

Caracterización de pacientes con osteoporosis tratadas con Vitamina D 100.000 UI mensualmente

Rubén Bucheli ¹, Mario Moreno ², Fernando Andrade ³, Danilo Salazar ⁴, Enrique López ⁵, Carlos Torres ⁶, Patricio Romero ⁷

¹ Médico Gineco-obstetra, experto latinoamericano en climaterio y menopausia. Maestro latinoamericano en Ginecología y Obstetricia.

² Médico Reumatólogo. Jefe de Reumatología. Hospital Luis Vernaza.

³ Médico Gineco-obstetra. Hospital Metropolitano.

⁴ Médico Gineco-obstetra. Hospital Metropolitano.

⁵ Médico Endocrinólogo, especialista en metabolismo mineral y óseo

⁶ Médico Gineco-obstetra. Hospital Metropolitano

⁷ Epidemiólogo, investigador Centro de Investigaciones en Salud Pública y Epidemiología Clínica (CISPEC-UTE)/Fundación FIGESS.

Correspondencia: Rubén Bucheli; rbuchelit@hotmail.com

Recibido: 14 de enero de 2020 **Aceptado:** 28 de febrero de 2020

Resumen

Introducción: La vitamina D en la piel tras la exposición solar se constituye en precursor y agente anabólico óseo que estimula el transporte activo de calcio a través de la mucosa intestinal. La Sociedad Europea de Aspectos Clínicos y Económicos de la osteoporosis y osteoartritis, recomienda que pacientes postmenopáusicas con niveles de 25 (OH) D menores de 50 nmol/L reciban suplementación entre 800 y 1000 UI diarias de vitamina D.

Objetivo: Determinar en mujeres con osteoporosis el cambio porcentual de 25 (OH) D en sangre, con la administración de 100.000 UI de vitamina D cápsulas una vez al mes, así como seguridad y grado de satisfacción con el tratamiento.

Sujetos y métodos: Estudio observacional, descriptivo, longitudinal, en el que se incluyeron 44 mujeres que recibieron 100.000 UI de vitamina D una vez al mes por tres meses. Se realizó control de laboratorio pre y post-tratamiento a una sub-muestra no probabilística de 10 pacientes.

Resultados: El 70% de casos refirió no tener comorbilidades. El valor inicial de vitamina D en la sub-muestra fue $23,5 \pm 10,1$ nmol/l; al final el promedio fue $27,2 \pm 9,6$ nmol/l. Post-tratamiento los niveles de vitamina D aumentaron un 20% en más del 50% de casos. El 93% de casos no refirieron eventos adversos. Los eventos adversos reportados fueron gastro-intestinales, eventos óseo-articulares y cefalea. La mayoría de casos reportaron encontrarse satisfechos con el tratamiento.

Conclusión: El tratamiento fue muy bien tolerado, la mayoría de casos refirieron estar satisfechos con el tratamiento. Se observaron incrementos porcentuales significativos de 25 (OH) D en sangre luego de 12 semanas de tratamiento.

Palabras clave: Vitamina D, osteoporosis, caracterización.

Characterization of patients with osteoporosis treated with Vitamin D 100,000 IU monthly

Abstract

Introduction: Vitamin D in the skin after sun exposure constitutes precursor and bone anabolic agent that stimulates the active transport of calcium through the intestinal mucosa. The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, recommends that postmenopausal patients with 25 (OH) D levels less than 50 nmol / L receive supplementation between 800 and 1000 IU daily of vitamin D.

Objective: Determine in women with osteoporosis the percentage change of 25 (OH) vitamin D in blood, with the administration of 100,000 IU of vitamin D caps once a month, as well as safety and degree of satisfaction with the treatment.

Subjects and methods: Observational, descriptive and longitudinal study, which included 44 women who received 100,000 IU of vitamin D once a month for three months. Pre and Post-treatment laboratory control was performed on a non-probabilistic subsample of 10 patients.

Results: The 70% of cases reported not having comorbidities. The initial value of vitamin D was 23.5 ± 10.1 nmol/l at the end the average was 27.2 ± 9.6 nmol/l in the subsample. Post-treatment increased Vit D. levels 20.4% in more than 50% of cases, 93% of cases did not report adverse events. The adverse events reported were gastro-intestinal, osteo-articular events and headache. The majority of cases reported being satisfied with the treatment.

