

# Supplémentation quotidienne ou intermittente en vitamine D chez les personnes avec ou à risque d'ostéoporose : position du GRIO

Marie-Eva Pickering<sup>1</sup>, Jean-Claude Souberbielle<sup>2</sup>, Anne Boutten<sup>3</sup>, Véronique Breuil<sup>4,5</sup>, Karine Briot<sup>6</sup>, Roland Chapurlat<sup>7</sup>, Patrice Fardellone<sup>8</sup>, Rose-Marie Javier<sup>9</sup>, Eugénie Koumakis<sup>10</sup>, Bernard Cortet<sup>11</sup>,  
au nom du groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO)

Accepté le 4 février 2025  
Disponible sur internet le :

1. CHU Gabriel-Montpied, Rheumatology Department, 63000 Clermont-Ferrand, France
2. AP-HP, Necker-Enfants malades hospital, Physiology Department, Paris, France
3. AP-HP, hôpital Bichat Claude-Bernard, biochimie clinique, Paris, France
4. Université Côte d'Azur (UCA), CHU de Nice, hôpital Pasteur 2, service de rhumatologie, 30, voie romaine - CS 51069, 06001 Nice cedex 1, France
5. université Côte d'Azur, UMR E-4320 TIRO-MATOs CEA/DRF/Institut Joliot, faculté de médecine Nice, 06107 Nice cedex 2, France
6. Cochin Hospital, Rheumatology Department, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France
7. Edouard Herriot University Hospital, université Claude-Bernard-Lyon1, Division of Rheumatology, Inserm UMR 1033, 5, place d'Arsonval, 69003 Lyon, France
8. University Hospital, Rheumatology Department, Amiens, France
9. Hôpital de Hautepierre, Rheumatology Department, 67000 Strasbourg, France
10. Reference Center for Rare Disorders of Calcium and Phosphate Metabolism, Paris University, Rheumatology Department, Cochin Hospital, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France
11. University-Hospital of Lille, Rheumatology Department and ULR 4490 (MabLab), Lille, France

## Correspondance :

Marie-Eva Pickering, CHU Gabriel-Montpied, service de rhumatologie,  
63000 Clermont-Ferrand, France.  
[mepickering@chu-clermontferrand.fr](mailto:mepickering@chu-clermontferrand.fr)

## Mots clés

Vitamine D  
Ostéoporose  
Fracture  
Dose quotidienne  
Dose intermittente

## Résumé

Le groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses examine les avantages et les inconvénients d'une supplémentation intermittente ou quotidienne en vitamine D chez les adultes atteints ou à risque d'ostéoporose. L'analyse de la littérature suggère qu'une supplémentation intermittente prolongée avec des doses élevées de vitamine D (p. ex. 60 000 UI/mois ou plus) peut accroître le risque de chute, de fracture et de décès prématuré dans certains groupes, tandis que la prise quotidienne de 800 à 1 000 UI, associée à du calcium, réduit les chutes et les fractures

DOI de l'article original : [10.1016/j.jbspin.2025.105858](https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2025.105858)

non vertébrales chez les personnes âgées présentant un déficit en vitamine D. Pour les personnes atteintes ou à risque d'ostéoporose, nous préconisons donc de mesurer la concentration de 25(OH)D avant de prescrire une supplémentation, et de calculer la dose de vitamine D (avec apport en calcium associé si besoin) de manière à obtenir une concentration de 30 à 60 ng/mL. Nous recommandons de commencer par une dose de charge, en particulier s'il est nécessaire de reconstituer rapidement les réserves de vitamine D (symptômes d'ostéomalacie et/ou concentration de 25(OH)D < 12 ng/mL, personnes éligibles à un traitement antirésorptif puissant), suivie d'une dose d'entretien. Une supplémentation quotidienne est dans la mesure du possible à privilégier. Cependant, si les formes quotidiennes ne sont pas disponibles ou non remboursées, nous recommandons, à l'instar d'autres experts, de poursuivre une administration intermittente avec la plus faible dose possible ( $\leq 50\,000$  UI) et l'intervalle le plus court possible entre deux prises, en attendant que des formes pharmaceutiques quotidiennes adéquates (comprimés ou gélules de 1 000 ou 2 000 UI) soient remboursées ou disponibles.

### Keywords

Vitamin D  
Osteoporosis  
Fracture  
Daily  
Intermittent

### ■ Summary

#### Daily or intermittent vitamin D supplementation in patients with or at risk of osteoporosis: Position statement from the GRIO

*Advantages and disadvantages of intermittent versus daily vitamin D supplementation especially in adults with or at risk of osteoporosis are discussed by the Osteoporosis Research and Information Group (GRIO). The analysis of the literature suggests that intermittent long-term high doses vitamin D supplementation (such as 60,000 IU/month or more), may increase the risk of falls, fracture and premature death in certain populations, while daily doses of 800–1000 IU with calcium decrease falls and non-vertebral fractures in the elderly with vitamin D deficiency. In patients with or at risk of osteoporosis we hence recommend measuring the 25(OH)D concentration prior to supplementation and to provide vitamin D supplementation (with optimization of calcium intake if needed) to obtain a concentration between 30 and 60 ng/mL. We recommend the use of an initial loading dose, especially in those who need a quick repletion of vitamin D store (symptoms of osteomalacia and/or 25(OH)D concentration < 12 ng/mL, patients eligible for treatment with potent antiresorptive therapy), followed by a maintenance dose. A daily supplementation should be the rule when possible. When daily forms are however not available or not reimbursed, we recommend, like other experts, to continue using intermittent dosing with the smallest available dose ( $\leq 50\,000$  IU) and the shortest interval between doses as a stopgap until reimbursement or adequate daily pharmaceutical forms (pills or soft capsules of 1000, 2000 IU) are available.*

