

# Niveles de vitamina D en la Población Balear

## *Vitamin D levels in the Balearic Population*

**Antonia Barceló Bennassar<sup>1,2</sup>, Antonieta Ballesteros Vizoso<sup>1</sup>, Paula Argente del Castillo<sup>1</sup>, María Pastor García<sup>1</sup>, Miguel Angel Elorza Guerrero<sup>1,2</sup>, Daniel Morell García<sup>1,2</sup>**

1. Servicio Análisis Clínicos. Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, Spain.

2. Institut d'Investigació Sanitària de les Illes Balears (IdISBa), Palma de Mallorca, Spain.

### Correspondencia

Antonia Barceló  
Servicio Análisis Clínicos. Hospital Universitari Son Espases  
Ctra. de Valldemossa, 79, 07120 - Palma de Mallorca  
E-mail: antonia.barcelo@ssib.es

Recibido: 1 -VI - 2020

Aceptado: 29 - VII - 2020

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.35.03.11

### Resumen

La vitamina D es una hormona involucrada en múltiples procesos fisiológicos, lo cual explica la diversidad de patologías a las que se ha asociado recientemente. Los estudios realizados en diferentes poblaciones muestran una elevada prevalencia de hipovitaminosis D, siendo considerada como un problema mayor de salud.

El objetivo de este estudio ha sido evaluar la distribución de los niveles de vitamina D y conocer la prevalencia de deficiencia e insuficiencia en nuestra población.

Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo en el que se han valorado las solicitudes remitidas al servicio de Análisis Clínicos del Hospital son Espases durante los años 2018 y 2019, incluyendo en la evaluación un total de 118.611 determinaciones. Se ha observado una elevada prevalencia de insuficiencia en vitamina D, tanto en población infanto-juvenil como adulta (niveles < 30 ng/mL en 69.3% del conjunto de la población). El porcentaje de individuos con niveles de deficiencia fue superior entre la población adulta, especialmente en mayores de 65 años alcanzando un 38.8 % con niveles < 20 ng/mL y un 10.5% con niveles < 10 ng/mL).

El estudio pone de manifiesto que, a pesar de ser una zona con elevada exposición solar, un elevado porcentaje de nuestra población presenta niveles insuficientes de vitamina D. Sería recomendable evaluar los factores de riesgo asociados, así como revisar la aplicación de las recomendaciones actuales de profilaxis y suplementación.

**Palabras clave:** calcidiol, calcitriol, deficiencia, insuficiencia, hipovitaminosis.

### Abstract

Vitamin D is a hormone involved in multiple physiological processes, which explains the diversity of pathologies to which it has recently been associated. Studies in different populations show a high prevalence of hypovitaminosis D, which is considered a major health problem.

The objective of this study has been to evaluate the distribution of vitamin D levels and to know the prevalence of deficiency and insufficiency in our population.

A retrospective observational study was performed using the analytical requests sent to the Clinical Analysis Department of the Son Espases University Hospital between 2018 to 2019, a total of 118.611 results has been evaluated.

A high prevalence of vitamin D insufficiency has been observed in both pediatric and adult populations (levels < 30 ng/mL in 69.3% of the total population). The percentage of individuals with deficiency levels was higher among the adult population, especially in those over 65, reaching 38.8% with levels < 20 ng/mL and 10.5% with levels < 10 ng/mL.

The study shows that, despite being an area with high solar exposure, a high percentage of our population has insufficient levels of vitamin D. Therefore, it would be advisable to assess the associated risk factors, as well as to review the implementation of current recommendations for the prophylaxis and supplementation of hypovitaminosis D.

**Keywords:** calcidiol, calcitriol, deficiency, insufficiency, hypovitaminosis.

## Introducción

Junto al conocido papel biológico en la regulación del metabolismo óseo, la vitamina D participa en un amplio espectro de funciones relacionadas con el metabolismo, crecimiento y diferenciación celular. Se han encontrado receptores de vitamina D o de sus metabolitos en diferentes células del organismo, y el 3% del genoma humano está regulado directa o indirectamente por la vitamina D<sup>1,2</sup>. Actualmente, se considera a la vitamina D como un sistema endocrino que participa en la modulación del sistema inmune y que se ha relacionado con la prevención de múltiples patologías como la diabetes, enfermedades dermatológicas, tumorales y cardiovasculares entre otras<sup>3-8</sup>.

