

## Guía de Práctica Clínica

# CONSENSO COLOMBIANO PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DEL DÉFICIT DE VITAMINA D EN POBLACIÓN GENERAL Y PATOLOGÍAS ESPECÍFICAS

Equipo Desarrollador: María Alejandra Palacios Ariza<sup>1</sup>; Diego Alejandro Pinto Pinzón<sup>2</sup>  
 Panel de expertos: Omar Javier Albarracín Acosta<sup>3</sup>; Jonh Harold Alvis Botello<sup>4</sup>; Sandra Ximena Céspedes Gaitán<sup>5</sup>; Oner Daniel Dorado Fuentes<sup>6</sup>; Francisco Javier Mazenett Garrido<sup>7</sup>; Sergio Monsalve Velásquez<sup>8</sup>; Carlos Darío Ochoa Rojas<sup>9</sup>; Pedro Antonio Sánchez Mesa<sup>10</sup>; Fidel Vásquez Lucigniani<sup>11</sup>

1. MD. Esp. Y MSc. en Epidemiología. Esp. y MSc en Educación para Profesionales de la Salud. Docente Fundación Universitaria Sanitas. Bogotá, Colombia
2. MD. Esp. Medicina Interna. Clínica Universitaria Colombia. Coordinador de la especialización en Medicina Interna, Fundación Universitaria Sanitas. Bogotá, Colombia
3. MD. Esp. Medicina Física y Rehabilitación. Cúcuta, N. de Santander, Colombia
4. MD. Esp. Ginecología y Obstetricia. Ibagué, Tolima, Colombia
5. MD. Esp. Ginecología y Obstetricia. Villavicencio, Meta, Colombia.
6. MD. Esp. Dermatología. Armenia, Quindío, Colombia
7. MD. Esp. Medicina Física y Rehabilitación. Santa Marta, Magdalena, Colombia
8. MD. Esp. Ortopedia y Traumatología. Medellín, Antioquia, Colombia
9. MD. Esp. Medicina Interna y Reumatología. Bogotá, Colombia
10. MD. Esp. Ortopedia y Traumatología, Cirujano Reconstructivo y de Reemplazo Articular de Cadera y Rodilla. Bogotá, Colombia
11. MD. Ortopedia y Traumatología. Bucaramanga, Santander, Colombia

## RESUMEN

**Objetivo:** Proporcionar directrices para la evaluación diagnóstica, el tratamiento y la prevención de la deficiencia de vitamina D, con énfasis en pacientes con enfermedades específicas. **Participantes:** El grupo de trabajo estaba compuesto por un líder clínico, un líder metodológico (grupo desarrollador) y nueve expertos en las áreas de medicina interna, fisiatría, ginecología, ortopedia, dermatología, reumatología, epidemiología y educación (panel de expertos). El Grupo de Trabajo recibió financiación de Abbott Laboratories, oficina LATAM. **Proceso de consenso:** El grupo desarrollador formuló respuesta a cada una de las 21 preguntas en forma de recomendación, que fueron enviadas por correo electrónico a cada experto. Este documento

Recibido: 14/02/2023

Aceptado: 06/03/2023

Correspondencia: mapalaciosar@unisanitas.edu.co

fue puesto a discusión utilizando el método Delphi y un instrumento de votación virtual, permitiendo al grupo de expertos alcanzar un acuerdo mayor al 85% en cada una de las recomendaciones. **Conclusiones:** Se recomienda la medición del nivel sérico de 25-hidroxivitamina D como prueba diagnóstica inicial en pacientes con riesgo de deficiencia. Para tratar a los pacientes deficientes, se ha recomendado el uso de vitamina D2 o vitamina D3. Se han descrito múltiples esquemas de dosis efectivos para el tratamiento de la deficiencia de vitamina D, que el médico puede recetar teniendo en cuenta las particularidades del paciente. Actualmente, no se dispone de suficiente evidencia para recomendar la evaluación rutinaria de personas que no presentan riesgo de deficiencia. Teniendo en cuenta que la deficiencia de vitamina D es frecuente en todas las edades y que pocos alimentos la contienen, el Grupo de Trabajo ha recomendado la administración de suplementos en poblaciones en riesgo y exposición a la luz solar entre las 7 y 8 de la mañana o las 4 y 5 de la tarde, por no más de una hora continua.

**Palabras clave:** Deficiencia de Vitamina D; Diagnóstico clínico; terapéutica; Prevención primaria, Toma de Decisiones; Consenso.

**DOI:** <https://doi.org/10.26852/01234250.638>

## COLOMBIAN CONSENSUS FOR THE DIAGNOSIS, TREATMENT, AND PREVENTION OF VITAMIN D DEFICIENCY IN THE GENERAL POPULATION AND SPECIFIC PATHOLOGIES

### ABSTRACT

**Aim:** To provide guidelines for the diagnostic evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency, with emphasis on the care of patients with specific diseases. **Participants:** The working group consisted of a clinical leader, a methodological leader (developer group), and nine experts in the areas of internal medicine, physiatry, gynecology, orthopedics, dermatology, rheumatology, epidemiology, and education (expert panel). The Working Group received funding from Abbott Laboratories, LATAM office. **Consensus process:** The development group formulated responses to each of the 21 questions in the form of recommendations, which were sent by e-mail to each expert. This document was put up for discussion using the Delphi method and a virtual voting instrument, allowing the group of experts to reach greater than 85% agreement on each of the recommendations. **Conclusions:** This consensus recommends measurement of serum 25-hydroxyvitamin D level as the initial diagnostic test in patients at risk of deficiency. To treat deficient patients, the use of vitamin D2 or vitamin D3 has been recommended. Multiple effective dosing schedules have been described for the treatment of vitamin D deficiency, which the physician can prescribe taking into account each patient's individual characteristics. Currently, there is insufficient evidence to recommend routine screening of individuals who are not at risk for deficiency. Considering that vitamin D deficiency is common at all ages and that few foods contain vitamin D, the Task Force has recommended supplementation in at-risk populations and exposure to sunlight between 7 and 8 a.m. or 4 and 5 p.m. for no more than one hour continuously.

**Keywords:** Vitamin D Deficiency; Diagnosis; Therapeutics; Primary Prevention; Decision Making; Consensus.

## INTRODUCCIÓN Y ALCANCE

El término “vitamina D” se refiere a un conjunto de compuestos liposolubles. La forma principal y activa de esta vitamina en la circulación sanguínea es conocida como 1,25[OH]D, que se une a receptores dentro de las células del hueso e intestino para regular la transcripción de genes. Específicamente, la 1,25[OH]D regula la diferenciación de enterocitos y la absorción de calcio en el intestino. Esta forma de vitamina D tiene una vida media de aproximadamente dos a tres semanas (1). La 1,25[OH]D tiene efectos fisiológicos muy variados. Por ejemplo, disminuye la absorción intestinal de fosfato y suprime directamente la liberación de la hormona paratiroidea (HPT). Además, regula la función osteoblástica y permite la activación de osteoclastos mediada por HPT para una adecuada reabsorción ósea (2).

La implementación de consensos de expertos ha demostrado ser una valiosa herramienta para mejorar la toma de decisiones en el ámbito clínico. Esto ha permitido reducir la aparición de complicaciones y efectos adversos en los pacientes, logrando resultados más favorables en su tratamiento. El consenso de expertos sobre vitamina D publicado en la revista *Medicina* en el 2017, no incluye población diferencial con patologías específicas (enfermedad renal, la enfermedad hepática, enfermedades reumatológicas, la salud mental, entre otras), y dado que existen consideraciones especiales para esta población se justifica la construcción de este consenso (3).

El interés en el diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de vitamina D ha crecido considerablemente en todo el país. Con el fin de ayudar al personal médico en esta tarea, se ha creado este consenso, el cual se basa en una revisión exhaustiva de la literatura actual sobre el tema. Se hace especial hincapié en la atención de pacientes con un alto riesgo de sufrir deficiencia de vitamina D. Estas recomendaciones pueden ser aplicadas en cualquier nivel de atención médica, tanto en consultorios como en hospitales. Es importante señalar que la implementación de estas recomendaciones dependerá de la disponibilidad de recursos en el lugar

donde se requieran y de las habilidades del personal médico encargado de llevarlas a cabo.

## METODOLOGÍA

Se conformó un grupo multidisciplinario de expertos metodológicos y expertos clínicos (académicos y especialistas en diferentes áreas clínicas) liderado por la Fundación Universitaria Sanitas. Se contó con la participación de expertos en las áreas de medicina interna, fisiatría, ginecología, ortopedia, dermatología, reumatología, epidemiología y educación. Mediante invitación personal se realizó convocatoria para seleccionar al panel de expertos. En cada caso se estudiaron las hojas de vida de los expertos, hasta seleccionar las personas que por su formación profesional, experiencia y relación con los pacientes blanco se consideraron de vital importancia para participar dentro del grupo.

### Búsqueda de evidencia

Las distintas búsquedas empleadas para dar respuesta a las preguntas clínicas del consenso se realizaron con el fin de identificar la mejor evidencia disponible, tanto nacional como internacional. Para esta búsqueda se recurrió a páginas especializadas en el diagnóstico y tratamiento del déficit de vitamina D, sociedades científicas, bases de datos de literatura biomédica, además de organismos compiladores de guías basadas en evidencia.

Para la búsqueda manual en todas las fuentes, se rastrearon términos libres en inglés o español (según la preferencia de lenguaje de la base). Para la búsqueda en Lilacs/BVS, Pubmed y Embase todas las palabras clave fueron identificadas en sus diferentes tesauros (DeCS, MeSH y EMTREE, respectivamente). Las diferentes estrategias de búsqueda se detallan con las recomendaciones.

### Desarrollo del consenso

El grupo desarrollador formuló respuesta a cada una de las preguntas en forma de recomendación. Estas

recomendaciones fueron puestas a discusión utilizando el método Delphi que constituye un proceso estructurado que se utiliza para recolectar sistemáticamente juicios de un panel de expertos. Esto con la finalidad de resolver un problema complejo y tomar decisiones cuando la evidencia puede no ajustarse a la realidad del contexto (4-6) trust, opportunities for dialogue/ collaboration, leadership, faculty engagement, and use of assessment results. Esta técnica permitió al grupo de expertos alcanzar un acuerdo general a partir de la mejor evidencia disponible y del procesamiento estadístico de las diferencias y coincidencias de las apreciaciones individuales. El instrumento inicial contenía 21 preguntas generales dirigidas a todo el grupo de expertos con el objetivo de capturar tanto respuestas abiertas como cerradas, de manera que pudieran ser discutidas en el grupo en rondas colectivas. Estas preguntas se enviaron por correo electrónico y cada panelista respondió basándose en la mejor evidencia disponible después de llevar a cabo una revisión exhaustiva de la literatura y su experiencia clínica.

El proceso de votación se llevó a cabo de manera anónima a través de una plataforma virtual, donde cada experto tuvo la libertad de consultar con diferentes colegas externos o internos si era necesario. Se estableció que el nivel de acuerdo deseado sería del 80% o más. Posteriormente, se realizó una reunión final para discutir los resultados y revisar el documento final. Cualquier modificación tomo en consideración el nivel de acuerdo alcanzado, la revisión de la literatura y la evidencia proporcionada por los expertos. Todos los juicios y comentarios se registraron en una matriz para obtener un resumen cualitativo y cuantitativo.

## Financiación

Este consenso de expertos fue financiado por Abbott Laboratories, oficina LATAM.

## Independencia editorial

El grupo desarrollador y el panel de expertos llevaron a cabo el trabajo científico de investigación y la

elaboración de las recomendaciones de manera libre e independiente, contando con el apoyo de recursos técnicos y metodológicos proporcionados por la Fundación Universitaria Sanitas. Para asegurar la imparcialidad en todo momento, todos los participantes directos en la elaboración de las recomendaciones, así como los involucrados en la revisión interna y externa, realizaron una declaración de conflictos de interés al inicio de las actividades, específicamente entre el 22 de febrero y el 4 de marzo de 2022. De esta manera, se garantizó la idoneidad y la independencia editorial de la guía.

## RECOMENDACIONES

### Tópico I: Diagnóstico

#### ¿Cuándo se deben medir los niveles séricos de la vitamina D?

*Palabras clave*

Vitamin D/toxicity, Vitamin D Deficiency/diagnosis.

*Motor y Estrategia de búsqueda*

**Lilacs/BVS:** (mh:(“Vitamina D/AD” OR “Vitamina D/CL” OR “Vitamina D/ST”)).

**Pubmed:** “Vitamin D Deficiency/diagnosis”[Mesh].

*Nivel de acuerdo 100%*

*Recomendación*

No existen datos concluyentes en la literatura que soporten el tamizaje para la detección de deficiencia de vitamina D en adultos asintomáticos o durante el embarazo (7-9). La medición de la vitamina D está indicada en poblaciones en riesgo o con signos clínicos asociados a la deficiencia (10)the role of vitamin D supplementation, and the optimal vitamin D dose and status, is a subject of debate, because large interventional studies have been unable to show a clear benefit (in mostly vitamin D replete populations. Las enfermedades crónicas renal y hepática son factores de riesgo, así como la falla cardiaca (11,12)no one serum vitamin D level cutpoint defines deficiency, and no

consensus exists regarding the precise serum levels of vitamin D that represent optimal health or sufficiency. To update its 2014 recommendation, the US Preventive Services Task Force (USPSTF).

Se aconseja medir los niveles séricos de vitamina D en pacientes considerados de alto riesgo ya que tienen una mayor probabilidad de presentar niveles bajos de esta vitamina, entre ellos: adultos mayores en particular mujeres en postmenopausia, pacientes en instituciones de cuidado (ancianatos o con hospitalizaciones prolongadas), raza negra, obesidad (estado post derivación con derivación gástrica), osteoporosis, síndromes de malabsorción (enfermedad celiaca), malnutrición y aquellos que toman medicamentos que aceleran el metabolismo de la vitamina D (p.ej. fenitoína). A continuación, se describen algunas particularidades para estos grupos poblacionales:

- **Adultos mayores:** Este grupo de pacientes presentan una disminución significativa normal en la capacidad de síntesis de vitamina D en la piel dado el envejecimiento. De igual forma, tienden a permanecer un mayor tiempo bajo techo en comparación con la población joven, lo que disminuye de forma significativa la exposición a la luz del sol.
- **Pacientes obesos:** Pacientes con un índice de masa corporal mayor o igual a 30 podrían tener niveles bajos de 25[OH]D en comparación con individuos sin obesidad. Si bien la obesidad no afecta la capacidad de la piel para producir vitamina D, un mayor grosor de la grasa subcutánea almacena cantidades mayores de 25[OH]D sin que esta sea metabolizada. Se recomienda que estos pacientes tengan una ingesta mayor de vitamina D para alcanzar niveles similares a los de pacientes con índices de masa corporal dentro de la normalidad (13,14).
- **Pacientes con cirugía bariátrica:** Por otro lado, la cirugía bariátrica a menudo implica la eliminación de la porción proximal del intestino delgado, lugar donde se absorbe la mayor cantidad de vitamina D. Como resultado, la

cantidad de vitamina D incorporada al organismo es insuficiente para alcanzar niveles normales en el torrente sanguíneo, ya que solo se moviliza desde las reservas fisiológicas (15). Este consenso recomienda que los pacientes con cirugía bariátrica aumenten la frecuencia de ingesta de productos derivados animales, ricos en vitamina D.