### Introduction

De nouvelles recommandations concernant la supplémentation en vitamine D chez l'adulte sont régulièrement publiées depuis une quinzaine d'années. En 2011, l'Institute of Medicine américain, puis l'Endocrine Society ont proposé des lignes directrices, donnant lieu rapidement à des controverses sur les apports nutritionnels recommandés en vitamine D et le taux sérique de 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) considéré comme normal ou optimal [1,2]. Des sociétés savantes européennes mais aussi d'Australie et de Nouvelle-Zélande ont alors publié leurs propres recommandations destinées à la population générale et aux personnes atteintes et à risque d'ostéoporose. En France, des recommandations pour les personnes présentant des maladies

osseuses ont été publiées par le Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO) en 2011, puis mises à jour en 2020 [3,4]. Cette dernière version suggère que la prise quotidienne de 1000 à 3000 UI de vitamine D est plus intéressante que des doses intermittentes, de plus forte posologie et plus espacées. Cependant, eu égard au peu de preuves disponibles dans la littérature, à l'absence d'essais comparatifs directs et à l'absence de formes pharmaceutiques adaptées à une supplémentation quotidienne en France, les recommandations du GRIO ont conseillé une supplémentation intermittente raisonnable avec les plus faibles doses disponibles et les plus courts intervalles possibles entre les prises [4]. Depuis 2020, de nouvelles formulations de vitamine D sont apparues sur le

marché français. À la lumière de récentes études, ce manuscrit compare les avantages et les inconvénients d'une supplémentation intermittente et d'une supplémentation quotidienne en vitamine D, chez les personnes adultes avec ou à risque d'ostéoporose.

## Métabolisme de la vitamine D

Le nom « vitamine D » recouvre deux molécules : la vitamine D2 (ergocalciférol), présente dans certains aliments végétaux (céréales, levures, etc.) et la vitamine D3 (cholécalférol), produite par la peau sous l'action des rayons ultraviolets B (280–320 nm) et présente dans des aliments d'origine animale (poissons gras, produits laitiers, etc.) [5]. Les vitamines D2 et D3 peuvent être utilisées à des fins préventives et curatives. Si les sources alimentaires ne doivent pas être négligées, la vitamine D est d'abord apportée par le soleil et 90 % des réserves corporelles proviennent de l'exposition cutanée au soleil. Il est recommandé de s'exposer au soleil (visage, bras, mains, jambes) sans écran solaire pendant 5 à 30 min au moins deux fois par semaine dans la plage horaire de 10 à 16 h [6]. La peau déclenche la conversion photochimique du 7-déhydrocholestérol (7-DHC) en prévitamine D3 cutanée, qui donne ensuite la vitamine D3 par isomérisation. On appelle « vitamine D » les vitamines D2 et D3, car leur métabolisme est similaire, à l'exception d'une baisse plus rapide de la 25-hydroxyvitamine D2 dans le sang après la supplémentation [7]. La vitamine D3 associée à la protéine de liaison à la vitamine D dans la circulation est alors activée par deux processus d'hydroxylation par des cytochromes, dans le foie et les reins. Dans le foie, l'hydroxylation (CYP2R1, CYP3A4, CYP27A1, CYP2J2) à la position 25 forme la 25-hydroxyvitamine D3 (25(OH)D3, calcifédiol) qui a une demi-vie de deux à trois semaines. Une seconde hydroxylation (CYP27B1) en position 1- $\alpha$ , régulée par la PTH (stimulation) et le facteur de croissance des fibroblastes-23 (FGF-23) (inhibition) a lieu dans le tubule rénal proximal. Il en résulte de la 1- $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamine D3 (1,25(OH)<sub>2</sub>D3, calcitriol, d'une demi-vie de quatre heures), ou vitamine D3 active, qui rejoint les tissus cibles par la circulation sanguine pour se lier au récepteur de la vitamine D (VDR) et exercer des effets génomiques et non génomiques [8]. La fonction principale de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D est la régulation du métabolisme phosphocalcique, de la calcémie et du développement osseux. On sait désormais que l'action d'une 24-hydroxylase codée par le gène *CYP24A1* constitue une étape importante du catabolisme de la vitamine D. Cette enzyme, durablement stimulée par des taux élevés de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, catalyse l'hydroxylation aux positions C23 et C24 du calcifédiol et du calcitriol et prévient le risque d'hypercalcémie par rétrocontrôle négatif [9]. La vitamine D agit également au niveau extrasquelettique, puisque de nombreux tissus comportent le VDR, notamment la prostate, certaines cellules immunitaires, le système nerveux central, le pancréas, le côlon, les seins et les glandes

parathyroïdes. Cela explique que la vitamine D soit décrite comme une hormone stéroïdienne, bien qu'elle doive être métabolisée pour être active et atteindre les tissus cibles ; de plus, le nom « vitamine » n'est pas adapté, puisque sa production est endogène [8].

## Justification de la supplémentation en vitamine D chez les personnes atteintes ou à risque d'ostéoporose

On utilise la concentration de 25(OH)D circulante pour évaluer le statut en vitamine D, une valeur inférieure à 10–12 ng/mL indiquant une carence sévère, et les concentrations optimales dans la population générale étant comprises entre 20 et 50 ng/mL. Selon les recommandations du GRIO, les personnes atteintes ou à risque d'ostéoporose devraient avoir des taux de 25(OH)D d'au moins 30 ng/mL (75 nmol/L), ce qui n'est pas le cas d'environ 75 à 80 % de la population générale en France [4]. Les éléments en faveur d'une supplémentation en vitamine D chez ces personnes sont les suivants :

- un déficit ou une insuffisance en vitamine D provoque souvent une hyperparathyroïdie secondaire, en particulier lorsque les apports en calcium sont faibles. L'hyperparathyroïdie accroît le remodelage osseux, ce qui peut fragiliser les os. La supplémentation en vitamine D freine efficacement l'hyperparathyroïdie secondaire, sans différence claire entre une prise quotidienne et intermittente [10] ;
- les effets bénéfiques d'une supplémentation en vitamine D associée à du calcium ont été amplement démontrés par des revues et méta-analyses globales d'essais observationnels et randomisés : de multiples résultats positifs ont été observés, y compris sur la santé osseuse et le risque de fracture [11]. Une récente méta-analyse a montré (dans six essais cliniques randomisés incluant 49 282 participants) une réduction de 6 % des fractures en général et de 16 % des fractures de hanche après administration de vitamine D et de calcium, cinq essais sur les six utilisant une dose quotidienne de 800 UI de vitamine D3 [12]. À noter que le calcium étant administré avec la vitamine D dans ces études, la posologie était quotidienne. Cette méta-analyse a également montré (pour 11 essais cliniques randomisés incluant 34 243 participants) que ni la prise intermittente (hebdomadaire ou mensuelle) ni la prise quotidienne de doses standard de vitamine D seule, sans calcium, n'étaient associées à une réduction du risque de fracture ;
- une étude histomorphométrique de 675 biopsies post mortem de crête iliaque a identifié des défauts de minéralisation chez des personnes ayant un taux sérique de 25(OH)D inférieur à 30 ng/mL, suggérant qu'une supplémentation en vitamine D, permettant d'atteindre un taux de 30 ng/mL de 25(OH)D, pourrait ainsi préserver la santé squelettique [13] ;
- le rôle du statut de la vitamine D dans la réponse aux traitements anti-ostéoporotiques fait l'objet de discussions dans la littérature, et il a été démontré que la correction des taux de

