

ARTÍCULO ESPECIAL

Gac Méd de Bilbao. 2024;121(4):202-214



Las preguntas más frecuentes sobre la vitamina D

Cabanillas-Paredes Montserrat^a, Casado-Burgos Enrique^b

(a) Residente de Reumatología. Hospital Universitari Parc Taulí. Sabadell, España

(b) Jefe de Sección de Reumatología. Hospital Universitari Parc Taulí. Sabadell, España

Recibido el: 1 de diciembre de 2024; aceptado el 19 de diciembre de 2024

PALABRAS CLAVE

Vitamina D.
Calcifediol.
Colecalciferol.
Deficiencia.
Insuficiencia.
Osteoporosis.
Extraesqueléticos.
Suplementación.

Resumen:

La vitamina D es una hormona implicada en múltiples acciones en nuestro organismo, siendo su función principal la homeostasis del calcio y fósforo y la mineralización del esqueleto. La vitamina D también tiene funciones extraesqueléticas a nivel del sistema cardiovascular, de la inmunidad y de otros tejidos y sistemas. Su fuente principal de obtención es la síntesis cutánea a través de la radiación ultravioleta B (UVB), por lo que, ante los cambios en el estilo de vida de la sociedad, el déficit de vitamina D es cada vez más prevalente. Los niveles óptimos de 25-hidroxivitamina D según la mayoría de sociedades científicas se sitúan por encima de 30 ng/mL. El cribado es recomendable en poblaciones con factores de riesgo de déficit, como los pacientes con osteoporosis, embarazadas, lactantes, población de edad avanzada o con riesgo de caídas, entre otros. El déficit de vitamina D se ha relacionado con un mayor riesgo de osteoporosis y de fractura, un mayor riesgo de caídas, además de otras patologías como las infecciones, algunas enfermedades inmunomediadas, y patología cardiovascular. La suplementación con colecalciferol o calcifediol es con frecuencia necesaria para alcanzar y mantener niveles óptimos de 25-hidroxivitamina D y ha demostrado efectos beneficiosos en la osteoporosis y la reducción del riesgo de fractura. Sin embargo, cuando se analizan los beneficios extraesqueléticos de la suplementación, los datos publicados son más controvertidos, debido principalmente a la heterogeneidad de los estudios. Calcifediol es seguro, más eficaz y rápido que colecalciferol en todas las poblaciones. Por sus características es además especialmente útil en pacientes con obesidad, enfermedad hepática o malabsorción intestinal.

© 2024 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

D Bitaminari buruzko galderarik ohikoenak

Laburpena

D bitamina gure organismoan ekintza askotan inplikaturako hormona bat da, kaltzio eta fosforoaren homeostasia baita eskeletoaren mineralizazioa mantentzea bere funtzio nagusiak izaten. D bitaminak eskeletoz kanpoko funtzioak ere baditu: sistema kardiobaskularrean, immunitatean eta beste ehun eta sistema batzuetan. B bitamina erradiazio ultramorearen bidezko larruzalean sortzen da; beraz, gizartearen bizimoduaren aldaketan eraginez, D bitaminaren eza gero eta nagusiagoa da. Elkarte zientifiko gehienek arabera, 25-hidroxivitamina D maila optimoak 30 ng/mL-tik gorakoak dira. Baheketa gomendagarria da defizit-arriskuko faktoreak dituzten populazioetan, hala nola osteoporosia duten pazienteetan, haurdunetan, bularreko haurretan, adin handiko populazioetan edo erortzeko arriskua dutenetan, besteak beste. D bitaminaren urritasunak zerikusia izan du osteoporosia eta hezur haustura arrisku handiagoarekin, erortzeko joera handiagoarekin eta beste patologia batzuekin, hala nola infekzioekin, gaixotasun immunomediatu batzuekin eta patologia kardiobaskularrekin. Askotan, kolekalziferol edo kaltzifediol bidezko suplementazio hartzea beharrezkoa da 25-hidroxivitamina D maila optimoak lortu eta mantentzeko, osteoporosian ondorio onuragarriak prebenitzeko eta hezur hausturen arriskua gutxitzeko. Hala ere, gehigarriaren eskeletoz kanpoko onura aztertzen denean, argitaraturako datuak eztabaidagarriagoak dira, batez ere azterlanen heterogeneotasunagatik. Kaltzifediola segurua da, kolekalziferola baino eraginkorragoa eta azkarragoa populazio guztietan. Dituen ezauzgarriengatik, bereziki erabilgarria da obesitatea, gibeiko gaixotasuna edo hesteetako malabsortzioa duten pazienteentzat.

© 2024 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

The most frequently asked questions about vitamin D

Abstract:

Vitamin D is a hormone involved in multiple actions, being its main function calcium and phosphorus homeostasis and mineralization of the skeleton. Vitamin D also has extraskelatal functions on cardiovascular, immune and other tissues or systems. The main source of vitamin D is cutaneous synthesis through ultraviolet B (UVB) radiation, so given the changes in society's lifestyle, vitamin D deficiency is increasingly prevalent. The optimal levels of 25-hydroxyvitamin D according to most scientific societies are above 30 ng/mL. Screening is recommended in populations with risk factors for deficiency, such as patients with osteoporosis, pregnant women, nursing infants, elderly population or those at risk of falls, among others. Vitamin D deficiency has been associated with higher risk of osteoporosis and fracture, higher risk of falls, as well as other pathologies such as infections, some immune-mediated diseases, and cardiovascular diseases. Supplementation with cholecalciferol or calcifediol is often necessary to achieve and maintain optimal levels of 25-hydroxyvitamin D and has shown beneficial effects on osteoporosis and fracture risk reduction. However, when analysing the extraskelatal benefits of supplementation, the published data are more controversial, mainly due to the heterogeneity of the studies. Calcifediol is safe and more effective and faster than cholecalciferol in all populations. Due to its characteristics, it is also especially useful in patients with obesity, liver disease or intestinal malabsorption.

© 2024 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

GILTZA-HITZAK

D bitamina.
Kaltzifediol.
Kolekalziferol.
D bitamin eza.
Osteoporosia.
Eskeletoz kanpoko funtzioa.
Suplementazioa.

KEYWORDS

Vitamin D.
Calcifediol.
Cholecalciferol.
Deficiency.
Insufficiency.
Osteoporosis.
Extraskelatal.
Supplementation.

¿Qué es la vitamina D y de dónde la obtenemos?

En torno a 1919, Sir Edward Mellanby, bioquímico y farmacólogo británico, descubrió que el raquitismo se podía prevenir con el aceite de hígado de bacalao en la dieta, aunque fue en 1922 cuando el investigador Elmer McCollum demostró que este factor antirraquítico era diferente al resto de vitaminas descubiertas (A, B y C), y al ser la cuarta vitamina en describirse, se denominó vitamina D¹.

La vitamina D, en realidad, es una hormona dentro de un sistema endocrino, el sistema endocrino de la vitamina D (SEVD). Se sabe que la vitamina D actúa regulando la transcripción de más de 200 genes (equivalente a más del 3% del genoma) a través de su interacción con su receptor, el receptor de la vitamina D (VDR), dando lugar a acciones en múltiples órganos y sistemas, de forma endocrina, autocrina y paracrina².