- **Pacientes con enfermedades que afectan la absorción intestinal de lípidos:** Debido a que la vitamina D es liposoluble su absorción depende de la habilidad del intestino en absorber grasas presentes en la dieta. La malabsorción de grasas es un denominador común presente en enfermedades hepáticas crónicas, la fibrosis quística, enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa (16). Este grupo de pacientes evitan el consumo de productos lácteos lo cuales se encuentran en muchas ocasiones fortificados con vitamina D. Por lo anterior, en estos paciente se recomienda un seguimiento estricto y dosis suplementarias de vitamina D.
- **Pacientes de raza negra:** Los altos niveles de melanina en la epidermis de pacientes de raza negra puede reducir la habilidad de la piel para producir vitamina D luego de exponerse a la luz del sol. Se desconoce si los niveles disminuidos de 25[OH]D en pacientes de raza negra tienen un impacto significativo en la salud global de este grupo de pacientes (17).

**¿Qué técnica de laboratorio es el estándar de oro para detectar niveles en suero de vitamina D?**

*Palabras clave*

Vitamin D Deficiency/diagnosis, Vitamin D Deficiency/chemistry, Vitamin D Deficiency/enzymology

*Motor y Estrategia de búsqueda*

**Pubmed:** “Vitamin D Deficiency/diagnosis”[Mesh].

**Pubmed:** (“Vitamin D Deficiency”[Mesh]) AND (“Vitamin D Deficiency/chemically induced”[Mesh] OR

“Vitamin D Deficiency/chemistry”[Mesh] OR “Vitamin D Deficiency/enzymology”[Mesh] OR “Vitamin D Deficiency/immunology”[Mesh]

*Nivel de acuerdo 100%*

#### *Recomendación*

Los niveles de vitamina D se cuantifican mediante ensayos comerciales que reportan la cantidad total de 25[OH]D en suero. Este valor es el de mayor importancia clínica. Sin embargo, algunos laboratorios reportan niveles de 25[OH]D2 y 25[OH]D3 diferenciados. Los niveles séricos de vitamina D presentan una variación significativa dependiendo del método y tipo de ensayo inmunológico utilizado. Para obtener resultados de 25[OH]D más precisos, se recomienda utilizar métodos como la cromatografía líquida en tándem por espectrometría de masas o un método de cromatografía comparable de alto rendimiento, siguiendo los lineamientos del Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (18,19).

**¿Cuáles son los puntos de corte que define la deficiencia, insuficiencia, suficiencia y toxicidad de vitamina D?**

#### *Palabras clave*

Vitamin D/toxicity, Vitamin D Deficiency/diagnosis

#### *Motor y Estrategia de búsqueda*

**Pubmed:** (“Vitamin D”[Mesh]) AND “Vitamin D Deficiency”[Mesh]

**Embase:** (“Vitamin D AND toxicity”)

**Pubmed:** (“Vitamin D/toxicity”[Mesh]) AND “Vitamin D Deficiency/diagnosis”[Mesh]

*Nivel de acuerdo 88%*

#### *Recomendación*

Los niveles de vitamina D (25[OH]D) varían de acuerdo a la década de la vida, raza y etnicidad sin que existan umbrales mundialmente aceptados. Sin embargo,

diferentes sociedades científicas como el panel de expertos en nutrición y alimentos de las academias nacionales de ciencia, ingeniería y medicina (NASEM, por sus siglas en inglés) definieron los siguientes umbrales en el 2011(16):

- Deficiencia de vitamina D: <12 ng/mL
- Insuficiencia de vitamina D: 12-20 ng/mL
- Suficiencia de vitamina D:  $\geq$ 20 ng/mL
- Toxicidad por vitamina D: >150 ng/mL

\*\*Equivalencias: 1 nmol/L es equivalente a 0.4 ng/mL y 1ng/mL es equivalente a 2.5 nmol/L\*\*

La Sociedad Estadounidense de Endocrinología (teniendo en cuenta diferentes investigaciones realizadas a nivel mundial) ha sugerido que en la práctica clínica se necesitan niveles de vitamina D por encima de los 30 ng/mL para maximizar el efecto de esta sobre el metabolismo del calcio, hueso y músculo (20–22). Aunque varios consensos han aceptado estos valores de referencia, estos aún no se han actualizado (3,23).

El panel de expertos en nutrición y alimentos de las Academias Nacionales de Ciencia, Ingeniería y Medicina también estableció que los efectos adversos asociados al uso de vitamina D se observan con niveles superiores a los 50 ng/mL (16,19). Sin embargo, hablar sobre riesgo de toxicidad al tener niveles de vitamina D por encima de este valor es controversial. Varios estudios han hablado sobre valores óptimos y estos dependen del desenlace esperado en cada tipo de paciente. Por ejemplo, en pacientes con patologías óseas, se espera un valor mínimo en sangre de 30 ng/ml (20–22), pero en pacientes con enfermedades crónicas, ej. Enfermedad de Parkinson, concentraciones de 60 ng/mL han demostrado potenciales efectos protectores en el deterioro cognitivo subyacente a la patología (23). Un estudio realizado en Nueva Zelanda demostró que la suplementación con dosis elevadas de vitamina D (100,000 U) no prevenía la enfermedad cardiovascular. No obstante, los participantes que tenían niveles de vitamina D superiores a 50 ng/mL no experimentaron toxicidad ni efectos secundarios graves (24).

## ¿Cuáles son los signos y síntomas de la deficiencia, insuficiencia y toxicidad por vitamina D?

### *Palabras clave*

Vitamin D Deficiency/diagnosis.

### *Motor y Estrategia de búsqueda*

**Pubmed:** (“Vitamin D Deficiency/diagnosis”[Mesh])

**Lilacs/BVS:** (mh:(“Vitamina D” AND “signos y síntomas”)).

*Nivel de acuerdo 100%*

### *Recomendación*

La gravedad y duración de la deficiencia de vitamina D determinan las manifestaciones clínicas específicas. La mayoría de los pacientes con niveles de vitamina D (25[OH]D) entre 15-20 ng/mL son asintomáticos y sus niveles de calcio sérico, fósforo y fosfatasa alcalina se encuentran dentro de límites normales. Sin embargo, los niveles de hormona paratiroidea se encuentran elevados en el 40% de los pacientes con niveles de 25[OH]D menores a 15 ng/mL y en el 50% de los pacientes con niveles menores a 10ng/mL (25). Los pacientes con niveles bajos de vitamina D y una elevación secundaria de la hormona paratiroidea tienen un mayor riesgo de pérdida ósea acelerada y fracturas según algunos estudios realizados con densitometría ósea (26,27).

En niños la deficiencia de vitamina D se manifiesta con alteraciones graves en la mineralización ósea la cual resulta en deformidades esqueléticas como el raquitismo. Por otro lado, la insuficiencia puede llevar a fallas en la deglución, retardo global del desarrollo, convulsiones por hipocalcemia, espasmos tetánicos, cardiomiopatía y alteraciones en la dentadura (28–30). La lactancia materna exclusiva prolongada (es decir, aquella que se mantiene por más de 6 meses) sin suplemento con vitamina D puede causar raquitismo en lactantes con incidencias de hasta 24.1 por cada 100.000 niños, en particular en niños de bajo peso y baja talla al nacer como se ha documentado en diversas poblaciones afroamericanas (31).

La deficiencia de vitamina D en adultos y adolescentes puede provocar una disminución en la remineralización durante el proceso de remodelación ósea, lo que conduce a una debilidad ósea generalizada. Los signos y síntomas de la osteomalacia son similares a los del raquitismo e incluyen deformidad ósea, dolor y crisis convulsivas por hipocalcemia (30).

## ¿Cuál es la prevalencia de la deficiencia/insuficiencia en América Latina y Colombia?

### *Palabras clave*

Vitamin D Deficiency/epidemiology.

### *Motor y Estrategia de búsqueda*

**Pubmed:** (“Vitamin D Deficiency/epidemiology”[Mesh] OR “Vitamin D Deficiency/prevention and control”[Mesh])

**Lilacs/BVS:** (mh:(“Vitamina D” AND “Colombia”)).

*Nivel de acuerdo 100%*

### *Recomendación*

Se llevó a cabo una revisión sistemática que abarcó 243 estudios en países latinoamericanos como Argentina, México, Colombia, Ecuador y Guatemala. Los resultados de estudios individuales en adultos mayores indicaron una prevalencia del 16% para deficiencia de vitamina D (25[OH]D < 12 ng/mL). Países como Brasil y Argentina han realizado estudios en donde la insuficiencia de vitamina D (25[OH]D 12-20 ng/mL) reporta niveles hasta del 73% (32–34) and to establish its impact on bone remodeling. A total of 83 elderly and 76 young patients aged 71.9 +/- 8.1 and 29.8 +/- 6.6 years respectively, were evaluated by measuring 25-hydroxyvitamin D, 25 (OH. En Colombia, estudios en población pediátrica han reportado prevalencias de insuficiencia de vitamina D entre el 10-12% (35,36) y de hasta 55,3% en cohortes de pacientes con osteoporosis concomitante (37). Diferentes estudios a nivel nacional muestran diferencias en la frecuencia de hipovitaminosis D según patología y región del país (Tabla 1).

**TABLA 1. PREVALENCIA HIPOVITAMINOSIS VITAMINA D EN COLOMBIA POR ZONA GEOGRÁFICA, GRUPO POBLACIONAL Y CONDICIÓN ESPECÍFICA**

ZONA GEOGRÁFICA	Año	POBLACIÓN	CONDICIÓN ESPECIAL	PREVALENCIA HIPOVITAMINOSIS VITAMINA D	NIVEL DE VITAMINA D	REF.
Huila	2015	Adultos	Osteoporosis	89% (Insuficiencia: 53,5%)	22,6 ng/ml (DE: 6,38ng/ml)	(38)
Pasto	2021	Pre-Adolescentes de sexo femenino	Sanas	91,1% (Insuficiencia: 51,1%)	22,5 (DE: 1 ng/mL)	(39)
Cauca	2013-2016	Adultos	Osteopenia y osteoporosis	70,3% (Insuficiencia: 70%)	24,35 ng/mL	(40)
Meta	2012-2013	Adultos del sexo femenino	posmenopáusicas <60 años	60,37% (Insuficiencia: 20,75%)	30,23 ng/mL (DE: 11,6 ng/mL)	(41)
			posmenopáusicas >60 años		28,5 ng/mL (DE:8,9 28ng/mL)	
Región Caribe	2016	Niños	Obesos	10%	93,6 ng/mL (DE: 27,8 ng/mL)	(42)
			Sanos	63,2%	36,4 ng/mL (DE: 22,9 ng/mL)	
Valle del Cauca	2015	Adultos	Osteoporosis	55,3% (Insuficiencia: 53,5%)	Mediana toda la población: 33 ng/mL (RIC: 25-51 ng/mL)	(43)
Región Andina, Pacífica, Caribe y Orinoquía	2016	Adultos	Dermatólogos y residentes de dermatología	96% (Insuficiencia: 28%)	18,16 ng/mL	(44)
Bogotá	2008-2009	Adultos	Baja masa ósea y osteoporosis	Insuficiencia: 69,5%	31 ng/mL (DE: 17,6 ng/mL)	(45)
Huila	2018	Adultos	Epilepsia y tratamiento anticonvulsivante	51% (Insuficiencia 39%)	31,1ng/ml (DE: 10 ng/mL)	(46)
Bogotá	2015-2020	Niños y adolescentes	Atópicos	72% (Insuficiencia: 19%)	Sanos: 28,4 ng/mL Atópicos: 23,7 ng/mL	
Antioquia	2017	Adultos entre 20 y 60 años	No	75%	24 ng/mL (Rango: 6,1-68 ng/mL)	(47)
Antioquia	2010	Adultos del sexo femenino	Posmenopáusicas	72%	26,7 ng/mL	(48)
Quindío	2018	Adultos del sexo femenino	Embarazo	32,14% (Insuficiencia: 23,41%)	28 ng/mL (DE: 10,5 ng/mL)	(49)
Quindío	2012-2018	Adultos del sexo femenino	Posmenopáusicas	73,92% (Insuficiencia: 40,78%)	32,45 ng/mL (DE: 15,87 ng/mL)	(50)
Caldas	2015	Adultos	Enfermedad renal crónica estadios 2 a 5	78,9% (Insuficiencia: 70,1%)	Estadio 2: 26.71 ng/mL (DE: 6.82 ng/mL) Estadio 3A: 26.54 ng/mL (DE: 9.90 ng/mL) Estadio 3B: 24.2 ng/mL (DE: 19.55 ng/mL) Estadio 4: 23.07 ng/mL (DE: 9.15 ng/mL) Estadio 5: 17.34 ng/mL (DE: 8.88 ng/mL)	(51)
Antioquia	2004-2006	Adultos del sexo femenino	No menopaúsicas	80%	Mediana: 19,29 ng/mL (Q1-Q3: 6,93-44,14 ng/mL)	(52)
			Menopaúsicas	77,5%	Mediana: 5,5 ng/mL (Q1-Q3: 0-13,2 ng/mL)	
			Posmenopáusicas	69,7%	Mediana: 14,74 ng/mL (Q1-Q3: 5,07-26,71 ng/mL)	



ZONA GEOGRÁFICA	AÑO	POBLACIÓN	CONDICIÓN ESPECIAL	PREVALENCIA HIPOVITAMINOSIS VITAMINA D	NIVEL DE VITAMINA D	REF.
Bogotá y Cali (Valle del Cauca)	2019	Adultos entre 18 y 45 años	No	57,6% (Insuficiencia: 35,2%)	28,3 ng/mL (DE: 9,12 ng/mL)	(53)
Quindío	2011-2017	Adultos	Deseo sexual hipoactivo	63,55% (Insuficiencia 27.1%)	No se reportó	(54)
Bogotá	2011	Adultos y niños	Artritis idiopática juvenil	77,50%	22,72 ng/mL (DE: 11,22 ng/mL)	(55)
			Artritis reumatoide temprana	67,78%	27,16 ng/mL (DE: 12,86 ng/mL)	
			Artritis reumatoide de inicio tardío	92,15%	19,23 ng/mL (DE: 8,65 ng/mL)	
Bogotá	2016-2017	Adultos	Diagnóstico de VIH	60,87% (Insuficiencia: 37,89%)	28,12 ng/mL (DE: 10,37)	(56)
Bogotá	2013-2014	Adultos del sexo femenino	Posmenopáusicas	81%	19,81 ng/mL	(57)
Atlántico	2013-2014	Adultos del sexo femenino	Posmenopáusicas	19,4% (Insuficiencia: 9,91%)	27,1 ng/mL (DE: 9,35 ng/mL)	(58)
Santander	2000-2012	Adultos del sexo femenino	Embarazo sin preeclampsia	33,6%	33,7 ng/mL (IC95%: 33.20–34.30 ng/mL)	(59)
			Embarazo con preeclampsia	51,6%	29,99 ng/mL (IC95%: 29.40–30.58 ng/mL)	
Cauca	2016-2018	Adultos	No	42,9% (Insuficiencia: 28,8%)	Mediana: 32.3 ng/mL (RIC: 23.2 ng/mL)	(60)}
Atlántico	2017	Adultos del sexo femenino	Posmenopáusicas	69,5% (Insuficiencia: 43,72%)	26.34 ng/mL (DE: 9.08 ng/mL)	(61)
Santander	2020	Niños y adolescentes	Sobrepeso y obesidad	73,92% (Insuficiencia: 57,25%)	25,9 ng/mL (Q1-Q3: 21,8-30,2 ng/mL)	(62)
Estudio Nacional	2015	Niños, Adolescentes y mujeres (con o sin embarazo)	No	27% (Insuficiencia: 23,9%)	65,1 nmol/L (DE: 0,4 nmol/L)	(63)
Bogotá	2006	Niños y adolescentes	Problemas comportamentales	10,3% (problemas comportamentales 1.8 veces más frecuentes)	No se reporta	(63)
Caldas	2018-2019	Adultos	Lupus Eritematoso sistémico	72,6% (Insuficiencia: 37,3%)	24,5 ng/ml (DE: 10,7 ng/mL)	(64)

Cabe aclarar que existen múltiples factores que impiden comparaciones directas para los valores de vitamina D obtenidos en diferentes estudios llevados a cabo en Latinoamérica, el Caribe y en Norteamérica. Esto obedece a diferencias significativas en las

técnicas de laboratorio utilizadas, la temporada en la que se realizó el estudio, la pigmentación de la piel, el grado de exposición al sol, el uso de bloqueadores solares, los suplementos exógenos e la ingesta diaria de vitamina D.

