



# Suplementación efectiva de vitamina D en pacientes con fractura tibial

## *Effective Vitamin D Supplementation in Patients with Tibial Fracture*

Sebastián Drago<sup>1,2</sup> Jose Miguel Rojas<sup>1</sup> Horacio Jiménez<sup>1</sup> Nicolás Gaggero<sup>1</sup> Rodrigo Olivieri<sup>1</sup>  
Piero Innocenti<sup>1</sup> Víctor Barrientos<sup>3</sup> Aquiles Jara<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Cirugía Ortopédica, Hospital del Trabajador, Santiago, Chile

<sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Santiago, Chile

<sup>3</sup>Universidad Católica Silva Henríquez, Santiago, Chile

<sup>4</sup>Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Address for correspondence: Sebastián Drago, MD, Hospital del Trabajador/Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Santiago, Chile (e-mail: sebadrago@gmail.com).

Rev Chil Ortop Traumatol 2022;63(3):e178–e183.

### Resumen

**Objetivos** Determinar la prevalencia de déficit de vitamina D, así como evaluar la seguridad y efectividad de un nuevo método de carga con colecalciferol en pacientes adultos con fractura de tibia.

**Materiales y Métodos** Se reclutaron a 56 pacientes consecutivos con edades entre 18 y 65 años con fractura de tibia ingresados en nuestro hospital durante 1 año. Se determinó el nivel de 25-hidroxivitamina D ([25(OH)-D]) al ingreso y tras suplementación con 100.000 UI semanales de colecalciferol, durante 3 o 5 semanas, en casos de insuficiencia ([25(OH)-D] entre 20 ng/mL y 29,9 ng/mL) o deficiencia ([25(OH)-D] < 20 ng/mL), respectivamente. Se determinó la prevalencia de hipovitaminosis D, el porcentaje de normalización de [25(OH)-D], y los efectos adversos.

**Resultados** Se evaluaron 56 pacientes; 98,2% presentó hipovitaminosis D, y 28 (73,7%) y 10 (26,3%) presentaron déficit e insuficiencia, respectivamente. Tras la suplementación, 92,1% alcanzaron niveles [25(OH)-D] normales. Ningún paciente presentó efectos adversos.

**Discusión** La prevalencia de deficiencia de vitamina D en nuestra población fue mayor a la reportada en la literatura. Comprobamos que un esquema de suplementación en altas dosis de vitamina D es seguro, y más efectivo que los previamente recomendados. Este esquema de suplementación puede ser implementado en futuros estudios randomizados.

### Palabras Clave

- ▶ consolidación ósea
- ▶ deficiencia de vitamina D
- ▶ fractura tibial
- ▶ suplementación de vitamina D

### recibido

15 de febrero de 2022

### aceptado

13 de abril de 2022

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0042-1749629>

10.1055/s-0042-1749629

ISSN 0716-4548.

© 2022. Sociedad Chilena de Ortopedia y Traumatología. All rights reserved.

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Thieme Revinter Publicações Ltda., Rua do Matoso 170, Rio de Janeiro, RJ, CEP 20270-135, Brazil

**Conclusión** La prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes adultos chilenos con fractura de tibia fue alta (98,2%). El esquema de suplementación con vitamina D propuesto fue efectivo y seguro.

**Nivel de Evidencia** Estudio terapéutico. Nivel 2.

## Abstract

**Objective** To determine the prevalence of vitamin D deficiency and to evaluate the safety and effectiveness of a new method of cholecalciferol loading in adult patients with a tibial fracture.

**Materials and Methods** We recruited 56 consecutive patients with ages ranging from 18 to 65 years with tibial fracture who were admitted to our hospital for 1 year. We determined the level of 25-hydroxyvitamin D ([25 (OH)-D]) at admission and after supplementation with a weekly dose of 100,000 IU of cholecalciferol for 3 or 5 weeks in cases of insufficiency ([25 (OH)-D] between 20 ng/mL and 29.9 ng/mL) or deficiency ([25 (OH)-D] < 20 ng/mL) respectively. The prevalence of hypovitaminosis D, the percentage of vitamin D normalization, and the adverse effects were reported.

**Results** We evaluated 56 patients with tibia fractures; 98.1% presented hypovitaminosis D, and 28 (73,7%) and 10 (26,3%) showed deficit and insufficiency respectively. A total of 92.1% of the patients reached normal vitamin D levels after supplementation. No patient presented adverse effects.