La fuente principal de la que obtenemos la vitamina D (80-90% del total), es a través la radiación solar ultravioleta B (UVB), que transforma el 7-dehidrocolesterol de la piel en vitamina D3 o colecalciferol. Tan solo un 10-20% de la vitamina D proviene de los alimentos, ya sea en forma de colecalciferol mayoritariamente, o

también de ergocalciferol (isoforma también conocida como “vitamina D2”, presente en pequeñas cantidades en alimentos de origen vegetal)³. Los ácidos grasos del pescado representan la fuente más rica de vitamina D (Tabla I)⁴. Los huevos, la mantequilla, los lácteos, el hígado y otras vísceras son también alimentos con alto contenido en vitamina D⁵.

El colecalciferol sigue siendo una forma inactiva de vitamina D, por lo que aún debe sufrir algunos pasos metabólicos. El primer paso se produce en el hígado mediante la enzima 25-hidroxilasa, que da lugar a la 25-hidroxivitamina D3, calcifediol o calcidiol. El calcifediol es la prohormona que, por sus características moleculares, que describiremos más adelante, constituye el indicador de la concentración de vitamina D. En el riñón se produce la segunda hidroxilación, mediante la acción de la enzima 1-alfa-hidroxilasa, que transforma el calcifediol en 1,25-dihidroxivitamina D3 o calcitriol, que es la forma activa de la vitamina D, para dar lugar a sus acciones endocrinas (Figura 1). Este último paso está regulado por la hormona paratiroidea (PTH) y la hipofosfatemia, que estimulan la producción de calcitriol; y por el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), que la

Tabla I
Contenido de vitamina D según alimento, modificado de Casado et al.⁴

	Vitamina D por 100 gr
Lácteos y derivados	
Queso	0,17 – 1,2 µg (6,8 – 48 UI)
Yogur	0,2 – 1 µg (8 - 40 UI)
Leche de vaca entera	0,3 µg (12 UI)
Huevos y derivados	
Huevos de gallina	2 – 11,4 µg (80 – 456 UI)
Cárnicos y derivados	
Pulmón (cordero-ternera)	11 – 12 µg (440 – 480 UI)
Jamón cocido	0,7 – 0,9 µg (28 – 36 UI)
Pollo, conejo	0,2 – 0,4 µg (8 – 16 UI)
Pescados, moluscos, crustáceos y derivados	
Atún, bonito, arenque ahumado y congrio	3,5 – 34 µg (140 – 1.360 UI)
Salmón ahumado y langostino	18 – 19 µg (720 – 760 UI)
Palometa, jurel, breca, dorada y salema	14 – 16 µg (560 – 640 UI)
Sardina, salmón, perca, boquerón, pez espada y bacalao	7 – 8 µg (280 – 320 UI)
Grasas y aceites	
Aceite de hígado de bacalao	210 µg (8.400 UI)
Margarina	2,5 – 3,8 µg (100 – 152 UI)
Cereales y derivados	
Cereales (trigo, arroz, maíz, muesli)	4 – 8 µg (160 – 320 UI)

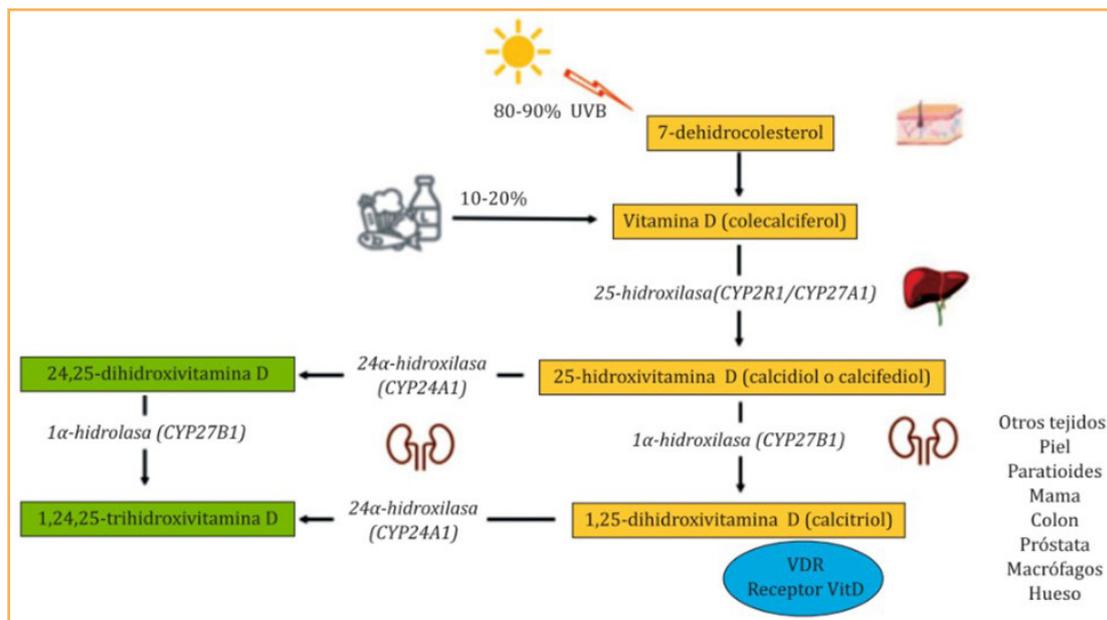


Figura 1. Síntesis y metabolismo de la vitamina D, extraída de Casado et al.⁴

inhibe⁴. Esta segunda hidroxilación también tiene lugar en múltiples células, tejidos y órganos, como las células del sistema inmunológico o la piel entre otros, para sus acciones auto/paracrin, aunque su regulación a este nivel no es bien conocida.

¿Cuáles son las funciones principales de la vitamina D?

La acción principal del SEVD es regular la homeostasis del calcio y del fósforo, elementos fundamentales para la mineralización del esqueleto. Para ello la vitamina D tiene acciones en el intestino, aumentando la absorción de calcio y fósforo; a nivel renal, incrementando la reabsorción tubular de ambos minerales; a nivel de las paratiroides, inhibiendo la secreción de PTH, y por lo tanto inhibiendo la resorción ósea con menor salida de calcio del hueso; y a nivel del propio tejido óseo, regulando la diferenciación de osteoclastos y osteoblastos, así como la producción de proteínas reguladoras de la mineralización⁶.