vitamine D optimisait l'effet des bisphosphonates et, par extension, probablement l'effet d'autres traitements anti-ostéoporotiques [14]. Bien que la supplémentation en vitamine D ne doive pas se substituer à un traitement anti-ostéoporotique, ni être considérée comme un tel traitement, un statut en vitamine D optimal est indispensable au traitement de l'ostéoporose.

## Prise quotidienne ou intermittente de vitamine D : résultats cliniques

### Effets de la supplémentation sur les chutes et les fractures

La supplémentation quotidienne conjointe en vitamine D et calcium réduit de façon modeste, mais significative, le risque de fracture non vertébrale [12]. Cette supplémentation ne peut être que quotidienne du fait de la co-administration de calcium, et ne permet donc pas de conclure qu'une supplémentation quotidienne en vitamine D seule (sans calcium) est plus efficace qu'une prise intermittente.

#### Prise intermittente ou quotidienne?

Il est apparu préférable d'administrer 1000 à 3000 UI de vitamine D3 par jour, en particulier chez les personnes âgées ayant des antécédents de chutes, dans des études qui ont montré soit une absence d'effet, soit un effet délétère de doses élevées et intermittentes de vitamine D sur les chutes et les fractures, tandis que des doses quotidiennes modérées réduisaient l'incidence des chutes [15-18]. Il convient cependant de noter qu'aucune étude n'a comparé directement les effets de prises quotidiennes et intermittentes sur le risque de fracture ou de chute.

Une dose annuelle élevée de vitamine D3 (500 000 UI/an) a augmenté l'incidence des chutes et des fractures chez 2256 femmes de plus de 70 ans. Une méta-analyse de 15 essais a récemment confirmé ce résultat, montrant qu'une supplémentation intermittente ou unique par une forte dose de vitamine D n'a pas d'effet protecteur sur le risque de chute et de fracture, et pourrait même accroître le risque de chute [15,16]. D'autres études suggèrent que des prises intermittentes peuvent accroître le risque de chute (dose mensuelle de 60 000 UI de vitamine D3 contre placebo), ou que le risque de chute est plus important avec des doses plus élevées (dose mensuelle de 60 000 UI de vitamine D3 contre 24 000 UI) [18,19]. Dans une autre méta-analyse de 32 études, la prise quotidienne de vitamine D a été associée à une réduction du de chute, contrairement à la prise intermittente [17].

#### Prise quotidienne et dose optimale

Il convient de noter que seule une supplémentation quotidienne de 800 à 1000 UI de vitamine D a été associée à une diminution du risque de fracture ostéoporotique et de chute (risque relatif [RR] compilé 0,87 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % 0,78-0,97 et RR 0,91 ; IC 95 % 0,85-0,98], respectivement), en

particulier chez les personnes présentant un déficit en vitamine D, contrairement aux doses inférieures à 800 UI et supérieures à 1000 UI par jour [17]. Un essai de 12 mois comparant sept doses quotidiennes différentes de vitamine D par voie orale à un placebo a montré que le taux de chutes sur un an décrivait une courbe en U avec une baisse maximale pour des doses de 1600 à 3200 UI (soit un taux sérique de 25(OH)D de 32 à 38 ng/mL [80 à 95 nmol/L]) [10]. Toutefois, des doses élevées de vitamine D, de 4000 à 4800 UI, ont augmenté l'incidence des chutes chez les personnes ayant des antécédents de chute [10]. Dans une autre étude, comptant 688 participants âgés de 70 ans et plus ayant un risque élevé de chute et recevant une supplémentation en vitamine D3 à des doses de 1000 UI ou 2000 UI par jour, le risque de chute était similaire à celui observé avec une dose quotidienne de 200 UI de vitamine D3. En outre, des préoccupations liées à la sécurité sont apparues (première chute grave et première chute entraînant une hospitalisation) avec des doses de vitamine D3 supérieures à 1000 UI/jour [20]. Dans une méta-analyse plus ancienne qui a conclu que la vitamine D réduisait les chutes, des doses inférieures à 700 UI par jour étaient inefficaces pour réduire le risque de fracture [21].

#### Effets extrasquelettiques

Les patients avec ou à risque d'ostéoporose présentent souvent d'autres affections liées au vieillissement ou à la fragilité, sur lesquelles une supplémentation en vitamine D pourrait avoir des effets. Même si ce n'est pas une thématique centrale pour le GRIO, et donc pour le présent article, nous ne pouvons pas ne pas tenir compte des résultats des nombreuses études interventionnelles qui ont testé l'effet d'une supplémentation en vitamine D sur un certain nombre de critères extrasquelettiques. Ces études ayant déjà été abondamment passées en revue, nous nous en tiendrons à résumer les principaux effets extrasquelettiques d'une supplémentation quotidienne ou intermittente en vitamine D [22-24]. Une multitude d'essais comparatifs randomisés ont été menés, mais leurs résultats permettent difficilement de tirer des conclusions. Si certains ont démontré des effets bénéfiques de la vitamine D, la plupart n'ont pas observé de différence significative entre la vitamine D et le placebo. Dans de rares cas, la vitamine D a même été jugée nocive par rapport au placebo. Des méta-analyses ainsi que l'analyse en intention de traiter de méga-essais récents qui incluaient essentiellement des patients ayant un taux normal de vitamine D montrent globalement que la vitamine D n'a pas d'effet significatif. Des effets bénéfiques de la vitamine D ont toutefois été décrits dans des analyses post-hoc préséparées de sous-groupes de personnes carencées en vitamine D recevant une supplémentation quotidienne en vitamine D, mais pas chez celles recevant des doses élevées et espacées. En résumé, une diminution du risque d'infections respiratoires et de la mortalité par cancer (mais pas de l'incidence de cancer) et une baisse

significative de la tension artérielle chez les personnes hypertendues (mais pas chez celles ayant une tension normale) ont été observées [25-29]. Des méga-essais récents utilisant une supplémentation mensuelle (60 000 UI/mois) chez des patients à risque de maladie cardiovasculaire et de cancer ont conclu à une augmentation de la mortalité dans le groupe prenant la vitamine D [30,31], mais ce résultat n'est pas unanime. En outre, une supplémentation quotidienne en vitamine D peut atténuer la progression d'un prédiabète vers un diabète de type 2 et réduire le risque de maladie auto-immune et de pathologies de la grossesse comme la prééclampsie ou le diabète gestationnel [32-34].

