialidades y áreas geográficas según se muestra en la figura 1.

En la primera ronda se analizaron 73 aseveraciones de las cuales 47 (64,4%) alcanzaron consenso en el acuerdo. Las 26 aseveraciones restantes, 25 indeterminadas y una con polarización de opiniones, pasaron a la segunda ronda de circulación de la encuesta. En esta fase se alcanzó un nuevo nivel de acuerdo, reduciéndose a 16 (21,9%) las aseveraciones no consensuadas (figura 2), de las cuales 14 quedaron como indeterminadas y 2 con polarización de opiniones. Por lo tanto, tras finalizar la segunda ronda se obtuvo el nivel de consenso en el acuerdo sobre 57 (78,1%) de las 73 aseveraciones de la encuesta (figura 2).

El bloque 1, *Vitamina D y salud en general*, fue el que alcanzó mayor consenso. Los encuestados estuvieron de acuerdo en 19 (90,5%) de las 21 aseveraciones que formaban este bloque (tabla 1), 16 en la primera ronda y 3 en la segunda, mientras que las 2 restantes (9,5%) fueron indeterminadas por dispersión o no posicionamiento de los expertos.

Figura 1. Características del panel de médicos que participaron en el estudio. (A) Distribución de los médicos según su especialidad

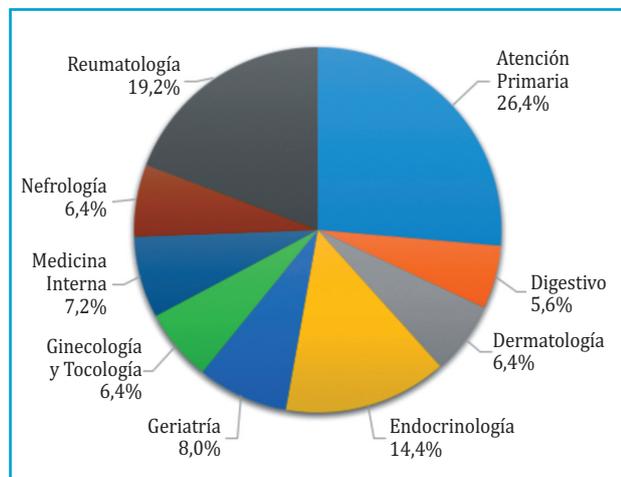


Figura 1. Características del panel de médicos que participaron en el estudio. (B) Distribución de los médicos según la Comunidad Autónoma en la que ejercen su profesión

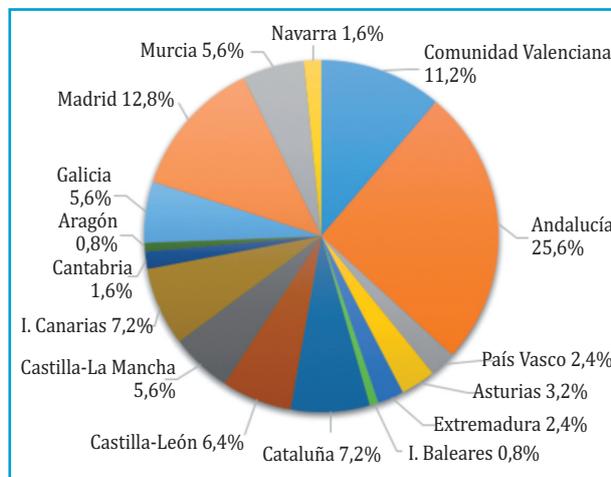
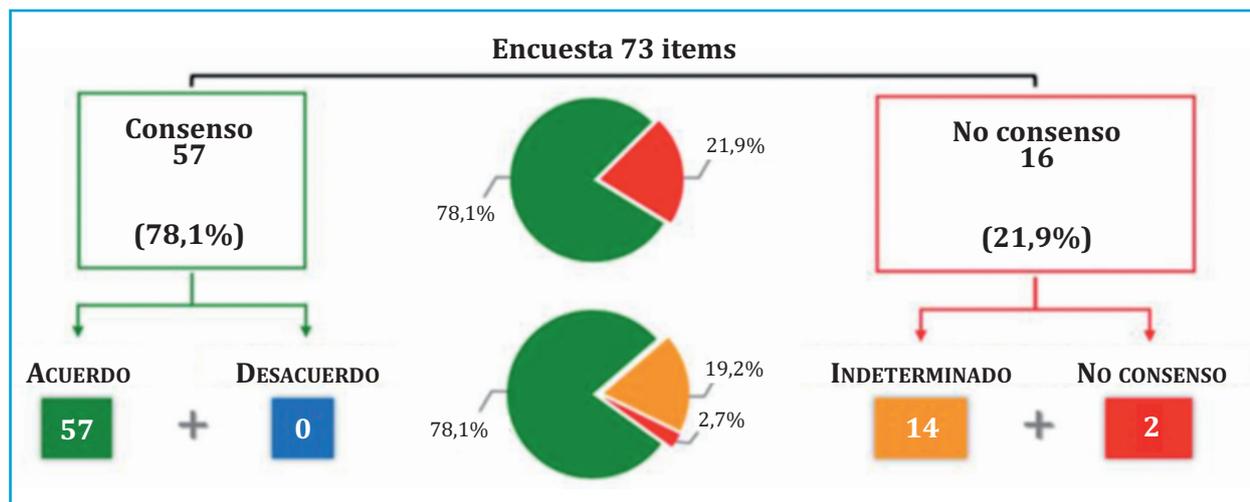


Figura 2. Resultados Delphi



En el bloque 2, *Evaluación de la hipovitaminosis D*, se obtuvo consenso en un total de 19 aseveraciones, 16 en la primera ronda y 3 en la segunda, lo que corresponde a un 73,1% de las 26 propuestas (tabla 2). De las 7 aseveraciones que no alcanzaron consenso, 5 (19,2%) fueron indeterminadas y 2 (7,7%) mostraron polarización en el posicionamiento de los encuestados al finalizar la segunda ronda.