Más allá de esta función principal, se han descrito acciones de la vitamina D en otros órganos y tejidos diana, ya que tanto el VDR como la 1-alfa-hidroxilasa (CYP27B1) están presentes de forma ubicua en muchas estirpes celulares. Esto da lugar a los conocidos como efectos extraesqueléticos de la vitamina D. A nivel muscular, se ha visto que la vitamina D puede tener un papel beneficioso, tanto a nivel de resistencia como del mantenimiento de la masa muscular, por sus acciones tanto genómicas como no genómicas en la proliferación y diferenciación de los miocitos⁷. De hecho, se ha relacionado el déficit de vitamina D con la debilidad muscular y el riesgo de caídas. Se conoce que la vitamina D participa en la vía Wnt/beta catenina, la cual influye en la re-

ducción de la síntesis de prostaglandinas inflamatorias, pudiendo así modular la angiogénesis y la proliferación celular tumoral. También se ha relacionado la vitamina D tanto con la inmunidad innata como la adquirida, activando la transcripción de péptidos antimicrobianos, y regulando la proliferación y diferenciación de linfocitos T cooperadores hacia un estado de tolerancia inmune. La vitamina D también parece tener un efecto protector cardiovascular. Estudios en animales *knockout* para el VDR mostraron aumento de la trombogénesis y calcificación vascular, así como aumento en la producción de renina y angiotensina II, lo que conduce a hipertensión arterial⁸. Por tanto, se sugiere que la vitamina D participa en la regulación de la presión arterial al disminuir la expresión del gen de la renina. Además, la 1,25-dihidroxitamina D tiene acción directa en el cardiomiocito, la fibra lisa muscular y las células endoteliales vasculares estimulando la actividad de la ATPasa del calcio (9). Por último, hay estudios que correlacionan una participación de la vitamina D en el riesgo de diabetes y síndrome metabólico. Esto podría ser explicado porque el VDR se expresa en las células beta pancreáticas, y la vitamina D estimula la secreción de insulina¹⁰.

¿Cuáles son los niveles deseables en sangre de 25-hidroxitamina D?

El metabolito que refleja el status nutricional de vitamina D del organismo es la 25-hidroxitamina D, por ello, no se debe solicitar para tal propósito niveles de vitamina D3 ni de 1,25-dihidroxitamina D.

Aunque no existe consenso sobre cuáles deben ser los niveles óptimos de 25-hidroxitamina D, parece que niveles entre 20-30 ng/mL (50-75 nmol/L) se consideran insuficientes por la mayoría de sociedades y orga-

nizaciones; y si los niveles son inferiores a 20 ng/mL se habla de deficiencia, definiéndose como deficiencia severa cuando los niveles son inferiores a 10 ng/mL. La *Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral* (SEIOMM) establece para población general unos niveles óptimos de 25-hidroxivitamina D entre 25-50 ng/mL².

En pacientes con osteoporosis o con riesgo de fractura se sugiere mantener concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D por encima de 30 ng/mL. A pesar de que no se consideran niveles tóxicos hasta que se superan los 150 ng/mL (11), parece que niveles por encima de 50-60 ng/mL no parecen aportar un claro beneficio. Con estas consideraciones el rango óptimo de 25-hidroxivitamina D en pacientes con osteoporosis según la SEIOMM es de 30-50 ng/mL⁴.

¿A quién debemos medir los niveles de 25-hidroxivitamina D?

No se recomienda realizar un cribado de niveles de 25(OH)D de forma sistemática en la población general, pues no es eficiente. Sí que se recomienda hacerlo en población con factores de riesgo de déficit de vitamina D y en pacientes con osteoporosis o riesgo de caídas⁴.

Entre los factores intrínsecos que influyen en los niveles de 25-hidroxivitamina D podemos destacar la raza y la edad. Las personas con mayor pigmentación cutánea (raza no caucásica) poseen más riesgo de sufrir déficit de vitamina D porque la radiación ultravioleta tiene menor penetración. Por otro lado, la gente mayor tiene menor capacidad de síntesis y de hidroxilación de la vitamina D, además de presentar con frecuencia otros factores que se asocian a niveles bajos de esta vitamina como el sedentarismo o la menor exposición solar⁴.

También hay factores modificables que se asocian a déficit de vitamina D, como el tabaquismo, la desnutrición, los síndromes de malabsorción y la obesidad (especialmente la abdominal), dado que se produce un secuestro de los metabolitos más lipofílicos de vitamina D, como el colecalciferol, en el tejido adiposo¹¹.

Se debe incluir también en el cribado pacientes que toman de forma crónica fármacos que interfieren en la vía metabólica de la vitamina D, como los glucocorticoides, antiepilépticos, antifúngicos y antirretrovirales, y los que padecen enfermedades que podrían alterar la síntesis de vitamina D como son la hepatopatía crónica y la insuficiencia renal⁴.

También se recomienda el cribado de niveles de 25-hidroxivitamina D en embarazadas y lactantes, dada la alta prevalencia de déficit en estas poblaciones y la relación que existe, según algunos estudios, entre la resistencia a la insulina durante el embarazo y el desarrollo esquelético fetal¹².

Sin duda, es imprescindible valorar el estado de los niveles de 25-hidroxivitamina D en los grupos poblacionales con riesgo de fractura, como los pacientes con osteoporosis, y pacientes con caídas frecuentes, con debilidad muscular y antecedente de fractura por fragilidad⁴.

Finalmente, hay que recordar que existe una clara estacionalidad de los niveles de 25-hidroxivitamina D, siendo más prevalente el déficit en los meses de invierno y primavera (noviembre-mayo) respecto a los de verano y otoño (junio-octubre)¹³. Esto es importante porque un paciente con niveles insuficientes en verano es probable que tenga niveles más deficitarios en invierno o primavera.

¿Por qué hay tanta población con niveles bajos de 25-hidroxivitamina D?

El déficit de vitamina D es un problema de salud mundial constituyendo una auténtica pandemia. Incluso en países desarrollados con suficiente sol y disponibilidad de alimentos enriquecidos con esta vitamina se ha descrito una elevada prevalencia de déficit de vitamina D^{13,14}.

Hay múltiples estudios en la literatura que estiman prevalencias variables, debido a diferencias en la población de estudio, la estación del año o los niveles definidos como deficitarios.

Se estima que, a nivel mundial, entorno a mil millones de personas tendrían deficiencia de vitamina D, y que un 30-50% de la población cumpliría criterio de insuficiencia¹⁵⁻¹⁷. Por otra parte, una revisión sistemática que analizaba más de 100 estudios destacó la prevalencia de este problema sobre todo en mujeres de Oriente Medio, con prevalencias entorno al 50-70%, y la falta de datos en población infantil y adolescente a nivel mundial¹⁸.

A nivel europeo, un estudio de análisis estandarizado con una muestra total de 55.844 individuos mostró, usando la definición de la *US Endocrine Society* sobre deficiencia de vitamina D (niveles inferiores a 50 nmol/L o 20 ng/mL), una prevalencia del 40,4%¹³.

Un estudio español realizado a nivel de Atención Primaria, que incluía 21.490 pacientes de todas las edades de la comunidad de la Rioja con sospecha clínica de riesgo de déficit de vitamina D, mostró resultados comparables a varios estudios de otras subpoblaciones en España. Más de dos tercios de la población presentaba deficiencia de vitamina D (< 12 ng/mL; 30,9 %) o insuficiencia (<20 ng/mL; 32,8%), con predominio de hombres respecto a mujeres (67,1% vs 62,6%; p <0,001), con peores niveles séricos en invierno, y con aumento de la prevalencia a partir de los 75 años (72,6%). Si se consideraba el criterio estricto de la *US Endocrine Society* para definir insuficiencia (<30 ng/mL), la prevalencia ascendía hasta el 92,7%¹⁴.