La ampliación en el conocimiento de las funciones de la vitamina D, ha conducido a un interés creciente en la monitorización de los niveles circulantes. Para ello, la determinación del Calcidiol (25 OH-vitamina D), el metabolito de mayor vida media y sustrato para la síntesis del metabolito activo o Calcitriol (1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D), se considera el mejor indicador de las reservas del organismo. En este sentido, diferentes sociedades científicas y comités de expertos han elaborado guías sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D, sin existir en la actualidad un acuerdo y unanimidad entre ellos, y se discute cuáles serían los requerimientos y niveles deseables en base a criterios de salud ósea o criterios de salud global<sup>9-14</sup>.

Los estudios publicados en diferentes poblaciones y zonas geográficas ponen de manifiesto la existencia de valores séricos bajos de vitamina D, por debajo de lo deseable, tanto en individuos sanos como enfermos. Esta situación se observa también en España, donde a pesar de tener una climatología propicia para una adecuada síntesis de vitamina D, los niveles son semejantes o incluso inferiores a los descritos en países con menor exposición solar<sup>15-17</sup>.

En este estudio, se pretende evaluar la distribución de los niveles de vitamina D en diferentes rangos de edad de nuestra población, conocer su relación con las recomendaciones preventivas y su posible implicación clínica.

## Material y métodos

Estudio observacional retrospectivo de las determinaciones de vitamina D solicitadas al servicio de Análisis Clínicos del Hospital son Espases en 2018 y 2019.

Los resultados se han obtenido del programa informático Gestlab, utilizado para gestionar las peticiones e informes de nuestro laboratorio.

El análisis de los niveles séricos de 25 OH-vitamina D se realizó mediante un método inmunoquimioluminiscente

estandarizado en un autoanalizador Architect i2000-SR (Abbott Diagnostics, US).

Se han evaluado las siguientes variables epidemiológicas: edad (0-15 años, 16-65 años, > 65 años), sexo, origen de la solicitud (atención hospitalaria o primaria) y estación del año.

Valoración de Insuficiencia y Deficiencia: se consideraron niveles suficientes de vitamina D a partir de 30 ng/mL, insuficiencia entre 20 y 30 ng/mL y deficiencia valores inferiores a 20 ng/mL. Niveles superiores a > 100 ng/mL se consideran potencialmente tóxicos.

Todos los datos han sido anonimizados. Se realizó un análisis estadístico comparativo entre los diferentes grupos, en relación a los siguientes niveles de 25 OH-vitamina D: < 10, < 20, < 30, 30-50, 50-100, > 100 ng/mL.

Para la comparación de los porcentajes se ha utilizado el test Chi cuadrado (intragrupos) y el test Kruskal-Wallis (intergrupos), considerando significativo una  $p < 0.05$ .

Se ha solicitado aprobación al Comité de Investigación y al Comité Ético de les Illes Balears

## Resultados

El número total de solicitudes para el análisis de vitamina D durante el periodo de estudio fue de 121349. Teniendo en cuenta que, actualmente, en el laboratorio se aplica un programa de gestión de la demanda y se rechaza la repetición de determinaciones solicitadas en un periodo inferior a 3 meses, el número final de resultados incluidos para el estudio ha sido de 118611.

En la **tabla I** se expone la distribución global de los valores de vitamina D. La prevalencia de insuficiencia en la muestra estudiada alcanza el 69.3% y hasta un 36.7% se encuentran en rango de deficiencia.