### Explications physiologiques de la supériorité de la prise quotidienne sur la prise intermittente quant aux résultats cliniques

Il a été démontré que des doses intermittentes élevées de vitamine D stimulent au moins deux voies d'inactivation qui peuvent être considérées comme une défense naturelle contre l'excès de vitamine D [35,36]. La première est la 24-hydroxylation qui aboutit à deux métabolites inactifs, 24,25(OH)<sub>2</sub>D et 1,24,25(OH)<sub>3</sub>D. Des études récentes ont montré qu'après administration d'une forte dose de vitamine D, la concentration sérique de 24,25(OH)<sub>2</sub>D reste élevée plus longtemps que celle de la 25(OH)D. La synthèse cellulaire de calcitriol diminue, au profit de la synthèse de 1,24,25(OH)<sub>3</sub>D. Un apport important en vitamine D peut donc, paradoxalement, entraîner un déficit intracellulaire en calcitriol. Ensuite, des doses élevées de vitamine D peuvent aussi augmenter durablement la sécrétion de FGF-23, régulateur majeur du métabolisme du phosphate et de la vitamine D, réduisant la synthèse de 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Le FGF-23 est par ailleurs lié à une augmentation de la mortalité toutes causes confondues, notamment en cas d'insuffisance rénale [37].

L'hydroxylation dans le foie et dans les reins ne constitue pas la seule voie de production de vitamine D active, et il a été montré que la vitamine D peut être activée directement par voie autocrine dans des cellules qui expriment à la fois la 25-hydroxylase et la 1- $\alpha$ -hydroxylase. La demi-vie du cholécalférol est relativement courte (12 à 24 heures) et il disparaît rapidement de la circulation en cas de supplémentation intermittente par des doses élevées. Des doses intermittentes élevées pourraient donc altérer l'activation de cette voie autocrine, par rapport à une prise quotidienne régulière de vitamine D [38].

### Prise quotidienne ou intermittente de vitamine D pour une concentration sanguine optimale de 25(OH)D

Pour choisir de façon objective l'une ou l'autre des stratégies de supplémentation nous nous intéresserons à un paramètre biologique, la concentration sérique optimale de 25(OH)D,

considérée comme l'indicateur le plus fiable du statut vitaminique D. Ainsi, plusieurs études ont évalué les concentrations obtenues avec différentes posologies. Néanmoins, il convient de distinguer les cas où l'administration de bolus et de doses intermittentes est limitée dans le temps, et ceux où la prise est quotidienne et sur le long terme.

Des doses de 100 000 ou 200 000 UI de cholécalférol par voie orale tous les trois mois n'ont pas permis de stabiliser les taux de 25(OH)D dans une étude randomisée menée chez 60 femmes âgées de 75,0  $\pm$  2,9 ans, ce qui suggère que l'intervalle entre les bolus devrait être réduit [39]. Une récente méta-analyse en réseau bayésien utilisant l'évaluation de la qualité méthodologique de la Collaboration Cochrane a étudié 11 376 participants à 116 essais comparatifs randomisés pour déterminer si la prise intermittente (hebdomadaire ou mensuelle) de vitamine D était aussi efficace qu'une supplémentation quotidienne pour améliorer les taux sériques de 25(OH)D [40]. Les résultats ont montré une efficacité similaire de la prise intermittente et de la prise quotidienne de vitamine D. Les taux de 25(OH)D atteints étaient identiques avec une administration mensuelle et une administration quotidienne. La prise quotidienne est toutefois plus physiologique, mimant la synthèse endogène de la vitamine D et devrait être privilégiée, car elle permet de stabiliser les taux de façon plus durable.

### Dose quotidienne ou intermittente pour améliorer l'observance de la supplémentation en vitamine D ?

Un des critères du choix de la supplémentation intermittente en vitamine D est pour optimiser l'observance de la supplémentation. Selon un récent article de consensus, cependant, il n'est pas scientifiquement démontré que l'observance est améliorée par l'administration intermittente de bolus de vitamine D, par rapport à une prise quotidienne, en particulier chez les personnes atteintes d'ostéoporose à haut risque de fracture [41]. Dans les très récentes recommandations pour la pratique clinique concernant la vitamine D publiées par un panel d'experts de l'Endocrine Society, aucune étude ne montrait une meilleure observance de la supplémentation en vitamine D intermittente par comparaison avec l'administration quotidienne [42]. Tout en recommandant clairement une administration quotidienne, les auteurs s'appuient sur la préférence exprimée par une majorité de patients atteints d'ostéoporose pour un schéma intermittent de bisphosphonates, et suggèrent qu'une supplémentation intermittente en vitamine D pourrait être plus facile à accepter pour certaines personnes, améliorant ainsi l'observance. Si l'on prend le modèle des bisphosphonates oraux, nous pensons que promouvoir l'administration intermittente de vitamine D comporte des limites. En effet, les bisphosphonates doivent être pris au lever à jeun, après quoi les patients doivent rester en position verticale pendant au moins 30 min pour minimiser le reflux gastro-œsophagien, et n'absorber aucun aliment,

médicament ou liquide autre que de l'eau peu minéralisée pendant au moins 30 à 45 min, afin d'optimiser l'absorption. Ces contraintes expliquent facilement la préférence pour une prise intermittente, mais ce constat n'est pas transposable à la vitamine D. Nombre de personnes atteintes ou à risque d'ostéoporose prennent des traitements au quotidien pour d'autres affections. Si elles n'ont pas de difficulté à respecter ces autres traitements, la prise quotidienne de vitamine D, sous réserve que des formes pharmaceutiques acceptables soient disponibles, ne devrait pas poser de problème. Les données sur l'observance des prises quotidiennes sont cependant insuffisantes.

