

**Mesa Ramos M**

Unidad de Gestión Clínica del Aparato Locomotor del Área Sanitaria Norte de Córdoba - Pozoblanco - Córdoba (España)

# Vitamina D y fracturas por fragilidad

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2017000200008>

Correspondencia: Manuel Mesa Ramos - Unidad de Gestión Clínica del Aparato Locomotor del Área Sanitaria Norte de Córdoba - Pozoblanco - Córdoba (España)

Correo electrónico: mmesar@hotmail.com

**Introducción**

Se denomina fractura por fragilidad o de baja energía a aquella resultante de una caída desde una altura igual o menor a la propia, o bien aquella que se presenta en ausencia de un traumatismo previo obvio. Aparece cuando la estructura ósea, bajo unas condiciones específicas de carga, sufre un fracaso biomecánico al ser incapaz de soportar la fuerza recibida por tener degradada su capacidad de resistencia<sup>1</sup>.

Entre los factores que se relacionan con la génesis de este deterioro óseo destaca de manera relevante la vitamina D. Efectivamente, los niveles bajos de vitamina D inducen un aumento persistente del nivel de PTH y con ello un estímulo de la resorción ósea, lo que determina una disminución progresiva de la cantidad de hueso formado y un adelgazamiento de todos sus elementos estructurales, con la consiguiente mengua de la resistencia ósea. Además, las cifras bajas de vitamina D se relacionan con la disminución del tono y del control neuromuscular, y por tanto con el aumento del riesgo de caídas que induce la deficiencia de esta vitamina.

En otro capítulo de esta monografía hemos podido comprobar cómo la deficiencia de vitamina D supone un verdadero problema de salud en todo el mundo<sup>2</sup> dada su alta prevalencia en todas las regiones y en todos los grupos poblacionales y no solo en los grupos considerados tradicionalmente de riesgo<sup>3,4</sup>. A pesar de ello la hipovitaminosis D está notoriamente infradiagnosticada posiblemente debido a diferentes factores<sup>5</sup>, entre los que destaca, sin duda, la falta de consideración de esta patología como agente etipatogénico<sup>6</sup>.

Su prevalencia se incrementa progresivamente en las personas mayores, en las institucionalizadas y en las que han sufrido una o más fracturas<sup>7</sup>. Las tasas de hipovitaminosis D en los pacientes con fractura de cadera varían según las series: un 36% en Finlandia<sup>8,9</sup>, un 40-68% en Reino Unido<sup>10-12</sup>, un 50-78% en EE.UU.<sup>13,14</sup>, un 62-90% en Japón<sup>15,16</sup>, un 67-91% en España<sup>17,18</sup> y un 96,7% en la India<sup>19</sup>, tasas muy superiores a las encontradas en pobla-

ciones "sanas" e inferiores a las halladas en personas institucionalizadas<sup>20</sup>. En estos estudios se constató que un gran número de pacientes con fractura de cadera y niveles inadecuados de vitamina D habían sufrido previamente fracturas vertebrales y no vertebrales excluidas las de cadera<sup>9,17-19</sup>. Estudios centrados en estas fracturas han probado la existencia de tasas altas de hipovitaminosis D en pacientes con fracturas periféricas<sup>11,21</sup> y vertebrales<sup>15,22,23</sup>. También se ha relacionado este déficit con la recurrencia de fracturas vertebrales tras instaurar tratamientos con cifoplastia<sup>24</sup>.

Pues bien, a pesar de la clara relación entre fracturas de baja energía e insuficiencia de vitamina D, existe todavía controversia en la literatura sobre el efecto preventivo de las mismas pues no todos los estudios avalan esta hipótesis.

Según el estudio realizado por Chapuy *et al.*,<sup>25</sup> la administración de 1.200 mg/día de fosfato tricálcico asociado a 800 UI/día de colecalciferol a mujeres ancianas (edad media 84 años) durante 18 meses disminuyó la tasa de fracturas de cadera en un 29% y las fracturas no vertebrales en un 24%, efecto que se mantiene a los 3 años de tratamiento<sup>26</sup>.