El bloque 3, *Tratamiento con vitamina D según el perfil del paciente*, es el que obtuvo un menor grado de consenso. El porcentaje de acuerdo fue del 68,4%, correspondiente a 13 aseveraciones consensuadas, 10 en la primera ronda y tres en la segunda, de las 19 propuestas (tabla 3). Las 6 aseveraciones restantes quedaron como indeterminadas, dando lugar a un 31,6% de no consenso por dispersión de opiniones. Ninguna de las aseveraciones no consensuadas de este bloque presentó polarización en los resultados.

En el bloque 4, *Diferencias entre suplementos*, se obtuvo consenso en 6 de las 7 aseveraciones propuestas (tabla 4), todas en primera ronda, lo que corresponde a un porcentaje general de consenso del 85,7%. La aseveración que no obtuvo consenso quedó como indeterminada.

DISCUSIÓN

Esta encuesta Delphi logró el consenso en el 78,1% de las aseveraciones (figura 2) que se formularon para evaluar el conocimiento sobre la vitamina D y sobre el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la hipovitaminosis D.

En relación a la vitamina D y la salud en general, hubo acuerdo en que en España la hipovitaminosis D afecta a todos los grupos de población, lo que indica que los expertos encuestados reconocen su alta prevalencia en nuestro país⁶, y en que su severidad depende de factores ambientales, como la hora del día, la estación del año⁸ y la latitud geográfica, y de factores individuales, como la pigmentación de la piel, la dieta, el uso de filtros solares y la forma de vestir, ya que todos ellos condicionan la síntesis cutánea de vitamina D3. Como bien apuntan los expertos, la dieta es insuficiente para satisfacer las necesidades diarias de vitamina D y ello se debe a que son pocos los alimentos naturales con alto contenido de esta vitamina². Además, la reducción de la exposición solar debida al cambio del estilo de vida ha ido en detrimento de la síntesis cutánea de vitamina D. Ante esta situación, y tal como reconocen los expertos, se debería considerar el aumento de las horas de exposición solar

efectiva y segura, teniendo en cuenta los ya conocidos riesgos cancerígenos asociados a esta, de forma que se alcance un balance entre la exposición solar, alimentación y suplementación de vitamina D, como medidas para la prevención de la hipovitaminosis D. Según la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM), se recomiendan 15 minutos de exposición solar diaria en brazos y cara, entre los meses de marzo y octubre, para población caucásica, con factor de protección entre 15 y 30, teniendo en cuenta la intensidad de la radiación y la latitud. En población anciana y pacientes con osteoporosis, se recomiendan 30 minutos de exposición solar diaria⁹.

Debido a las variaciones individuales a los suplementos de vitamina D es necesario establecer la dosificación adecuada para cada paciente. Para ello, los expertos estuvieron de acuerdo en que, además de los niveles séricos de 25(OH)D, hay que tener en cuenta el Índice de Masa Corporal (IMC) (considerando la relación existente entre el IMC y las concentraciones de 25(OH)D)¹⁰, el grado de exposición solar habitual del paciente y el uso de determinados fármacos que pueden alterar la absorción y el catabolismo de la vitamina D¹¹. También hubo acuerdo en que la suplementación puede establecerse con una pauta semanal, quincenal o mensual sin afectar a su eficacia^{12,13}, y en que esta debe ser de 800-1.000 UI/día en las personas mayores de 65 años, para alcanzar concentraciones plasmáticas suficientes de 25(OH)D⁹.

En cuanto a las consecuencias clínicas de la hipovitaminosis D, los expertos encuestados reconocieron que sobre el tejido esquelético aumenta el riesgo de osteoporosis¹ y fracturas¹⁴, además de asociarse a raquitismo² y osteomalacia², mientras que sobre el sistema extraesquelético aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares^{2,15} y de aparición de algunos tipos de cáncer, especialmente de mama, próstata y colorrectal^{3,16}. Sin embargo, y pese a que se observó una orientación hacia el acuerdo, no hubo consenso en considerar que la hipovitaminosis D se asocia a un mayor riesgo de diabetes tipo 2 (DM2) y de enfermedades autoinmunes. La mayoría de los expertos que se mostraron en desacuerdo reconocieron que ciertos estudios habían mostrado una asociación entre hipovitaminosis D y DM2¹⁷ o enfermedades autoinmunes¹⁸, pero no una relación directa de causalidad, lo que sugiere que los participantes interpretaron que las aseveraciones pretendían establecer una relación de causa-efecto entre la hipovitaminosis D y DM2 o enfermedades autoinmunes, lo que podría explicar la falta de consenso. De hecho, la contribución real de los niveles bajos de vitamina D como causa de DM2 o de enfermedades autoinmunes resulta controvertida, sobre todo teniendo en cuenta las discrepancias entre las observaciones y los ensayos clínicos de intervención. Estas discrepancias existen también en los estudios de los beneficios de la vitamina D a nivel extraesquelético en general. Ello se debe a que, en muchos de estos estudios de intervención, los participantes presentaban al inicio unos niveles séricos de 25(OH)D normales, por lo que difícilmente se podría observar un beneficio con la suplementación de vitamina D. Este es el caso del estudio de Pittas y colaboradores¹⁹ sobre los beneficios de la vitamina D en la prevención de DM2, y del estudio VITAL²⁰ sobre los efectos de la suplementación de vitamina D en la prevención de cáncer y enfermedades cardiovasculares, ambos con resultados negativos. Desde un punto de vista fisiopatológico, la suplementación con

vitamina D puede que no proporcione ninguna protección si no hay evidencia de hipovitaminosis D^{21,22}, por lo que los estudios de intervención deben realizarse en pacientes con deficiencia de vitamina D tal y como recomiendan diferentes autores^{21,22}.