La distribución y comparación de los diferentes status de vitamina D en los 3 grupos de edad considerados (población pediátrica, 16-65 años y mayor de 65 años) se muestra en la **tabla II**. En la población adulta se observa un mayor número de solicitudes en las mujeres (69.3 % frente a 30.7 % en hombres y en mayores de 65 años 67.0 % frente a un 33.0 % en hombres), mientras que el número de peticiones es similar entre sexos en la edad pediátrica. En todos los grupos de edad se detecta una elevada prevalencia tanto de insuficiencia como de deficiencia en vitamina D, afectando a ambos sexos y siendo especialmente relevante el grado de deficiencia en individuos mayores de 65 años.

La **tabla III** muestra los porcentajes evaluados en población hospitalaria y de atención primaria, pudiéndose

observar elevadas prevalencias tanto de insuficiencia, como de deficiencia en ambas procedencias.

La influencia de la estacionalidad sobre la distribución de los valores de vitamina D se muestra en la **tabla IV** y **Figura 1**. Aunque se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los 4 periodos evaluados, el porcentaje de individuos en rango de insuficiencia y/o deficiencia sigue siendo elevado durante todo el año.

**Tabla I:** Determinaciones de vitamina D (2018-2019).

Vitamina D (ng/mL)	N = 118611	%
< 10	9606	8.1%
< 20	43547	36.7%
< 30	82253	69.3%
30 - 50	29668	25.0%
50 - 100	6307	5.3%
> 100	383	0.4%

**Tabla II:** Distribución según edad y sexo (M: mujer, H: hombre).

Vitamina D	0 - 15 años Total: 5152 M: 49.9%, H: 50.1%	16 - 65 años Total: 65596 M: 69.3%, H: 30.7%	> 65 años Total: 47863 M: 67.0%, H: 33.0%*
< 10 ng/mL	131 (2.55%) M: 76 (2.88%) H: 55 (2.07%)	4433 (6.80%) M: 2992 (6.45%) H: 1441 (7.03%)	5055 (10.50%)* M: 3540 (10.70%) H: 1514 (9.31%)
< 20 ng/mL	1229 (23.86%) M: 612 (23.10%) H: 617 (23.20%)	23809 (36.30%) M: 16084 (34.70%) H: 7724 (37.69%)	18557 (38.80%)* M: 12180 (36.95%) H: 6376 (40.33%)
< 30 ng/mL	3422 (66.50%) M: 1680 (63.60%) H: 1742 (65.60%)	46321 (70.60%) M: 31748 (68.50%) H: 14573 (71.11%)	32564 (68.00%)* M: 21188 (64.29%) H: 11376 (69.96%)
30-50 ng/mL	1548 (30.00%) M: 809 (30.60%) H: 739 (27.80%)	16178 (24.70%) M: 11424 (24.60%) H: 4754 (23.20%)	11923 (24.90%)* M: 8268 (25.08%) H: 3655 (22.48%)
50-100 ng/mL	180 (3.48%) M: 82 (3.11%) H: 98 (3.70%)	2935 (4.47%) M: 2157 (4.65%) H: 778 (3.79%)	3151 (6.60%)* M: 2453 (7.44%) H: 698 (4.29%)
> 100 ng/mL	1 (0.02%) M: 0 (0%) H: 1 (0.04%)	159 (0.23%) M: 132 (0.28%) H: 27 (0.13%)	222 (0.50%)* M: 191 (0.57%) H: 31 (0.19%)

\*p < 0.01

**Tabla III:** Distribución según procedencia.

Vitamina D	Atención Primaria (n=85267)	Atención Hospitalaria (n=33340)
< 10 ng/mL	7411 (8.7%)	2185 (6.6%)*
< 20 ng/mL	31500 (36.9%)	12045 (36.1%)*
< 30 ng/mL	58876 (69.0%)	23375 (70.1%)*
30-50 ng/mL	21412 (25.1%)	8256 (24.8%)
50-100 ng/mL	4694 (5.5%)	1616 (4.8%)*
> 100 ng/mL	287 (0.4%)	95 (0.3%)