Posteriores metaanálisis<sup>27,28</sup> demuestran que la administración de vitamina D sola tiene poca probabilidad de prevenir fracturas por fragilidad, aunque cuando es administrada con suplementos de calcio sí reduce el riesgo de fracturas de cadera, sobre todo en pacientes institucionalizados.

Avenell<sup>29</sup> analizó 53 ensayos (n=91.791) en los que se midió la eficacia de la administración de vitamina D, acompañada o no de calcio, en la prevención de fracturas en la comunidad, hogares de ancianos u hospitales. Los resultados revelaron que era poco probable que la vitamina D fuera eficaz en la prevención de la fractura de cadera, pero sí existía una pequeña reducción en el riesgo de fractura de cadera (9 ensayos, n=49.853; p=0,01) cuando se administró con calcio. La reducción fue mayor en las poblaciones de alto riesgo, residentes en instituciones, (54 fracturas de cadera por 1.000 por año o lo que es igual, nueve fracturas de

cadera por cada 1.000 adultos mayores por año), que en las poblaciones de bajo riesgo, residentes en la comunidad, (8 fracturas de cadera por 1.000 por año, lo que equivale a una fractura de cadera por cada 1.000 adultos mayores por año). Esta asociación de vitamina D y calcio sólo mostró pruebas de calidad moderada de la ausencia de un efecto preventivo estadísticamente significativo sobre las fracturas vertebrales clínicas. Sin embargo, probó ser altamente eficaz en la reducción de riesgo de cualquier tipo de fractura (10 ensayos, n=49.976, RR 0,95, IC del 95%: 0,90 a 0,99) fundamentalmente de las no vertebrales.

Esta eficacia fue corroborada por Bischoff-Ferrari y cols.<sup>28</sup>, tras analizar 12 ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo para fracturas no vertebrales (n=42.279 individuos) y 8 ensayos clínicos aleatorizados para fractura de cadera (n=40.886 individuos) en los que compara vitamina D con o sin calcio y con calcio o placebo. Verificaron que la prevención de fracturas no vertebrales y de cadera con suplementos de vitamina D era dosis dependiente. En su estudio, las dosis más altas de vitamina D (>400 UI) redujeron las fracturas no vertebrales tanto en individuos que vivían en la comunidad (-29%) como en pacientes institucionalizados (-15%) y su efecto resultaba independiente de los suplementos adicionales de calcio. El efecto antifractura de la vitamina D resultaba más importante en pacientes mayores de 70 años, así como en aquellos que presentaban bajos niveles de vitamina D al inicio del estudio, siempre y cuando la adherencia al tratamiento fuese adecuada.

En este punto en el que somos conscientes que la vitamina D es un elemento fundamental en la aparición de fracturas por fragilidad, nos hemos de preguntar: ¿qué rol juega en la reparación de las mismas?

La curación de la fractura se reconoce como un proceso biológico complejo regulado por factores genéticos, celulares y moleculares en el que se reconocen cuatro etapas superpuestas: inflamación, formación del callo blando, formación del callo duro y remodelación ósea que se comportan como si de dos fases se tratasen, una catabólica y otra anabólica<sup>30</sup>. En este contexto, la vitamina D tiene un papel plural siendo numerosos los efectos celulares que provoca en cada una de las cuatro fases de la curación de las fracturas, tal y como ha esquematizado Gorter<sup>31</sup> (Figura 1).

A nivel clínico son escasos los estudios realizados. Los analizaremos siguiendo una secuencia lógica.

### 1. Biodisponibilidad de los metabolitos de vitamina D en el momento de la fractura y durante el proceso de curación de la misma

Los estudios centrados en la determinación de 25HCC, 125DHCC y 24,25[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub> están realizados en series pequeñas y heterogéneas de pacientes fracturados.