Conclusion: Treatment was very well tolerated, the majority of cases reported being satisfied with the treatment. Significant percentage increases of 25 (OH) D were observed in blood after 12 weeks of treatment.

Key words: Vitamin D, osteoporosis, characterization.

Cómo citar este artículo: Bucheli R, Moreno M, Andrade F, Salazar D, López E, Torres C, Romero P. Caracterización de pacientes con osteoporosis tratadas con vitamina D 100.000 UI mensualmente. Rev Fac Cien Med (Quito). 2020; 45(1):21-27

Introducción

La vitamina D o llamada [1,25(OH)₂D], a nivel de la piel, tras la exposición solar se constituye en una molécula precursora, la 7 – dehidrocolesterol¹; además es un agente anabólico óseo cuya función estimula el transporte activo de calcio a través de la mucosa intestinal. Cuando se incrementa la concentración plasmática de 25 (OH) D, la 25(OH)D-1- α -hidroxilasa renal conlleva a más producción de 1,25(OH)₂D por unidad de enzima proteica².

Posteriormente se produce calcitriol, la cual actúa como hormona por vía autocrina en los tejidos como estímulo extracelular para la respuesta genómica. Además, al unirse al receptor de vitamina D y a una variedad de proteínas auxiliares, el calcitriol parece ser la clave en la información de ADN, permitiendo que las células transcriban las proteínas necesarias para las respuestas específicas de los tejidos³. Sinha⁴ recomienda que la concentración sérica de 25 (OH)D debe ser 75nmol/L o más, encontrando que los defectos de la mineralización ósea ocurrieron con niveles menores a los mencionados. Los factores de riesgo para las deficiencias se incluyen malabsorción, intestino corto, enfermedad hepática y renal, toma de anticonvulsivantes, antirretrovirales, obesidad, vegetarianos⁴.

Se ha encontrado que la optimización de las concentraciones séricas de vitamina D conjuntamente con la suplementación de calcio mejora los niveles plasmáticos glucémicos y la reserva de las células B de un plan terapéutico con vitamina D mayor a 800 UI/día⁵. Otros beneficios encontrados en el estudio de Goodall et al⁶, respecto a la suplementación con Vitamina D en dosis de 10000 UI, redujo en 20% el riesgo de infecciones del tracto respiratorio superior y en un 46% la presencia de gérmenes identificados en el laboratorio; de igual manera, en pacientes con síndrome de intestino irritable y osteoporosis, la suplementación de vitamina D en dosis de 700 a 1000 UI/día asociada a bifosfonatos, producían mejores resultados en el control terapéutico⁷.

En las deficiencias de vitamina D, el estudio de McNally⁸ demostró que las dosis mayores a 40.000 UI, elevan las concentraciones de 25(OH)D, encontrándose efectos adversos como la hipercalcemia,

cuando las dosis fueron mayores a 400 000 UI. En pacientes con fibrosis quística y osteoporosis, la suplementación de Vitamina D en la estación de invierno es importante, las dosis de hasta 20.000 UI semanales permite alcanzar los niveles adecuados y mejora de la función pulmonar⁹.

La importancia de la suplementación de las dosis de vitamina D, se ha encontrado relevante en patologías a nivel renal, especialmente en pacientes trasplantados, en los cuales la deficiencia de vitamina D conlleva a la presencia de hiperparatiroidismo y enfermedad ósea, por la reducción en la absorción intestinal de calcio. Otro estudio concluyó que dosis de vitamina D, de 5000 UI diarias, fueron más eficaces frente a las 2000 UI diarias¹⁰. Pero la suplementación genera debate, es así como el Instituto de Medicina en 2011, indica que dosis de 10.000 UI /diarias no producen efectos adversos, mientras que la sociedad de endocrinología en el mismo año recomienda que no se exceda de las dosis mencionadas, para evitar la hipercalcemia¹¹.

El uso de dosis de 600.000 UI de vitamina D semanales en el tratamiento de raquitismo, no produjo efectos adversos. Un estudio realizado por Kocyigit¹² concluyó que las dosis de 300.000 UI evitaron la progresión del raquitismo a pesar de adecuados suplementos nutricionales, evitando el riesgo de osteoporosis y mejora de la masa ósea. Mc Cullough en su estudio identificó que cuando se indica dosis de hasta 40.000 UI al día es confiable, recordando que los niveles de 25 (OH) D se deben mantener en niveles sanguíneos de 400 ng/ml. Además, que la dosificación diaria prolongada de vitamina D3 con dosis de 10. 000 a 60. 000 UI fue tolerado de manera segura¹.