Respecto a la evaluación de la hipovitaminosis D, los expertos reconocieron que los niveles de 25(OH)D son el mejor biomarcador del estatus de vitamina D^{1,2,11}, ya que reflejan tanto el aporte dietético como el de la exposición solar y la suplementación. También hubo acuerdo en que concentraciones séricas de 25(OH)D por debajo de 30 ng/mL indican insuficiencia de vitamina D, mientras que valores inferiores a 10 ng/mL indican déficit severo¹³. Sin embargo, la falta de consenso en el desacuerdo en considerar insuficiencia cuando las concentraciones de 25(OH)D son inferiores a 20 ng/mL pone de manifiesto que las definiciones de insuficiencia (<30 ng/mL) y déficit (<20 ng/mL) de vitamina D no están tan claras³. También hubo variabilidad de opiniones en relación con las concentraciones seguras de 25(OH)D. Si bien hasta hace poco tiempo se consideraba que concentraciones de 25(OH)D menores de 150 ng/mL no presentaban riesgos de toxicidad^{11,13}, actualmente se recomienda mantener los niveles séricos entre 30-50 ng/mL⁶. Ello se debe a las observaciones de que valores séricos de 25(OH)D superiores a 50 ng/mL se asocian a un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular²³, aunque en el 2017 se publicaron dos estudios que ponen en duda estos resultados^{24,25}. En el primero de ellos, al estandarizar los valores séricos de 25(OH)D de un estudio previo, ya no se encontró una mayor mortalidad²⁴, y en el segundo, que fue el primer y único metaanálisis que ha utilizado valores estandarizados de 25(OH)D y datos individuales, tampoco se observó una mayor mortalidad con valores séricos superiores a 50 ng/mL²⁵.

Por otro lado, una vez alcanzados los niveles recomendados de 25(OH)D, es necesario que los pacientes continúen con una dosis de mantenimiento para que no reaparezca la hipovitaminosis D, puesto que las causas de la insuficiencia se mantienen.

En cuanto al cribado del déficit de vitamina D, sociedades científicas como el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), United States Preventive Services Task Force (USPSTF), Endocrine Society y la Sociedad Española de Endocrinología, se han posicionado en contra del cribado universal^{6,11,26,27}, probablemente porque no hay evidencias de que sea coste-efectivo. En este sentido, muchos expertos reconocieron que el cribado debe realizarse únicamente en pacientes con patologías asociadas a hipovitaminosis D y en grupos de riesgo como mayores institucionalizados, tal y como lo establecen las recomendaciones. Sin embargo, algunos de los encuestados opinaron que el cribado debería ser universal a partir de los 18 años, posición que posiblemente se deba a la alta prevalencia de hipovitaminosis D. A pesar de estas discrepancias, sí hubo acuerdo en que la medición de niveles de 25(OH)D era necesaria en personas mayores con riesgo de caídas, en pacientes que presentan osteoporosis con o sin fractura osteoporótica, fracturas por fragilidad, enfermedad renal crónica, alteraciones hepáticas o enfermedad intestinal y en pacientes tratados con fármacos que pueden interactuar con la vitamina D^{6,12}. Los expertos también reconocieron que la hormona paratiroidea es un marcador válido de déficit de vitamina D puesto que existe una asociación entre déficit de vitamina D y el hiperparatiroidismo secundario^{2,3}.

Tabla 1. Nivel de acuerdo alcanzado en el bloque 1: Vitamina D y salud en general

Variable	Ronda	Media	Mediana	Rango	% fuera mediana	Resultado
1. La hipovitaminosis D en España afecta a todos los grupos de población	1	7,29	8	2	18,49	Acuerdo
2. La hora del día condiciona la síntesis cutánea de vitamina D debido a la mayor o menor inclinación de las radiaciones solares	1	7,42	8	2	17,81	Acuerdo
3. La estación del año condiciona la síntesis cutánea de vitamina D debido a la mayor o menor inclinación de las radiaciones solares	1	7,92	8	1	8,9	Acuerdo
4. La latitud geográfica condiciona la síntesis cutánea de vitamina D debido a la mayor o menor inclinación de las radiaciones solares.	1	7,82	8	2	12,33	Acuerdo
5. La pigmentación de la piel condiciona la síntesis cutánea de vitamina D por el contenido en melanina	1	7,52	8	2	21,23	Acuerdo
6. El uso de filtros solares con alto factor de protección condiciona la síntesis cutánea de vitamina D debido al bloqueo de los rayos UVB sobre la piel	1	7,68	8	2	18,49	Acuerdo
7. La forma de vestir condiciona la síntesis cutánea de vitamina D debido a que puede reducir la exposición de la piel al sol	1	7,77	8	1	13,01	Acuerdo
8. La dieta seguida por la mayoría de personas es insuficiente para satisfacer las necesidades diarias de vitamina D	1	7,28	8	2	23,97	Acuerdo
9. El aumento de las horas de exposición solar efectiva ha demostrado ser útil en la prevención del déficit de vitamina D	2	6,64	7	2	29,6	Acuerdo
10. La suplementación de vitamina D ha demostrado ser útil en la prevención de la hipovitaminosis D	1	8,32	9	1	4,11	Acuerdo
11. Para el mantenimiento de la salud ósea en mayores de 65 años son necesarias dosis entre 800-1.000 UI/día de vitamina D	1	8,02	8	1	8,9	Acuerdo
12. Además de los niveles séricos de vitamina D, en el cálculo de la dosis de vitamina D a administrar debemos tener en cuenta tanto el IMC como la exposición solar	1	6,99	7	3	29,45	Acuerdo
13. Al ser la vitamina D liposoluble podemos administrarla en dosis semanales, quincenales o mensuales	1	8,21	9	1	8,9	Acuerdo
14. Determinados fármacos interaccionan con la vitamina D reduciendo su absorción	1	7,68	8	2	19,86	Acuerdo
15. La insuficiencia en vitamina D se asocia a un mayor riesgo de osteoporosis debido a que es esencial para un adecuado metabolismo óseo	1	8,35	9	1	5,48	Acuerdo
16. La insuficiencia en vitamina D se asocia a un mayor riesgo de fracaso en el tratamiento de la osteoporosis, ya que condiciona una mayor probabilidad de fracturas y menor ganancia de masa ósea aun recibiendo tratamiento anticatabólico/antirresortivo eficaz	1	8,14	8	1	6,85	Acuerdo
17. El raquitismo y la osteomalacia carenciales se asocian a un déficit severo de vitamina D	1	8,44	9	1	4,11	Acuerdo
18. La hipovitaminosis D se asocia a un riesgo incrementado de diabetes tipo 2	2	6,44	7	2	36	Indeterminado
19. La hipovitaminosis D se asocia a un incremento del riesgo de enfermedades cardiovasculares	2	6,75	7	2	31,2	Acuerdo
20. La hipovitaminosis D se asocia a un mayor riesgo de enfermedades autoinmunes	2	6,71	7	2	34,4	Indeterminado
21. La hipovitaminosis D se ha asociado a la aparición de algunos tipos de cánceres, especialmente de mama, próstata y colorrectal	2	6,63	7	2	31,2	Acuerdo