La baja exposición solar es probablemente uno de los principales motivos por los que existe una tan elevada prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D. Los hábitos laborales y de ocio son cada vez más de interior, por lo que incluso en países con considerables horas de sol al año como es España, existe una elevada prevalencia de déficit de vitamina D. Otro de los motivos es el cambio en los hábitos alimenticios, con un menor consumo de lácteos y otros productos ricos en vitamina D, y mayores índices de

obesidad en los últimos años, condición que como hemos visto conduce a un secuestro de la vitamina D, con reducción de su biodisponibilidad¹³. El mayor uso de cremas solares, la toma de fármacos como corticoides o antiepilépticos o la creciente incidencia de enfermedades autoinmunes sin duda contribuyen a la elevada prevalencia del déficit de vitamina D¹⁹. En la tabla II se detallan los principales factores de riesgo y/o enfermedades asociadas a la hipovitaminosis D.

¿Qué riesgo presentan los pacientes con niveles bajos de 25-hidroxivitamina D?

Los pacientes con niveles bajos de 25-hidroxivitamina D presentan mayor riesgo de osteoporosis y de fracturas; o incluso de osteomalacia en adultos o de raquitismo en niños si los niveles son muy bajos y mantenidos durante años. Dos metaanálisis recientes que incluyeron más de 50.000 adultos demostraron que niveles bajos de 25-hidroxivitamina D se asocian a un riesgo aumentado de fractura global y fractura de cadera^{20,21}.

Asimismo, la hipovitaminosis D se ha relacionado en numerosos estudios observacionales de forma directa con una mayor debilidad muscular y con el riesgo de caídas, especialmente en la población anciana²².

En los últimos años se ha producido un crecimiento exponencial de estudios que demuestran que el déficit de vitamina D se asocia con una mayor prevalencia e incidencia de múltiples enfermedades, más allá de las musculoesqueléticas.

Por ejemplo, el déficit de vitamina D se ha asociado con enfermedades en las que de alguna manera interviene el sistema inmune, como son las infecciones y las enfermedades autoinmunes.

Un metaanálisis con más de 10.000 individuos mostró que la vitamina D podría tener un papel protector en las infecciones respiratorias²³; y otro metaanálisis encontró un riesgo significativamente mayor de desarrollar tuberculosis activa en pacientes con déficit de vitamina D²⁴.

Entre las enfermedades autoinmunes, en la que ha sido más estudiada la asociación con el déficit de vitamina D es la artritis reumatoide (AR). Hay estudios que relacionan el déficit de vitamina D con una mayor incidencia y prevalencia de la enfermedad, aunque son estudios con algunas limitaciones. La mayoría de los estudios no tienen en cuenta la exposición solar y muchas veces se basan sólo en la toma en la dieta de vitamina D. Por otro lado, hay que tener en cuenta el carácter multifactorial del desarrollo de la AR, así como la his-

Tabla II

Factores de riesgo y/o enfermedades asociadas a hipovitaminosis D, modificado de Casado et al.⁴

Raza no caucásica

Osteoporosis y/o fracturas por fragilidad

Debilidad muscular, caídas frecuentes

Edad avanzada

Tabaquismo, consumo de alcohol

Obesidad, desnutrición

Insuficiencia renal o hepática

Fármacos que interfieren con el citocromo P450: glucocorticoides, antiepilépticos, antirretrovirales, etc.

Embarazo, lactancia

Raquitismo, osteomalacia o enfermedad de Paget

Hipo e hiperparatiroidismo

Institucionalizados, excasa exposición solar

toria natural de la enfermedad, incluyéndose pacientes en diferentes fases de la misma, desde la fase preclínica hasta las formas más evolucionadas²⁵. Es destacable sobre este tema un metaanálisis que incluía 3 cohortes con más de 215.757 sujetos, que concluyó que los participantes en el grupo de mayor consumo de vitamina D presentaba una reducción de un 24,2% del riesgo de incidencia de AR respecto a los de menor toma de vitamina D²⁶. Otro ejemplo es el de Merlino et al. que observaron en una cohorte prospectiva que las mujeres en el tercil más alto de ingesta de vitamina D tenía un 33% de menos riesgo de desarrollar AR en comparación con las que se situaban en el tercil más bajo²⁷.

Por otro lado, algunos estudios han descrito la asociación del déficit de vitamina D con una mayor actividad de la enfermedad. Un metaanálisis de 24 estudios encontró niveles más bajos de 25-hidroxivitamina D en pacientes con AR respecto a los controles, y una relación inversa entre los niveles de 25-hidroxivitamina D y la actividad de la enfermedad medida por DAS28 y PCR²⁸.

Otros estudios de cohortes han relacionado el déficit de vitamina D con el lupus eritematoso sistémico (LES) y la actividad de la enfermedad, pero con resultados que deben tomarse con cierta cautela, dada la presencia de factores de confusión, como la baja exposición solar de la mayoría de estos pacientes. Dos estudios de cohortes asiáticos relacionaron de forma inversa los niveles de 25-hidroxivitamina D y la actividad del LES, mediada por SLEDAI^{29,30}. Otra enfermedad estudiada ha sido la espondiloartritis, en la que un metaanálisis encontró que la vitamina D podría tener un papel modulador de la actividad inflamatoria. En lo que respecta a la artritis psoriásica, el síndrome de Sjögren y la esclerosis sistémica, hay resultados contradictorios³¹.

También se ha descrito que el déficit de vitamina D es frecuente en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, y que se asocia de forma independiente con la actividad de la enfermedad y con marcadores de inflamación intestinal³²⁻³⁴. Estos hallazgos se podrían explicar por el papel que juega la vitamina D en el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal y de la microbiota^{35,36}.

Otras enfermedades autoinmunes claramente asociadas con el déficit de vitamina D son la esclerosis múltiple y la diabetes tipo 1³⁷.

También la diabetes tipo 2 se ha asociado con los niveles de 25-hidroxivitamina D. Un metaanálisis reciente estima un 40% de menor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en el grupo de sujetos con mayores niveles de 25-hidroxivitamina D respecto a los que tenían niveles más bajos³⁸.

Otras de las patologías claramente asociadas con el déficit de vitamina D son las cardiovasculares. En algunos estudios se ha descrito un incremento del riesgo en torno a 1,5 veces de hipertensión e hipertrigliceridemia³⁹, y en otros un mayor riesgo de infarto de miocardio y mortalidad⁴⁰⁻⁴⁴.

Finalmente, se han publicado algunos datos de asociación del déficit de vitamina D con diferentes tipos de

cáncer, aunque estos son inconsistentes. Sin embargo, numerosos estudios in vitro y preclínicos sí que muestran resultados incipientes en cuanto a asociación al riesgo de cáncer, sobre todo de colon³⁷.

¿Qué metabolitos de vitamina D se pueden utilizar para tratar el déficit de vitamina D? ¿Qué diferencias hay entre colecalciferol y calcifediol?

Los metabolitos disponibles para poder realizar una suplementación con vitamina D son principalmente colecalciferol y calcifediol. También existe ergocalciferol, un metabolito de vitamina D de origen vegetal, pero su uso es muy escaso en nuestro medio.

También están comercializados calcitriol y alfacalcidol, que únicamente se usan de forma limitada en situaciones especiales por su potencia, semivida corta y necesidad de monitorización estrecha⁴.