Existen estudios como los de Hathcock¹³ que comparó dosis de 100.000 UI/día por 4 días, encontrando seguridad en el uso de la misma, solo un caso con la administración de 15.000 UI/día (2.4 millones de unidades) en un adulto de 72 años por 21 días presentó síntomas digestivos y urinarios. Otro estudio, indica que la ingesta prolongada de 10.000 UI diarios de vitamina D3 no representaría un riesgo de efectos adversos en todos los adultos¹⁴.

La Sociedad Europea de aspectos clínicos y económicos de la osteoporosis y osteoartritis, reco-

mienda que pacientes postmenopáusicas con niveles de 25 (OH) D menores de 50 nmol/L deben recibir suplementación entre 800 y 1000 UI diarias de vitamina D, y en caso de pacientes frágiles con riesgo de fracturas se debe mantener niveles de 25 (OH) D de 75 nmol/L, además que la presencia de nefrolitiasis, hipercalciuria e hipercalcemia se presentan cuando laboratorialmente son mayores a 125 nmol/L¹⁵.

Las experiencias clínicas tempranas sin duda alguna suministran información importante derivada de la práctica clínica diaria, la que es complementaria a la información proveniente de los ensayos clínicos controlados. En este estudio, se incluyeron pacientes con osteoporosis para evaluar evaluar el impacto de la suplementación de vitamina D de 100.000 UI una vez al mes, de igual manera registrar la seguridad y tolerabilidad de esta dosis por tres meses seguidos. Una medición en sangre de vitamina D se llevó a cabo al inicio y al final del estudio, lo cual permitió realizar un análisis comparativo de los resultados obtenidos. Los objetivos de este estudio fueron: Comparar en mujeres con osteoporosis el cambio porcentual desde la línea de base de 25 OH Vitamina D en sangre, luego de la administración de 100.000 UI. de vitamina D cápsulas una vez al mes, por tres meses, así mismo evaluar la seguridad y tolerabilidad y el grado de satisfacción con el tratamiento.

Sujetos y métodos

Diseño del estudio: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal, con una muestra de 44 sujetos mujeres con diagnóstico de osteoporosis atendidas en consultorios privados de las ciudades de Quito y Guayaquil, a quienes se les administró 100.000 UI de 25 OH vitamina D por vía oral, una vez al mes durante tres meses. Los sujetos firmaron el respectivo consentimiento informado.

Metodología: De los 44 sujetos, se seleccionaron de manera no probabilística 10 de ellos, que de forma voluntaria se sometieron a control de vitamina D basal y final en sangre en el laboratorio. La inclusión de pacientes en el estudio se realizó de manera aleatoria simple.

Todos los sujetos incluidos debieron cumplir con

4 valoraciones, una inicial diagnóstica en la que se realizó la medición basal en sangre de 25 OH Vitamina D (sub-muestra del estudio) y recibieron el tratamiento respectivo en el consultorio del médico para los siguientes tres meses. Durante la semana 4 y 8 de la observación, el médico o su delegado contactó a cada una de las pacientes incluidas en el seguimiento, para recordarle la toma de la cápsula respectiva de vitamina D (una al mes) y realizar una evaluación de seguridad y tolerabilidad del tratamiento y su respectivo reporte en el cuestionario creado para este fin. Una evaluación final del estudio (semana 12) se llevó a cabo, se realizó una segunda evaluación en sangre de 25 OH Vit. D. post-tratamiento (sub-muestra del estudio). En la evaluación final el médico evaluó la seguridad y tolerabilidad del tratamiento recibido y cada paciente completó el cuestionario de satisfacción.

Cada médico participante incluyó casos en el estudio siempre y cuando cumplieran los criterios de inclusión y exclusión previstos en el respectivo protocolo de seguimiento.

Criterios de inclusión de las pacientes:

1. ≥ 50 años de edad y postmenopausia por lo menos de 3 años.
2. Mujeres en las que, luego de una detallada historia clínica se encuentra en buena salud general basada en el historial médico, el examen físico y la evaluación de laboratorio basal.
3. Diagnóstico de osteoporosis en cualquiera de los siguientes sitios: trocánter de cadera, columna lumbar, cadera total o cuello femoral ($DMO \geq 2.0$ DS por debajo de los valores normales).
4. Acepta participar voluntariamente firmando el respectivo consentimiento informado, y recibir 100.000 UI de vitamina D oral de manera mensual por tres meses como parte de su tratamiento para la osteoporosis.