### ¿Qué otros laboratorios adicionales pueden ser útiles ante un hallazgo incidental de deficiencia de vitamina D?

#### Palabras clave

Vitamin D Deficiency/diagnosis; Vitamin D Deficiencies

#### Motor y Estrategia de búsqueda

**PubMed:** “Vitamin D Deficiency/diagnosis”[Mesh]

Nivel de acuerdo 88%

#### Recomendación

Si bien la mayoría de los individuos con niveles séricos de 25[OH]D entre 12-20 ng/mL no requieren ninguna valoración adicional, aquellos pacientes con niveles menores a 12 ng/mL tienen un riesgo aumentado de sufrir osteomalacia. Se recomienda realizar ciertos exámenes adicionales en este grupo de pacientes, como la medición de los niveles séricos de calcio, fósforo, sodio, potasio, cloro, nitrógeno ureico (BUN), creatinina, fosfatasa alcalina y anticuerpos transglutaminasa tisulares para descartar diversas causas de malabsorción, como la enfermedad celiaca. Si el paciente presenta dolor óseo, se recomienda realizar una radiografía de la región ósea sintomática para una mejor evaluación. No obstante, no hay una indicación clara para medir la densidad mineral ósea en todos los pacientes con deficiencia o insuficiencia aislada de vitamina D. Es importante tener en cuenta que hasta el 50% de los pacientes con niveles de vitamina D inferiores a 10 ng/mL presentan elevaciones en la hormona paratiroidea y un mayor riesgo de fracturas, lo cual se evidencia tempranamente a través de alteraciones en la densidad mineral ósea (26,27).

## Tópico II: Tratamiento

### ¿Cuál es la dosis adecuada para suplementación de vitamina D en la población general?

#### Palabras clave

Vitamin D Deficiency/diet therapy, Vitamin D Deficiency/drug therapy.

#### Motor y Estrategia de búsqueda

**PubMed:** (“Vitamin D Deficiency/diet therapy”[Mesh] OR “Vitamin D Deficiency/drug therapy”[Mesh]).

Nivel de acuerdo 88%

#### Recomendación

Se recomienda que todo paciente con niveles bajos de vitamina D reciba suplementación, independientemente de si hay o no compromiso de la densidad mineral ósea. La dosis adecuada de vitamina D varía según el nivel de 25[OH]D del paciente y su capacidad para absorber la vitamina. La capacidad para metabolizar 25[OH]D en el hígado y las variaciones enzimáticas en diferentes poblaciones también son factores importantes. En general, se observa un aumento de aproximadamente 0,7-1 ng/mL (1,75 a 2,5 nmol/L) en los niveles de 25[OH]D por cada 100 unidades (2,5 mcg) de vitamina D3 administrada en pacientes con capacidad normal de absorción intestinal. Este aumento es más significativo en pacientes con niveles bajos de vitamina D y disminuye considerablemente en aquellos con niveles de 25[OH]D por encima de 40 ng/mL (65-67).

Se han descrito múltiples esquemas de dosis efectivos para el tratamiento de la deficiencia de vitamina D, entre ellos dosis intermitentes mensuales y anuales. Sin embargo, estos esquemas no son frecuentemente utilizados en pacientes con capacidades normales de absorción gastrointestinal. A continuación, se describen los esquemas más comúnmente utilizados en pacientes sin y con alteraciones en la absorción del tracto gastrointestinal (66,68-70).

- **Niveles séricos de 25[OH]D < 12ng/mL:** 50.000 UI (1250 mcg de vitamina D2 o D3) vía oral una vez por semana durante 6-8 semanas y luego 800 UI (20mcg) de vitamina D2 o D3 diariamente. Cabe aclarar que la eficacia de esta terapia comparada con regímenes diarios, semanal o mensuales no ha sido establecida de forma rigurosa en la literatura y hace parte de la práctica usual en centros de referencia.
- **Niveles séricos de 25[OH]D entre 12-20ng/mL:** 800-1.000 UI (20-25 mcg de vitamina D2 o D3)

vía oral. Se debe realizar un control tres meses después para que se garantice el nivel sérico deseado de vitamina D. En caso de no haberse cumplido la meta se deberá complementar el esquema inicial con una dosis más alta.

- **Niveles séricos de 25(OH)D entre 20-30ng/mL:** 600-800 UI (15-20 mcg de vitamina D2 o D3) vía oral a diario. Con esta dosis se mantendrán los niveles de vitamina D en el rango deseado.
- **Poblaciones especiales, pacientes con síndromes de malabsorción (p.ej. gastrectomía o enfermedad celíaca):** En general, se requieren de dosis altas de vitamina D (p.ej. 10.000 a 50.000 UI que corresponden a 250-1250 mcg) diarios. Pacientes que no responden a esta dosis elevada de vitamina D requieren de manejo con metabolitos hidroxilados de la vitamina D o exposición a terapias con luz artificial.

¿Cómo se debe suministrar la vitamina D?

¿Cuál forma farmacéutica es más eficaz?

#### *Palabras clave*

Vitamin D Deficiency/diet therapy, Vitamin D Deficiency/drug therapy, Vitamin D Deficiency/pharmacology, Vitamin D Deficiency/therapy.

#### *Motor y Estrategia de búsqueda*

**Pubmed:** (“Vitamin D Deficiency/diet therapy”[Mesh] OR “Vitamin D Deficiency/drug therapy”[Mesh] OR “Vitamin D Deficiency/pharmacology”[Mesh] OR “Vitamin D Deficiency/therapy”[Mesh])

**Embase:** “Vitamin D AND Drug Therapy AND Pharmacology”

*Nivel de acuerdo 100%*

#### *Recomendación*

Existen diversas presentaciones farmacéuticas disponibles para tratar la deficiencia de vitamina D. No obstante, se prefiere la reposición de vitamina D a través de su molécula completa debido a que el uso de los metabolitos de vitamina D resulta más costoso. Las dos formas más comunes de vitamina D disponibles

en el mercado son el colecalciferol (Vitamina D3) y el ergocalciferol (vitamina D2). En un metaanálisis que evaluó las concentraciones séricas de 25[OH]D después de la suplementación con D2 vs D3 se documentó que el colecalciferol (D3) aumentó los niveles séricos de 25[OH]D en una mayor proporción (con una diferencia de hasta 6ng/mL) en comparación con el ergocalciferol (D2) (71).

Las presentaciones más comunes disponibles de vitamina D son capsulas, tabletas y ampollas con soluciones oleosas inyectables por vía intramuscular. Es importante identificar que el principio activo (p.ej. vitamina D) se administra en conjunto con un vehículo farmacéutico, entre ellos aceite (capsulas con aceite de soya o maní), polvo (p.ej. tabletas en base a lactosa o celulosa) o etanol. Si bien el vehículo farmacéutico podría cambiar la biodisponibilidad de los suplementos con vitamina D se desconoce la magnitud de dicho impacto y si tiene o no implicaciones clínicas asociadas (72,73).

Algunos estudios han comparado la efectividad de distintas presentaciones farmacéuticas en el aumento de los niveles séricos de 25[OH]D. En particular, se ha investigado la diferencia entre tabletas con vehículos de lactosa y estearato de magnesio (2,000 UI, 25[OH]D2) y cápsulas mensuales de aceite (60,000 UI). En este estudio se requirieron cuatro semanas para conseguir un incremento 1,13 veces mayor con el suplemento que utilizaba el vehículo farmacéutico de aceite de pescado sin que se observasen diferencias estadísticamente significativas en comparación con el suplemento multivitamínico en tabletas. Lo mismo se ha observado al comparar cápsulas de 25[OH]D3 con tabletas de multivitamínicos que contenían 400 UI de 25[OH]D3, además de otros componentes como ácido ascórbico, nicotinamida y riboflavina. Los resultados mostraron que ambas formas farmacéuticas produjeron incrementos similares en los niveles de 25[OH]D, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellas (72,74,75). Cabe mencionar que al menos dos estudios han descrito incrementos significativos en los niveles de vitamina D cuando esta se administra en conjunto con la comida de mayor contenido calórico o la más rica en ácidos grasos y/o colesterol (69,76).

## ¿Cuáles medicamentos interfieren con la absorción y/o metabolismo de la vitamina D?

### Palabras clave

Vitamin D Deficiency/pharmacology, Vitamin D Deficiency/drug therapy

### Motor y Estrategia de búsqueda

**Pubmed:** (“Vitamin D Deficiency/drug therapy”[Mesh] OR “Vitamin D Deficiency/pharmacology”[Mesh] OR “Vitamin D Deficiency/therapy”[Mesh])

Nivel de acuerdo 88%

### Recomendación

Aunque es teóricamente posible que algunos grupos de medicamentos interactúen con el uso exógeno de vitamina D, actualmente no hay evidencia sólida que sugiera un cambio significativo en los niveles de vitamina D cuando se usan de manera concomitante los siguientes grupos de medicamentos:

- **Glucocorticoides:** No hay literatura que soporte modificaciones significativas en los niveles de 25[OH]D con el uso de glucocorticoides como la prednisona, hidrocortisona o dexametasona y se piensa que las asociaciones entre corticoides y osteoporosis/osteopenia pueden estar relacionadas con efectos farmacológicos sobre diversos puntos clave del metabolismo óseo (77,78).
- **Inmunosupresores (Tacrolimus y ciclosporina):** Si bien no hay literatura que soporte cambios significativos en la vitamina D con el uso de estos medicamentos inmunosupresores, se ha documentado una mayor frecuencia de osteopenia y osteoporosis en este grupo de pacientes. Diferentes grupos científicos consideran prudente monitorizar los niveles de 25[OH]D y administrar suplementos para mantener dichos niveles dentro de rangos normales (79,80).
- **Resinas de intercambio aniónico:** En este grupo de medicamentos se encuentra la colestiramina y el colestipol, los cuales se unen a

los ácidos biliares en el tracto gastrointestinal y previenen la reabsorción de colesterol. Estas resinas de intercambio aniónico también se unen a vitaminas liposolubles como la vitamina D y sus metabolitos aumentando su excreción y reduciendo los niveles de reserva de la vitamina D. Pese a este conflicto teórico en la absorción de vitamina D al menos dos ensayos clínicos aleatorizados han encontrado que las resinas tipo colestiramina y colestipol no afectan de forma significativa los niveles séricos de vitamina D (81,82) y solo un estudio reportó disminuciones significativas en niños con hipercolesterolemia familiar a quienes se les administró 8g de colestiramina (83).

- **Antihistamínicos:** Los antagonistas del receptor H2 tales como la ranitidina y la cimetidina no han demostrado interacciones significativas con enzimas del complejo CYP incluyendo la 25-hidroxilasa. No se han descrito modificaciones importantes en los niveles séricos de vitamina D (78).
- **Diuréticos tipo tiazida:** Estudios aleatorizados y no aleatorizados han evaluado el efecto que tienen los diuréticos tipo tiazida en las concentraciones séricas de 25[OH]D sin que se haya reportado un impacto significativo en las concentraciones séricas de vitamina D durante el uso concomitante de tiazidas (78,84,85).

Para el siguiente grupo de medicamentos se ha documentado una clara interacción y modificaciones significativas en los niveles de vitamina D o en los niveles séricos de los medicamentos o sus metabolitos.

- **Estatinas:** Este grupo de medicamentos disminuyen los niveles séricos de colesterol inhibiendo la enzima HMG Co-A reductasa. Debido a que la vitamina D es derivada del colesterol, al disminuir los niveles de colesterol se disminuye también la síntesis de vitamina D. El posible mecanismo de interacción entre la vitamina D y las estatinas es competencia de esta última por la isoforma CYP3A4 del citocromo P450, enzima

que metaboliza la atorvastatina, lovastatina y simvastatina. La rosuvastatina y la fluvastatina son metabolizadas por la CYP2C9 por lo cual se encuentran libres de esta interacción medicamentosa. Tres estudios han reportado un aumento en los niveles séricos de 25[OH]D en pacientes tratados con atorvastatina (86–88). Sin embargo, un estudio adicional encontró una disminución en los niveles de vitamina D y sus metabolitos en individuos que recibieron atorvastatina y 800 UI de vitamina D durante 6 semanas ( $p < 0.05$ ) (87).

En la práctica clínica se considera que únicamente las estatinas metabolizadas por la CYP3A4 tales como la atorvastatina, lovastatina y simvastatina tienen el potencial de interactuar con los suplementos de vitamina D y se recomienda que cada especialista debe evaluar el escenario clínico específico valorando riesgos y beneficios de suspender la vitamina D o cambiar a un tipo diferente de estatina (p.ej. rosuvastatina o fluvastatina) (89).

- **Antimicrobianos (Rifampicina e isoniazida):** La rifampicina y la isoniazida son antimicrobianos indicados en el tratamiento de la tuberculosis. Aproximadamente seis estudios con muestras pequeñas han investigado la relación entre la rifampicina, la isoniazida y la vitamina D, en donde los resultados han sido heterogéneos: algunos estudios han encontrado un aumento en los niveles de vitamina D (90),, mientras que otros han observado una disminución (91,92) y uno no ha encontrado cambios significativos (93). Se recomienda supervisar los niveles de 25[OH]D durante el tratamiento con suplementos de vitamina D. Sin embargo, se acepta que la deficiencia probablemente sea causada por la ingesta insuficiente y no por una interacción entre estos antimicrobianos y la vitamina D.
- **Anticonvulsivantes:** Aunque se ha observado una mayor incidencia de osteopenia y osteoporosis en pacientes tratados con medicamentos anticonvulsivantes, no se conoce con certeza el mecanismo subyacente de esta asociación.