Calcifediol y colecalciferol son dos metabolitos del sistema endocrino de la vitamina D molecularmente muy similares, dado que calcifediol es la molécula que se obtiene de la hidroxilación de colecalciferol. De hecho, únicamente se diferencian en un grupo hidroxilo en el carbono 25, que está presente en calcifediol. Esta pequeña diferencia molecular, sin embargo, confiere a calcifediol una serie de ventajas frente a colecalciferol.

En primer lugar, es una forma más activa de vitamina D, a tan solo un paso metabólico del calcitriol, y que no precisa una hidroxilación hepática⁴. En segundo lugar, la absorción intestinal de calcifediol es mayor que la de colecalciferol, incluso en situaciones de malabsorción⁴⁵. En tercer lugar, es más potente dado que requiere de dosis inferiores que colecalciferol para obtener el mismo aumento de niveles séricos de 25-hidroxivitamina D, y además lo hace con mayor rapidez⁴⁶. Por otra parte, calcifediol es menos lipofílico, por lo que tiene una menor retención en el tejido adiposo, y por consiguiente una menor vida media facilitando el ajuste de dosis, y siendo menos afectado por el IMC^{45,47,48}. Además, calcifediol presenta una curva dosis-respuesta lineal, independientemente de la concentración basal en suero de 25-hidroxivitamina D, lo que lo hace más predecible, a diferencia del colecalciferol, que a mayor concentración sérica de 25-hidroxivitamina D menor incremento de niveles consigue.

Colecalciferol y calcifediol son útiles y seguros tanto en la prevención como en el tratamiento de cualquier paciente con déficit de vitamina D. Sin embargo, la mayor potencia y rapidez de acción de calcifediol es una ventaja en pacientes que requieren un rápido incremento de concentraciones de 25-hidroxivitamina D^{46,49}. Por otro lado, en pacientes con hiperparatiroidismo primario o imposibilidad de monitorizar niveles de 25-hidroxivitamina D y calcemia, debemos ser más cautos con el uso empírico de calcifediol⁴.

Cabe destacar que, por sus características, calcifediol es además preferible a colecalciferol en algunas poblaciones especiales como en pacientes con obesidad (por la menor retención en tejido adiposo), pacientes con enfermedad hepática (porque no requiere

hidroxilación hepática) y pacientes con malabsorción intestinal (porque es menos lipofílico y tiene mejor absorción)^{4,45,49,50}.

A pesar de que la potencia relativa del calcifediol respecto al colecalciferol es de 2,25 a 8 según la posología^{4,45}, en los más de 40 años que se lleva usando el calcifediol en nuestro país, hay muy pocas notificaciones del Sistema Español de Farmacovigilancia de hipervitaminosis D o hipercalcemia por calcifediol, la mayoría por errores en la posología, sugiriendo que es un fármaco seguro a las dosis prescritas y con una buena potencia terapéutica⁴⁹.

¿Cuándo y cómo debemos tratar a los pacientes con déficit de vitamina D?

Para el tratamiento del déficit de vitamina D debe estratificarse a los pacientes según el tipo de población (general vs osteoporosis y otros grupos de riesgo de déficit de vitamina D) y según los niveles basales de 25-hidroxivitamina D⁴.

No obstante, a la hora de valorar los niveles de 25-hidroxivitamina D debe tenerse en cuenta que estos varían a lo largo del año, siendo habitualmente más altos en verano y otoño, y más bajos en invierno y primavera.

La exposición solar en los meses de primavera y verano aumenta muy poco los niveles de 25-hidroxivitamina D, y no suele ser suficiente como para corregir una deficiencia de vitamina D⁵¹.

Cuando recurrimos a suplementos de vitamina D (ya sea colecalciferol o calcifediol) podemos administrarlos de manera diaria. Sin embargo, para mejorar la adherencia de los pacientes suele ser preferible una administración intermitente, con intervalos no superiores a una dosis mensual.

Para población general con niveles insuficientes, es decir, de 10-25 ng/mL de 25-hidroxivitamina D, se recomienda la administración de colecalciferol 25.000 UI/mes (o 800 UI/día) o calcifediol 0,266 mg/mes. En los casos de deficiencia severa (<10 ng/mL) el tratamiento adecuado sería calcifediol 0,266 mg/semana durante 5 semanas o colecalciferol 50.000 UI/semana durante 4-6 semanas, seguido de la pauta de insuficiencia.

Para población con osteoporosis o de riesgo de déficit de vitamina D, si se encuentran con niveles entre 10-30 ng/mL estos se considerarán insuficientes y deberán ser tratados con colecalciferol 50.000 UI/mes (o 1.000-2.000 UI/día) o calcifediol 0,266 mg/ 3-4 semanas. En caso de que los niveles de 25-hidroxivitamina D fueran inferiores a 10 ng/mL (deficiencia severa) se recomienda calcifediol 0,266 mg/semana durante 5 semanas o colecalciferol 50.000 UI/ semana durante 6-8 semanas, para posteriormente seguir con la pauta de insuficiencia (Tabla III)⁴.

La administración de calcifediol quincenal sin dosis de carga también ha demostrado ser eficaz y segura en pacientes con niveles de 25-hidroxivitamina D inferiores a 20 ng/mL⁵².

Una vez iniciado el tratamiento de la deficiencia o insuficiencia de vitamina D se recomienda una moni-

torización de los niveles de 25-hidroxivitamina D cada 3-4 meses hasta alcanzar el rango adecuado, y posteriormente cada 6-12 meses. En caso de respuesta insuficiente se sugiere aumentar la frecuencia o la dosis del tratamiento, o si se está utilizando colecalciferol cambiar a un metabolito más potente como calcifediol⁴.

¿Hasta cuándo debemos tratar a los pacientes con déficit de vitamina D?

A menos que el paciente modifique de forma sustancial sus hábitos alimentarios, de exposición solar, de peso, etc... el tratamiento en pacientes con déficit de vitamina D debe mantenerse de manera indefinida, ya que al retirar el tratamiento con colecalciferol o con calcifediol en pacientes con déficit de vitamina D, los niveles de 25-hidroxivitamina D regresan a los previos al inicio del tratamiento (Figura 2)^{46,53}.

¿Qué beneficios ha demostrado el tratamiento con vitamina D?

Aunque numerosos estudios a nivel preclínico han demostrado un efecto beneficioso de la suplementación con vitamina D en múltiples enfermedades y condiciones, los resultados a nivel clínico son controvertidos. Esto se debe a la heterogeneidad en las poblaciones incluidas, las estrategias de tratamiento con vitamina D, las variables de desenlace analizadas, etc.

Numerosos ensayos clínicos han demostrado una reducción del riesgo de fractura con la suplementación de vitamina D, y aunque hay literatura más crítica, muchos estudios confirman este efecto beneficioso en población con déficit^{4,7,37}. En este sentido, una revisión sistemática de la Cochrane concluyó que la suplementación con vitamina D en combinación con calcio reducía un 16% el riesgo de fractura de cadera, un 14% el riesgo de fractura no vertebral y un 5% el riesgo de cualquier fractura⁵⁴.

Este efecto antifractura de la vitamina D, al menos en parte se explica porque podría producir ganancias de densidad mineral ósea (DMO). Según un metaanálisis, en población general adulta la suplementación con vitamina D mejoraba discretamente la DMO respecto a la población no tratada con vitamina D⁵⁵.