Criterios de exclusión de las pacientes:

1. Mujeres que no deseen participar o no firmen el consentimiento Informado.
2. Mujeres menores de 50 años o que no cuenten con diagnóstico confirmado de osteoporosis.
3. La paciente está incapacitada mental o legalmente, o no puede dar su consentimiento informado.

4. La paciente tiene antecedentes de hipersensibilidad a cualquier componente de la vitamina D.
5. La paciente tiene antecedentes de alguna enfermedad o tiene anormalidades significativas en la evaluación clínica o de laboratorio previa al estudio, por lo que, en opinión del médico podría presentar un riesgo inaceptable para la paciente por participar en este estudio o complicar la interpretación de los datos del estudio.

Los datos fueron recolectados de octubre del 2019 a marzo del 2020, mediante cuestionario electrónico creado en Google docs al que accedieron los autores de este estudio.

El cuestionario del médico incluyó los siguientes aspectos:

- Datos sociodemográficos de la paciente.
- Cuadro clínico y diagnóstico de la paciente (Osteoporosis).
- Historia y antecedentes de comorbilidad general relevantes para el estudio.
- Historia y antecedentes de medicación concomitante.
- Reporte y seguimientos de eventos adversos.
- Satisfacción de la paciente con el tratamiento.

Análisis estadístico: El análisis estadístico incluyó, análisis de frecuencias para las variables cualitativas. Las variables cuantitativas se analizaron utilizando medidas de posición como promedio, desviación estándar, mediana y cuartiles. La información fue procesada en el software estadístico SPSS IBM versión 23.

Resultados

De los 44 casos estudiados, el 68% (n=30) se incluyeron en Quito y el 32% (n=14) en Guayaquil. El promedio de edad fue $64,7 \pm 10,1$ años. El 50% de los casos estudiados tenían entre 56,5 y 70,7 años.

El 70% (n=31) de los casos refirió no tener comorbilidades, mientras que el 30% (n=13) refirió al menos una comorbilidad. El 25% de los casos refirieron tener más de 2 comorbilidades. Las patologías más frecuentes referidas como comorbilidad fueron: hipertensión arterial en el 69,23%, seguido de hipotiroidismo 46,1% y menopausia el 46,1%

de los casos, de igual manera osteoartritis 31% y artritis reumatoide 31% y vaginitis 23%.

Vitamina D en sangre: El valor basal de vitamina D en sangre de la sub-muestra (10 casos) fue de $23,5 \pm 10,1$ (IC 95% 16,27 a 30,73) nmol/l. El 50% (n=5) de los casos estudiados tuvieron valores entre 17 y 25 nmol/l.

Al finalizar el tratamiento se realizó una nueva medición a este grupo, el promedio de vitamina D fue de $27,2 \pm 9,6$ (IC 95% 20,33 a 34,07) nmol/l. En la medición final el 50% (n=5) de los casos tuvo valores entre 15,8 y 38,5 nmol/l.

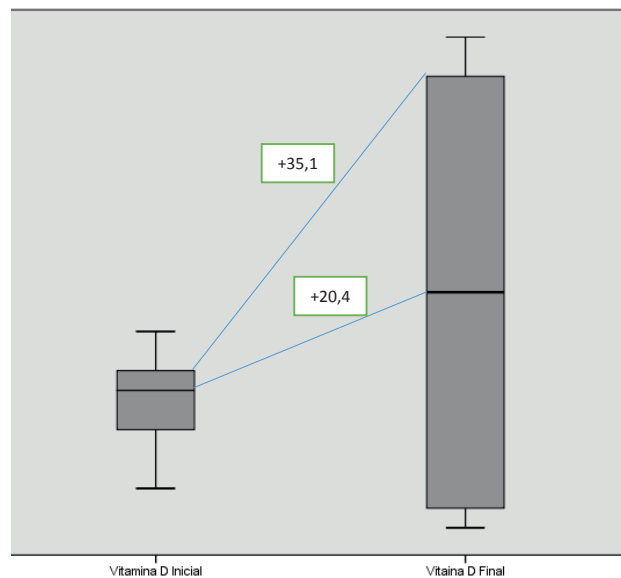


Gráfico 1. Comparación de incremento porcentual de vitamina D en sangre pre y post-tratamiento.