\*p < 0.01

**Tabla IV:** Distribución según estación del año.

Vitamina D	Enero-Marzo 2018-2019 n = 30773	Abril-Junio 2018-2019 n = 31040	Julio-Septiembre n = 27505	Octubre-Diciembre 2018-2019 n = 29293
< 10 ng/mL	2319 (7.5%)	2488 (8.0%)	2272 (8.2%)	2528 (8.6%)*
< 20 ng/mL	11905 (38.7%)	11283 (36.3%)	9644 (35.0%)	10700 (36.5%)*
< 30 ng/mL	22085 (71.8%)	21672 (69.8%)	18692 (68.0%)	19804 (67.6%)*
30-50 ng/mL	7065 (23.0%)	7753 (25.0%)	7260 (26.4%)	7590 (25.9%)*
50-100 ng/mL	1522 (4.9%)	1527 (4.9%)	1470 (5.3%)	1788 (6.1%)*
> 100 ng/mL	101 (0.3%)	88 (0.3%)	83 (0.3%)	111 (0.4%)*

\*p < 0.01

## Discusión

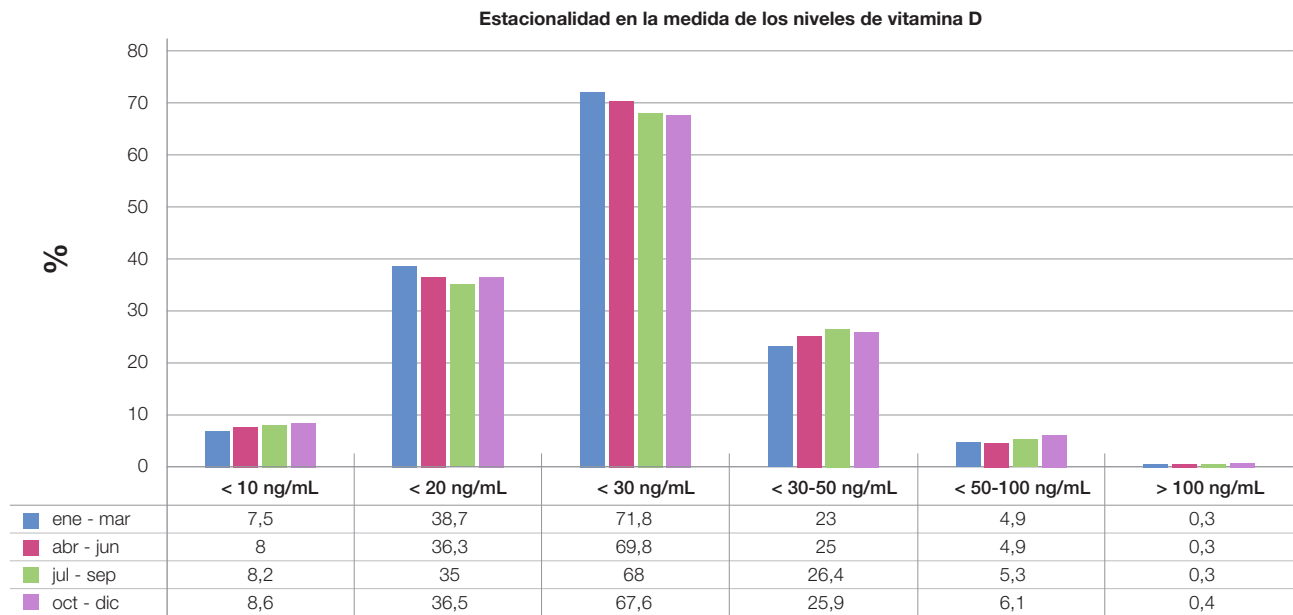
Los resultados de este estudio son coincidentes con los observados en otras publicaciones, tanto a nivel nacional como en otras zonas geográficas<sup>16-18</sup>. A pesar de ser una zona con exposición solar, hasta el 69.3 % de la muestra estudiada presenta niveles de vitamina D inferiores a 30 ng/mL y un 36.7% inferiores a 20 ng/mL. Los resultados obtenidos muestran una elevada prevalencia de hipovitaminosis D tanto en población infanto-juvenil como adulta. En conjunto, los datos observados indican que, en nuestro medio, los niveles de vitamina D son inferiores a los deseables para alcanzar una salud ósea adecuada y evitar otras alteraciones no óseas donde la vitamina D desempeña un papel relevante<sup>11,12</sup>.