**Discussion** The prevalence of vitamin D deficiency in our population was higher than the rates previously reported in the literature. The new vitamin D supplementation scheme proposed is safe and more effective than the one previously recommended. This supplementation scheme can be implemented in future randomized studies.

**Conclusion** The prevalence of hypovitaminosis D in Chilean adult patients with a tibial fracture was high (98.1%). The proposed vitamin D supplementation scheme was safe and effective.

**Level of Evidence** Therapeutic study. Level 2.

## Keywords

- ▶ bone union
- ▶ vitamin D deficiency
- ▶ tibial fracture
- ▶ vitamin D supplementation

## Introducción

La vitamina D es importante para la homeostasis de diversos procesos fisiológicos del cuerpo humano, y particularmente en consolidación ósea.<sup>1-4</sup> Concentraciones serológicas de 25-hidroxivitamina D ([25(OH)-D])  $\geq 30$  ng/mL se consideran valores normales, definiéndose como insuficiencia valores en el rango de 20 ng/mL a 29 ng/mL, y déficit cuando  $> 20$  ng/mL.<sup>5,6</sup>

Diversos estudios han demostrado un déficit en los niveles plasmáticos de vitamina D, con tasas que oscilan entre el 2% y el 90% de los pacientes evaluados,<sup>7</sup> dependiendo del punto de corte y la población analizada, con valores deficientes e insuficientes en un 37,3% y 88,1%, respectivamente.<sup>7</sup> En nuestro medio, la prevalencia del déficit de vitamina D se ha determinado en población pediátrica,<sup>8</sup> población femenina pre y postmenopáusicas,<sup>9,10</sup> en ancianos sanos,<sup>11</sup> y en ancianos con fractura de cadera.<sup>12</sup>

Según la Endocrine Society,<sup>5</sup> el tratamiento recomendado para los adultos con déficit de vitamina D es de 50.000 UI por vía oral (v.o.) de vitamina D2 o vitamina D3 una vez a la semana durante 8 semanas, seguido de una dosis de mantenimiento de 1.500 UI/día a 2000 UI/día v.o. Este tratamiento ha reportado la normalización de niveles de [25(OH)-D] en hasta un 72% de pacientes sanos.<sup>13-15</sup>

En pacientes con fractura, el nivel de vitamina D disminuye durante el proceso de consolidación.<sup>16</sup> Acorde con esta información, la dosis de 50.000 UI semanal ha logrado una baja tasa de normalización de [25(OH)-D] en pacientes fracturados.<sup>13,17</sup> Debido al cambio metabólico generado después de una lesión traumática, es posible que sea necesaria una dosis de suplementación más alta para normalizar los valores de [25(OH)-D] y evitar las complicaciones en la consolidación ósea.<sup>3,18,19</sup>

A pesar de esto, la efectividad de la suplementación de vitamina D en la consolidación ósea permanece en discusión, y no se ha observado un claro beneficio al corregir el déficit de [25(OH)-D]<sup>20</sup> ni una disminución de complicaciones<sup>17</sup> en algunas series clínicas y en una revisión sistemática.<sup>1</sup>

Se ha descrito que niveles tóxicos de [25(OH)-D] corresponden a los  $> 150$  ng/mL.<sup>21</sup> Por otro lado, se ha sugerido que es seguro utilizar dosis de colecalciferol de 100.000 UI/semana por 5 semanas para lograr un mayor porcentaje de pacientes con normalización de los niveles de vitamina D.<sup>22</sup>

Basados en estos hallazgos, la suplementación con vitamina D con una dosis mayor a la habitualmente utilizada, en pacientes adultos que han sufrido una fractura, pudiese tener efectos positivos en la consolidación ósea. El objetivo de este estudio piloto es

determinar la prevalencia de hipovitaminosis D, así como determinar la seguridad y la efectividad de una dosis establecida de vitamina D en pacientes con fractura de tibia. Nuestra hipótesis es la de que la administración de 100.000 UI semanales de colecalciferol normaliza efectivamente los valores serológicos sin generar niveles tóxicos de [25(OH)-D].

## Materiales y Métodos

Se realizó un estudio de cohorte prospectiva en 56 pacientes consecutivos con edades entre 18 y 65 años con fractura de tibia ingresados a un centro de trauma de nivel 1 entre el 1º de mayo del 2017 y el 30 de abril del 2018. Este estudio fue aprobado por el comité de ética institucional.