En esta sub-muestra, al final del estudio se incrementó 20,4% los niveles de vitamina D en sangre en más del 50% (n=5) de los casos, inclusive 25% de los casos aumentaron 35% los niveles de vitamina D en sangre.

Caracterización del tratamiento de la osteoporosis: El 89% (n=39) refirió tomar algún tipo de medicación concomitante y el 11% (n=5) no tomaba medicación alguna.

De los 39 casos que tomaban medicación concomitante, el promedio de fármacos fue de $2,4 \pm 1,2$. El 25% de los pacientes tomaban 3 o más fármacos.

Los fármacos que con mayor frecuencia refirieron tomar fueron: Calcio 46,2%; Bifosfonatos 23,1%; Levotiroxina 20,5%; Estriol vaginal 18%; Antihipertensivos 16%; Corticoides 16% Denosumab 10%, entre los de más alto porcentaje.

Efectos adversos: El 93% (n=41) no refirió ningún evento adverso durante el tratamiento de Vit. D 100.000 UI., mientras que el 7% (n=3) reportó algún evento adverso tras la terapia.

El 40% de los eventos adversos reportados correspondió a eventos gastro-intestinales (flatulencia y plenitud) seguido de eventos ósteo-articulares 40% (dolor óseo y dolor articular) y cefalea 20%.

De los eventos adversos referidos, el 60% fueron moderados 40% restante fueron leves. No se tomó ninguna acción por parte de los médicos o pacientes y en ningún caso se discontinuó el tratamiento. En la evolución de los eventos adversos observados el 60% se resolvieron solos o hubo mejoría, el 40% permanecieron sin cambios.

El 95,4% (n=42) de los casos calificaron satisfactorio o totalmente satisfactorio su tratamiento, el 2,2% (n=1) lo calificó como bueno y el 2,2% (n=1) fue indiferente.

Discusión

La vitamina D llamada 1,25(OH)₂D, descubierta hace 100 años según lo descrito por Mc Cullough¹ tras la exposición solar y aumento a nivel plasmático permite que la concentración 25 (OH) D-1-a-hidroxilasa renal conlleva a mayor producción de 1,25(OH)₂D².

Ya desde 2013, Sinha³ en su publicación recomienda una concentración de vitamina D de 75 nmol/L y otros investigadores reportaron dosis mayores a 800 UI/día (5), así la revisión sistemática de Kahwati¹⁶ reportó que los únicos eventos por dosis mayores a 100.000UI de vitamina D por 4 meses fue la presencia de litiasis renal a partir de los 7 meses, pero cuando se adicionaba calcio fue bien tolerado con perfiles de seguridad a nivel cardiovascular o sobre el aumento en la incidencia de cáncer de piel y mamario; en el presente estudio no se reportaron este tipo de eventos, en relación a los

resultados comparados en otros estudios donde demostraron su seguridad¹.

La población del presente estudio al ser menor de 60 años, toleró adecuadamente las dosis de vitamina D y no se reportaron los eventos adversos esperados como hipercalciuria e hipercalcemia, como los del estudio de Burt¹⁷ donde se reportan efectos adversos importantes en un 16%.

Respecto a la toxicidad por dosis altas de vitamina D, no fue reportado en el presente estudio, a pesar de ser superiores las dosis en el estudio de Kimball¹⁸ donde se prescribió 6000 UI/ diarias, se encontró además un efecto beneficioso en el proceso inflamatorio en los pacientes obesos. Otro estudio se reporta que el uso de dosis de hasta 60.000 UI diarias son bien tolerados¹⁸.

Un estudio doble ciego, realizado durante 3 años consecutivos, evaluó la seguridad de las dosis superiores a 10.000 UI/diaria de vitamina D₃, encontrándose que es bien tolerada y segura, como lo describe este estudio¹⁹.

Todos los estudios sobre los efectos en el metabolismo de calcio como el de McNally⁸, encontraron que dosis altas de vitamina D tienen la probabilidad de presentar hipercalciuria, pero el estudio prospectivo de Rafii²⁰ encontró beneficios en dosis de 3000 UI diarias para mantener niveles suficientes de la vitamina D.