Sin embargo, múltiples estudios han demostrado que los niveles de vitamina D se ven significativamente afectados por el consumo de anticonvulsivantes únicamente en pacientes con una exposición limitada a la luz solar o a fuentes exógenas de vitamina D, como la dieta o los suplementos (78,94–96).

- **Terapia antirretroviral altamente efectiva (HAART):** La terapia antirretroviral altamente efectiva inhibe varios estadios del proceso de replicación y ciclo de vida del virus de la inmunodeficiencia humana e incluye un diverso grupo de medicamentos como inhibidores de la transcriptasa reversa de nucleótidos, nucleósidos, inhibidores de proteasa e inhibidores de entrada. En general, se considera que los niveles de vitamina D pueden verse afectados por la terapia HAART (estudios in vitro) y que la lipodistrofia concomitante al uso de este grupo de medicamentos también puede contribuir a las alteraciones en los niveles circulantes de 25[OH]D. Se recomienda un seguimiento estricto de los niveles de vitamina D en este grupo de pacientes.

#### ¿Cuándo y cómo se debe hacer el seguimiento del paciente en manejo con vitamina D?

##### *Palabras clave*

Vitamin D Deficiency/drug therapy, Vitamin D Deficiency/pharmacology, Vitamin D Deficiency/blood.

##### *Motor y Estrategia de búsqueda*

**Pubmed:** (("Vitamin D Deficiency/drug therapy"[Mesh] OR "Vitamin D Deficiency/pharmacology"[Mesh] OR "Vitamin D Deficiency/therapy"[Mesh])) AND ("Vitamin D Deficiency/blood"[Mesh] OR "Vitamin D Deficiency/diagnosis"[Mesh] OR )

*Nivel de acuerdo 88%*

##### *Recomendación*

Se recomienda hacer un seguimiento rutinario de los niveles de 25[OH]D solo en pacientes que presentan

niveles inferiores a 20 ng/mL en el momento del diagnóstico. Después de iniciar la terapia con dosis entre 800-1,000 UI diarias de vitamina D, se debe realizar un control en un plazo de 3 a 4 meses. Si no se alcanzan niveles óptimos, se debe aumentar la dosis de vitamina D (por ejemplo, hasta 4,000 UI diarias) o incluso considerar un esquema de alta dosis (por ejemplo, 50,000 UI una vez por semana durante 6-8 semanas), especialmente en casos con niveles muy bajos de 25[OH]D a pesar del manejo adecuado (11,97,98). En un estudio que evaluó la influencia de diferentes dosis de vitamina D en las cifras de presión arterial, se observó que la suplementación con dosis bajas (800 y 2000 UI diarias) logró elevar los niveles de 25[OH]D por encima de 30 ng/mL en aproximadamente el 50% de los pacientes después de un año de tratamiento (99).

Por otro lado, se recomienda la toma de anticuerpos transglutaminasa tisulares para aquellos pacientes con adecuada adherencia y que no responden a la reposición con 25[OH]D con el fin de descartar enfermedad celiaca. Individuos sanos a quienes se les ha iniciado suplencia de vitamina D con dosis ente 600-800 UI diarias no requieren controles séricos adicionales luego de haberse iniciado el esquema de tratamiento (11,97).

### ¿Cuándo se deben recetar los metabolitos hidroxilados de la vitamina D?

#### Palabras clave

Calcitriol, Calcidiol, Dihydroxycholesterol

#### Motor y Estrategia de búsqueda

**Pubmed:** (“Calcitriol”[Mesh]) AND (“Calcitriol/analogs and derivatives”[Mesh] OR “Calcitriol/biosynthesis”[Mesh] OR “Calcitriol/chemical synthesis”[Mesh] OR “Calcitriol/deficiency”[Mesh] OR “Calcitriol/metabolism”[Mesh] OR “Calcitriol/pharmacology”[Mesh] OR “Calcitriol/therapeutic use”[Mesh])

**Pubmed:** (“Calcidiol”[Mesh]) AND (“Calcidiol/analogs and derivatives”[Mesh] OR “Calcidiol/biosynthesis”[Mesh] OR “Calcidiol/chemical synthesis”[Mesh] OR “Calcidiol/deficiency”[Mesh] OR “Calcidiol/metabolism”[Mesh] OR “Calcidiol/

pharmacology”[Mesh] OR “Calcidiol/therapeutic use”[Mesh])

**Pubmed:** (“Dihydroxycholesterol”[Mesh]) AND (“Dihydroxycholesterol/analogs and derivatives”[Mesh] OR “Dihydroxycholesterol/biosynthesis”[Mesh] OR “Dihydroxycholesterol/chemical synthesis”[Mesh] OR “Dihydroxycholesterol/deficiency”[Mesh] OR “Dihydroxycholesterol/metabolism”[Mesh] OR “Dihydroxycholesterol/pharmacology”[Mesh] OR “Dihydroxycholesterol/therapeutic use”[Mesh])

#### Nivel de acuerdo 100%

#### Recomendación

La reposición con metabolitos de la vitamina D se indica en deficiencias cuya causa principal es el metabolismo inadecuado de la vitamina D, en particular por enfermedad renal o hepática.

- **Calcidiol:** Además, se caracteriza por no requerir hidroxilación hepática, lo que lo convierte en una opción útil para pacientes con síndromes de malabsorción o enfermedad hepática crónica, especialmente aquellos con esteatorrea significativa. En comparación con las isoformas D2 y D3 de la vitamina D, el calcidiol tiene un inicio de acción más rápido y una vida media de 2 a 3 semanas, similar a la vitamina D2 pero más corta que la vitamina D3. Para tratar la deficiencia de vitamina D en pacientes con enfermedad hepática grave, se pueden utilizar dosis de 50-200 mcg/día, comenzando con dosis iniciales de 20-40 mcg/día (100-102)the 25-hydroxy-vitamin D [25(OH. En Colombia no contamos con presentaciones comerciales de calcidiol.
- **Calcitriol:** El calcitriol se utiliza en el tratamiento de pacientes con falla renal crónica o raquitismo tipo 1 dependiente de vitamina D, que se debe a una mutación por inactivación del gen de la 1 hidroxilasa. A diferencia de otras formas de vitamina D, el calcitriol tiene un inicio rápido de acción pero una vida media corta de solo seis horas. Sin embargo, su uso

requiere una monitorización cuidadosa de los niveles séricos de calcio, ya que se ha asociado con hipercalcemia (103). Es importante considerar que cuando se usa el calcitriol como suplemento, los niveles de 25(OH)D no son indicativos del nivel sérico o clínicamente significativo de vitamina D.

- **Dihidrotaquisterol:** El dihidrotaquisterol es un compuesto terapéuticamente activo que requiere de hidroxilación hepática en su carbono número 25 para su activación. Funcionalmente, es equivalente a la 1- $\alpha$ -OH-vitamina D y puede utilizarse en trastornos donde se considera el tratamiento con calcitriol debido a su rápido inicio de acción y duración relativamente corta de sus efectos (104,105) and for normal mineralization of bone.

**¿Cuándo se debe recetar suplementación de vitamina D con calcio? ¿Qué efectos tiene la vitamina D sobre la densidad mineral ósea (DMO), fracturas y caídas?**

*Palabras clave*

Vitamin D, Osteoporosis, Postmenopausal/drug therapy

*Motor y Estrategia de búsqueda*

**Pubmed:** (“Vitamin D”[Mesh]) AND (“Osteoporosis, Postmenopausal/drug therapy”[Mesh] OR “Osteoporosis, Postmenopausal/therapy”[Mesh])

*Nivel de acuerdo 88%*

*Recomendación*

La deficiencia asintomática de vitamina D se relaciona con la osteoporosis y hay evidencia significativa que respalda el uso de suplementos con calcio y vitamina D para mejorar la densidad mineral ósea, como en el caso de la osteoporosis (106–108)8-92 yr. Sin embargo, la literatura disponible sobre los beneficios del uso de calcio y vitamina D, solos o en combinación, para reducir fracturas es muy heterogénea, en parte debido a la gran variabilidad en las dosis y poblaciones estudiadas. Una revisión sistemática de 2018 encontró que

los suplementos de vitamina D, solos o combinados con calcio, no reducen significativamente la tasa de fracturas en adultos mayores que viven en la comunidad sin deficiencia conocida de vitamina D, sin osteoporosis o fracturas previas (109–111). En particular, el grupo de trabajo de servicios preventivos de los Estados Unidos concluye que la evidencia actual es insuficiente para equilibrar adecuadamente los riesgos y beneficios del uso de vitamina D y calcio, solos o en combinación, para prevenir caídas o fracturas en pacientes asintomáticos y/o mujeres premenopáusicas (110,112). Además, se ha demostrado un aumento leve en el riesgo de cálculos renales y problemas gastrointestinales en estos pacientes cuando inician dicha suplencia (112). En un estudio australiano se demostró que aumentar la ingesta de proteínas y calcio a través del consumo de lácteos puede reducir el riesgo de fracturas y caídas en adultos mayores residentes en centros de cuidado. Esta intervención no logró alterar las tasas de mortalidad (113).

**¿Se debe suplementar con vitamina D al paciente geriátrico?**

*Palabras clave*

Elder Nutritional Physiological Phenomena/ drug effects, Vitamin D, Vitamin D Deficiency

*Motor y Estrategia de búsqueda*

**Pubmed:** (“Elder Nutritional Physiological Phenomena”[Mesh]) AND “Vitamin D”[Mesh]

**Pubmed:** ((“Elder Nutritional Physiological Phenomena/drug effects”[Mesh] OR “Elder Nutritional Physiological Phenomena/physiology”[Mesh])) AND “Vitamin D Deficiency”[Mesh]

*Nivel de acuerdo 100%*

*Recomendación*

La vitamina D sólo debe administrarse como suplemento vitamínico a paciente geriátricos de alto riesgo. En este grupo se incluyen adultos mayores con dieta baja en vitamina D (p.ej. dietas pobres en lácteos, pescado frutas y verduras) sin exposición al sol (p.ej.

adultos mayores en unidades de cuidado crónico), antecedente de síndromes de malabsorción (p.ej. enfermedad cética), obesidad, marcha lenta (definida como una marcha <0.8m/s) y dificultad marcada al levantarse de una silla. En este grupo de pacientes se recomienda suplementar con vitamina D a dosis de 800-1,000 UI diarias de forma empírica sin que se deban cuantificar previamente los niveles de 25[OH]D (114). Es importante indagar si los pacientes ya consumen suplementos multivitamínicos que contengan vitamina D, así como considerar factores como la obesidad, la exposición solar y la ingesta de alimentos ricos en vitamina D al ajustar las dosis de suplementación para evitar una ingesta excesiva. Adultos mayores que viven en comunidad y no hacen parte de centros de cuidado especializado o unidades para manejo crónico no deben recibir suplementos de vitamina D de forma rutinaria ya que esta medida no previene las caídas en este grupo de pacientes (86,112).

### ¿Se debe suplementar con vitamina D a la paciente embarazada?

#### *Palabras clave*

“Vitamin D”, “Fetal death”, “Congenital abnormalities”, “Prenatal care”

#### *Motor y Estrategia de búsqueda*

**Pubmed:** (((“Infant Death”[Mesh]) OR “Congenital Abnormalities”[Mesh]) OR “Pregnancy”[Mesh]) OR “Prenatal Care”[Mesh]) AND (“Vitamin D” [Mesh])

#### *Nivel de acuerdo 88%*

#### *Recomendación*

En 2018 se publicó un metaanálisis que analizó los datos de 24 ensayos clínicos aleatorizados que evaluaban desenlaces fetales. Los resultados revelaron beneficios en cuanto al peso al nacer, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad fetal o neonatal, ni en la frecuencia de malformaciones congénitas (115). En específico se encontró que el riesgo de bajo peso al nacer en niños cuyas madres recibieron suplementación con vitamina

D fue un 28% menor en comparación con el grupo de control. Se observó que la suplementación después de las 20 semanas de gestación tuvo un efecto significativo en este resultado, aunque este efecto no se presentó en el único estudio que exploró la suplementación antes de este periodo. En un análisis de subgrupos, se encontró que las dosis de más de 2000 UI por día no tuvieron un efecto en el riesgo de bajo peso al nacer, mientras que las dosis por debajo de 2000 UI por día mostraron un efecto protector en la mortalidad perinatal en comparación con el grupo de placebo. Además, esta respuesta fue favorable en el tiempo ya que las diferencias significativas en el peso se mantuvieron hasta los 12 meses de seguimiento (115).

En cuanto a los desenlaces maternos, existen evidencias a favor de la suplementación con vitamina D para reducir el riesgo de diabetes gestacional, aunque la asociación con la preeclampsia sigue siendo controversial. En un metaanálisis publicado en 2021 que analizó los datos de 484 mujeres en 5 ensayos clínicos, se encontró un efecto protector de la suplementación de vitamina D sobre la diabetes gestacional. Los resultados mostraron una reducción en el riesgo de alrededor del 36% con la suplementación, lo que respalda la eficacia de esta estrategia en la prevención de la diabetes gestacional (116). En cuanto al desenlace de preeclampsia, se realizó un metaanálisis que incluyó los resultados de cerca de 70,000 gestantes. Los hallazgos del estudio mostraron un efecto protector de la suplementación de vitamina D en la prevención de la preeclampsia, lo que sugiere su eficacia en la reducción del riesgo de esta complicación en el embarazo (117). Sin embargo, un metaanálisis en red posterior no mostró un efecto significativo para este mismo desenlace (118). Una revisión sistemática con metaanálisis llevada a cabo por el Centro de Análisis de Evidencia de la Academia Americana de Nutrición y Dietética tampoco encontró evidencia a favor de la suplementación para la reducción en la frecuencia de preeclampsia (119). Ante los resultados positivos obtenidos en múltiples ensayos clínicos sobre desenlaces materno-fetales, es recomendable la suplementación de vitamina D en mujeres embarazadas. La suplementación con dosis por



encima de 2000 UI por día y por debajo de la semana 20 de gestación podría ser menos efectiva.

**¿Se debe suplementar con vitamina D al paciente con sobrepeso/obesidad?**

**Palabras clave**

“Vitamin D”, “Obesity”, “Overweight”

*Motor y Estrategia de búsqueda*

**Embbase:** ‘vitamin d’/exp AND ‘obesity’/exp

*Nivel de acuerdo 100%*

**Recomendación**

Las alteraciones metabólicas que ocurren en la obesidad predisponen al desarrollo de deficiencia de vitamina D. Los efectos mixtos del secuestro de la vitamina D en tejido adiposo, la exposición limitada a la luz solar y las características subóptimas de las dietas que se asocian con obesidad, hacen necesario mantener una mayor sospecha de deficiencia de vitamina D en pacientes obesos. Esto dicho, no es claro aún que todos los pacientes obesos se beneficien de la suplementación con vitamina D. Un meta-análisis que buscaba determinar el efecto de la suplementación de vitamina D sobre el perfil lipídico de adultos con síndrome metabólico no encontró efectos sobre niveles de colesterol total, HDL o LDL, aunque sí produjo un incremento en niveles de triglicéridos (120).