Se reclutaron pacientes con fractura de tibia operados con clavo endomedular ingresados por el servicio de urgencia, donde se les invitó a participar del estudio; en caso de confirmación de la participación, se obtuvo el consentimiento informado. Se excluyeron pacientes con velocidad de filtración glomerular < 60 mL/minuto, antecedentes de enfermedad o litiasis renal,

suplementación actual con multivitamínicos, antecedentes de cáncer, fractura en hueso patológico, dificultad para recibir tratamiento v.o., trastornos preexistentes que alteren el metabolismo de la vitamina D (insuficiencia hepática, trastornos paratiroideos, hipo o hipercalcemia), alergia o contraindicaciones para recibir vitamina D, pacientes embarazadas, pacientes en los cuales no se tomó la muestra serológica de [25(OH)-D], pacientes con niveles normales de [25(OH)-D] ( $\geq 30$  ng/mL), y pacientes que rechazaron participar del estudio.

Se reclutaron 56 pacientes, y 18 (32,1%) fueron excluidos: 1 (1,8%) por presentar niveles normales de vitamina D al ingreso, 1 (1,8%) que rechazó el tratamiento, y 16 (28,6%) que no acudieron en los plazos estipulados para la administración de colecalciferol (►Figura 1). La incidencia de hipovitaminosis fue de un 98,2% (55/56 pacientes). Se incluyeron 38 pacientes en el análisis, 33 (86,9%) hombres y 5 (13,1%) mujeres, con un promedio etario de 40 años (rango 21 a 90 años; desviación estándar [DE] = 14,4 años) (►Tabla 1)

Se obtuvo el nivel serológico de [25(OH)-D] en el servicio de urgencia o hasta 2 días después del ingreso del paciente,

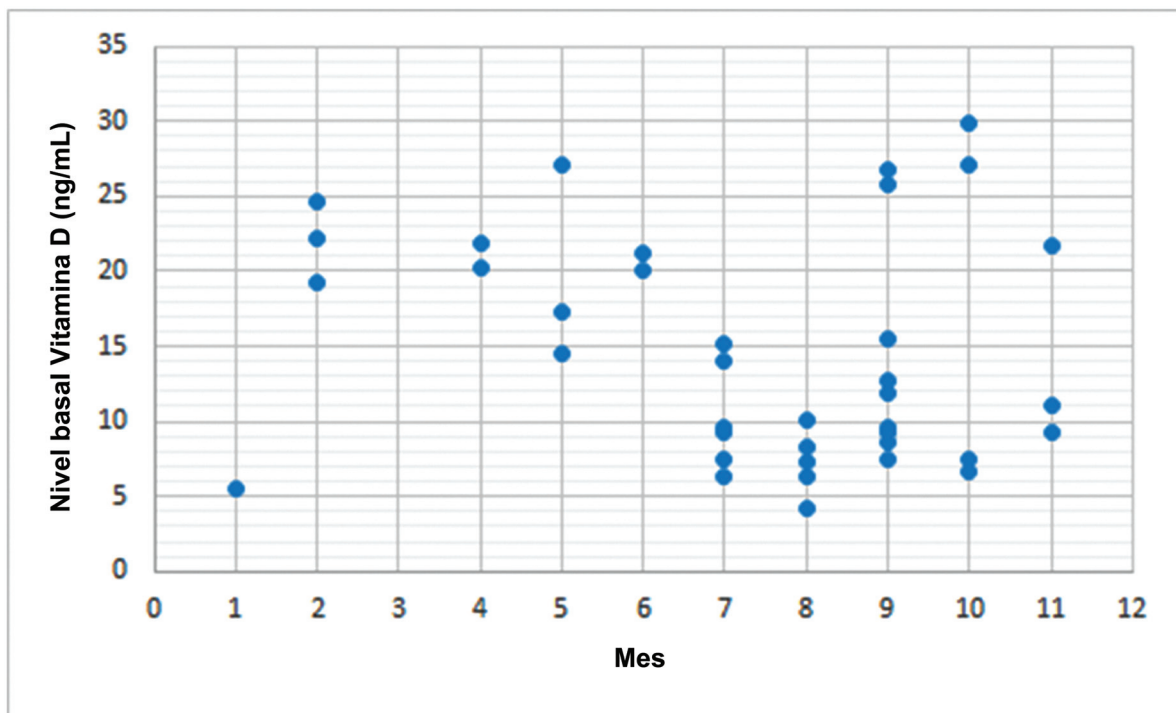


Fig. 1 Niveles basales de vitamina D (ng/mL) según el mes del año.