La revisión de Seok²¹ en 2017 concluyó que dosis altas son beneficiosos para el manejo de la osteoporosis, y la prevención de fracturas y caídas; en el presente estudio se reportó el 95.4% de satisfacción con las dosis prescritas.

Así también lo confirma el estudio randomizado de Singh²² respecto a la adherencia, con dosis elevadas de vitamina D (60.000 UI semanales) normalizó los niveles presentando alivio de los síntomas durante 10 semanas de administración.

Conclusión

La administración de vitamina D 100.000 UI mensualmente incrementa los niveles de esta en sangre. Con respecto a la seguridad de las dosis de vitamina D administradas en el estudio, 3 casos

reportaron eventos adversos la mayoría fueron moderados y leves; la mayoría de los eventos adversos se resolvieron sin ninguna intervención. Los efectos adversos reportados con más frecuencia fueron gastrointestinales y osteoarticulares. En ningún caso se reportó litiasis renal o trastornos de calcio urinario o plasmático. Casi la totalidad de los casos refirieron estar satisfechos con la dosis recibida.

Contribución de los autores

El protocolo de investigación y el diseño del mismo así como la recolección de datos, el análisis estadístico, la valoración de resultados, la discusión, la redacción y la aprobación del manuscrito final fueron realizados por todos los autores quienes contribuyeron de igual forma. El Dr. Rubén Bucheli representa al colectivo de los autores.

Financiamiento

Los recursos para el desarrollo de la presente investigación fueron provistos por Medicamenta Ecuatoriana S.A. a través de un grant para la investigación.

Aprobación ética y consentimiento

En todos los casos se obtuvo el respectivo consentimiento informado, firmado por parte de los participantes para el uso de la información brindada a su médico con fines de análisis. Por tratarse de la descripción de las experiencias clínicas, que fueron parte de la práctica de rutina de los médicos participantes para el manejo de la osteoporosis, no se requirió aprobación de un Comité de Bioética.

Conflicto de intereses

Los autores no recibieron ningún tipo de reconocimiento económico por este trabajo de investigación. Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés. Patricio Romero es investigador asociado del Centro de Investigaciones en Salud Pública y Epidemiología Clínica de la Universidad UTE (CISPEC-UTE) y FIGESS.

Agradecimiento

Los autores agradecen a todas las personas que colaboraron en el desarrollo de esta investigación.

Referencias

- 1.- Mc Cullough P, Amend J. Results of daily oral dosing with up to 60,000 international units (IU) of vitamin D3 for 2 to 6 years in 3 adult males. *J Steroid Biochem Mol Biol.* [Internet]. 2017;173: 308-312. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.009
- 2.- Vieth R. Vitamin D Toxicity, Policy, and Science. *J Bone Miner Res.* [Internet].2007; 22: 64 – 67. doi: 10.1359/jbmr.07s221
- 3.- Heaney R. Vitamin D in Health and Disease. *JASN* [Internet].2008; 3: 1535–1541. doi: 10.2215/CJN.01160308
- 4.- Sinha A, Cheetham T, Pearce S. Prevention and Treatment of Vitamin D Deficiency. *Calcified Tissue International* [Internet]. 2013; 92: 207 – 215. doi: 10.1007/s00223-012-9663-9
- 5.- Venkata Ch, Arvind S, Joshi S, Thennarasu K, Vedavyas V, Baiduret A. Improvement in pancreatic B cell function with Vitamin D and calcium supplementation in Vitamin D, deficient non-diabetic subjects. *Endocr Pract* [Internet]. 2014; 2:129 -138. doi: 10.4158/EP13273.OR.
- 6.- Goodall E, Granados A, Luinstra K, Pullenayegum E, Coleman B, Loeb M, Smieja M. Vitamin D3 and gargling for the prevention of upper respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. 2014; 14: 2 - 8. doi: 10.1186/1471-2334-14-273
- 7.- Hlavaty T, Krajcovicova A, Payer J. Vitamin D Therapy in Inflammatory Bowel Diseases: Who, in What Form, and How Much?. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2014; 26:198-209. doi:10.1093/ecco-jcc/jju004
- 8.- McNally J, Iliriani K, Pojsupap S, Sampson M, O'Hearn K, McIntyre L, Fergusson D, Menon K. Rapid Normalization of Vitamin D Levels: A Meta-Analysis. *Pediatrics.* [Internet]. 2015; 14: 152 – 66. doi:10.1542/peds.2014-1703
- 9.- Coriati A, Labrèche É, Mailhot M, Mircescu H, Berthiaume Y, Lavoie A, Rabasa R. Vitamin D3 supplementation among adult patients with cystic fibrosis. *Clin Nutr* [Internet]. 2016; 36:1580-1585. doi: 10.1016/j.clnu.2016.10.002
- 10.- Poli S., Olivares A., Malafronte P., Ferraz de Souza J., Santos Y. Prevalence of Hypovitaminosis D and the Different-Dose Cholecalciferol Supplementation Effects on Renal Transplant Recipients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* [Internet]. 2016; 27:929-935. doi: 10.4103/1319-2442.190839