Algunos estudios han demostrado que la suplementación con vitamina D puede tener efectos beneficiosos en parámetros como la masa muscular magra y la densidad mineral ósea (121–123). Sin embargo, los resultados de la investigación sobre los efectos de la suplementación de vitamina D en pacientes con obesidad en términos de desenlaces clínicos son variables y aún no están claros. La evidencia existente no permite recomendar la suplementación rutinaria en paciente con obesidad. Por otro lado, en aquellos sujetos con obesidad y deficiencia de vitamina D que requieren suplencia, las dosis requeridas podrían ser más elevadas. En un estudio de farmacocinética, tras una carga oral de 50000UI de vitamina D, los sujetos

obesos alcanzaron niveles plasmáticos de vitamina D un 50% menores a los de sujetos eutróficos (124). Una revisión sistemática publicada en 2022 sugiere que los pacientes con obesidad podrían requerir hasta 3 veces más aporte para prevenir y tratar la deficiencia de vitamina D (125) Embase and Cochrane Library up to September 2020 to identify studies that included (1.

**¿Cuáles son los efectos de la vitamina D en el sistema inmune? ¿Se debe suplementar la vitamina D en el paciente con enfermedad autoinmune?**

**Palabras clave**

“Vitamin D”, “Immune system”, “Inflammation”

*Motor y Estrategia de búsqueda*

**Pubmed:** ((“Immune System”[Mesh]) AND “Inflammation”[Mesh]) AND (“Vitamin D”[Mesh])

*Nivel de acuerdo 88%*

**Recomendación**

Desde la perspectiva epidemiológica, la deficiencia de vitamina D se ha asociado con una mayor frecuencia de una gran variedad de enfermedades autoinmunes, incluyendo el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoidea y la esclerosis múltiple (126). Esto ha llevado a un estudio más minucioso de las interacciones entre la vitamina D y el sistema inmune, el cual ha mostrado interacciones en todos los niveles. No se considerará aquí el efecto de los corticoides, puesto que la suplementación se encontraría alineada con las recomendaciones con respecto a poblaciones a riesgo de deficiencia.

La estimulación de células dendríticas en cultivo con vitamina D lleva a una regulación a la baja del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II y sus moléculas co-estimuladoras, CD40, CD80, CD86, reduciendo la activación de linfocitos T. Adicionalmente, esta exposición reduce la expresión de interleucinas inflamatorias como IL-12 y aumenta la de interleucinas antiinflamatorias como IL-10, reduciendo la diferenciación de linfocitos T ayudadores hacia Th1.

La vitamina D es también importante en la función de los macrófagos, puesto que su interacción con el receptor nuclear tras la estimulación de TLRs lleva a la expresión de péptidos antibióticos como catelicidina y Beta-defensina 2. En linfocitos T, reduce la diferenciación hacia Th1 y la expresión de citocinas inflamatorias, promoviendo además la diferenciación hacia Th2 y la expresión de proteínas antiinflamatorias. Por último, en linfocitos B, la vitamina D inhibe la diferenciación hacia células plasmáticas, elemento clave en la patogénesis de múltiples enfermedades autoinflamatorias (127).

Los niveles de vitamina D se han asociado tanto con la patogénesis como con la actividad de enfermedad de múltiples enfermedades autoinmunes. En artritis reumatoide, el estudio COMORA mostró una relación inversa entre los niveles de vitamina D y la actividad de enfermedad medida a partir del Disease Activity Score (DAS28) (128). Un meta-análisis de 9 estudios observacionales encontró una correlación inversa entre los niveles de vitamina D y la actividad del lupus eritematoso sistémico (LES) (129). Los desenlaces en espondiloartropatías también se han visto asociados con los niveles de vitamina D. En artritis psoriásica se ha visto una asociación débil entre niveles de vitamina D y el nivel de proteína C reactiva (130). En espondilitis anquilosante, la deficiencia de vitamina D se ha asociado a un incremento en el riesgo de mortalidad por cualquier causa (131). Por último, en esclerosis múltiple existe evidencia de diferencias en la patogénesis y actividad de la enfermedad que se remontan a las observaciones epidemiológicas de una frecuencia reducida de enfermedad en los pueblos costeros de Noruega (132). Se han encontrado muchas más asociaciones entre enfermedades reumatológicas y los niveles de vitamina D, pero una revisión completa de esto excede los objetivos de este consenso (133).

En algunas enfermedades autoinmunes existe evidencia de reducción en actividad de la enfermedad con la suplementación con vitamina D. En artritis reumatoidea, un meta-análisis publicado en 2020 encontró reducciones significativas en la actividad de enfermedad, el número de articulaciones dolorosas y la velocidad de sedimentación globular (134). En el

LES, un meta-análisis publicado en 2019 no encontró evidencia de que la suplementación redujera el puntaje SLEDAI, pero sí encontró evidencia derivada de dos estudios para reducción de síntomas de fatiga (135). En la esclerosis múltiple se han llevado a cabo estudios utilizando la vitamina D como terapia adyuvante a las terapias modificadoras de la enfermedad con resultados favorables en desenlaces secundarios como el tamaño y el número de lesiones desmielinizantes (136). En resumen, el conocimiento de ciencia básica apunta a un rol importante de la vitamina D en la patogénesis y modulación de trastornos autoinmunes. Existe evidencia emergente de que la suplementación con vitamina D puede tener efectos favorables sobre múltiples desenlaces clínicos en enfermedades autoinmunes, aunque la decisión de iniciar la suplementación dependerá de la patología y la evidencia detrás del objetivo terapéutico que se busque.

### ¿Cuáles son los efectos de la suplementación de vitamina D en pacientes con enfermedad renal crónica?

#### *Palabras clave*

“Vitamin D”, “Chronic kidney disease”

#### *Motor y Estrategia de búsqueda*

**Embase:** ‘vitamin d/exp AND ‘chronic kidney failure’/exp

*Nivel de acuerdo 100%*

#### *Recomendación*

Los beneficios de la suplementación vitamina D en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) pueden ser múltiples y van desde los efectos sobre la densidad mineral ósea hasta la salud cardiovascular. Distintos estudios observacionales han mostrado que los pacientes con ERC tienen un mayor riesgo de fracturas. Un análisis del estudio ARIC mostró un incremento en el riesgo de fractura para todos los sujetos con tasas de filtración glomerular  $\leq 60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ , y otro análisis retrospectivo mostró un incremento en el riesgo de fractura sintomática entre pacientes en

hemodiálisis y aquellos con trasplante renal (137). Adicionalmente, podría haber un mayor impacto de las fracturas en estos pacientes, puesto que han mostrado mayor estancia hospitalaria y mayor mortalidad (137,138). Un estudio observacional analizando datos de 13,328 pacientes mostró un posible incremento en la tasa de progresión de la enfermedad en sujetos con deficiencia de vitamina D (139). Este mismo estudio postuló que las diferencias observadas entre grupos raciales en los Estados Unidos en la tasa de progresión podrían deberse en parte a diferencias en los niveles de vitamina D entre ellos (139).

El hiperparatiroidismo secundario es una complicación frecuente de la ERC, producto de una reducción en la señalización de vitamina D y la hipocalcemia, a su vez productos de la hiperfosfatemia o incremento en factor de crecimiento fibroblástico 23 asociados al deterioro de la función renal (140). Las consecuencias del hiperparatiroidismo secundario incluyen un deterioro en la densidad mineral ósea y un incremento en la calcificación vascular, con morbilidad y mortalidad asociadas. Es por esto por lo que múltiples estudios han buscado establecer el efecto de la vitamina D sobre los niveles de hormona paratiroidea. Un metaanálisis publicado en 2021 muestra una medida de resumen con una reducción significativa en los niveles de hormona paratiroidea en pacientes que recibieron suplementación con Vitamina D (141).

Las dosis de ergocalciferol y colecalciferol consideradas en los estudios incluidos variaron desde 75,000 UI hasta 14,000 UI por semana para el colecalciferol (10,714-2,000 UI) y desde 75,000 UI hasta 18,300 UI por semana para el ergocalciferol (dosis diaria equivalente 10,714-2,614 UI). Un estudio publicado en 2008 por Okšo et al. encontró una reducción significativa en los niveles de hormona paratiroidea con dosis de colecalciferol tan bajas como 700 UI por día en pacientes con ERC estadios 2-4, aunque la magnitud del efecto fue mayor en el grupo de mayor dosis (aprox. 2700 UI internacionales día) (142). Dado que son comunes las presentaciones de 2000 UI de colecalciferol, esta dosis puede ser usada para la suplementación de vitamina D en la población con ERC en estadios 2-4. Por otro lado, las recomendaciones de la KDIGO reservan el

uso de los análogos de vitamina D a pacientes en estadios 4-5 con hiperparatiroidismo secundario severo y progresivo (143).

La mortalidad por cualquier causa podría verse modificada también por niveles de vitamina D. Un metaanálisis publicado por Zheng et al. en 2013 mostró una reducción en el riesgo de mortalidad en hasta un 33% comparado con la ausencia de suplementación (144). En conjunto, estos resultados sugieren que existe un beneficio multifactorial derivado de la suplementación de vitamina D en sujetos con ERC, por lo que debe recomendarse en esta población.

**¿Cuáles son los efectos de la suplementación de vitamina D en pacientes con enfermedad hepática crónica?**

#### *Palabras clave*

“Vitamin D”, “Chronic liver disease”

#### *Motor y Estrategia de búsqueda*

**Embase:** ‘vitamin d’/exp AND ‘chronic liver disease’/exp

*Nivel de acuerdo 100%*

#### *Recomendación*

Una revisión de la colaboración Cochrane analizó los resultados de 27 ensayos clínicos aleatorizados sobre los efectos de la suplementación de vitamina D sobre diversos desenlaces en pacientes con enfermedad hepática crónica (145). Esta revisión no encontró diferencias significativas en mortalidad por cualquier causa o mortalidad de etiología hepática, con resultados negativos al analizar subgrupos según la formulación de la vitamina D y el estado inicial de vitamina D en los sujetos. Tampoco se encontraron resultados significativos para diferencias en marcadores de enfermedad como niveles de transaminasas hepáticas, hormona paratiroidea, proteína C reactiva, adiponectina, albúmina o colesterol (145). No todos los estudios incluidos tuvieron la deficiencia como criterio de inclusión, de modo que las muestras contenían pacientes a riesgo de deficiencia de vitamina D, pero sin ella. En conjunto,

esta revisión mostró que no hay evidencia para apoyar la suplementación rutinaria de vitamina D en pacientes con enfermedad hepática crónica.

**¿Qué efectos tiene la suplementación de vitamina D sobre la salud mental?**

*Palabras clave*

“Vitamin D”, “Mental disorders”, “Mental health”

*Motor y Estrategia de búsqueda*

**Pubmed:** (vitamin D[MeSH Terms]) AND (mental disorders[MeSH Terms])

**Embbase:** ‘vitamin d’/exp AND ‘mental health’/exp

*Nivel de acuerdo 88%*

*Recomendación*

Existe evidencia derivada de metaanálisis que permite concluir que la Vitamina D tiene efectos benéficos sobre el mantenimiento de la salud mental y sobre patologías específicas. Un metaanálisis llevado a cabo en 2019 agrupó los resultados de 9 ensayos clínicos aleatorizados con el puntaje en el Inventario de Depresión de Beck, encontrando una diferencia ponderada de medias de -3.91. Este tamaño del efecto es superior al recomendado por el *National Institute for Health and Care Excellence* del Reino Unido como clínicamente significativo, de 3 puntos (146). Otra revisión sistemática combinó datos de 650 pacientes con trastorno depresivo mayor identificando una reducción en emociones negativas con una *g* de Hedges de -1.10, aunque con alta heterogeneidad (147). En adultos sanos, la evidencia es mixta, con estudios de mayor calidad sugiriendo una pérdida del efecto en grupos de sujetos sin deficiencia de vitamina D (148). Múltiples estudios establecen asociaciones entre diversas patologías mentales y la deficiencia de vitamina D (149–151). Sin embargo, esto no necesariamente significa que la suplementación tenga un efecto sobre los síntomas o el curso de la enfermedad una vez está presente, como ha sido el caso en los trastornos del sueño (152).

### **Tópico III: Prevención**

**¿Qué alimentos se deben consumir y en qué cantidad para prevenir el déficit de vitamina D?  
¿Cuál es la función de los alimentos fortificados para tratar la deficiencia de vitamina D?**

*Palabras clave*

Food Analysis, Fortified Food, Vitamin D

*Motor y Estrategia de búsqueda*

**Pubmed:** (“Food Analysis”[Mesh]) AND “Vitamin D”[Mesh]

**Pubmed:** (“Vitamin D”[Mesh]) AND “Food, Fortified”[Mesh]

*Nivel de acuerdo 100%*

*Recomendación*

En la nutrición humana el principal suministro dietético proviene de la vitamina D<sub>3</sub>, a menos que se usen suplementación. Sólo unos pocos productos alimenticios contienen naturalmente este metabolito, y por lo general son de origen animal (ej. la carne, el pescado, la leche y los huevos), lo que los convierte en grandes contribuyentes a la ingesta de colecalfierol. Otros alimentos como los hongos silvestres han demostrado tener un alto contenido natural de vitamina D<sub>2</sub> (alrededor de 3–13 µg/ 100 g) y otros metabolitos inactivos de la vitamina D (153).

Países como Finlandia, en donde la síntesis dérmica de vitamina D se ve disminuida por la falta de radiación UVB durante los inviernos y la baja ingesta de vitamina D en la dieta, han identificado a la deficiencia de vitamina D como un problema de salud pública (154,155). Diferentes estrategias de fortificación de alimentos obligatorias iniciaron en la década de 1930, y varias entidades estatales promulgan políticas nutricionales destinadas a aumentar la ingesta de vitamina D basadas en simulaciones de consumo, logrando fortificar alimentos como las grasas para untar (en una concentración de 10 mg/100 g), los productos lácteos líquidos y las respectivas bebidas sin lactosa a base de leche, soya y cereales (0,5 mg/100 g) (156). En muchos

países la fortificación continúa siendo voluntaria, en ocasiones limitada por legislación antigua basada en la cautela cuando la evidencia científica era escasa, como la ley de fortificación alemana que la permite únicamente en la margarina (157). Resumiendo, los alimentos fortificados con mayor frecuencia son la leche (líquida y en polvo), la margarina, el yogurt, el queso, el jugo de naranja, las leches derivadas de plantas (soya, almendras), el pan y los cereales (157).

El efecto sobre la población de la fortificación es en general positivo, aunque no se descarta la posibilidad de que introducirla en este momento en muchos países podría llevar a dosis supraterapéuticas en personas que ya consumen suplemento. Se ha mostrado que la respuesta en niveles de vitamina D en niños es adecuada al introducir alimentos fortificados, pero no necesariamente elimina la deficiencia (158). Debido a esto, el rol de la fortificación sería fundamentalmente de salud pública, reduciendo la frecuencia de deficiencia, pero en el escenario clínico el ajuste de dieta y la suplementación farmacológica continúan siendo superiores.