Cuando se ha analizado el potencial beneficio de la administración de vitamina D en la incidencia de cáncer, el ensayo clínico VITAL no logró demostrarlo, pero sí demostró que conseguía una reducción de la mortalidad por cualquier causa si se excluían los dos primeros años de seguimiento⁵⁶. De la misma forma, el ensayo clínico D-Health tampoco consiguió demostrar que la suplementación con vitamina D en población anciana redujese la mortalidad cardiovascular ni por cáncer⁵⁷. A pesar de ser estudios con grandes muestras de pacientes, incluían muchos pacientes sin déficit basal, o con una media de niveles de 25-hidroxivitamina D superior a 30 ng/ml, hecho que influye probablemente en los resultados obtenidos.

Tabla III

Pauta de suplementación recomendada con colecalciferol o calcifediol en pacientes con déficit de 25-hidroxivitamina D, modificado de Casado et al.⁴

Población (niveles deseables de 25-hidroxivitamina D)	Niveles de 25-hidroxivitamina D	Tratamiento (cualquiera de las pautas sugeridas)
Población general (>25 ng/mL)	<10 ng/mL (deficiencia severa)	Calcifediol: 266 µg/semana durante 5 semanas. Colecalciferol: 50.000 UI/semana durante 4-6 semanas. Posteriormente seguir con la pauta de insuficiencia. <i>Alternativa (sin dosis de carga):</i> <i>Calcifediol 266 µg/2 semanas</i> <i>Colecalciferol 25.000 UI/2 semanas</i>
	10-25 ng/mL (insuficiencia)	Calcifediol: 266 µg /mes Colecalciferol: 25.000 UI/mes u 800 UI/día.
Osteoporosis y otras poblaciones de riesgo de déficit de vitamina D (>30 ng/mL)	<10 ng/mL (deficiencia severa)	Calcifediol 266 µg/semana durante 5 semanas. Colecalciferol: 50.000 UI/semana durante 6-8 semanas. Posteriormente seguir con la pauta de insuficiencia. <i>Alternativa (sin dosis de carga):</i> <i>Calcifediol 266 µg/2 semanas</i> <i>Colecalciferol 25.000 UI/2 semanas</i>
	10-30 ng/mL (insuficiencia)	Calcifediol: 266 µg/3-4 semanas Colecalciferol: 50.000 UI/mes o 1.000-2.000 UI/día.

En lo que respecta al beneficio inmunomodulador de la vitamina D y las infecciones, un reciente metaanálisis de 25 ensayos clínicos mostró que la suplementación con vitamina D podría proteger del desarrollo de infecciones agudas del tracto respiratorio comparado con placebo⁵⁸. En concreto, varias publicaciones han aparecido en relación a los efectos beneficiosos de la suplementación con vitamina D en la infección por SARS-CoV2. Un estudio realizado en 8.000 pacientes de Cataluña con enfermedad renal crónica e infección por COVID-19, demostró que el tratamiento con calcitriol se asociaba a menor riesgo de infección por COVID-19, menor riesgo de severidad del cuadro y menor mortalidad, con una relación inversa entre la dosis diaria y la severidad o mortalidad⁵⁹.

Los estudios que han analizado el efecto de la suplementación con vitamina D en pacientes con enfermedades autoinmunes han ofrecido resultados controvertidos, lo que se explica, al menos en parte, por la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas. Un ensayo clínico con una muestra de más de 25.000 individuos analizó el efecto de la suplementación con vitamina D, la suplementación con ácidos grasos omega 3 y placebo en la incidencia de enfermedad autoinmune tras 5,3 años de seguimiento. Los investigadores encontraron que la suplementación con vitamina D reducía la incidencia de enfermedad autoinmune un 22%, frente a un 15% los ácidos grasos omega 3⁶⁰.

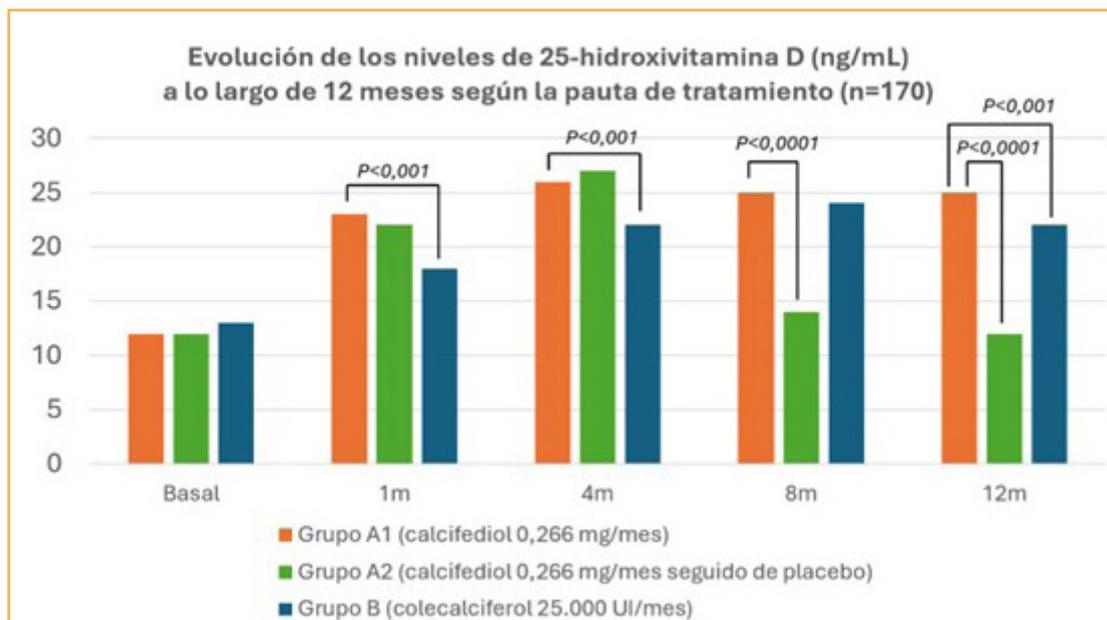


Figura 2. Concentraciones séricas medias de 25-hidroxitamina D tras continuación o cese del tratamiento con calcifediol, modificado de Pérez – Castrillón J. et al.⁵³

Diversos estudios también han mostrado el potencial beneficio de la vitamina D en pacientes con psoriasis, tanto con la suplementación oral como con el uso tópico de derivados de la vitamina D⁶¹.

Algunos ensayos clínicos y metaanálisis han mostrado que en pacientes con AR y déficit de vitamina D la suplementación mejoraba la actividad de la enfermedad, medida por DAS28, número de articulaciones tumefactas y PCR, así como también mejoría de la escala visual analógica de dolor^{31,61}. En lo que respecta al LES, en pacientes con hipovitaminosis D se ha demostrado una asociación entre la suplementación con vitamina D y una mejoría significativa de la actividad de la enfermedad, medida por SLEDAI-2K y de la fatiga, así como una reducción de anticuerpos antiDNA doble cadena y de la firma genética de la expresión del interferón⁶².