- 11.- Shea R, Berg J. Self-administration of vitamin D supplements in the general public may be associated with high 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Ann Clin Biochem* [Internet]. 2017; 54: 355–361. doi: 10.1177/0004563216662073
- 12.- Kocyyigit C, Çatlı G, İnce G, Büşra E, Nuri B. Can Stoss Therapy Be Used in Children with Vitamin D Deficiency or Insufficiency without Rickets?. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2017; 9:150-155. doi: 10.4274/jcrpe.3842
- 13.- Hathcock J, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *American Journal Clinic Nutrition* [Internet]. 2007; 85: 6 –18. doi: 10.1093/ajcn/85.1.6
- 14.- Vieth R. Vitamin D and Cancer Mini-Symposium: The Risk of Additional Vitamin D. *Annals of Epidemiology* [Internet]. 2009; 19: 441 – 445. doi: 10.1016/j.annepidem.2009.01.009
- 15.- Rizzoli S, Boonen S, Brandi M, Bruyère O, Cooper C, Kanis J, Kaufman J, Ringe J, Weryha G, Reginster J. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Current Medical Research & Opinion* [Internet]. 2013; 29: 305–313. doi: 10.1185/03007995.2013.766162
- 16.- Kahwati L, Weber R, Pan H, Gourlay M, LeBlanc E, Schwimmer M, Viswanathan M. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *JAMA* [Internet]. 2021; 15: 1592-1599. doi: 10.1001/jama.2018.3185
- 17.- Burt L, Billington E, Rose M, Raymond D, Hanley D, Boyd S. Effect of High-Dose Vitamin D Supplementation on Volumetric Bone Density and Bone Strength A Randomized Clinical Trial. *JAMA - Original Investigation* [Internet]. 2019; 8:736-745. doi: 10.1001/jama.2019.11889
- 18.- Kimball S, Mirhosseini N, Holick M. Evaluation of vitamin D3 intakes up to 15,000 international units day and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations up to 300 nmol/L on calcium metabolism in a community setting. *Dermatoendocrinol* [Internet]. 2017; 9:1-10. doi: 10.1080/19381980.2017.1300213
- 19.- Burt L, Gaudetb S, Kana M, Rosed M, Billington E, Boyda S, Hanley D. Methods and procedures for: A randomized double-blind study investigating dose-dependent longitudinal effects of vitamin D supplementation on bone health. *Contemp Clin Trials* [Internet]. 2018; 67:68–73. doi: 10.1016/j.cct.2018.02.009
- 20.- Rafii C, Ali F, Farag A, Iyer B, Otterbeck P, Chaudhari R, Potter N, Stefanov D, Guber H. A Prospective Study of Commonly Utilized Regimens of Vitamin d Replacement and Maintenance Therapy in Adults. *Endocr Pract* [Internet]. 2019; 25: 6 – 15. doi: 10.4158/EP-2018-0219
- 21.- Seok H., Min Y., Won D., Hoon M., Min K., Jun B., Won K. Korean Society for Bone and Mineral Research Task Force Report: Perspectives on Intermittent High-dose Vitamin D Supplementation. *Journal Bone Metabolic* [Internet]. 2017; 24:141-145. doi: 10.11005/jbm.2017.24.3.141
- 22.- Singh V, Misra A, Singh M, Midha N, Kumar B, Ambwani S, Bohra G, Sharma P. An open-label, randomized, 10 weeks prospective study on the efficacy of vitamin D (daily low dose and weekly high dose) in vitamin D deficient patients. *J Family Med Prim Care* [Internet]. 2019; 8: 1958–1963. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_272_19