Un adecuado estado del sistema endocrino de la vitamina D es importante para el correcto funcionamiento, no sólo óseo, sino de prácticamente todo el organismo<sup>19</sup>. El principal indicador de este sistema es la medida de los niveles de 25 OH-vitamina D. A pesar de la diversidad de recomendaciones, en general se considera que las necesidades óptimas de vitamina D son aquellas que permiten mantener unos niveles séricos entre 30 y 50 ng/mL. La sociedad de Endocrinología de Estados Unidos y otras sociedades científicas de múltiples países definen el punto de corte por encima de 30 ng/mL. Concentraciones séricas de vitamina D superiores 30 ng/mL asegurarían una adecuada salud ósea, pero es posible que sean necesarios valores superiores para obtener resultados favorables en otros objetivos de salud.

En cambio, El Instituto de Medicina de Estados Unidos (IOM) propone valores para la población general sana por encima de 20 ng/mL<sup>9-12</sup>. En este sentido, cabe señalar que un elevado porcentaje de nuestra población adulta presenta niveles por debajo de 20 ng/mL (36.3% y 38.8% en mayores de 65 años), mientras que entre un 6.8 y 10.5% presenta niveles inferiores a 10 ng/mL, siendo niveles claramente asociados a una mayor resorción ósea y riesgo de fracturas.

Respecto a la procedencia de las peticiones, en el 70.1 % de las determinaciones de origen hospitalario se encontraron valores inferiores a 30 ng/mL, porcentaje ligeramente superior al de la población procedente de atención primaria donde la prevalencia fue también elevada y alcanzó un 69%.

Figura 1: Distribución según estación del año.



En cambio, en términos de deficiencia, el porcentaje de niveles inferiores a 20 ng/mL y 10 ng/mL fue más elevado en las determinaciones de atención primaria (36.9% y 8.7 % frente a 36.1% y 6.6 % respectivamente). El estudio también pone de manifiesto que un porcentaje elevado de la población infantil presenta niveles de deficiencia (23.8% < 20 ng/mL, 2.5% < 10 ng/mL).

El nivel de vitamina D viene determinado por la exposición solar y el aporte dietético. Respecto a la estacionalidad, aunque se observa un ligero aumento en el porcentaje de niveles superiores a 30 ng/mL durante los meses de verano, el beneficio es mínimo y en conjunto los resultados observados probablemente reflejan el alto grado de protección frente a la exposición solar y en consecuencia sobre la síntesis cutánea de vitamina D. Todo ello sugiere la necesidad de ingerir mayores cantidades de vitamina D de sus fuentes dietéticas naturales y/o alimentos fortificados y considerar en casos necesarios, la administración de suplementos vitamínicos<sup>1,20</sup>.

Por otro lado, también resulta controvertido el valor sérico máximo recomendable de vitamina D. Concentraciones séricas de vitamina D entre 30 y 50 ng/mL asegurarían el beneficio a nivel óseo manteniendo un adecuado perfil de seguridad. En este estudio, sólo un 25% de la población se encuentra en este rango considerado como óptimo.

En la actualidad está abierto el debate sobre si valores elevados de vitamina D (> 50-60 ng/mL) podrían asociarse con una mayor mortalidad de cualquier causa, aunque existen datos que sugieren que niveles por debajo de 100 ng/mL no se asocian a efectos tóxicos<sup>21,22</sup>. Nuestros datos muestran que entre un 0.2 y 0.5% de la población adulta presenta niveles superiores a 100 ng/mL. El riesgo potencial de toxicidad al instaurar una pauta

de suplementación se debe generalmente a errores de prescripción y/o en la toma de medicación. Dicha toxicidad cursa con hipercalcemia, pudiendo variar de acuerdo a la susceptibilidad genética, con cierto retraso en su normalización y requiriendo la monitorización de los niveles de vitamina D.