Atendiendo a la 25HCC, los resultados analizados<sup>32-37</sup> muestran que tras una fractura sus niveles se mantuvieron dentro del rango de normalidad

sin diferencias significativas con el grupo control durante todo el proceso de curación de la fractura, incluso hasta 6 meses después de la lesión<sup>36</sup>. En el estudio de Wöflfl *et al.*<sup>37</sup>, si bien no hubo diferencia significativa, los valores de 25HCC fueron ligeramente inferiores en los pacientes con densidad mineral baja a lo largo de las 8 semanas que duró el estudio. Tan solo Meller *et al.*<sup>38</sup> sí encontraron valores significativamente menores de 25HCC en 41 pacientes geriátricos con fractura de cadera en las 6 semanas siguientes de la fractura, resultados que contrastaban con los hallados por el mismo autor en un estudio anterior en el que no había diferencia significativa en pacientes jóvenes fracturados. Ello le llevó a considerar que se debería a una deficiencia del sistema hormonal regulador del metabolismo del calcio en los pacientes geriátricos.

Las concentraciones de la 125DHCC experimentan una reducción significativa inicial<sup>32,33,35,39,40</sup>, de hasta un 21% a las 6 semanas tras la fractura<sup>33</sup>, reducción que va desapareciendo gradualmente a lo largo del año posterior<sup>39</sup>. Esta reducción reflejaría el consumo de este metabolito durante la cicatrización en el sitio de la fractura, según Tauber<sup>35</sup>.

En cambio, Meller *et al.* hallaron un aumento significativo de 125DHCC tras la fractura que se mantuvo por encima de los valores del grupo control en las 6 semanas posteriores, si bien decreció paulatinamente en ese mismo periodo.

Más aleatorios son los niveles de 2425DHCC. En ocasiones no se ha encontrado diferencia significativa de sus valores respecto al grupo control<sup>32,33</sup>, mientras que otras veces estaban elevados<sup>34</sup> o descendidos<sup>35</sup> de forma significativa, lo que contrasta con el modelo animal en el que los niveles de 2425DHCC se elevan<sup>33</sup>.

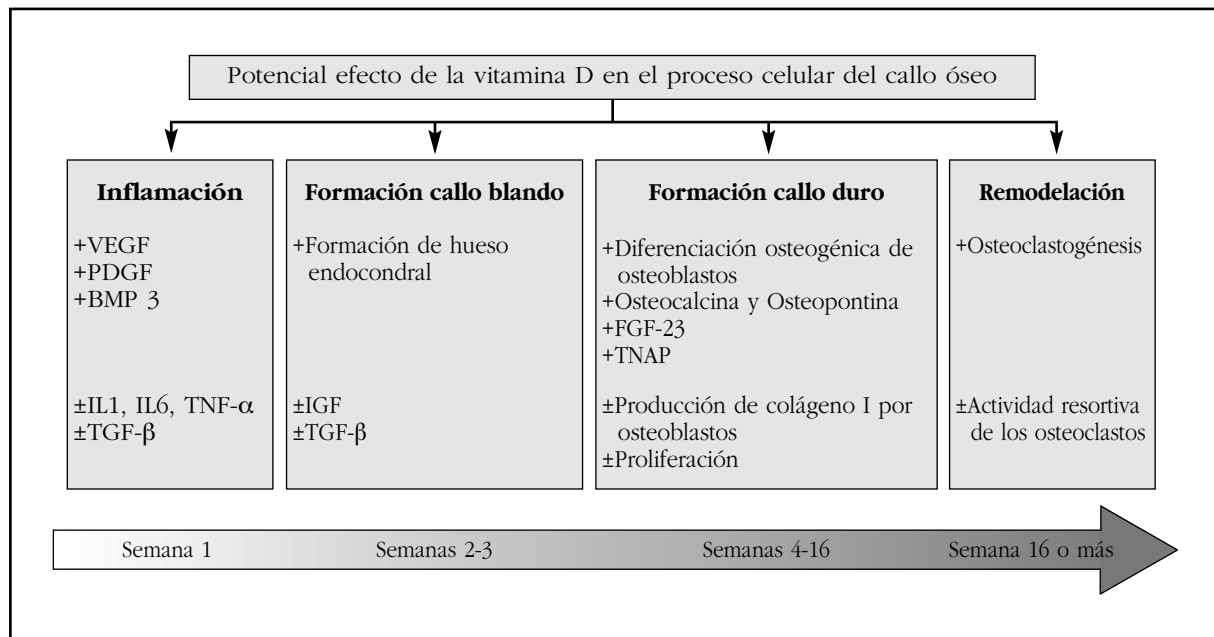
### 2. El efecto de la deficiencia de vitamina D en casos de alteración de los procesos de curación de la fractura