Tabla 1 Variables sociodemográficas de la muestra del estudio

	Género		Total	Análisis estadístico
	Masculino	Femenino		
Frecuencia	33 (86,9%)	5 (13,1%)	38 (100%)	* $p < 0,05$
Edad en años: media( $\pm$ desviación estándar)	42( $\pm$ 14,9)	35( $\pm$ 14,1)	40( $\pm$ 14,4)	** $p = 0.33$

Notas: \*Test del Chi-cuadrado (prueba de bondad de ajuste). \*\*Test t de Student (muestras independientes).

realizándose el análisis de la muestra mediante quimioluminiscencia (ADVIA Centaur XP, Siemens Healthineers, Erlangen, Alemania). Se consideraron como valores normales de [25(OH)-D] niveles  $\geq 30$  ng/mL. Se consideraron concentraciones entre 20 ng/mL y 29 ng/mL y las  $< 20$  ng/mL valores insuficientes y deficientes, respectivamente.

Un técnico paramédico en el centro de atención ambulatoria administró una dosis semanal de 100.000 UI de colecalciferol por 3 semanas a los pacientes con insuficiencia de vitamina D y por 5 semanas a los pacientes con déficit de vitamina D. Cada dosis fue registrada al momento de ser administrada. Se obtuvo una muestra serológica para evaluar el nivel de [25(OH)-D] tras la carga entre 4 días y 2 semanas después de la última dosis de colecalciferol administrada.

Para las variables continuas, se analizó la distribución normal con la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables paramétricas se expresaron como media  $\pm$  DE. La variable paramétrica [25(OH)-D] tras la carga se analizó con la prueba *t* de Student. Las variables categóricas se analizaron con test del Chi cuadrado. La significación estadística se asignó con un valor  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se realizó con el software Stata (StataCorp LLC, College Station, TX, Estados Unidos), versión 12.0.

## Resultados

De los pacientes incluidos, 28 (73,7%) y 10 (26,3%) presentaron déficit e insuficiencia de vitamina D, respectivamente (**Tabla 2**). Los niveles basales de vitamina D mostraron una tendencia a la disminución en los meses de invierno (**Figura 1**).

Se lograron concentraciones serológicas normales en 35/38 pacientes (92,1%). El nivel de vitamina D tras la carga fue significativamente mayor que el basal en la totalidad de la muestra (14,56 ng/mL *versus* 43,88 ng/mL;  $p < 0,05$ ), y también en el subgrupo de insuficiencia (24,84 ng/mL *versus* 49,19 ng/mL  $p < 0,05$ ) y déficit (10,89 ng/mL *versus* 41,98 ng/mL;  $p < 0,05$ ) (**Tabla 2**). Todos los pacientes (3; 7,9%) que no lograron concentraciones normales tras la carga presentaban nivel basal menor a 10 ng/mL: 1 presentó niveles de 25,9 ng/mL tras la carga, y los 2 restantes se mantuvieron en valores deficitarios, pero sobre 10 ng/mL (**Tabla 2**).

Todos los pacientes presentaron [25(OH)-D]  $< 80$  ng/mL posterior a la carga de colecalciferol. No se reportaron efectos adversos secundarios al tratamiento, ni se retiraron pacientes por efectos adversos secundarios a la intervención.

## Discusión

La prevalencia del déficit de vitamina D es altamente variable (2% to 90%)<sup>7,23</sup> entre los estudios publicados, dependiendo de muchos factores tales como la edad, el origen étnico, el género, la estacionalidad de la medición, la patologías concomitantes y el punto de corte de la concentración serológica a utilizar.<sup>7</sup>

La dosis utilizada para normalizar los valores de vitamina D (30 ng/ml) también es discutible. La National Academy of Medicine (NAM) de Estados Unidos, antes llamada Institute of Medicine (IoM),<sup>6</sup> y la Endocrine Society<sup>5</sup> recomiendan la administración de 50.000 UI v.o. semanales o 6.000 UI v.o. diarias de [25(OH)-D] hasta normalizar los valores serológicos, seguida de una dosis de mantención diaria de 1.000 a 2.000 UI v.o.