Una limitación importante en la determinación de la vitamina D está constituida por la precisión y reproducibilidad de los métodos disponibles para su medida. En este sentido, cabe señalar que las determinaciones de este estudio han sido realizadas con un método estandarizado, condición considerada actualmente imprescindible para la intercomparabilidad entre estudios y para asegurar un control de calidad adecuado<sup>23-25</sup>.

Otra limitación podría ser el carácter retrospectivo y la gran variabilidad de la muestra, existiendo factores que podrían ser relevantes y que no se hayan tenido en cuenta, como la raza, el índice de masa corporal, enfermedades o fármacos que pueden interferir en el metabolismo de la vitamina D<sup>11,26,27</sup>. Sin embargo, el elevado número de sujetos incluidos en el análisis probablemente disminuye estos sesgos y nos permite conocer de manera global el status de vitamina D en nuestro medio.

## Conclusiones

El estudio pone de manifiesto que un elevado porcentaje de nuestra población presenta niveles insuficientes de vitamina D. Sería recomendable realizar estudios para evaluar los factores de riesgo asociados a la hipovitaminosis D, así como revisar las recomendaciones actuales de profilaxis y suplementación para su correcta aplicación.

## Bibliografía

1. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, Lips P, Munns CF, Lazaretti-Castro M, Giustina A, Bilezikian J: Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev* 2019;40:1109-1151.
2. Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA, Ward LM, Abrams SA, Pettifor JM: Rickets. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17101.
3. Zheng JS, Imamura F, Sharp SJ, van der Schouw YT, Sluijs I, Gundersen TE, Ardanaz E, Boeing H, Bonet C, Gomez JH, Dow C, Fagherazzi G, Franks PW, Jenab M, Kuhn T, Kaaks R, Key TJ, Khaw KT, Lasheras C, Mokoroa O, Mancini FR, Nilsson PM, Overvad K, Panico S, Palli D, Rolandsson O, Sieri S, Salamaña-Fernandez E, Sacerdote C, Spijkerman AMW, Stepien M, Tjonneland A, Tumino R, Butterworth AS, Riboli E, Danesh J, Langenberg C, Forouhi NG, Wareham NJ: Association of Plasma Vitamin D Metabolites With Incident Type 2 Diabetes: EPIC-InterAct Case-Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:1293-1303.
4. Saponaro F, Marcocci C, Zucchi R: Vitamin D status and cardiovascular outcome. *J Endocrinol Invest* 2019;42:1285-1290.
5. Murdaca G, Tonacci A, Negrini S, Greco M, Borro M, Puppo F, Gangemi S: Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: An update on evidence and therapeutic implications. *Autoimmun Rev* 2019;18:102350.
6. Wang M, Liu M, Wang C, Xiao Y, An T, Zou M, Cheng G: Association between vitamin D status and asthma control: A meta-analysis of randomized trials. *Respir Med* 2019;150:85-94.
7. Fedirko V, Mandle HB, Zhu W, Hughes DJ, Siddiq A, Ferrari P, Romieu I, Riboli E, Bueno-de-Mesquita B, van Duynhoven FJB, Siersema PD, Tjonneland A, Olsen A, Perduca V, Carbonnel F, Boutron-Ruault MC, Kuhn T, Johnson T, Krasimira A, Trichopoulou A, Makrythanasis P, Thanos D, Panico S, Krogh V, Sacerdote C, Skeie G, Weiderpass E, Colorado-Yohar S, Sala N, Barricarte A, Sanchez MJ, Quiros R, Amiano P, Gylling B, Harlid S, Perez-Cornago A, Heath AK, Tsilidis KK, Aune D, Freisling H, Murphy N, Gunter MJ, Jenab M: Vitamin D-Related Genes, Blood Vitamin D Levels and Colorectal Cancer Risk in Western European Populations. *Nutrients* 2019;11.
8. Negrea L: Active Vitamin D in Chronic Kidney Disease: Getting Right Back Where We Started from? *Kidney Dis (Basel)* 2019;5:59-68.
9. Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, Marcocci C, Rizzoli R, Sempos CT, Bilezikian JP: Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:234-40.
10. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Dura-zo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Manson JE, Mayne ST, Ross AC, Shapses SA, Taylor CL: IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1146-52.
11. Saggese G, Vierucci F, Prodam F, Cardinale F, Cetin I, Chiappini E, De' Angelis GL, Massari M, Miraglia Del GE, Miraglia Del GM, Peroni D, Terracciano L, Agostiniani R, Careddu D, Ghigloni DG, Bona G, Di MG, Corsello G: Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr* 2018;44:51.
12. Varsavsky M, Rozas MP, Becerra FA, Luque F, I, Quesada Gomez JM, Avila R, V, Garcia MA, Cortes BM, Naf CS, Romero MM, Reyes GR, Jodar GE, Munoz TM: Recommended vitamin D levels in the general population. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2017;64 Suppl 1:7-14.
13. Scragg RKR: Overview of results from the Vitamin D Assessment (ViDA) study. *J Endocrinol Invest* 2019;42:1391-9.
14. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, Gibson H, Gordon D, Copeland T, D'Agostino D, Friedenberg G, Ridge C, Bubes V, Giovannucci EL, Willett WC, Buring JE: Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2019;380:33-44.
15. Herrick KA, Storrant RJ, Afful J, Pfeiffer CM, Schleicher RL, Gahche JJ, Potischman N: Vitamin D status in the United States, 2011-2014. *Am J Clin Nutr* 2019;110:150-7.
16. Dura-Trave T, Gallinas-Victoriano F, Chueca Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S: Vitamin D deficiency among children and adolescents with normal nutritional status. *Nutr Hosp* 2015;32:1061-6.
17. Gutierrez-Medina S, Gavela-Perez T, Dominguez-Garrido MN, Blanco-Rodriguez M, Garces C, Rovira A, Soriano-Guillen L: [High prevalence of vitamin D deficiency among spanish obese children and adolescents]. *An Pediatr (Barc)* 2014;80:229-35.
18. Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D: Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:287-301, table.
19. Caristia S, Filigheddu N, Barone-Adesi F, Sarro A, Testa T, Magnani C, Aimaretti G, Faggiano F, Marzullo P: Vitamin D as a Biomarker of Ill Health among the Over-50s: A Systematic Review of Cohort Studies. *Nutrients* 2019;11.
20. Christakos S, Li S, De La Cruz J, Bikle DD: New developments in our understanding of vitamin metabolism, action and treatment. *Metabolism* 2019;98:112-20.
21. Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF: The ongoing D-lemma of vitamin D supplementation for nonskeletal health and bone health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2019;26:301-5.
22. Shirvani A, Kalajian TA, Song A, Allen R, Charoenngam N, Lewanczuk R, Holick MF: Variable Genomic and Metabolomic Responses to Varying Doses of Vitamin D Supplementation. *Anticancer Res* 2020;40:535-543.
23. Sempos CT, Heijboer AC, Bikle DD, Bollerslev J, Bouillon R, Brannon PM, DeLuca HF, Jones G, Munns CF, Bilezikian JP, Giustina A, Binkley N: Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:2194-207.
24. Lim YK, Park AJ, Kweon OJ, Choi JH: Performance Evaluation and Measurement Uncertainty Determination of the New Version of the Abbott ARCHITECT 25-OH Vitamin D 5P02 Assay. *Am J Clin Pathol* 2019;151:209-16.
25. Binkley N, Carter GD: Toward Clarity in Clinical Vitamin D Status Assessment: 25(OH)D Assay Standardization. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46:885-99.
26. Golzarand M, Hollis B, Mirmiran P, Wagner C, Shab-Bidar S: Vitamin D supplementation and body fat mass: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2018; 72:1345-57.
27. Carlberg C, Hag A: The concept of the personal vitamin D response index. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 175: 12-7.