## Quelle place pour le calcifédiol ?

Deux préparations pharmaceutiques de calcifédiol, en gouttes pour une supplémentation quotidienne (5 µg/goutte) et en gélules pour des doses plus importantes en prise intermittente (266 µg/gélule), sont disponibles et remboursées en France. La majorité des essais qui ont évalué les effets de la supplémentation en vitamine D se sont très largement concentrés sur la vitamine D3. Des études récentes ont montré que le calcifédiol, en prise quotidienne, hebdomadaire ou mensuelle, agit plus rapidement et plus efficacement que le cholécalférol pour augmenter les taux sériques de 25(OH)D [7,43]. Il est rapidement et mieux absorbé par l'intestin, et transporté par la veine porte, contrairement au cholécalférol qui est acheminé plus lentement dans le système lymphatique par les chylomicrons. Moins lipophile que le cholécalférol, le calcifédiol est moins séquestré dans la graisse. Les résultats de neuf essais comparatifs randomisés montrent que 1 µg de calcifédiol est 3,2 fois plus puissant que 1 µg de vitamine D3 pour faire augmenter la concentration de 25(OH)D [44]. Ces données doivent cependant être interprétées avec précaution, car ce facteur de conversion n'a été observé que dans des études testant une prise quotidienne de vitamine D3 ≤ 25 µg (1000 UI). Dans les quelques études qui ont utilisé des doses beaucoup plus élevées de vitamine D3, le calcifédiol était plus puissant pour augmenter le taux de 25(OH)D (jusqu'à 10 fois). À noter qu'aucune étude n'a utilisé de doses de vitamine D3 intermédiaires (> 1000 à 4000 UI/jour) [44]. Le lien entre la dose de calcifédiol et l'augmentation de la concentration de 25(OH)D est linéaire, contrairement au cholécalférol qui entraîne une hausse de 25(OH)D inversement liée au taux de référence (pour une dose de vitamine D3, plus la concentration initiale de 25(OH)D est faible, plus elle augmente fortement). Autrement dit, si une dose de calcifédiol fait augmenter la concentration de 25(OH)D de X ng/mL chez une personne, le double de cette dose fera augmenter la 25(OH)D d'environ 2X ng/mL. Cela peut constituer un avantage du calcifédiol sur le cholécalférol lorsque l'on mesure la concentration de 25(OH)D. En effet, connaître le taux de 25(OH)D avant et après la supplémentation en calcifédiol permet de prédire, avec un certain degré de confiance, la variation de concentration de 25(OH)D que l'on peut attendre

d'un changement de posologie. Ce phénomène peut cependant devenir un inconvénient si la concentration de 25(OH)D n'est pas connue (pour rappel, la mesure de 25(OH)D n'est pas recommandée, ni remboursée dans la population générale en France), car il existe un risque important d'augmenter excessivement le taux de 25(OH)D chez des personnes qui n'ont pas de déficit de vitamine D. Quelques études ont évalué l'effet d'une prise mensuelle de calcifédiol pendant un ou deux ans sur l'augmentation du taux de 25(OH)D [45,46]. Les résultats montrent que l'administration au long cours de calcifédiol permet de stabiliser durablement les taux de 25(OH)D et ne suscite pas de signal de sécurité. L'étude sur deux ans a observé une hausse continue significative des valeurs moyennes de 25(OH)D à partir d'une valeur de référence de 20,9 ng/mL, avec une valeur moyenne à deux ans (36,7 ng/mL) qui n'était pas significativement différente de la valeur moyenne à un an (41,2 ng/mL), suggérant qu'un point d'équilibre a été trouvé [46]. La concentration maximale de 25(OH)D atteinte dans l'ensemble du groupe étudié était de 79,7 ng/mL au 24<sup>e</sup> mois, pour un taux de référence de 26,3 ng/mL. On notera que ni la concentration des composés de vitamine D 24-hydroxylée, ni celle de FGF-23 n'ont été mentionnées dans ces études, aussi n'est-il pas possible de savoir si le calcifédiol et le cholécalférol administrés à un rythme mensuel ont des effets inactifs similaires ou différents.

S'il semble prématuré de recommander une supplémentation remplaçant le cholécalférol par du calcifédiol, notamment lorsque l'on ne connaît pas la concentration de 25(OH)D, le calcifédiol devrait logiquement être privilégié dans certaines circonstances. Ce peut être le cas dans une situation d'inhibition de la 25-hydroxylase hépatique en lien avec une mutation du gène *CYP2R1* ou avec la prise chronique d'antiépileptiques ou de corticoïdes. Le calcifédiol pourrait aussi être une option intéressante lorsqu'il est nécessaire de normaliser rapidement la 25(OH)D, ou pour gérer la supplémentation en vitamine D chez les personnes présentant une insuffisance hépatique ou en cas de malabsorption des graisses [47]. L'obésité peut également être une cible pour une supplémentation en calcifédiol, qui est moins séquestré dans la masse grasse du fait de sa nature plus hydrophile que le cholécalférol. En outre, les données expérimentales obtenues chez la souris suggèrent que l'expression de *CYP2R1* est réduite dans l'obésité et participe à la diminution de la 25(OH)D circulante [48]. Contourner l'hydroxylation dans le foie peut offrir un avantage en cas d'obésité. Cette solution peut aussi être pertinente en cas d'insuffisance rénale chronique (IRC), avec une formule à libération prolongée, pour faciliter la prise en charge de l'hyperparathyroïdie secondaire chez les personnes atteintes d'IRC qui ne sont pas en dialyse [49].

On notera que, contrairement au cholécalférol, le calcifédiol a fait l'objet de très peu d'essais cliniques testant ses effets sur les résultats cliniques, en dehors de récentes études en ouvert

menées sur des personnes atteintes de COVID-19 sans groupe placebo, dont les résultats sont néanmoins encourageants [50].