En relación con los métodos de determinación de la 25(OH)D y a pesar de las diferencias observadas entre ellos^{1,11}, no hubo consenso en el desacuerdo en que todos los métodos eran similares ni en que la mayoría de ellos sobreestimaba los niveles de 25(OH)D, lo que sugiere que muchos de los encuestados no se habían planteado o desconocían la importancia del método de determinación de 25(OH) vitamina D. Sin embargo, sí reconocieron la importancia de utilizar el mismo método en todas las mediciones de seguimiento de la suplementación de vitamina D, las cuales debían realizarse en los días previos a una siguiente toma, cada 3-4 meses a partir del inicio del tratamiento hasta alcanzar los niveles adecuados de 25(OH)D⁶, y luego en intervalos cada 6-12 meses. También hubo acuerdo en que existe la necesidad de estandarizar estas técnicas, algo que puede realizarse mediante la implementación de los materiales de referencia para la medida de 25(OH)D elaborados por el National Institute of Standards and Technology¹¹. En general, la mayoría de hospitales utilizan los inmunoensayos para medir las concentraciones séricas de 25(OH)D, aunque estos métodos no están estandarizados y sobreestiman estas concentraciones²⁸ al presentar reactividad cruzada con otros metabolitos inactivos de la vitamina D, como el 24-25 (OH)D y el epímero C3. En cambio, la cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem (LS-MS/MS), que es el método de referencia, no presenta el problema de la sobreestimación de la 25(OH)D, ya que permite analizar de forma independiente cada uno de los metabolitos de la vitamina D²⁸, lo que se traduce en un aumento del porcentaje de hipovitaminosis D²⁹. Sin embargo, este método no es aplicable a la rutina clínica porque es más complejo, lento y costoso que los inmunoensayos. Además, los valores que definen la insuficiencia y la deficiencia de vitamina D se basan en resultados de inmunoensayos por lo que, a pesar de que no hubo acuerdo entre los expertos, estos métodos son aceptables para determinar la concentración de 25(OH)D en la práctica clínica. Tampoco hubo acuerdo en establecer que la monitorización de la 25(OH)D se debe realizar en invierno o principios de primavera, cuando la síntesis de vitamina D es más deficiente. En general, la monitorización debería realizarse en todos los pacientes en riesgo de hipovitaminosis D, independientemente de la época del año. No obstante, los centros de atención primaria con acceso limitado a la medición de 25(OH)D y que no pueden solicitarla sin justificación, podrían optar por medir las concentraciones de 25(OH)D en invierno o principios de primavera, que es la época en que hay más posibilidades de que el paciente presente hipovitaminosis D.

En cuanto al tratamiento con vitamina D, aunque algunos expertos contemplaron su interrupción en verano si se acompañaba de una dieta rica en vitamina D y siempre que la hipovitaminosis D no fuera grave y no existieran patologías que la perpetuaran, se desaconseja la retirada de la suplementación en verano. En este sentido, al igual que con la monitorización de la 25(OH)D, hay que tener en cuenta que la diferencia entre las concentraciones de 25(OH)D en verano y en invierno es pequeña y que existen muchos factores que, junto con la variación de la exposición solar, pueden intervenir en la hipovitaminosis D.

A pesar de que los expertos reconocieron que la suplementación debe realizarse solo después de confir-

mar la hipovitaminosis D, incluso en pacientes mayores de 65 años, hubo dispersión de opiniones sobre el hecho de prescribir suplementos de vitamina D a los ancianos institucionalizados sin determinar los niveles séricos de 25(OH)D. En este sentido, lo ideal es conocer los niveles séricos de 25(OH)D para ajustar las dosis. Sin embargo, la prevalencia de hipovitaminosis D en este grupo de población es del 87%³⁰ por lo que, en caso de no tener acceso a la determinación de los niveles de 25(OH)D, la suplementación con dosis seguras, como serían las dosis entre 1.000 y 2.000 UI diarias de vitamina D, que son las recomendadas por la Internacional Osteoporosis Foundation (IOF) para esta población¹³, sea probablemente la situación con un coste-beneficio más efectivo, sobre todo a nivel de prevención de fracturas y de pérdida de fuerza muscular.