Los niveles bajos de vitamina D pueden influir en la aparición de refracturas<sup>41</sup> y en la tasa de pseudoartrosis y el tiempo de consolidación<sup>42</sup>. No obstante Bosczyk *et al.*<sup>43</sup>, en un estudio con muchas deficiencias, no consideran el déficit de vitamina D como factor de riesgo para la falta de unión de las fracturas, no hallaron diferencia en la prevalencia de hipovitaminosis D del grupo que consolidó la fractura y el que no lo hizo.

En pacientes con problemas de consolidación de las fracturas se han constatado cifras más bajas de vitamina D que en pacientes sanos<sup>35,42-46</sup>. Esta hipovitaminosis provocaría la elevación de las cifras de hormona paratiroidea y de fosfatasa alcalina y el descenso de las de calcio existentes, un hiperparatiroidismo secundario.

En el caso de pseudoartrosis establecidas Haining *et al.*<sup>47</sup> no encontraron diferencias significativas en los niveles séricos de 25HCC, 125DHCC y 2425DHCC, ni tampoco en los de los marcadores óseos. Su hipótesis es que en los pacientes con pseudoartrosis establecida el estado metabólico del hueso se ha normalizado tras la fractura.

Figura 1. Efectos celulares de la vitamina D durante las cuatro etapas de la curación de las fracturas. + efecto positivo, - efecto negativo, ± efecto incierto (ambos + y -, o no hay efectos descritos) en estudios *in vitro* o *in vivo*. (Adaptado de: Gorter EA, Hamdy NA, Appelman-Dijkstra NM, Schipper IB. The role of vitamin D in human fracture healing: a systematic review of the literatura. Bone. 2014 Jul;64:288-97)<sup>31</sup>



### 3. El efecto de los suplementos de vitamina D en la curación de fracturas

Si bien existe abundante bibliografía que avala la importancia de obtener y mantener en suero unas cifras normales de vitamina D para prevenir las caídas y las fracturas, hay una evidencia precaria de la efectividad de suplementar con vitamina D para mejorar la formación del callo óseo<sup>31,48,49</sup>.

Tan solo hemos hallado dos estudios diseñados para cuantificar el proceso de curación de las fracturas administrando vitamina D<sub>3</sub>, en términos de formación del callo. Doetsch *et al.*<sup>50</sup> realizaron un estudio aleatorizado a doble ciego realizado a 30 mujeres con fractura humeral que recibieron vitamina D y calcio o placebo durante 12 semanas. A todas se les realizó un estudio radiográfico y densitométrico centrado en el foco de fractura en el momento de la fractura, a las 2, 6 y 12 semanas. A las 6 semanas ya era significativa la mejora, expresada en g/cm<sup>2</sup>, del grupo tratado.