**¿Se puede recomendar la exposición solar (radiación ultravioleta) para mantener niveles óptimos de vitamina D?**

#### *Palabras clave*

“Vitamin D”, “Sunlight”

#### *Motor y Estrategia de búsqueda*

**Pubmed:** ((“Sunlight/therapeutic use”[Mesh] OR “Sunlight/therapy”[Mesh])) AND “Vitamin D”[Mesh]

*Nivel de acuerdo 88%*

#### *Recomendación*

La vitamina D3 puede asimilarse de la dieta o sintetizarse por modificación fotoquímica en la piel por radiación UVB. La síntesis cutánea derivada de la exposición solar está sujeta a diferentes factores como el índice UV, el área de piel expuesta, y el tiempo de exposición el índice de masa corporal, la edad y el fototipo (159). La preocupación mundial por la deficiencia de vitamina D ha alentado debates sobre la

importancia de la exposición solar para cumplir con los requisitos de vitamina D (160–162). Los beneficios para la salud agudos y crónicos del uso de protectores solares están establecidos pero ha habido preocupación sobre su posible impacto en el estado de la vitamina D (163,164).

Si bien la deficiencia de vitamina D es un problema de salud pública, la exposición a la radiación UVB es el factor de riesgo ambiental más significativo para el desarrollo de todos los cánceres de piel. En 2018, Jager et al. buscaron determinar la exposición necesaria para mantener un adecuado nivel de vitamina D con un meta-análisis de 15 estudios (165). Este estudio encontró que la exposición con una dosis eritematosa mínima (definida como la dosis de radiación ultravioleta B -UVB- necesaria para producir un eritema perceptible a las 24 horas (166)) de cerca del 10% de la superficie corporal es suficiente para mantener niveles adecuados. Sin embargo, este estudio no estimó el efecto potencialmente mutagénico de la dosis. Otros estudios poblacionales en adultos y niños han mostrado que incluso exposiciones consideradas bajas a la luz solar producen solo incrementos modestos en niveles de vitamina D, comparados con los marcados incrementos en los niveles de dímeros urinarios de pirimidina ciclobutano en orina (167,168). De hecho, la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha no han mostrado ninguna asociación entre el uso de protector solar y la deficiencia de vitamina D, incluso con el uso regular de SPF > 15 (163).

La síntesis cutánea de vitamina D se logra con exposiciones mínimas de radiación UVB de rango terrestre. El uso diario de protector solar se basa principalmente en productos con bajo SPF y alto UVA–PF por lo que es poco probable que esto afecte la producción de vitamina D (169). Algunos estudios incluso han informado una asociación positiva entre el uso de protector solar y la síntesis cutánea de vitamina D, lo que sugiere que su uso puede haber aumentado la exposición al sol. De hecho, el tiempo que se pasa al aire libre y la superficie corporal expuesta al sol se han correlacionado positivamente con el nivel de vitamina D (163,170). En general, otros comportamientos de fotoprotección (como buscar la sombra,

usar ropa protectora y mangas largas) pueden tener más impacto en el estado de la vitamina D que el uso de protector solar.

Una revisión narrativa publicada en 2021 propone un esquema con tres recomendaciones prácticas: primero, mantienen la recomendación de evitar la luz solar en pacientes con historia personal o familiar de cáncer de piel; segundo, no recomiendan la exposición a la luz solar como la principal fuente de vitamina D, puesto que las fuentes nutricionales son funcionalmente idénticas a la obtenida por exposición a UVB; tercero,

recomiendan hacer tamizaje de deficiencia de vitamina D en pacientes con melanoma o con riesgo de cáncer de piel, de modo que puedan seguir las recomendaciones sin desarrollar deficiencia de vitamina D (171). Se adiciona a estas recomendaciones que los pacientes con trastornos genéticos, enfermedades reumatológicas o con fotosensibilidad adquirida requieren fotoprotección estricta. Si una persona en Colombia desea exponerse a la luz solar se recomienda que lo haga en los rangos horarios entre las 7 y 8 de la mañana o las 4 y 5 de la tarde, por no más de una hora continua.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Jun;18(2):153-65. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>
2. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004 Dec 1;80(6):1689S-1696S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1689S>
3. Vásquez-Awad D, Cano-Gutiérrez CA, Gómez-Ortiz A, González MÁ, Guzmán-Moreno R, Martínez-Reyes JI, et al. Vitamina D. Consenso colombiano de expertos. *Medicina*. 2017 Aug 31;39(2):140-57.
4. Somerville J. Critical Factors Affecting the Assessment of Student Learning Outcomes: A Delphi Study of the Opinions of Community College Personnel. *Journal of Applied Research in the Community College*. 2008;15(2):109-19.
5. Cabero Almenara J, Infante Moro A. Empleo del método Delphi y su empleo en la investigación en comunicación y educación. *EduTec Revista Electrónica de Tecnología Educativa*. 2014 Jun 26;(48):1-16. <https://doi.org/10.21556/edutec.2014.48.187>
6. Varela-Ruiz M, Díaz-Bravo L, García-Durán R. Descripción y usos del método Delphi en investigaciones del área de la salud. *Investigación en educación médica*. 2012 Jun;1(2):90-5. [https://doi.org/10.1016/S2007-5057\(13\)72706-6](https://doi.org/10.1016/S2007-5057(13)72706-6)
7. ACOG Committee Opinion No. 495: Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011 Jul;118(1):197-8. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318227f06b>
8. Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ, Taylor CL. Vitamin D Deficiency—Is There Really a Pandemic? *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1817-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1608005>
9. Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008 Aug 1;88(2):558S-564S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.2.558S>
10. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr*. 2020 Nov;74(11):1498-513. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0558-y>
11. US Preventive Services Task Force. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1436-42. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3069>
12. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011 Jul 1;96(7):1911-30. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
13. 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. *Harvey N, editor. PLoS ONE*. 2014 Nov 5;9(11):e111265. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111265>

14. Drincic A, Fuller E, Heaney RP, Armas LAG. 25-Hydroxyvitamin D Response to Graded Vitamin D 3 Supplementation Among Obese Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013 Dec;98(12):4845-51. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4103>
15. Peterson LA, Zeng X, Caufield-Noll CP, Schweitzer MA, Magnuson TH, Steele KE. Vitamin D status and supplementation before and after bariatric surgery: a comprehensive literature review. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2016 Mar;12(3):693-702. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.01.001>
16. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011 Jan;96(1):53-8. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2011.01.004>
17. Brown LL, Cohen B, Tabor D, Zappalà G, Maruvada P, Coates PM. The vitamin D paradox in Black Americans: a systems-based approach to investigating clinical practice, research, and public health—expert panel meeting report. *BMC Proc*. 2018 May;12(S6):6. <https://doi.org/10.1186/s12919-018-0102-4>
18. Tai SSC, Bedner M, Phinney KW. Development of a Candidate Reference Measurement Procedure for the Determination of 25-Hydroxyvitamin D 3 and 25-Hydroxyvitamin D 2 in Human Serum Using Isotope-Dilution Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry. *Anal Chem*. 2010 Mar 1;82(5):1942-8. <https://doi.org/10.1021/ac9026862>
19. Hoofnagle AN, Eckfeldt JH, Lutsey PL. Vitamin D-Binding Protein Concentrations Quantified by Mass Spectrometry. *N Engl J Med*. 2015 Oct 8;373(15):1480-2. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1502602>
20. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012 Apr;97(4):1146-52. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2218>
21. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis- 2020 Update Executive Summary. *Endocrine Practice*. 2020 May;26(5):564-70. <https://doi.org/10.4158/GL-2020-0524>
22. Sempos CT, Heijboer AC, Bikle DD, Bollerslev J, Bouillon R, Brannon PM, et al. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Oct;84(10):2194-207. <https://doi.org/10.1111/bcp.13652>
23. Hribar CA, Cobbold PH, Church FC. Potential Role of Vitamin D in the Elderly to Resist COVID-19 and to Slow Progression of Parkinson's Disease. *Brain Sciences*. 2020 May 8;10(5):284. <https://doi.org/10.3390/brainsci10050284>
24. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Sluyter J, et al. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study : A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2017 Jun 1;2(6):608-16. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.0175>
25. Valcour A, Blocki F, Hawkins DM, Rao SD. Effects of Age and Serum 25-OH-Vitamin D on Serum Parathyroid Hormone Levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012 Nov 1;97(11):3989-95. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2276>
26. Cauley JA, Parimi N, Ensrud KE, Bauer DC, Cawthon PM, Cummings SR, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of hip and nonspine fractures in older men. *J Bone Miner Res*. 2010 Mar;25(3):545-53. <https://doi.org/10.1359/jbmr.090826>
27. LeBoff MS. Occult Vitamin D Deficiency in Postmenopausal US Women With Acute Hip Fracture. *JAMA*. 1999 Apr 28;281(16):1505. <https://doi.org/10.1001/jama.281.16.1505>
28. Elder CJ, Bishop NJ. Rickets. *The Lancet*. 2014 May;383(9929):1665-76. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61650-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61650-5)
29. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016 Feb;101(2):394-415. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2175>
30. Uday S, Högler W. Nutritional Rickets and Osteomalacia in the Twenty-first Century: Revised Concepts, Public Health, and Prevention Strategies. *Curr Osteoporos Rep*. 2017 Aug;15(4):293-302. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0383-y>
31. Thacher TD, Fischer PR, Tebben PJ, Singh RJ, Cha SS, Maxson JA, et al. Increasing Incidence of Nutritional Rickets: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clinic Proceedings*. 2013 Feb;88(2):176-83. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.10.018>

32. Fassi J, Russo Picasso MF, Furci A, Sorroche P, Jáuregui R, Plantalech L. [Seasonal variations in 25-hydroxyvitamin D in young and elderly and populations in Buenos Aires City]. *Medicina (B Aires)*. 2003 Jan 1;63(3):215-20.
33. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LMQ, Vieira JGH, Maeda SS, et al. Prevalência da deficiência, insuficiência de vitamina D e hiperparatiroidismo secundário em idosos institucionalizados e moradores na comunidade da cidade de São Paulo, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007 Apr;51(3):437-42. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302007000300012>
34. Brito A, Cori H, Olivares M, Fernanda Mujica M, Cediél G, López de Romaña D. Less than adequate vitamin D status and intake in Latin America and the Caribbean: a problem of unknown magnitude. *Food Nutr Bull*. 2013 Mar;34(1):52-64. <https://doi.org/10.1177/156482651303400107>
35. Villamor E, Marin C, Mora-Plazas M, Baylin A. Vitamin D deficiency and age at menarche: a prospective study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011 Oct 1;94(4):1020-5. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.018168>
36. Gilbert-Diamond D, Baylin A, Mora-Plazas M, Marin C, Arsenault JE, Hughes MD, et al. Vitamin D deficiency and anthropometric indicators of adiposity in school-age children: a prospective study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2010 Dec 1;92(6):1446-51. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29746>
37. Navarro Mendoza EP, Tejada Marín JW, Carrillo DC, Guzmán GE, Arango LG. Prevalencia de la insuficiencia de vitamina D en pacientes con osteoporosis. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2016 Jan;23(1):17-23. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2015.12.006>
38. Pinzón-Tovar A, Vásquez N, Celemin C. Niveles de vitamina D en pacientes con osteoporosis en la ciudad de Neiva, Huila, Colombia. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*. 2015;2(3):44-50. <https://doi.org/10.53853/encr.2.3.95>
39. Ramírez-Prada D, Cerdá B, Arévalo A, Granja M, Zafrilla P. Deficiencia de vitamina D en preadolescentes sanas que viven en Colombia. *Arch Latinoam Nutr*. 2021 Mar 1;71(1):5-12. <https://doi.org/10.37527/2021.71.1.001>
40. García-Giraldo AM, Vargas-Uricoechea H, Potosí-García JA, Santiago-Ausecha DR, García-Giraldo AM, Vargas-Uricoechea H, et al. Prevalencia de bajos niveles de vitamina D en pacientes con osteopenia y osteoporosis. Popayán, Colombia. *Universidad y Salud*. 2021 Dec;23(3):248-54. <https://doi.org/10.22267/rus.212303.238>
41. Rosero-Olarte FO, Rueda-Rojas VP, Ospina-Díaz JM. Masa ósea reducida e hipovitaminosis D en mujeres posmenopausicas: estudio exploratorio en Villavicencio, Colombia. 2012-2013. *Archivos de Medicina (Manizales)*. 2015 Jun 30;15(1):46-56. <https://doi.org/10.30554/archmed.15.1.676.2015>
42. Bermejo E, Fang L, Egea E, Pereira Sanandres N, Camargo K, Ordóñez J, et al. Asociación entre niveles séricos de vitamina D, respuesta IgE y variantes genéticas del gen del receptor de la vitamina D en niños obesos del Caribe Colombiano: un estudio de casos y controles. *Medicina*. 2016 Jun 22;38(2):109-20.
43. Navarro Mendoza EP, Tejada Marín JW, Carrillo DC, Guzmán GE, Arango LG. Prevalencia de la insuficiencia de vitamina D en pacientes con osteoporosis. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2016 Jan 1;23(1):17-23. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2015.12.006>
44. Guzmán Cruz KA, Wandurraga Sánchez EA, Rojas RF, Vergara JI, Serrano Gómez SE. Niveles de vitamina D en dermatólogos y residentes de dermatología de diferentes regiones de Colombia: un estudio piloto. *MedUNAB*. 2017;20(1):48-53. <https://doi.org/10.29375/01237047.2828>
45. González Devia D, Zúñiga Libreros C, Kattah Calderón W. Insuficiencia de vitamina D en pacientes adultos con baja masa ósea y osteoporosis en la Fundación Santa Fe de Bogotá 2008-2009. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2010 Dec 1;17(4):212-8. [https://doi.org/10.1016/S0121-8123\(10\)70068-2](https://doi.org/10.1016/S0121-8123(10)70068-2)
46. González-Manrique G, Pinzón-Tovar A, Salcedo-Cerquera CP, Dominguez-Ruiz JD, Puentes-Castrillon ME, Claros Ortiz KV. Niveles de vitamina D en pacientes con tratamiento anticonvulsivante para epilepsia que asistieron a la consulta externa de un hospital de tercer nivel de Colombia. *Acta neurol colomb*. 2020 Jun;36(2):56-62. <https://doi.org/10.22379/24224022279>
47. Builes-Barrera CA. Comportamiento de los niveles de 25 hidroxivitamin D, calcio y paratohormona en una población de 20 a 60 años en Medellín-Colombia. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*. 2017 Oct 9;4(3):14-9. <https://doi.org/10.53853/encr.4.3.131>
48. Molina JF, Molina J, Escobar JA, Betancur JF, Giraldo A. Niveles de 25 hidroxivitamin D y su correlación clínica con diferentes variables metabólicas y cardiovasculares en una población de mujeres posmenopáusicas. *Acta Médica Colombiana*. 2011;36(1):18-23. <https://doi.org/10.36104/amc.2011.1512>