Por otro lado, no hubo acuerdo en que la suplementación con vitamina D en todas las personas mayores de 65 años sea coste-efectiva. Algunos expertos comentaban al respecto que para conocer este dato deberían realizarse en España estudios de coste-efectividad similares al realizado por las guías NICE en el Reino Unido, en las que se recomienda directamente la suplementación de vitamina D en mayores de 65 años, mujeres gestantes y lactantes y niños menores de 4 años²⁷.

Según los expertos, la suplementación con vitamina D es necesaria en todos los pacientes con insuficiencia o deficiencia de vitamina D. En este sentido, hubo acuerdo en que conocer los hábitos de exposición solar de los pacientes sería útil para identificar a aquéllos en riesgo de hipovitaminosis D. También hubo acuerdo en que los pacientes que reciben tratamiento con corticoides o con fármacos que aumentan el catabolismo de la vitamina D requieren suplementación, lo que implica que reconocieron que estos pacientes están en riesgo de hipovitaminosis D^{6,13}. Además, hay que tener en cuenta que ciertas patologías interfieren en la síntesis y la biodisponibilidad de la vitamina D, por lo que hubo acuerdo en que los pacientes que presentaban malabsorción intestinal, enfermedad renal crónica, hepatopatías u obesidad requerían de dosis de suplementación de vitamina D más altas¹³. Tal necesidad no fue consensuada para los pacientes con fotosensibilidad, en cuyo caso lo más recomendable sería establecer la dosis de vitamina D en función de los niveles séricos de 25(OH)D y no prescribir dosis más altas, como contemplan algunos expertos, porque la exposición solar de estos pacientes sea menor o menos efectiva por el uso de cremas con protección solar.

Además, los expertos reconocieron la importancia de mantener unos niveles adecuados de 25(OH)D en los pacientes con osteoporosis, ya que puede reducir el riesgo de fracturas, tanto de cadera como de vertebrales¹³. Sin embargo, no hubo acuerdo en que la reducción de fracturas por los suplementos de vitamina D fuera dependiente de la dosis. Este resultado no es de extrañar teniendo en cuenta las discrepancias entre diferentes estudios. Así pues, mientras que el metaanálisis de Bischoff-Ferrari y colaboradores demuestra que dosis diarias de 800 UI o superiores son más beneficiosas para la reducción de fracturas en pacientes mayores de 65 años³¹, el estudio de Bolland y colaboradores no encuentra evidencias de que los suplementos de vitamina D reduzcan las fracturas³², si bien cabe destacar que este último tiene muchas limitaciones²².

Tabla 2. Nivel de acuerdo alcanzado en el bloque 2: Evaluación de la hipovitaminosis D

Variable	Ronda	Media	Mediana	Rango	% fuera mediana	Resultado
22. El cribado de la hipovitaminosis D debe ser aplicado a toda la población mayor de 18 años	2	3,78	3	3	44	Indeterminado
23. La medición de 25(OH)D es el mejor indicador para conocer el estatus de la vitamina D	1	7,93	8	2	10,27	Acuerdo
24. La determinación de 25(OH)D refleja el total de vitamina D obtenido tanto de la ingesta como de la exposición solar y los tratamientos farmacológicos	1	7,3	8	3	25,34	Acuerdo
25. Se entiende por insuficiencia de vitamina D a un nivel de 25(OH)D menor de 30 ng/mL	1	6,99	8	3	26,03	Acuerdo
26. Se entiende por insuficiencia de vitamina D un nivel de 25(OH)D menor de 20 ng/mL	2	5,6	7	7	44,8	No consenso
27. Se entiende por déficit severo de vitamina D a un nivel de 25(OH)D menor de 10 ng/mL	1	8,05	9	1	8,22	Acuerdo
28. Se deben mantener niveles séricos de 25(OH)D por debajo de 50 ng/mL por el posible aumento del riesgo de mortalidad total y cardiovascular y otros efectos adversos	2	5,03	5	4	75,2	No consenso
29. Es fundamental realizar controles periódicos de los niveles séricos debido a la variabilidad individual a los suplementos de vitamina D	2	6,74	7	1	24	Acuerdo
30. Todos los métodos de cuantificación de la vitamina D son similares	2	4,03	4	2	48,8	Indeterminado
31. Los métodos de inmunoensayo, pese a la falta de estandarización e interferencias con otros metabolitos, son clínicamente aceptables para evaluar la concentración de calcidiol	2	6,1	6	2	40,8	Indeterminado
32. Al ser la semivida de calcidiol de 18-21 días, es importante que la extracción sanguínea para la monitorización de 25(OH)D se realice en los días previos a la siguiente toma	2	7,13	7	2	30,4	Acuerdo
33. Para la monitorización de la 25(OH)D es importante que la determinación se realice en invierno o principios de primavera que son las estaciones en las que la síntesis de vitamina D es más deficiente	2	6,22	7	2	40,8	Indeterminado
34. La mayoría de las técnicas de laboratorio utilizadas sobreestiman los niveles de 25(OH)D al cuantificar también metabolitos inactivos	2	5,22	5	0	24,8	Indeterminado
35. Es importante monitorizar la vitamina D utilizando siempre el mismo método de determinación	1	7,9	8	2	7,53	Acuerdo
36. Los laboratorios clínicos deberían integrarse en programas de estandarización de la medida de vitamina D	1	8,08	8	1	6,16	Acuerdo
37. Se deben tomar con cautela los resultados de estudios que no tengan estandarizadas las mediciones de 25(OH)D	1	7,86	8	2	10,96	Acuerdo
38. Debe realizarse la determinación de los niveles de vitamina D (calcidiol) en casos de enfermedad crónica renal, hepática e intestinal	1	8,34	9	1	2,74	Acuerdo
39. Debe realizarse la determinación de los niveles de vitamina D en casos de osteoporosis sin fractura osteoporótica	1	8,35	9	1	3,42	Acuerdo
40. Debe realizarse la determinación de los niveles de vitamina D en todos los pacientes con fracturas por fragilidad	1	8,5	9	1	2,05	Acuerdo
41. Debe realizarse la determinación de los niveles de vitamina D en todos los pacientes mayores con riesgo de caídas	1	8,07	8	1	8,9	Acuerdo
42. Debe realizarse la determinación de los niveles de vitamina D en todos los pacientes en tratamiento con fármacos que pueden interaccionar con la vitamina D: anticonvulsivantes, glucocorticoides, antirretrovirales, antifúngicos y modificadores de la absorción de lípidos (colestiramina, orlistatina, etc.)	1	8,27	9	1	5,48	Acuerdo
43. En pacientes con deficiencia de vitamina D en los que se inicia suplementación se deben determinar las concentraciones séricas de 25(OH)D cada 3-4 meses hasta alcanzar niveles adecuados	1	7,36	8	2	22,6	Acuerdo
44. Tras alcanzar niveles adecuados de vitamina D tras la suplementación, se recomienda analítica anual	1	7,52	8	2	17,81	Acuerdo
45. La hormona paratiroidea puede considerarse un marcador de la insuficiencia de vitamina D debido a que sus niveles aumentan a partir de niveles de 25(OH)D inferiores a 31 ng/mL	1	6,83	7	2	32,19	Acuerdo
46. Los pacientes con insuficiencia de vitamina D presentan hiperparatiroidismo secundario	2	7,12	7	2	25,6	Acuerdo
47. En caso de hiperparatiroidismo secundario los niveles de hormona paratiroidea disminuyen tras la corrección de una insuficiencia de vitamina D	1	7,68	8	2	16,44	Acuerdo