## Quels sont les freins à l'adoption d'une stratégie de supplémentation quotidienne en vitamine D en France ?

Plusieurs groupes indépendants d'experts en vitamine D, de même que des déclarations de consensus internationales et des recommandations cliniques très récentes, ont recommandé sans équivoque de préférer une supplémentation quotidienne plutôt qu'intermittente [22,35,36,41,42,51-54]. Nous sommes d'accord avec cette approche. De fait, comme indiqué précédemment, la supplémentation quotidienne est plus physiologique et il a été démontré qu'elle a, chez les personnes qui présentent un déficit ou une carence en vitamine D, divers effets bénéfiques non retrouvés dans les études en cas de supplémentation intermittente. De plus, plusieurs essais récents sur une supplémentation intermittente en vitamine D (60 000 UI/mois) ont obtenu de plus mauvais résultats (augmentation des fractures, des chutes et de la mortalité par cancer) dans le groupe vitamine D que dans le groupe placebo. Par ailleurs, des explications ont été proposées pour étayer les avantages cliniques de la supplémentation quotidienne : cela évite notamment une stimulation trop forte des voies d'inactivation de la vitamine D après une supplémentation intermittente avec des doses élevées. Même les hypothèses favorables à la supplémentation intermittente qui ont été avancées (meilleure observance de la supplémentation et augmentation plus rapide de la

concentration sérique de 25(OH)D) n'ont pas été confirmées. Nous estimons que la seule raison pour privilégier une supplémentation intermittente en vitamine D en France est l'absence de formes pharmaceutiques compatibles avec une supplémentation quotidienne simple et bien acceptée, remboursées par l'Assurance maladie (à l'exception des gouttes de cholécalciférol dosées à 300 UI/goutte qui sont généralement prescrites aux nourrissons, et des gouttes de calcifédiol dosées à 5 µg/goutte, difficiles à utiliser chez les personnes âgées) (tableau 1). Plusieurs préparations de vitamine D hors AMM sont également disponibles en France et dans d'autres pays. Toutefois, en l'absence de preuves de leur qualité pharmaceutique fournies par des organismes indépendants, le GRIO ne recommande pas ces préparations. Une étude de Wan *et al.* appelle à la même prudence : les auteurs ont mesuré la teneur en vitamine D de deux préparations pharmaceutiques et de 11 compléments alimentaires [54]. Dans les 11 compléments, la teneur mesurée en vitamine D se trouvait dans une plage de 41 à 165 % de la valeur indiquée, et huit produits ne respectaient pas le cahier des charges applicable aux compléments alimentaires. Les deux formes pharmaceutiques étaient conformes aux revendications de l'étiquette.

En conclusion, nous estimons que pour les personnes atteintes ou à risque d'ostéoporose, contrairement à la population générale où il n'est pas nécessaire de mesurer la concentration sérique de 25(OH)D pour administrer une supplémentation en vitamine D, la vitamine D doit rester un médicament répondant à un besoin déterminé par la mesure du taux sérique de 25

TABLEAU 1

### Liste des préparations pharmaceutiques de vitamine D disponibles en France

|                                     |                             |                                                                                     |
|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Cholécalciférol, vitamine D3        | 200 000 UI                  | Gélule, solution buvable en ampoule, solution injectable intramusculaire en ampoule |
|                                     | 100 000 UI                  | Gélule, solution buvable en ampoule                                                 |
|                                     | 80 000 UI                   | Solution buvable en ampoule                                                         |
|                                     | 50 000 UI                   | Gélule, solution buvable en ampoule                                                 |
|                                     | 20 000 UI                   | Gélule                                                                              |
|                                     | 10 000 UI                   | Solution buvable en gouttes                                                         |
|                                     | 1 000 UI                    | Gélule (non remboursée en France)                                                   |
|                                     | 300 et 100 UI               | Gouttes généralement prescrites aux nourrissons                                     |
| Ergocalciférol, vitamine D2         | 15 « A » 600 000 UI/1,5 mL  | Solution buvable en ampoule                                                         |
|                                     | 15 « H » 600 000 UI/1,5 mL  | Solution injectable intramusculaire en ampoule                                      |
|                                     | 400 UI                      | Solution buvable en gouttes présentée en flacon de 2 000 000 UI/100 mL              |
| Calcifédiol, 25(OH) vitamine D3     | 5 µg                        | Solution buvable en gouttes présentée en flacon de 15 mg/100 mL                     |
|                                     | 266 µg                      | Gélule                                                                              |
| Combinaisons vitamine D3 et calcium | 1000 UI + 500 mg de calcium | Comprimés                                                                           |

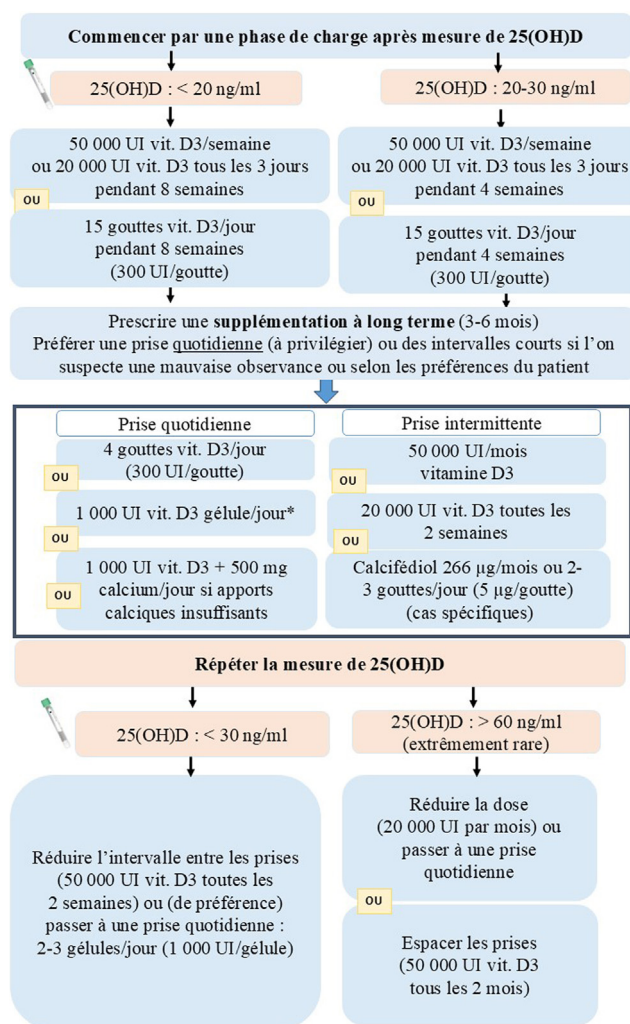


FIGURE 1

**Proposition d'actualisation des modalités de supplémentation en vitamine D chez les personnes atteintes ou à risque d'ostéoporose, en fonction des formes pharmaceutiques disponibles en France, en janvier 2025 (adaptation de Souberbielle *et al.* 2020). \* Remarque : les gélules de 1000 UI ne sont pas remboursées en France**