49. Espitia De La Hoz FJ, Orozco Santiago L. Prevalencia del déficit de vitamina D y de los factores de riesgo asociados, en gestantes del Quindío. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*. 2018 Nov 20;5(4):5-12. <https://doi.org/10.53853/encr.5.4.448>
50. Espitia De La Hoz FJ, Orozco Santiago L. Prevalencia del déficit de vitamina D en mujeres posmenopáusicas de Armenia. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*. 2019 Oct 26;6(3):171-6. <https://doi.org/10.53853/encr.6.3.531>
51. Restrepo-Valencia CA, Aguirre-Arango JV. Niveles de vitamina D (25(OH)D) en pacientes con enfermedad renal crónica estadios 2 a 5. *Colombia Médica*. 2016 Sep 29;47(3):160-6.
52. Hormaza MP, Cuesta D, Martínez LM, Massaro MM, Campo MN, Vélez M del P, et al. Niveles séricos de 25 Hidroxivitamina D en mujeres no menopáusicas, menopáusicas y posmenopáusicas. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2011 Sep;62(3):231-6. <https://doi.org/10.18597/rcog.209>
53. Daza AM, Casanova ME, Rojas NA, Triana OJ, Ocampo MB. Prevalencia y factores asociados con deficiencia de vitamina D en una población adulta joven de dos instituciones de educación superior en Cali y Bogotá: estudio de corte transversal. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*. 2020 Apr 24;7(1):12-8. <https://doi.org/10.53853/encr.7.1.563>
54. Espitia de la Hoz FJ. Déficit de vitamina D en hombres y mujeres con deseo sexual hipoactivo: Estudio de prevalencia. *Rev med Risaralda*. 2020 Dec;26(2):123-9. <https://doi.org/10.22517/25395203.23251>
55. Quintana Duque MA. Niveles Séricos de Vitamina D en Diferentes Formas de Presentación de la Artritis Reumatoide [Internet] [Trabajo de grado presentado para optar al título de Especialista en Medicina Interna]. [Bogotá, Colombia]: Universidad Nacional de Colombia; 2011 [cited 2022 May 7]. Available from: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/9385>
56. De armas Blanco CP. Comparación y correlación de niveles séricos de vitamina D con variables metabólicas, inmunes y nutricionales de pacientes infectados con VIH [Internet]. [Bogotá, Colombia]: Universidad Nacional de Colombia; 2018 [cited 2022 May 7]. Available from: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/63291>
57. Diaz Machicado M, Llinas Volpe AM. Niveles de vitamina d y prevalencia de déficit de vitamina d en mujeres postmenopáusicas mayores de 50 años en Bogotá [Internet] [Trabajo de grado presentado para optar al título de Especialista en epidemiología]. instname:Universidad del Rosario. [Bogotá, Colombia]: Universidad del Rosario; 2014 [cited 2022 May 7]. Available from: <https://repository.urosario.edu.co/handle/10336/9037>
58. Reyes Molina D. Relación de los niveles de vitamina D con la aparición de osteopenia/osteoporosis y factores asociados en mujeres posmenopasicas atendidas durante el periodo Junio 2013- Junio 2014 por consulta externa en el centro de reumatología y ortopedia de la ciudad de Barranquilla [Trabajo de grado presentado para optar al título de Magister en epidemiología]. [Barranquilla, Colombia]: Universidad del Norte; 2016.
59. Serrano NC, Guío E, Quintero-Lesmes DC, Becerra-Bayona S, Luna-Gonzalez ML, Herrera VM, et al. Vitamin D deficiency and pre-eclampsia in Colombia: PREViD study. *Pregnancy Hypertens*. 2018 Mar;14:240-4. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.03.006>
60. Vargas-Uricochea H, Mera-Mamián A, Pinzón-Fernández M, Agredo V. Vitamin D nutritional status in the adult population in Colombia—An analytical cross-sectional study. *Heliyon*. 2020 Feb 1;6(2):e03479. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03479>
61. Sarmiento-Rubiano LA, Angarita Ruidiaz JA, Suarez Dávila HF, Suarez Rodríguez A, Rebolledo-Cobos RC, Becerra JE. Relationship between Serum Vitamin D Levels and HDL Cholesterol in Postmenopausal Women from Colombian Caribbean. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2018 Dec 20;2018:e9638317. <https://doi.org/10.1155/2018/9638317>
62. Rojas LZ, Quintero-Lesmes DC, Gamboa-Delgado EM, Guío E, Serrano NC. Prevalence of vitamin D status and its association with overweight or obesity in a population of Colombian children and adolescents. *Journal of Nutritional Science [Internet]*. 2020 ed [cited 2022 May 7];9. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-nutritional-science/article/prevalence-of-vitamin-d-status-and-its-association-with-overweight-or-obesity-in-a-population-of-colombian-children-and-adolescents/745F56F66166C-22167E43C3AB011CD64>
63. 63. Robinson SL, Marín C, Oliveros H, Mora-Plazas M, Lozoff B, Villamor E. Vitamin D Deficiency in Middle Childhood Is Related to Behavior Problems in Adolescence. *J Nutr*. 2020;150(1):140-8. <https://doi.org/10.1093/jn/nxz185>
64. 64. Cardona-Cardona AF, Cerón y Cerón JA. Vitamin D in Colombian patients with systemic lupus erythematosus and its correlation with disease activity. *Lupus*. 2020 Sep 1;29(10):1297-304. <https://doi.org/10.1177/0961203320937783>

65. Vieth R. Critique of the Considerations for Establishing the Tolerable Upper Intake Level for Vitamin D: Critical Need for Revision Upwards. *The Journal of Nutrition*. 2006 Apr 1;136(4):1117-22. <https://doi.org/10.1093/jn/136.4.1117>
66. Gallagher JC, Sai A, Templin T, Smith L. Dose Response to Vitamin D Supplementation in Postmenopausal Women: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2012 Mar 20;156(6):425. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00005>
67. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2003 Jan 1;77(1):204-10. <https://doi.org/10.1093/ajcn/77.1.204>
68. Wamberg L, Pedersen SB, Richelsen B, Rejnmark L. The Effect of High-Dose Vitamin D Supplementation on Calcitropic Hormones and Bone Mineral Density in Obese Subjects with Low Levels of Circulating 25-Hydroxyvitamin D: Results from a Randomized Controlled Study. *Calcif Tissue Int*. 2013 Jul;93(1):69-77. <https://doi.org/10.1007/s00223-013-9729-3>
69. Dawson-Hughes B, Harris SS, Lichtenstein AH, Dolnikowski G, Palermo NJ, Rasmussen H. Dietary fat increases vitamin D-3 absorption. *J Acad Nutr Diet*. 2015 Feb;115(2):225-30. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2014.09.014>
70. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008 Sep 1;93(9):3430-5. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0241>
71. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012 Jun;95(6):1357-64. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.031070>
72. Holvik K, Madar AA, Meyer HE, Lofthus CM, Stene LC. A randomised comparison of increase in serum 25-hydroxyvitamin D concentration after 4 weeks of daily oral intake of 10 microg cholecalciferol from multivitamin tablets or fish oil capsules in healthy young adults. *Br J Nutr*. 2007 Sep;98(3):620-5. <https://doi.org/10.1017/S000711450773074X>
73. Grossmann RE, Tangpricha V. Evaluation of vehicle substances on vitamin D bioavailability: A systematic review. *Mol Nutr Food Res*. 2010 Aug;54(8):1055-61. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900578>
74. Saadi HF, Dawodu A, Afandi BO, Zayed R, Benedict S, Nagelkerke N. Efficacy of daily and monthly high-dose calciferol in vitamin D-deficient nulliparous and lactating women. *Am J Clin Nutr*. 2007 Jun;85(6):1565-71. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.6.1565>
75. Masood MQ, Khan A, Awan S, Dar F, Naz S, Naureen G, et al. COMPARISON OF VITAMIN D REPLACEMENT STRATEGIES WITH HIGH-DOSE INTRAMUSCULAR OR ORAL CHOLECALCIFEROL: A PROSPECTIVE INTERVENTION STUDY. *Endocr Pract*. 2015 Oct;21(10):1125-33. <https://doi.org/10.4158/EP15680.OR>
76. Mulligan GB, Licata A. Taking vitamin D with the largest meal improves absorption and results in higher serum levels of 25-hydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res*. 2010 Apr;25(4):928-30. <https://doi.org/10.1002/jbmr.67>
77. Prummel MF, Wiersinga WM, Lips P, Sanders GT, Sauerwein HP. The course of biochemical parameters of bone turnover during treatment with corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991 Feb;72(2):382-6. <https://doi.org/10.1210/jcem-72-2-382>
78. Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hamilton-Reeves JM. Drug-vitamin D interactions: A systematic review of the literature. *Nutr Clin Pract*. 2013 Apr;28(2):194-208. <https://doi.org/10.1177/0884533612467824>
79. Falkiewicz K, Kamińska D, Nahaczewska W, Boratyńska M, Owczarek H, Klinger M, et al. Renal function and tubular phosphate handling in long-term cyclosporine- and tacrolimus-based immunosuppression in kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2006 Feb;38(1):119-22. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.12.083>
80. Shaw AJ, Hayes ME, Davies M, Edwards BD, Ballardie FW, Chalmers RJ, et al. Cyclosporin A and vitamin D metabolism: studies in patients with psoriasis and in rats. *Clin Sci (Lond)*. 1994 May;86(5):627-32. <https://doi.org/10.1042/cs0860627>
81. Ismail F, Corder CN, Epstein S, Barbi G, Thomas S. Effects of pravastatin and cholestyramine on circulating levels of parathyroid hormone and vitamin D metabolites. *Clin Ther*. 1990 Oct;12(5):427-30.
82. Hoogwerf BJ, Hibbard DM, Hunninghake DB. Effects of long-term cholestyramine administration on vitamin D and parathormone levels in middle-aged men with hypercholesterolemia. *J Lab Clin Med*. 1992 Apr;119(4):407-11.
83. Tonstad S, Knudtzon J, Sivertsen M, Refsum H, Ose L. Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 1996 Jul;129(1):42-9. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(96\)70188-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(96)70188-9)

84. Perry HM, Jensen J, Kaiser FE, Horowitz M, Perry HM, Morley JE. The effects of thiazide diuretics on calcium metabolism in the aged. *J Am Geriatr Soc.* 1993 Aug;41(8):818-22. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1993.tb06176.x>
85. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2007 Jan;85(1):6-18. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.1.6>
86. Aloia JF, Li-Ng M, Pollack S. Statins and vitamin D. *Am J Cardiol.* 2007 Oct 15;100(8):1329. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.05.024>
87. Schwartz JB. Effects of vitamin D supplementation in atorvastatin-treated patients: a new drug interaction with an unexpected consequence. *Clin Pharmacol Ther.* 2009 Feb;85(2):198-203. <https://doi.org/10.1038/clpt.2008.165>
88. Pérez-Castrillón JL, Vega G, Abad L, Sanz A, Chaves J, Hernandez G, et al. Effects of Atorvastatin on vitamin D levels in patients with acute ischemic heart disease. *Am J Cardiol.* 2007 Apr 1;99(7):903-5. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.11.036>
89. Michalska-Kasiczak M, Sahebkar A, Mikhailidis DP, Rysz J, Muntner P, Toth PP, et al. Analysis of vitamin D levels in patients with and without statin-associated myalgia—a systematic review and meta-analysis of 7 studies with 2420 patients. *Int J Cardiol.* 2015 Jan 15;178:111-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.118>
90. Martinez ME, Gonzalez J, Sanchez-Cabezudo MJ, Peña JM, Vazquez JJ. Remission of hypercalciuria in patients with tuberculosis after treatment. *Calcif Tissue Int.* 1996 Jul;59(1):17-20. <https://doi.org/10.1007/s002239900078>
91. Brodie MJ, Boobis AR, Dollery CT, Hillyard CJ, Brown DJ, MacIntyre I, et al. Rifampicin and vitamin D metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 1980 Jun;27(6):810-4. <https://doi.org/10.1038/clpt.1980.115>
92. Davies PD, Brown RC, Church HA, Woodhead JS. The effect of anti-tuberculosis chemotherapy on vitamin D and calcium metabolism. *Tubercle.* 1987 Dec;68(4):261-6. [https://doi.org/10.1016/0041-3879\(87\)90066-3](https://doi.org/10.1016/0041-3879(87)90066-3)
93. Williams SE, Wardman AG, Taylor GA, Peacock M, Cooke NJ. Long term study of the effect of rifampicin and isoniazid on vitamin D metabolism. *Tubercle.* 1985 Mar;66(1):49-54. [https://doi.org/10.1016/0041-3879\(85\)90053-4](https://doi.org/10.1016/0041-3879(85)90053-4)
94. Filardi S, Guerreiro CA, Magna LA, Marques Neto JF. Bone mineral density, vitamin D and anticonvulsant therapy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2000 Sep;58(3A):616-20. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2000000400003>
95. Weisman Y, Fattal A, Eisenberg Z, Harel S, Spitzer Z, Harel A. Decreased serum 24,25-dihydroxy vitamin D concentrations in children receiving chronic anticonvulsant therapy. *Br Med J.* 1979 Sep 1;2(6189):521-3. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.6189.521>
96. Ala-Houhala M, Korpela R, Koivikko M, Koskinen T, Koskinen M, Koivula T. Long-term anticonvulsant therapy and vitamin D metabolism in ambulatory pubertal children. *Neuropediatrics.* 1986 Nov;17(4):212-6. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1052532>
97. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D Deficiency in Adults: When to Test and How to Treat. *Mayo Clin Proc.* 2010 Aug;85(8):752-  
<https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0138>
98. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018 Jan;175:125-35. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.021>
99. Abderhalden LA, Meyer S, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Meyer U, de Godoi Rezende Costa Molino C, et al. Effect of daily 2000 IU versus 800 IU vitamin D on blood pressure among adults age 60 years and older: a randomized clinical trial. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2020 Sep 1;112(3):527-37. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa145>
100. Biondi P, Pepe J, Biamonte F, Occhiuto M, Parisi M, Demofonti C, et al. Oral calcidiol is a good form of vitamin D supplementation. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017;14(2):207-8. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2017.14.1.207>
101. Basha B, Rao DS, Han ZH, Parfitt AM. Osteomalacia due to vitamin D depletion: a neglected consequence of intestinal malabsorption. *Am J Med.* 2000 Mar;108(4):296-300. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)00460-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00460-X)
102. Ortego-Jurado M, Callejas-Rubio JL, Ríos-Fernández R, González-Moreno J, González-Ramírez AR, González-Gay MA, et al. Oral Calcidiol Is More Effective Than Cholecalciferol Supplementation to Reach Adequate 25(OH)D Levels in Patients with Autoimmune Diseases Chronically Treated with Low Doses of Glucocorticoids: A “Real-Life” Study. *Journal of Osteoporosis.* 2015 Jun 1;2015:e729451. <https://doi.org/10.1155/2015/729451>
103. Donovan PJ, Sundac L, Pretorius CJ, d’Emden MC, McLeod DSA. Calcitriol-mediated hypercalcemia: causes and course in 101 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Oct;98(10):4023-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2016>