Tabla 3. Nivel de acuerdo alcanzado en el bloque 3: Tratamiento con vitamina D según el perfil del paciente

Variable	Ronda	Media	Mediana	Rango	% fuera mediana	Resultado
48. Siempre deben determinarse los niveles de vitamina D antes de administrar suplementos	1	7,01	8	3	30,14	Acuerdo
49. En la historia clínica deberían determinarse los hábitos de exposición solar para identificar pacientes en riesgo de déficit de vitamina D	1	7,26	8	2	24,66	Acuerdo
50. El tratamiento con suplementos de vitamina D debe interrumpirse en verano si el paciente aumenta su exposición solar	2	4,9	5	4	67,2	Indeterminado
51. La suplementación con vitamina D es necesaria en todos los pacientes con hipovitaminosis D debido a que la dieta y la exposición solar no cubren las necesidades diarias	1	7,26	8	2	21,23	Acuerdo
52. En los pacientes que reciben tratamiento para la osteoporosis deben garantizarse unos niveles adecuados de vitamina D	1	8,49	9	1	3,42	Acuerdo
53. El tratamiento de la insuficiencia de vitamina D puede disminuir el riesgo de fracturas de cadera	1	7,84	8	2	11,64	Acuerdo
54. El tratamiento de la insuficiencia de vitamina D puede disminuir el riesgo de fracturas no vertebrales	1	7,65	8	2	15,07	Acuerdo
55. Cuando hay evidencia de hipovitaminosis D los suplementos de vitamina D ofrecen protección contra fracturas dependiente de la dosis	2	6,81	7	2	33,6	Indeterminado
56. En pacientes con diabetes tipo 2, los suplementos de vitamina D contribuyen al mejor control glucémico	2	6,46	7	2	38,4	Indeterminado
57. La suplementación con vitamina D en todas las personas mayores de 65 años es coste-efectiva	2	6,84	7	3	33,6	Indeterminado
58. Las personas mayores de 65 años deben tomar suplementos de vitamina D solo en caso de hipovitaminosis D	2	7,33	8	1	18,4	Acuerdo
59. En los ancianos institucionalizados deben prescribirse suplementos de vitamina D sin necesidad de una determinación previa de los niveles de la misma	2	5,62	7	4	49,6	Indeterminado
60. Los pacientes que presenten fotosensibilidad requieren dosis de vitamina D más altas de las habituales	2	6,28	7	3	46,4	Indeterminado
61. Los pacientes con malabsorción intestinal requieren dosis de vitamina D más altas de las habituales	1	7,33	8	2	20,55	Acuerdo
62. Los pacientes obesos necesitan dosis de vitamina D más altas de las habituales por su menor biodisponibilidad	2	7,7	8	2	17,6	Acuerdo
63. Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) requieren dosis de vitamina D más altas de las habituales	2	7,1	8	1	24	Acuerdo
64. Los pacientes con hepatopatías requieren dosis de vitamina D más altas de las habituales	2	6,66	7	2	32,8	Acuerdo
65. Los pacientes en tratamiento con fármacos que aumenten el catabolismo de la vitamina D deben recibir suplementación	1	7,19	8	3	26,71	Acuerdo
66. Los pacientes que reciben tratamiento corticoide deben recibir suplementos de vitamina D debido a que los corticoides pueden causar resistencia a dicha vitamina	1	7,14	8	3	30,14	Acuerdo

Tabla 4. Nivel de acuerdo alcanzado en el bloque 4: Diferencias entre suplementos