(OH)D. Pour ces personnes (figure 1), nous préconisons donc de mesurer la concentration de 25(OH)D avant de prescrire une supplémentation et de calculer la dose de vitamine D (avec apport en calcium complémentaire si besoin) de manière

à obtenir une concentration de 30 à 60 ng/mL [55]. Nous recommandons de commencer par une dose de charge, en particulier s'il est nécessaire de reconstituer rapidement les réserves de vitamine D (symptômes d'ostéomalacie et/ou concentration de 25(OH)D < 12 ng/mL, personnes éligibles à un traitement antirésorptif puissant), suivie d'une dose d'entretien. Comme indiqué précédemment, nous considérons qu'une supplémentation quotidienne doit être la règle. En raison du nombre réduit de formes pharmaceutiques disponibles, il est cependant probable que, même informées par leur médecin de la supériorité de l'administration quotidienne, certaines personnes se montreront réticentes à prendre des gouttes chaque jour et/ou à financer leur supplémentation en vitamine D. Ainsi, comme un certain nombre d'experts, nous soulignons l'importance de faire preuve de pragmatisme et suggérons, pour ces patients, d'opter pour une supplémentation intermittente avec la plus faible dose disponible (ne dépassant pas 50 000 UI, des doses inférieures étant préférables) et le plus court intervalle entre les prises, en attendant la mise sur le marché français de préparations pharmaceutiques remboursées adaptées à une supplémentation quotidienne simple et bien acceptée (sous forme de comprimés ou de gélules de 1000 et 2000 UI) [48,52,53].

### Points essentiels

- La concentration optimale de 25(OH)D chez les personnes atteintes ou à risque d'ostéoporose est de 30 à 60 ng/mL.
- Une supplémentation intermittente peut accroître le risque de chute, ce qui n'est pas le cas d'une supplémentation quotidienne.
- Une supplémentation quotidienne en vitamine D (avec du calcium) peut réduire le risque de fracture.
- La supplémentation quotidienne en vitamine D est une option intéressante lorsqu'elle est disponible.

**Déclaration de liens d'intérêts :** M.E.P., R.M.J., A.B. et E.K. déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts ; J.C.S. : Viatris, Crinex, DiaSorin, Roche Diagnostics, Amgen ; V.B. : Amgen, Lilly, UCB, Theramex, Besin, IBSA ; K. B. : Alexion, Amgen, Besins, Kyowa Kirin ; R.C. : Amgen, U.C.B., Abbvie, Mereo, Alexion, Kyowa Kirin, Medac, Nordic, Alfasigma, Galapagos, Novartis, Pfizer, Lilly ; P.F. : Amgen, Arrow, Besins, Expanscience, FAES, Fresenius, Innothra, Lilly, Mylan, UCB, Theramex, XO, Kyowa Kirin ; B.C. : Alexion, Amgen, Aptissen, Besins, Expanscience, Lilly, Kyowa Kirin, Novartis, Theramex, UCB, Viatris.

## Références

- [1] Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-8.
- [2] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
- [3] Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B, et al. La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRO. *Presse Med* 2011;40:673.
- [4] Souberbielle JC, Cormier C, Cavalier E, et al. Supplémentation in France in patients with