A pesar de esta recomendación, el mencionado esquema de suplementación ha probado ser parcialmente efectivo en nuestra población de interés. Un estudio<sup>13</sup> realizado en pacientes de trauma mostró una normalización serológica de vitamina D en un 54% y 0% de los pacientes con insuficiencia y deficiencia de vitamina D, respectivamente, que recibieron una suplementación de 50.000 UI semanales hasta la eventual normalización, lo cual sugiere que esta dosis es inefectiva.

La suplementación con dosis mayores, de hasta 600.000 UI v.o. mensuales se ha utilizado en algunos estudios<sup>6,24,25</sup> sin observarse hipercalcemia ni otros efectos adversos, normalizando más efectivamente los niveles plasmáticos.<sup>24</sup> Por este motivo, se administró una dosis de 100.000 UI v.o. semanales por 3 semanas en el grupo con insuficiencia y por 5 semanas en el grupo de deficiencia, lográndose una alta tasa de normalización en nuestra población de estudio (92,1%), sin identificarse efectos adversos secundarios. Los niveles plasmáticos de [25(OH)-D] obtenidos fueron siempre menores a 70 ng/mL, lo cual condice con la no observación de toxicidad por hipervitaminosis D, la que se observa habitualmente al elevarse las concentraciones serológicas de [25(OH)-D] por sobre 150 ng/mL.<sup>5,21</sup>

Existen escasos reportes que hayan encontrado asociación entre el déficit de la vitamina D y la consolidación ósea. Un

**Tabla 2** Concentraciones serológicas vitamina D basal y tras la carga

	N (%)	Concentración basal de vitamina D: media ( $\pm$ desviación estándar) en ng/mL	Concentración de vitamina D tras la carga: media ( $\pm$ desviación estándar) en ng/mL	Análisis estadístico
Insuficiencia	10 (26,3%)	24,84( $\pm$ 2,97)	49,19( $\pm$ 10,38)	* $p < 0,05$
Déficit	28 (73,7%)	10,89( $\pm$ 4,53)	41,98( $\pm$ 10,87)	* $p < 0,05$
Total	38 (100%)	14,56( $\pm$ 7,47)	43,88( $\pm$ 12,67)	* $p < 0,05$

Nota: \*Test *t* de Student (muestras dependientes).

estudio desarrollado por Ravindra et al.,<sup>26</sup> que evaluó la fusión en artrodesis espinal a 1 año, mostró un mayor tiempo de consolidación en los pacientes con déficit de [25(OH)-D], identificando la hipovitaminosis D como factor de riesgo independiente para no unión (razón de momios [RM]: 3,4).

Brinker et al.<sup>20</sup> investigaron una serie consecutiva de 683 pacientes, de los cuales 37 presentaron no unión inexplicada, observándose un 68% de hipovitaminosis D en este subgrupo de pacientes. Interesantemente, algunos de ellos lograron la consolidación ósea tras la suplementación de [25(OH)-D] sin necesidad de reintervenciones quirúrgicas.

En contraparte, niveles normales de vitamina D en pacientes con fractura no han mostrado ser determinantes para disminuir las complicaciones asociadas derivadas de problemas de la consolidación, ni disminuyen la probabilidad de una reintervención por la misma causa.<sup>17</sup> En concordancia con estos hallazgos, algunas revisiones sistemáticas y metanálisis<sup>1,27,28</sup> han fallado en identificar objetivamente el beneficio de la suplementación de la vitamina D para la consolidación ósea. Sin embargo, los estudios son escasos, con poblaciones pequeñas, con alta heterogeneidad de la muestra, y aplican esquemas de suplementación poco efectivos en la normalización del nivel de vitamina D.

Las principales fortalezas de nuestro estudio son su diseño prospectivo, el seguimiento del 100% de los pacientes reclutados que cumplieron los criterios de inclusión, la administración de la totalidad de las dosis asignadas a cada paciente, la cual fue realizada por una técnico paramédico de forma presencial en cada control, y la administración de un nuevo esquema de suplementación de vitamina D, el cual probó ser seguro y efectivo. Como debilidades identificamos la falta de aleatorización y de un grupo de control, que disminuyen la potencia de la información obtenida, y el alto porcentaje de deserción de pacientes (28,6%) al protocolo de carga de vitamina D, los cuales no completaron la administración de la dosis de suplementación.