También se ha evaluado el efecto de la suplementación con vitamina D en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, observándose una mayor tasa de remisión clínica, aunque, en general, son estudios con pocos pacientes³⁷.

Respecto a la enfermedad cardiovascular y el síndrome metabólico los estudios de intervención no son concluyentes. Menos de la mitad han demostrado beneficio, aunque hay que destacar también las limitaciones metodológicas y la heterogeneidad de las poblaciones incluidas³⁷.

Por otra parte, empieza a ser fuente de estudio la relación entre salud materno-fetal y vitamina D. Una revisión Cochrane y otra revisión encontraron que la suplementación podía llegar a ser útil en disminuir el riesgo de preeclampsia, aumentar el peso neonatal y bajar el riesgo de parto prematuro^{63,64}.

En general, son necesarios más estudios de intervención, con poblaciones más homogéneas, y con determinaciones de niveles tanto basales como tras el tratamiento, porque lo que sí que parece cada vez más claro es que para conseguir los diferentes beneficios con la vitamina D es necesario alcanzar unos determinados niveles de 25-hidroxitamina D. Mientras que podrían ser suficientes niveles de 20-30 ng/mL para mantener una buena salud muscular y ósea, para los beneficios extraesqueléticos es probable que sea necesario alcanzar niveles por encima de 40 o 50 ng/mL⁶⁵.

Conclusión

En conclusión, la vitamina D forma parte de un complejo sistema hormonal que interviene en múltiples sistemas del organismo, tanto a nivel local (autocrino o paracrino) como a nivel sistémico (endocrino), cuya función principal es regular la homeostasis del metabolismo fosfo-cálcico para mantener una correcta mineralización del esqueleto. El sistema endocrino de la vitamina D tiene también múltiples efectos extra-esqueléticos, entre ellos los relacionados con la inmunidad, el sistema cardiovascular y el control de la proliferación celular. La fuente principal de la que la obtenemos la vitamina D es por la síntesis cutánea que tiene lugar gracias a la radiación solar; por lo que los cambios en los hábitos de vida de la población en las últimas décadas, como la menor exposición solar, han generado que el déficit de vitamina D sea un problema muy prevalente en la actualidad. El déficit de vitamina D se ha asociado a la presencia de múltiples patologías, e incluso a una mayor mortalidad, por lo que es recomendable realizar un cribado de niveles de 25-hidroxitamina D en algunas

poblaciones de mayor riesgo de déficit. En pacientes con niveles insuficientes o deficientes debemos recurrir a suplementos. Calcifediol es más potente y más rápido en alcanzar niveles óptimos de 25-hidroxivitamina D que colecalciferol, por lo que además de ser una buena opción terapéutica en cualquier población con déficit es preferible a colecalciferol en pacientes con obesidad, enfermedad hepática o malabsorción.

Declaraciones de autoría

Montserrat Cabanillas y Enrique Casado son los únicos autores del artículo.

Financiación

Este artículo ha sido financiado por Faes Farma

Conflictos de intereses

MC declara haber recibido remuneraciones dinerarias por conferencias, cursos de Theramex, Rubió, UCB y Alter.

EC declara haber recibido remuneraciones dinerarias por conferencias, cursos y asesoría científica de Eli Lilly, Amgen, UCB, Theramex, Gebro, Italfármaco, Gedeon-Richter, STADA, GP-Pharm, Rubió, Alter, FAES FARMA y Sandoz.

Bibliografía

1. Saraví FD, Wilches Visbal JH. La accidentada historia del descubrimiento de la vitamina D, en su primer centenario. Vol. 18, Actual. Osteol. 2022. Available from: <https://ojs.osteologia.org.ar/ojs33010/index.php/osteologia/index>
2. Casado E. Funciones de la vitamina D: beneficios óseos y extraóseos. Med Clin (Barc). mayo de 2016;17(1):7-11.
3. Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. J Clin Orthop Trauma. 2019; 10(6):1082-93.
4. Casado E, Quesada JM, Naves M, Peris P, Jódar E, Giner M, et al. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral. 2021;13(2):84-97.
5. Zanuy M, Carranza F. Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas. 2007; 16(4):63-70.
6. Van Driel M, van Leeuwen JP. Vitamin D endocrine system and osteoblasts. Bonekey Rep. 2014 Feb 5;3:493.
7. Bhattoa HP, Konstantynowicz J, Laszcz N, Wojcik M, Pludowski P. Vitamin D: Musculoskeletal health. Vol. 18, Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. Springer New York LLC. 2017. p. 363-71.
8. Schmidt N, Brandsch C, Schutkowski A, Hirche F, Stangl GI. Dietary Vitamin D Inadequacy Accelerates Calcification and Osteoblast-Like Cell Formation in the Vascular System of LDL Receptor Knockout and Wild-Type Mice. J Nutr. 2014;144(5):638-46.
9. Wolden-Kirk H, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu C. Extraskelatal effects of vitamin D. Endocrinol Metab Clin North Am. 2012;41(3):571-94.
10. Wolden-Kirk H, Overbergh L, Christesen HT, Brusgaard K, Mathieu C. Vitamin D and diabetes: its importance for beta cell and immune function. Mol Cell Endocrinol. 2011;347(1-2):106-20.
11. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007 Jul 19;357(3):266-81.
12. 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. J Acad Nutr Diet. 2020;120(5):898-924.e4.
13. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: Pandemic? American Journal of Clinical Nutrition. 2016 Apr 1;103(4):1033-44.
14. Díaz-López A, Paz-Graniel I, Alonso-Sanz R, Baldero CM, Gil CM, Arija V. Vitamin d deficiency in primary health care users at risk in Spain. Nutr Hosp. 2021;38(5):1058-67.
15. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. Br J Nutr. 2014;111(1):23-45.
16. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357(3):266-81.
17. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. Nutr Bull. 2014;39(4):322-50.
18. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? J Steroid Biochem Mol Biol. 2014 Oct;144 Pt A:138-45.
19. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. Rev Endocr Metab Disord. 2017 Jun;18(2):153-165.
20. Lv QB, Gao X, Liu X, Shao ZX, Xu QH, Tang L, et al. The serum 25-hydroxyvitamin D levels and hip fracture risk: a meta-analysis of prospective cohort studies. Oncotarget. 2017;8(24):39849-58.
21. Feng Y, Cheng G, Wang H, Chen B. The associations between serum 25-hydroxyvitamin D level and the risk of total fracture and hip fracture. Osteoporos Int. 2017;28(5):1641-52.
22. Bischoff-Ferrari HA. Relevance of vitamin D in muscle health. Rev Endocr Metab Disord. 2012 Mar;13(1):71-7.
23. Gunville CF, Mourani PM, Ginde AA. The role of vitamin D in prevention and treatment