- or at risk for osteoporosis: recent data and new practices. *Joint Bone Spine* 2020;87:25–9.
- [5] Bikle D, Christakos S. New aspects of vitamin D metabolism and action—Addressing the skin as source and target. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16:234–52.
  - [6] Srivastava SB. Vitamin D: do we need more than sunshine? *Am J Lifestyle Med* 2021;15:397–401.
  - [7] Graeff-Armas LA, Bendik I, Kunz I, et al. Supplemental 25-Hydroxycholecalciferol is more effective than cholecalciferol in raising Serum 25-Hydroxyvitamin D concentrations in older adults. *J Nutr* 2020;150:73–81.
  - [8] Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev* 2016;96:365–408.
  - [9] Azer SM, Vaughan LE, Tebben PJ, et al. 24-Hydroxylase deficiency due to CYP24A1 sequence variants: comparison with other vitamin D-mediated hypercalcemia disorders. *J Endocr Soc* 2021;5:bvab119.
  - [10] Smith LM, Gallagher JC, Suiter C. Medium doses of daily vitamin D decrease falls and higher doses of daily vitamin D3 increase falls: a randomized clinical trial. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;173:317–22.
  - [11] Chakhtoura M, Bacha DS, Gharios C, et al. Vitamin D supplementation and fractures in adults: a systematic umbrella review of meta-analyses of controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:882–98.
  - [12] Yao P, Bennett D, Mafham M, et al. Vitamin D and calcium for the prevention of fracture: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1917789.
  - [13] Priemel M, von Dörmann C, Klatte TO, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res* 2010;25:305–12.
  - [14] Carmel AS, Shieh A, Bang H, et al. The 25 (OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is  $\geq 33$  ng/ml. *Osteoporos Int* 2012;23:2479–87.
  - [15] Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815–22.
  - [16] Myung SK, Cho H. Effects of intermittent or single high-dose vitamin D supplementation on risk of falls and fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2023;34:1355–67.
  - [17] Kong SH, Jang HN, Kim JH, et al. Effect of Vitamin D supplementation on risk of fractures and falls according to dosage and interval: a meta-analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2022;37:344–58.
  - [18] Waterhouse M, Sanguineti E, Baxter C, et al. Vitamin D supplementation and risk of falling: outcomes from the randomized, placebo-controlled D-Health Trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2021;12:1428–39.
  - [19] Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, et al. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016;176:175–83.
  - [20] Appel LJ, Michos ED, Mitchell CM, et al. The effects of four doses of vitamin D supplements on falls in older adults: a response-adaptive, randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2021;174:145–56.
  - [21] Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009;169:551–61.
  - [22] Pludowski P, Grant WB, Karras SN, et al. Vitamin D supplementation: a review of the evidence arguing for a daily dose of 2000 international units (50 µg) of vitamin D for adults in the general population. *Nutrients* 2024;16:391.
  - [23] Bouillon R, LeBoff MS, Neale RE. Health effects of vitamin D supplementation: lessons learned from randomized controlled trials and Mendelian randomization studies. *J Bone Miner Res* 2023;38:1391–403.
  - [24] Santos HO, Martins CEC, Forbes SC, et al. A scoping review of vitamin D for nonskeletal health: a framework for evidence-based clinical practice. *Clin Ther* 2023;45:e127–50.
  - [25] Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583.
  - [26] Jolliffe DA, Camargo Jr CA, Sluyter JD, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:276–92.
  - [27] Keum N, Giovannucci E. Vitamin D supplements and cancer incidence and mortality: a meta-analysis. *Cancer* 2014;111:976–80.
  - [28] Kuznia S, Zhu A, Akutsu T, et al. Efficacy of vitamin D(3) supplementation on cancer mortality: systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Ageing Res Rev* 2023;87:101923.
  - [29] Chen S, Gio Gemelga G, Yeghiazarians Y. Is Vitamin D supplementation an effective treatment for hypertension? *Curr Hypertens Rep* 2022;24:445–53.
  - [30] Joseph P, Pais P, Gao P, et al. Vitamin D supplementation and adverse skeletal and non-skeletal outcomes in individuals at increased cardiovascular risk: results from the International Polycap Study (TIPS)-3 randomized controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2023;33:434–40.
  - [31] Neale RE, Baxter C, Romero BD, et al. The D-Health Trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10:120–8.
  - [32] Zhang Y, Tan H, Tang J, et al. Effects of vitamin D supplementation on prevention of type 2 diabetes in patients with prediabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2020;43:1650–8.
  - [33] Hahn J, Cook NR, Alexander EK, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ* 2022;376:e066452.
  - [34] Palacios C, Kostik LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;7:CD008873.
  - [35] Griffin G, Hewison M, Hopkin J, et al. Perspective: Vitamin D supplementation prevents rickets and acute respiratory infections when given as daily maintenance but not as intermittent bolus: implications for COVID-19. *Clin Med (Lond)* 2021;21:e144–9.
  - [36] Mazess RB, Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B. Vitamin D: bolus is bogus - a narrative review. *JBM Plus* 2021;5:e10567.
  - [37] Xue C, Yang B, Zhou C, et al. Fibroblast growth factor 23 predicts all-cause mortality in a dose-response fashion in pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2017;45:149–59.
  - [38] Hollis BW, Wagner CL. Clinical review: the role of the parent compound vitamin D with respect to metabolism and function: why clinical dose intervals can affect clinical outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4619–28.
  - [39] Välimäki VV, Löytyniemi E, Pekkarinen T, et al. How well are the optimal serum 25OHD concentrations reached in high-dose intermittent vitamin D therapy? A placebo-controlled study on comparison between 100,000 IU and 200,000 IU of oral D3 every 3 months in elderly women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84:837–44.
  - [40] Zhuang Y, Zhu Z, Chi P, et al. Efficacy of intermittent versus daily vitamin D supplementation on improving circulating 25(OH)D concentration: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Nutr* 2023;10:1168115.
  - [41] Giustina A, Bilezikian JP, Adler RA, et al. Consensus statement on vitamin D status assessment and supplementation: whys, whens, and hows. *Endocr Rev* 2024;45:625–54. doi: [10.1210/edrv/bnae009](https://doi.org/10.1210/edrv/bnae009) [PMID: 38676447; PMCID: PMC11405507].
  - [42] Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, et al. Vitamin D for the prevention of disease: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2024 [dgae290].
  - [43] Pérez-Castrillón JL, Dueñas-Laita A, Brandi ML, et al. Calcifediol is superior to cholecalciferol in improving vitamin D status in postmenopausal women: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 2021;36:1967–78. doi: [10.1002/jbmr.4387](https://doi.org/10.1002/jbmr.4387).

- [44] Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporos Int* 2018;29:1697-711.
- [45] Pérez-Castrillón JL, Dueñas-Laita A, Gómez-Alonso C, et al. Long-term treatment and effect of discontinuation of calcifediol in postmenopausal women with vitamin D deficiency: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 2023;38:471-9.
- [46] Occhiuto M, Pepe J, Colangelo L, et al. Effect of 2 years of monthly calcifediol administration in postmenopausal women with vitamin D insufficiency. *Nutrients* 2024;16:1754.
- [47] Chevalley T, Brandi ML, Cashman KD, et al. Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases: update from an European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group. *Aging Clin Exp Res* 2022;34:2603-23.
- [48] Roizen JD, Long C, Casella A, et al. Obesity decreases Hepatic 25-Hydroxylase activity causing low serum 25-Hydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res* 2019;34:1068-73.
- [49] Cozzolino M, Minghetti P, Navarra P. Extended-release calcifediol in stage 3-4 chronic kidney disease: a new therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism associated with hypovitaminosis D. *J Nephrol* 2022;35:863-73.
- [50] Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020;203:105751.
- [51] Cavalier E, Makris K, Heijboer AC, et al. Vitamin D: analytical advances, clinical impact, and ongoing debates on health perspectives. *Clin Chem* 2024;70:1104-21. doi: [10.1093/clinchem/hvae056](https://doi.org/10.1093/clinchem/hvae056). PMID: 38712647.
- [52] Gómez O, Campusano C, Cerdas PS, et al. Clinical practice guidelines of the Latin American Federation of Endocrinology for the use of vitamin D in the maintenance of bone health: recommendations for the Latin American context. *Arch Osteoporos* 2024;19:46.
- [53] Pludowski P, Takacs I, Boyanov M. Clinical practice in the prevention, diagnosis and treatment of vitamin D deficiency: a central and eastern European expert consensus statement. *Nutrients* 2022;14:1483.
- [54] Wan M, Patel A, Patel JP, et al. Quality and use of unlicensed vitamin D preparations in primary care in England: retrospective review of national prescription data and laboratory analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87:1338-46.
- [55] Carugo S, Vescini F, Giusti A, et al. The essential role of combined calcium and vitamin D supplementation in the osteoporosis scenario in Italy: expert opinion paper. *Arch Osteoporos* 2024;19:99. doi: [10.1007/s11657-024-01451-x](https://doi.org/10.1007/s11657-024-01451-x).