Este estudio conforma la primera parte de un estudio comparativo para analizar el efecto de la suplementación de la vitamina D sobre la consolidación ósea en pacientes con fractura de tibia. Para este fin, obtuvimos en primera instancia la prevalencia de la hipovitaminosis D en nuestra población, y luego logramos demostrar un esquema de suplementación seguro y efectivo, lo cual nos permitirá la comparación futura con un grupo no haya recibido vitamina D.

## Conclusión

Existe una alta prevalencia de déficit de vitamina D en pacientes adultos con fractura de tibia. El nuevo esquema de suplementación de colesterciferol en pacientes con fractura de tibia es efectivo y seguro. La prevalencia obtenida y la efectividad de la dosis utilizada son útiles en la elaboración de estudios prospectivos que evalúen el

beneficio de la suplementación de vitamina D en la consolidación de fracturas de tibia.

## Agradecimientos

1. Cristina Ortega, enfermera, por su ayuda en la gestión de los controles y administración de colecalciferol.
2. Paloma Cretton, enfermera, por su ayuda en la gestión de los controles y administración de colecalciferol.
3. Andrea Cortés, enfermera, por su ayuda en el reclutamiento de pacientes, la toma de muestras y la administración de colecalciferol.
4. Ignacio Farías, traumatólogo, por su ayuda en el reclutamiento y el seguimiento de pacientes.
5. Cristóbal Palominos, médico general, por su ayuda en el reclutamiento y el seguimiento de pacientes.
6. Francisco Couble, ingeniero, por su ayuda en la gestión del seguimiento de pacientes.

## Referencias

- 1 Gorter EA, Hamdy NAT, Appelman-Dijkstra NM, Schipper IB. The role of vitamin D in human fracture healing: a systematic review of the literature. *Bone* 2014;64:288–297. Doi: 10.1016/j.bone.2014.04.026
- 2 Holick MF, Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(03): 266–281. Doi: 10.1056/nejmra070553
- 3 Valerio MS, Janakiram NB, Goldman SM, Dearth CL. Pleiotropic actions of Vitamin D in composite musculoskeletal trauma. *Injury* 2020;51(10):2099–2109. Doi: 10.1016/j.injury.2020.06.023 [Internet]
- 4 Mesa-Ramos M, Caeiro-Rey JR, Etxebarria-Foronda I, Carpintero-Benítez P. [Aspects of interest on vitamin D for the traumatologist and orthopaedic surgeon]. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2012;56(02):164–173. Doi: 10.1016/j.recot.2011.11.006 [Internet]
- 5 Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(07):1911–1930. Doi: 10.1210/jc.2011-0385
- 6 Institute of Medicine. Food and Nutrition Board, Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D* [Internet]. National Academies Press; 2011. 1132 p. Available from: [https://books.google.com/books/about/Dietary\\_Reference\\_Intakes\\_for\\_Calcium\\_an.html?hl=&id=ZsMPp6I59VwC](https://books.google.com/books/about/Dietary_Reference_Intakes_for_Calcium_an.html?hl=&id=ZsMPp6I59VwC)
- 7 Hilger J, Friedel A, Herr R, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr* 2014;111(01):23–45. Doi: 10.1017/S0007114513001840 [Internet]
- 8 Le Roy C, Reyes M, González JM, Pérez-Bravo F, Castillo-Durán C. [Vitamin D nutrition in Chilean pre-school children living in extreme latitudes]. *Rev Med Chil* 2013;141(04):435–441. Doi: 10.4067/S0034-98872013000400003 [Internet]
- 9 González G, Alvarado JN, Rojas A, Navarrete C, Velásquez CG, Arteaga E. High prevalence of vitamin D deficiency in Chilean healthy postmenopausal women with normal sun exposure: additional evidence for a worldwide concern. *Menopause* 2007; 14(3 Pt 1):455–461. Doi: 10.1097/GME.0b013e31802c54c0
- 10 Rodríguez PJA, Valdivia CG, Trincado MP. *Rev Med Chil* 2007;135(01):31–36. Doi: 10.4067/s0034-98872007000100005 [Internet]
- 11 G MC, De L AD, F GM, S SI, Á VR, C AF, et al. Niveles de vitamina D en adultos mayores saludables chilenos y su relación con desempeño funcional [Internet]. *Rev Med Chil* 2014;142(11):1385–1391. Doi: 10.4067/S0034-98872014001100004