Variable	Ronda	Media	Mediana	Rango	% fuera mediana	Resultado
67. Calcifediol ha demostrado ser más eficaz que colecalciferol en mantener los niveles séricos de 25(OH)D >30 ng/mL	1	7,32	8	3	25,34	Acuerdo
68. Calcifediol ha demostrado ser más potente que colecalciferol por lo que se necesitan menos dosis para mantener los niveles séricos de 25(OH)D >30 ng/mL	1	7,57	8	2	17,12	Acuerdo
69. Por ser calcifediol más potente que colecalciferol presenta un mayor riesgo de hipercalcemia	2	4,73	5	2	42,4	Indeterminado
70. Calcifediol aumenta las concentraciones de 25(OH)D más rápidamente que la vitamina D3	1	7,47	8	2	21,23	Acuerdo
71. Es recomendable utilizar calcifediol en vez de colecalciferol en pacientes con hepatopatías al no necesitar hidroxilación hepática	1	7,63	8	2	19,86	Acuerdo
72. Es recomendable utilizar calcifediol en vez de colecalciferol en pacientes mayores de 70 años por la deficiente hidroxilación hepática	1	7,05	7	2	29,45	Acuerdo
73. Calcifediol es de elección en casos de enfermedad intestinal debido a que su absorción es mejor que la de otros metabolitos	1	7,14	7	2	26,03	Acuerdo

Tampoco hubo consenso, pese a la orientación hacia el acuerdo, en considerar que, en pacientes con DM2, los suplementos de vitamina D contribuyen a un mejor control glucémico. Aunque mayoritariamente los expertos que no estuvieron de acuerdo pensaban que no había estudios concluyentes al respecto, cabe destacar que ha quedado demostrado que los suplementos de vitamina D contribuyen a un mejor control glucémico³³, induciendo una mejoría significativa cuando los niveles de 25(OH)D son inferiores a 20 ng/mL, aunque esto no se produce cuando están por encima de 20 ng/mL.

En cuanto a las diferencias entre suplementos, los expertos reconocieron que el calcifediol es más potente que el colecalciferol, por lo que se requieren dosis más bajas, aumenta más rápidamente las concentraciones de 25(OH)D y es más eficaz manteniéndolas por encima de 30 ng/mL^{6,34}. También hubo acuerdo en que el calcifediol es el fármaco de elección en pacientes con deficiente hidroxilación hepática debido a hepatopatías o edad avanzada (>70 años) por no necesitar hidroxilación hepática^{34,35}, y en pacientes con enfermedad in-

testinal porque se absorbe mejor que los otros metabolitos³⁴.

Recientemente, la Agencia Española del Medicamento ha publicado una nota informativa sobre la aparición de hipercalcemia por sobredosificación de colecalciferol en niños y de calcifediol en adultos³⁶, aunque en los estudios más recientes sobre el uso del calcifediol no se ha descrito ninguna toxicidad asociada a este fármaco^{12,37}.

En resumen, los datos de este estudio muestran que existe un consenso sobre la alta prevalencia de la hipovitaminosis D en España y la necesidad de prescribir suplementos de vitamina D en pacientes con insuficiencia y déficit de esta vitamina. Sin embargo, la falta de consenso para algunos ítems pone de manifiesto que no hay un conocimiento adecuado sobre la vitamina D entre los expertos encuestados, sobre todo por lo que respecta a las recomendaciones para la evaluación y el tratamiento del déficit de esta vitamina. Por lo tanto, es necesario realizar acciones formativas destinadas a proporcionar una adecuada actualización de los conocimientos a los prescriptores habituales de vitamina D.

Conflicto de intereses: El Dr. Javier Aguilar del Rey ha recibido honorarios como consultor, ponente, editor y ayudas para la asistencia a congresos de Amgen, FAES Pharma, Gebro, Italfármaco, LACER y Lilly.

El Dr. Esteban Jódar ejerce como consultor para Amgen, AstraZeneca, FAES Pharma, GSK, Helios-Fresenius, Italfármaco, Lilly, MSD, Mundipharma, Novo Nordisk, Shire, UCB. Es investigador clínico de Amgen, Boehringer, AstraZeneca, Faes, GSK, Janssen, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi, Shire, UCB. Y ponente para Amgen, Asofarma, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Boehringer, BMS, FAES Pharma, Lilly, MSD, Mundipharma, Novartis, Novo Nordisk, UCB, Theramax.

La Dra. Fátima Brañas ha recibido honorarios de fondos MISP de MSD; ha actuado como ponente en simposios organizados en nombre de MSD, ViiV Healthcare, Amgen, Fresenius y Janssen. Ha desarrollado diversos materiales para MSD y es miembro del comité científico de ViiV Healthcare y FAES Pharma.

El Dr. Carlos Gómez ha recibido subvenciones y honorarios personales como consultor y cursos de formación de Amgen, Kiowa-Kirin, Italfarmaco, FAES, UCB y Gebro.

El Dr. Jorge Malouf-Sierra es ponente para Angelini, FAES, Gebro e Italfármaco.

El Dr. Rafael Sánchez ha recibido fondos de investigación de Astellas y honorarios personales de los Laboratorios Seid y LACER.

Este estudio ha contado con la colaboración de los laboratorios FAES PHARMA y la secretaria técnica de Luzán 5; cumpliendo con todos los preceptos de la declaración de Helsinki sobre estudios clínicos. FAES PHARMA no ha intervenido en la elección de las preguntas, en el análisis de los resultados, ni en la redacción del artículo, que han sido responsabilidad exclusiva de los autores firmantes.