- of infection. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2013;12(4):239-45.
24. Aibana O, Huang CC, Aboud S, Arnedo-Pena A, Becerra MC, Bellido-Blasco JB, et al. Vitamin D status and risk of incident tuberculosis disease: A nested case-control study, systematic review, and individual-participant data meta-analysis. *PLoS Med*. 2019;16(9):e1002907.
 25. Heidari B, Hajian-Tilaki K, Babaei M. Vitamin D Deficiency and Rheumatoid Arthritis: Epidemiological, Immunological, Clinical and Therapeutic Aspects. *Mediterr J Rheumatol*. 2019;30(2):94-102.
 26. Song GG, Bae SC, Lee YH. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2012;31(12):1733-9.
 27. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Iowa Women's Health Study. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*. 2004 Jan;50(1):72-7.
 28. Lin J, Liu J, Davies ML, Chen W. Serum Vitamin D Level and Rheumatoid Arthritis Disease Activity: Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Jan 11;11(1):e0146351.
 29. Yao HH, Tang SM, Wang ZM, Zhang X, Chen XY, Gao L, Liu J, Dai YJ, Hu ZH, Zhang XW, Li ZG. [Study of bone mineral density and serum bone turnover markers in newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2018;50(6):998-1003
 30. Mok CC, Birmingham DJ, Leung HW, Hebert LA, Song H, Rovin BH. Vitamin D levels in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: relationship with disease activity, vascular risk factors and atherosclerosis. *Rheumatology*. 2012;51(4):644-52.
 31. Athanassiou L, Kostoglou-Athanassiou I, Koutsilieris M, Shoenfeld Y. Vitamin D and Autoimmune Rheumatic Diseases. *Biomolecules*. 2023;13(4):709.
 32. Raftery T, Merrick M, Healy M, Mahmud N, O'Morain C, Smith S, et al. Vitamin D Status Is Associated with Intestinal Inflammation as Measured by Fecal Calprotectin in Crohn's Disease in Clinical Remission. *Dig Dis Sci*. 2015;60(8):2427-35.
 33. Levin AD, Wadhwa V, Leach ST, Woodhead HJ, Lemberg DA, Mendoza-Cruz AC, et al. Vitamin D deficiency in children with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2011;56(3):830-6.
 34. Ulitsky A, Ananthakrishnan AN, Naik A, Skaros S, Zadvornova Y, Binion DG, et al. Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35(3):308-16.
 35. Fletcher J, Cooper SC, Ghosh S, Hewison M. The Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease: Mechanism to Management. *Nutrients*. 2019;11(5).
 36. De Souza HSP, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(1):13-27.
 37. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev*. 2019 Aug 1;40(4):1109-1151.
 38. Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1422-8.
 39. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2007;167(11):1159-65.
 40. Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, Joakimsen R, Schirmer H, Wilsgaard T, et al. Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS One*. 2017;12(2):e0170791.
 41. Zhang R, Li B, Gao X, Tian R, Pan Y, Jiang Y, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of cardiovascular disease: dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(4):810-9.
 42. Tomson J, Emberson J, Hill M, Gordon A, Armitage J, Shipley M, et al. Vitamin D and risk of death from vascular and non-vascular causes in the Whitehall study and meta-analyses of 12,000 deaths. *Eur Heart J*. 2013;34(18):1365-74.
 43. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(1):76-89.
 44. Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB, Nordestgaard BG. 25-hydroxyvitamin d levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(11):2794-802.
 45. Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporos Int*. 2018 Aug;29(8):1697-1711.
 46. Graeff-Armas LA, Bendik I, Kunz I, Schoop R, Hull S, Beck M. Supplemental 25-Hydroxycholecalciferol Is More Effective than Cholecalciferol in Raising Serum 25-Hydroxyvitamin D

- Concentrations in Older Adults. *Journal of Nutrition*. 2020;150(1):73-81.
47. Cesareo R, Falchetti A, Attanasio R, Tabacco G, Naciu AM, Palermo A. Hypovitaminosis D: Is It Time to Consider the Use of Calcifediol? *Nutrients* 2019;11(5):1016.
 48. Charoenngam N, Kalajian TA, Shirvani A, Yoon GH, Desai S, McCarthy A, et al. A pilot-randomized, double-blind crossover trial to evaluate the pharmacokinetics of orally administered 25-hydroxyvitamin D3 and vitamin D3 in healthy adults with differing BMI and in adults with intestinal malabsorption. *Am J Clin Nutr*. 2021;114(3):1189-99.
 49. Jodar E, Campusano C, de Jongh RT, Holick MF. Calcifediol: a review of its pharmacological characteristics and clinical use in correcting vitamin D deficiency. *Eur J Nutr*. 2023 Jun;62(4):1579-1597.
 50. Jodar E, Arranz-Gutierrez P, Luis PCJ. Involvement of age, obesity and genetic polymorphisms in the increment of 25-hidroxivitamina D levels after 12-month treatment with calcifediol and cholecalciferol. *Endocrine Abstracts*. 2024.
 51. Lee YM, Kim SA, Lee DH. Can current recommendations on sun exposure sufficiently increase serum vitamin D level?: One-month randomized clinical trial. *J Korean Med Sci*. 2020;35(8).
 52. Guerra López P, Urroz Elizalde M, Vega-Gil N, Sánchez Santiago B, Zorrilla Martínez I, Jiménez-Mercado M, Jódar E, Landeta Manzano A, Campo Hoyos C, Frías Iniesta J. Efficacy and Safety of Calcifediol in Young Adults with Vitamin D Deficiency: A Phase I, Multicentre, Clinical Trial-POSCAL Study. *Nutrients*. 2024 Jan 19;16(2):306.
 53. Jódar E, Pérez-Castrillón JL, Dueñas-Laita A, Hernández G, Chinchilla SP, García-Bea A. EFICACIA Y SEGURIDAD A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO MENSUAL CON CALCIFEDIOL 0,266 MG EN COMPARACIÓN CON EL TRATAMIENTO MENSUAL CON COLECALCIFEROL 25.000 UI. 62 Congreso Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. 13-15 Octubre 2021. Sevilla..
 54. Avenell A, Mak JCS, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(4):CD000227.
 55. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Nov;6(11):847-858.
 56. Manson JE, Bassuk SS, Lee IM, Cook NR, Albert MA, Gordon D, et al. The VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL): Rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials*. 2012;33(1):159-71.
 57. Neale RE, Baxter C, Romero BD, McLeod DSA, English DR, Armstrong BK, et al. The D-Health Trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(2):120-8.
 58. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 15 de febrero de 2017;i6583.
 59. Oristrell J, Oliva JC, Subirana I, Casado E, Domínguez D, Toloba A, et al. Association of Calcitriol Supplementation with Reduced COVID-19 Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease: A Population-Based Study. *Biomedicines*. 2021;9(5).
 60. Hahn J, Cook NR, Alexander EK, Friedman S, Walter J, Bubes V, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ*. 2022;376:e066452.
 61. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*. 2020 Jul 15;12(7):2097.
 62. Magro R, Saliba C, Camilleri L, Scerri C, Borg AA. Vitamin D supplementation in systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity, fatigue and the interferon signature gene expression. *BMC Rheumatol*. 2021;5(1):53.
 63. Roth DE, Leung M, Mesfin E, Qamar H, Waterworth J, Papp E. Vitamin D supplementation during pregnancy: state of the evidence from a systematic review of randomised trials. *BMJ*. 2017;j5237.
 64. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peñarosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(1):CD008873.
 65. Wimalawansa SJ. Infections and Autoimmunity-The Immune System and Vitamin D: A Systematic Review. *Nutrients*. 2023;15(17):3842. doi: 10.3390/nu15173842. PMID: 37686873; PMCID: PMC10490553.