104. Jewell R. Dihydroxycholesterol. In: Enna SJ, Bylund DB, editors. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference* [Internet]. New York: Elsevier; 2007 [cited 2022 Feb 17]. p. 1-5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780080552323616095>
105. Hymes LC, Warshaw BL. Vitamin D Replacement Therapy and Renal Function: Calcitriol v Dihydroxycholesterol. *American Journal of Diseases of Children*. 1984 Dec 1;138(12):1125-8. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1984.02140500031011>
106. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest*. 1985 Oct;76(4):1536-8. <https://doi.org/10.1172/JCI112134>
107. Tsai KS, Wahner HW, Offord KP, Melton LJ, Kumar R, Riggs BL. Effect of aging on vitamin D stores and bone density in women. *Calcif Tissue Int*. 1987 May;40(5):241-3. <https://doi.org/10.1007/BF02555255>
108. Daly RM, Brown M, Bass S, Kukuljan S, Nowson C. Calcium- and vitamin D3-fortified milk reduces bone loss at clinically relevant skeletal sites in older men: a 2-year randomized controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2006 Mar;21(3):397-405. <https://doi.org/10.1359/JBMR.051206>
109. Kahwati LC, Weber RP, Pan H, Gourlay M, LeBlanc E, Coker-Schwimmer M, et al. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018 Apr 17;319(15):1600-12. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.21640>
110. Bolland MJ, Leung W, Tai V, Bastin S, Gamble GD, Grey A, et al. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ*. 2015 Sep 29;351:h4580. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4580>
111. Avenell A, Mak JC, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2014 [cited 2022 Feb 17];(4). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000227.pub4/full> <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000227.pub4>
112. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, 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 Apr 17;319(15):1592-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.3185>
113. Iuliano S, Poon S, Robbins J, Bui M, Wang X, De Groot L, et al. Effect of dietary sources of calcium and protein on hip fractures and falls in older adults in residential care: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2021 Oct 20;375:n2364. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2364>
114. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2007 Aug;(158):1-235.
115. Bi WG, Nuyt AM, Weiler H, Leduc L, Santamaria C, Wei SQ. Association Between Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2018 Jul 1;172(7):635. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.0302>
116. Chan KY, Wong MMH, Pang SSH, Lo KKH. Dietary supplementation for gestational diabetes prevention and management: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2021 Jun;303(6):1381-91. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06023-9>
117. Hyppönen E, Cavadin A, Williams D, Fraser A, Vereczkey A, Fraser WD, et al. Vitamin D and Pre-Eclampsia: Original Data, Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Nutr Metab*. 2013;63(4):331-40. <https://doi.org/10.1159/000358338>
118. 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 Oct 18;9(10):1141. <https://doi.org/10.3390/nu9101141>
119. Gallo S, McDermid JM, Al-Nimr RI, Hakeem R, Moreschi JM, Pari-Keener M, et al. Vitamin D Supplementation during Pregnancy: An Evidence Analysis Center Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2020 May;120(5):898-924. e4. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2019.07.002>
120. AlAnouti F, Abboud M, Papandreou D, Mahboub N, Haidar S, Rizk R. Effects of Vitamin D Supplementation on Lipid Profile in Adults with the Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2020 Nov;12(11):3352. <https://doi.org/10.3390/nu12113352>
121. Mason C, Tapsoba JD, Duggan C, Imayama I, Wang CY, Korde L, et al. Effects of Vitamin D3 Supplementation on Lean Mass, Muscle Strength, and Bone Mineral Density During Weight Loss: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Apr;64(4):769-78. <https://doi.org/10.1111/jgs.14049>

122. Verreijen AM, Verlaan S, Engberink MF, Swinkels S, de Vogel-van den Bosch J, Weijs PJ. A high whey protein-, leucine-, and vitamin D-enriched supplement preserves muscle mass during intentional weight loss in obese older adults: a double-blind randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2015 Feb 1;101(2):279-86. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.090290>
123. Pop LC, Sukumar D, Schneider SH, Schluskel 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 Jan;28(1):377-88. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3735-z>
124. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000 Sep;72(3):690-3. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.690>
125. Pereda CA, Nishishinya MB. Optimal dosage of vitamin D supplementation in obese patients with low serum levels of 25-Hydroxyvitamin D. A systematic review. *Obesity Medicine*. 2022 Jan 1;29:100381. <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2021.100381>
126. Murdaca G, Tonacci A, Negrini S, Greco M, Borro M, Puppo F, et al. Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: An update on evidence and therapeutic implications. *Autoimmun Rev*. 2019 Sep;18(9):102350. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102350>
127. Ao T, Kikuta J, Ishii M. The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. *Biomolecules*. 2021 Nov 3;11(11):1624. <https://doi.org/10.3390/biom11111624>
128. Hajjaj-Hassouni N, Mawani N, Allali F, Rkaini H, Hassouni K, Hmamouchi I, et al. Evaluation of Vitamin D Status in Rheumatoid Arthritis and Its Association with Disease Activity across 15 Countries: "The COMORA Study." *International Journal of Rheumatology*. 2017 Jun 1;2017:e5491676. <https://doi.org/10.1155/2017/5491676>
129. Sahebari M, Nabavi N, Salehi M. Correlation between serum 25(OH)D values and lupus disease activity: an original article and a systematic review with meta-analysis focusing on serum VitD confounders. *Lupus*. 2014 Oct 1;23(11):1164-77. <https://doi.org/10.1177/0961203314540966>
130. Sağ MS, Sağ S, Tekeoğlu İ, Solak B, Kamanlı A, Nas K, et al. Comparison of 25-hidroksi Vitamin D serum concentrations in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2018 Feb 6;31(1):37-43. <https://doi.org/10.3233/BMR-169617>
131. Ben-Shabat N, Watad A, Shabat A, Bragazzi NL, Comaneshter D, Cohen AD, et al. Low Vitamin D Levels Predict Mortality in Ankylosing Spondylitis Patients: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Nutrients*. 2020 May;12(5):1400. <https://doi.org/10.3390/nu12051400>
132. Swank RL, Lerstad O, Strøm A, Backer J. Multiple sclerosis in rural Norway its geographic and occupational incidence in relation to nutrition. *N Engl J Med*. 1952 May 8;246(19):722-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM195205082461901>
133. Charoengam N. Vitamin D and Rheumatic Diseases: A Review of Clinical Evidence. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Jan;22(19):10659. <https://doi.org/10.3390/ijms221910659>
134. Guan Y, Hao Y, Guan Y, Bu H, Wang H. The Effect of Vitamin D Supplementation on Rheumatoid Arthritis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine [Internet]*. 2020 [cited 2022 Feb 17];7. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2020.596007> <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.596007>
135. Zheng R, Gonzalez A, Yue J, Wu X, Qiu M, Gui L, et al. Efficacy and Safety of Vitamin D Supplementation in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2019 Aug 1;358(2):104-14. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2019.04.020>
136. Smolders J, Torkildsen Ø, Camu W, Holmøy T. An Update on Vitamin D and Disease Activity in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2019 Dec;33(12):1187-99. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00674-8>
137. Dey V, Farrah TE, Traynor JP, Spalding EM, Robertson SE, Geddes CC. Symptomatic fracture risk in the renal replacement therapy population. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Jun 2;gfw222. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw222>
138. Kim SM, Long J, Montez-Rath M, Leonard M, Chertow GM. Hip Fracture in Patients With Non-Dialysis-Requiring Chronic Kidney Disease: HIP FRACTURE IN CKD. *J Bone Miner Res*. 2016 Oct;31(10):1803-9. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2862>
139. Melamed ML, Astor B, Michos ED, Hostetter TH, Powe NR, Muntner P. 25-Hydroxyvitamin D Levels, Race, and the Progression of Kidney Disease. *JASN*. 2009 Dec;20(12):2631-9. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009030283>

140. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Disease Progression, and Therapeutic Options. *CJASN*. 2011 Apr;6(4):913-21. <https://doi.org/10.2215/CJN.06040710>
141. Bover J, Gunnarsson J, Csomor P, Kaiser E, Cianciolo G, Lauppe R. Impact of nutritional vitamin D supplementation on parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D levels in non-dialysis chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clinical Kidney Journal*. 2021 Sep 30;14(10):2177-86. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab035>
142. Okša A, Spustová V, Krivošíková Z, Gazdíková K, Fedelešová V, Lajdová I, et al. Effects of Long-Term Cholecalciferol Supplementation on Mineral Metabolism and Calcitropic Hormones in Chronic Kidney Disease. *KBR*. 2008;31(5):322-9. <https://doi.org/10.1159/000157177>
143. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int*. 2017 Jul;92(1):26-36. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.04.006>
144. Zheng Z, Shi H, Jia J, Li D, Lin S. Vitamin D supplementation and mortality risk in chronic kidney disease: a meta-analysis of 20 observational studies. *BMC Nephrol*. 2013 Dec;14(1):199. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-199>
145. Bjelakovic M, Nikolova D, Bjelakovic G, Gluud C. Vitamin D supplementation for chronic liver diseases in adults. Cochrane Hepato-Biliary Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2021 Aug 25 [cited 2022 Feb 17];2021(10). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011564.pub3> <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011564.pub3>
146. Jamilian H, Amirani E, Milajerdi A, Kolahdooz F, Mirzaei H, Zaroudi M, et al. The effects of vitamin D supplementation on mental health, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2019 Aug 30;94:109651. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109651>
147. Cheng Y, Huang Y, Huang W. The effect of vitamin D supplement on negative emotions: A systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2020 Jun;37(6):549-64. <https://doi.org/10.1002/da.23025>
148. Guzek D, Kołota A, Lachowicz K, Skolmowska D, Stachoń M, Głabska D. Association between Vitamin D Supplementation and Mental Health in Healthy Adults: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2021 Nov 3;10(21):5156. <https://doi.org/10.3390/jcm10215156>
149. Jayedi A, Rashidy-Pour A, Shab-Bidar S. Vitamin D status and risk of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis of dose-response. *Nutritional Neuroscience*. 2019 Nov 2;22(11):750-9. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2018.1436639>
150. Sommer I, Griebler U, Kien C, Auer S, Klerings I, Hammer R, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2017 Dec;17(1):16. <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0405-0>
151. Etgen T, Sander D, Bickel H, Sander K, Förstl H. Vitamin D Deficiency, Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33(5):297-305. <https://doi.org/10.1159/000339702>
152. Larsen AU, Hopstock LA, Jorde R, Grimnes G. No improvement of sleep from vitamin D supplementation: insights from a randomized controlled trial. *Sleep Medicine: X*. 2021 Dec;3:100040. <https://doi.org/10.1016/j.sleepx.2021.100040>
153. Bikle DD. Vitamin D and Bone. *Curr Osteoporos Rep*. 2012 Jun;10(2):151-9. <https://doi.org/10.1007/s11914-012-0098-z>
154. Lamberg-Allardt CJE, Outila TA, Kärkkäinen MUM, Rita HJ, Valsta LM. Vitamin D Deficiency and Bone Health in Healthy Adults in Finland: Could This Be a Concern in Other Parts of Europe? *J Bone Miner Res*. 2001 Nov 1;16(11):2066-73. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.11.2066>
155. O'Neill C, Kazantzidis A, Ryan M, Barber N, Sempos C, Durazo-Arvizu R, et al. Seasonal Changes in Vitamin D-Effective UVB Availability in Europe and Associations with Population Serum 25-Hydroxyvitamin D. *Nutrients*. 2016 Aug 30;8(9):533. <https://doi.org/10.3390/nu8090533>
156. Pietinen P, Männistö S, Valsta LM, Sarlio-Lähteenkorva S. Nutrition policy in Finland. *Public Health Nutr*. 2010 Jun;13(6A):901-6. <https://doi.org/10.1017/S1368980010001072>
157. Pilz S, März W, Cashman KD, Kiely ME, Whiting SJ, Holick MF, et al. Rationale and Plan for Vitamin D Food Fortification: A Review and Guidance Paper. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Jul 17;9:373. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00373>
158. Brett NR, Lavery P, Agellon S, Vanstone CA, Maguire JL, Rauch F, et al. Dietary vitamin D dose-response in healthy children 2 to 8 y of age: a 12-wk randomized controlled trial using fortified foods. *Am J Clin Nutr*. 2016 Jan;103(1):144-52. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.115956>

159. Bataille V. Sun exposure, sunbeds and sunscreens and melanoma. What are the controversies? *Curr Oncol Rep*. 2013 Dec;15(6):526-32. <https://doi.org/10.1007/s11912-013-0342-4>
160. Linos E, Keiser E, Kanzler M, Sainani KL, Lee W, Vittinghoff E, et al. Sun protective behaviors and vitamin D levels in the US population: NHANES 2003-2006. *Cancer Causes Control*. 2012 Jan;23(1):133-40. <https://doi.org/10.1007/s10552-011-9862-0>
161. Reddy KK, Gilchrist BA. What is all this commotion about vitamin D? *J Invest Dermatol*. 2010 Feb;130(2):321-6. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.353>
162. Janda M, Kimlin MG, Whiteman DC, Aitken JF, Neale RE. Sun protection messages, vitamin D and skin cancer: out of the frying pan and into the fire? *Med J Aust*. 2007 Jan 15;186(2):52-4. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2007.tb00798.x>
163. Passeron T, Bouillon R, Callender V, Cestari T, Diepgen TL, Green AC, et al. Sunscreen photoprotection and vitamin D status. *Br J Dermatol*. 2019 Nov;181(5):916-31. <https://doi.org/10.1111/bjd.17992>
164. Lucas RM, Yazar S, Young AR, Norval M, de Grujil FR, Takizawa Y, et al. Human health in relation to exposure to solar ultraviolet radiation under changing stratospheric ozone and climate. *Photochem Photobiol Sci*. 2019 Mar 1;18(3):641-80. <https://doi.org/10.1039/c8pp90060d>
165. Jager N, Schöpe J, Wagenpfeil S, Bocienek P, Saternus 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. *Anti-cancer Research*. 2018 Feb 1;38(2):1165-71. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12336>
166. Diffey BL, Jansén CT, Urbach F, Wulf HC. The standard erythema dose: a new photobiological concept. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1997 Apr;13(1-2):64-6. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.1997.tb00110.x>
167. Petersen B, Wulf HC, Triguero-Mas M, Philipsen PA, Thieden E, Olsen P, et al. Sun and Ski Holidays Improve Vitamin D Status, but Are Associated with High Levels of DNA Damage. *Journal of Investigative Dermatology*. 2014 Nov 1;134(11):2806-13. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.223>
168. Narbutt J, Philipsen P a., Lesiak A, Sandberg Liljendahl T, Segerbäck D, Heydenreich J, et al. Children sustain high levels of skin DNA photodamage, with a modest increase of serum 25-hydroxyvitamin D3, after a summer holiday in Northern Europe. *British Journal of Dermatology*. 2018;179(4):940-50. <https://doi.org/10.1111/bjd.16668>
169. Osterwalder U, Sohn M, Herzog B. Global state of sunscreens. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2014 Jun;30(2-3):62-80. <https://doi.org/10.1111/phpp.12112>
170. Young AR, Narbutt J, Harrison GI, Lawrence KP, Bell M, O'Connor C, et al. Optimal sunscreen use, during a sun holiday with a very high ultraviolet index, allows vitamin D synthesis without sunburn. *Br J Dermatol*. 2019 Nov;181(5):1052-62. <https://doi.org/10.1111/bjd.17888>
171. Martin-Gorgojo A, Gilaberte Y, Nagore E. Vitamin D and Skin Cancer: An Epidemiological, Patient-Centered Update and Review. *Nutrients*. 2021 Nov 28;13(12):4292. <https://doi.org/10.3390/nu13124292>