Bibliografía

- DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl):1689S-96S. doi:10.1093/ajcn/80.6.1689S.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl):1678S-88S. doi:10.1093/ajcn/80.6.1678S.
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):1080S-6S. doi:10.1093/ajcn/87.4.1080S.
- Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev*. 2019;41(109-115). doi:10.1210/er.2018-00126.
- Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(11):1498-1513. doi:10.1038/s41430-020-0558-y.
- Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, et al. Recommended vitamin D levels in the general population. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64 Suppl 1:7-14. doi:10.1016/j.endinu.2016.11.002.
- Dalkey NC. The Delphi Method: An Experimental Study of Group Opinion. RAND Corporation; 1969. Accessed February 15, 2022. https://www.rand.org/pubs/research_memoranda/RMS888.html.
- Heaney RP, Armas LAG. Quantifying the vitamin D economy. *Nutr Rev*. 2015;73(1):51-67. doi:10.1093/nutrit/nuu004.
- Casado E, Quesada J, Naves M, et al. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2021;13(2):84-97. doi:10.4321/S1889-836X2021000200007.
- Vimalaewaran KS, Berry DJ, Lu C, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001383. doi:10.1371/journal.pmed.1001383.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-1930. doi:10.1210/jc.2011-0385.
- Olmos JM, Arnaiz F, Hernández JL, et al. Calcifediol mensual frente a calcifediol quincenal en el tratamiento de pacientes osteoporóticos. Estudio en la vida real. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2018;10(2):89-95. doi:10.4321/s1889-836x2018000200005.
- Aguilar del Rey FJ. Protocolo de tratamiento de la deficiencia de vitamina D. *Med Clínica*. 2014;142(3):125-131. doi:10.1016/j.medcli.2013.06.012.
- Yao P, Bennett D, Mafham M, et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(12):e1917789. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.17789.
- Dudenkov DV, Mara KC, Maxson JA, Thatcher TD. Serum 25-hydroxyvitamin D values and risk of incident cardiovascular disease: A population-based retrospective cohort study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021;213:105953. doi:10.1016/j.jsbmb.2021.105953.
- Grant WB. Review of Recent Advances in Understanding the Role of Vitamin D in Reducing Cancer Risk: Breast, Colorectal, Prostate, and Overall Cancer. *Anticancer Res*. 2020;40(1):491-499. doi:10.21873/anticancer.13977.
- Berridge MJ. Vitamin D deficiency and diabetes. *Biochem J*. 2017;474(8):1321-1332. doi:10.1042/BCJ20170042.
- Illescas-Montes R, Melguizo-Rodríguez L, Ruiz C, Costela-Ruiz VJ. Vitamin D and autoimmune diseases. *Life Sci*. 2019;233:116744. doi:10.1016/j.lfs.2019.116744.
- Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(6):520-530. doi:10.1056/NEJMoa1900906.
- Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(1):33-44. doi:10.1056/NEJMoa1809944.
- Gröber U, Holick MF. Diabetes Prevention: Vitamin D Supplementation May Not Provide Any Protection If There Is No Evidence of Deficiency! *Nutrients*. 2019;11(11):E2651. doi:10.3390/nu11112651.
- Aguilar Del Rey J, Jódar Gimeno E, Brañas Baztán F, et al. Is vitamin-D supplementation not useful in patients at risk of fractures and falls? *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2020;36(2):93-95. doi:10.1080/09513590.2019.1650346.
- Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, et al. A Reverse J-Shaped Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cardiovascular Disease Mortality: The CopD Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2339-2346. doi:10.1210/jc.2014-4551.
- Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Kramer H, et al. The Reverse J-Shaped Association Between Serum Total 25-Hydroxyvitamin D Concentration and All-Cause Mortality: The Impact of Assay Standardization. *Am J Epidemiol*. 2017;185(8):720-726. doi:10.1093/aje/kww244.
- Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, 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(2): e0170791. doi:10.1371/journal.pone.0170791.
- US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, et al. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018;319(15): 1592-1599. doi:10.1001/jama.2018.3185.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Vitamin D: supplement use in specific population groups. Public health guideline [PH56]. Published November 26, 2014. Accessed February 15, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ph56>.
- Altieri B, Cavalier E, Bhattoa HP, et al. Vitamin D testing: advantages and limits of the current assays. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(2):231-247. doi:10.1038/s41430-019-0553-3.
- Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103(4): 1033-1044. doi:10.3945/ajcn.115.120873.
- Díaz-López A, Paz-Graniel I, Alonso-Sanz R, et al. Deficiencia de vitamina D en usuarios de atención primaria con riesgo en España. *Nutr Hosp*. 2021;38(5):1058-1067. doi:10.20960/nh.03565.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. A Pooled Analysis of Vitamin D Dose Requirements for Fracture Prevention. *N Engl J Med*. 2012;367(1):40-49. doi:10.1056/NEJMoa1109617.
- Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(11):847-858. doi:10.1016/S2213-8587(18)30265-1.
- Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care*. 2007;30(4):980-986. doi:10.2337/dc06-1994.
- Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporos Int*. 2018;29(8):1697-1711. doi:10.1007/s00198-018-4520-y.
- Roizen JD, Casella A, Lai M, et al. Decreased Serum 25-Hydroxyvitamin D in Aging Male Mice Is Associated With Reduced Hepatic Cyp2r1 Abundance. *Endocrinology*. 2018;159(8):3083-3089. doi:10.1210/en.2017-03028.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Vitamina D: casos graves de hipercalcemia por sobredosificación en pacientes adultos y en pediatría. MUH (FV), 2/2019. Published March 19, 2019. Accessed February 15, 2022. <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososuhumano-3/seguridad-1/vitamina-d-casos-graves-de-hipercalcemia-por-sobredosificacion-en-pacientes-adultos-y-en-pediatria/>.
- Minisola S, Cianferotti L, Biondi P, et al. Correction of vitamin D status by calcidiol: pharmacokinetic profile, safety, and biochemical effects on bone and mineral metabolism of daily and weekly dosage regimens. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2017;28(11):3239-3249. doi:10.1007/s00198-017-4180-3.