- 12 Schweitzer D, Amenábar PP, Botello E, López M, Saavedra Y, Klaber I. Prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D en adultos mayores con fractura de cadera en Chile. *Rev Med Chil* 2016;144(02):175–180. Doi: 10.4067/s0034-98872016000200005
- 13 Robertson DS, Jenkins T, Murtha YM, et al. Effectiveness of Vitamin D Therapy in Orthopaedic Trauma Patients. *J Orthop Trauma* 2015; 29(11):e451–e453. Doi: 10.1097/bot.0000000000000366
- 14 Schwartz JB, Kane L, Bikle D. Response of Vitamin D Concentration to Vitamin D3 Administration in Older Adults without Sun Exposure: A Randomized Double-Blind Trial. *J Am Geriatr Soc* 2016;64(01):65–72. Doi: 10.1111/jgs.13774[Internet]
- 15 Talib HJ, Ponnappakkam T, Gensure R, Cohen HW, Coupey SM. Treatment of Vitamin D Deficiency in Predominantly Hispanic and Black Adolescents: A Randomized Clinical Trial. *J Pediatr* 2016;170:266–72.e1. Doi: 10.1016/j.jpeds.2015.11.025[Internet]
- 16 Ettehad H, Mirbolook A, Mohammadi F, Mousavi M, Ebrahimi H, Shirangi A. Changes in the serum level of vitamin d during healing of tibial and femoral shaft fractures. *Trauma Mon* 2014;19(01): e10946. Doi: 10.5812/traumamon.10946[Internet]
- 17 Bodendorfer BM, Cook JL, Robertson DS, et al. Do 25-Hydroxyvitamin D Levels Correlate With Fracture Complications? *J Orthop Trauma* 2016;30(09):e312–e317. Doi: 10.1097/BOT.0000000000000639
- 18 Gorter EA, Krijnen P, Schipper IB. Vitamin D status and adult fracture healing. *J Clin Orthop Trauma* 2017;8(01):34–37. Doi: 10.1016/j.jcot.2016.09.003[Internet]
- 19 Pourfeizi HH, Tabriz A, Elmi A, Aslani H. Prevalence of vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in nonunion of traumatic fractures. *Acta Med Iran* 2013;51(10):705–710https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24338144[Internet]
- 20 Brinker MR, O'Connor DP, Monla YT, Earthman TP. Metabolic and endocrine abnormalities in patients with nonunions. *J Orthop Trauma* 2007;21(08):557–570. Doi: 10.1097/bot.0b013e31814d4dc6
- 21 Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbańska M, Łukaszkiwicz J, Płudowski P, Jones G. Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:550. Doi: 10.3389/fendo.2018.00550[Internet]
- 22 Vieth R. Chapter 57 - The Pharmacology of Vitamin D. In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors. *Vitamin D (Third Edition)* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2011:1041–66. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123819789100575>
- 23 Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 2016;103(04): 1033–1044. Doi: 10.3945/ajcn.115.120873
- 24 Ilahi M, Armas LAG, Heaney RP. Pharmacokinetics of a single, large dose of cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2008;87(03):688–691. Doi: 10.1093/ajcn/87.3.688[Internet]
- 25 Khaw K-T, Stewart AW, Waayer D, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(06):438–447. Doi: 10.1016/S2213-8587(17)30103-1
- 26 Ravindra VM, Godzik J, Dailey AT, et al. Vitamin D Levels and 1-Year Fusion Outcomes in Elective Spine Surgery: A Prospective Observational Study. *Spine* 2015;40(19):1536–1541. Doi: 10.1097/BRS.0000000000001041
- 27 Eschle D, Aeschlimann AG. Is supplementation of vitamin d beneficial for fracture healing? A short review of the literature. *Geriatr Orthop Surg Rehabil* 2011;2(03):90–93. Doi: 10.1177/2151458511408568
- 28 Sprague S, Petrisor B, Scott T, et al. What Is the Role of Vitamin D Supplementation in Acute Fracture Patients? A Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of Hypovitaminosis D and Supplementation Efficacy. *J Orthop Trauma* 2016;30(02):53–63. Doi: 10.1097/BOT.0000000000000455