Kolb *et al.*<sup>51</sup> realizaron un estudio observacional prospectivo en 94 mujeres con fractura de radio distal a las que se administró vitamina D y calcio. El principal objetivo del estudio fue detectar la correlación entre el metabolismo del calcio y la formación del callo de fractura medido con pQCT. Apreciaron que aquellos pacientes que inicialmente tenían niveles normales de calcio y vitamina D tenían un área de callo de fractura mayor. Este hallazgo lo justificaron por un efecto estimulador del calcio sobre los osteoblastos y una mayor mineralización ósea al normalizarse las cifras de 125DHCC por encima de 30 ng/ml<sup>52</sup>.

Otros estudios avalan de forma indirecta el beneficio que supone para la formación del callo de fractura administrar vitamina D. Hoikka *et al.*<sup>53</sup>

postularon que la vitamina D podría tener un efecto en la curación de las fracturas al encontrar una elevación de las cifras de fosfatasa alcalina tras el tratamiento durante 4 meses con 1 $\alpha$ -OHD<sub>3</sub> y carbonato de calcio. Incluso se ha llegado a proponer la aplicación local de 2425DHCC en las fracturas por fragilidad para acelerar su curación y prevenir las pseudoartrosis<sup>54</sup>.

En esta misma línea se han propuesto diferentes tipos de intervenciones terapéuticas con vitamina D y sus metabolitos para mejorar la formación del callo de fractura<sup>55,56</sup>.

Para concluir:

- Es necesario tener presente que una deficiencia en los niveles de vitamina D condicionan la aparición y reparación de las fracturas de baja energía.

- Hay autores, como van den Bergh y cols.<sup>57</sup>, que proponen que a todos los pacientes con fracturas por fragilidad de tipo osteoporótico se les determine los niveles de vitamina D y se inicie un tratamiento con vitamina D.

- El coste-beneficio que implica la reducción de este tipo de fracturas hace que autores como Sandmann<sup>58</sup> propongan que la administración pública priorice la suplementación de los alimentos con vitamina D y calcio, por ofrecer un importante potencial de ahorro de costes para los sistemas sanitarios y sociales.

La realidad es que ha mejorado la sensibilidad de los facultativos respecto a este problema sanitario. Sprague<sup>59</sup> tras consultar a 397 cirujanos ortopédicos concluyó que el 65,8% de los mismos prescribían rutinariamente vitamina D a los pacientes con fracturas por fragilidad y el 25,7% lo hacían a pacientes con otro tipo de fracturas.

**Conflicto de intereses:** El autor declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Beck T. Measuring the structural strength of bones with dual-energy X-ray absorptiometry: principles, technical limitations, and future possibilities. *Osteoporos Int.* 2003;14 Suppl 5:S81-88.
2. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014;111(1):23-45.
3. van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(4):671-80.
4. Navarro C, Quesada J. Deficiencia de vitamina D en España. ¿Realidad o mito? *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2014;6(Supl 1):S5-10.
5. Paterson C. Vitamin D deficiency: a diagnosis often missed. *Br J Hosp Med. (Lond)* 2011;72(8):456-8.
6. Caamaño Freire M, Graña Gil J, Hernández Rodríguez I, Mosquera Martínez J, Romero Yuste S. Documento Consenso del Grupo de Osteoporosis de la Sociedad Gallega de Reumatología. *Galicia Clin.* 2014;75(Supl. 1):S5-23.
7. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(3):353-73.
8. Lips P, Hackeng WH, Jongen MJ, van Ginkel FC, Netelenbos JC. Seasonal variation in serum concentrations of parathyroid hormone in elderly people. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57(1):204-6.
9. von Knorring J, Slätis P, Weber TH, Helenius T. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D and parathyroid hormone in patients with femoral neck fracture in southern Finland. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 1982;17(2):189-94.
10. Baker MR, McDonnell H, Peacock M, Nordin BE. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations in patients with fractures of the femoral neck. *Br Med J.* 1979;1(6163):589.
11. Dixon T, Mitchell P, Beringer T, Gallacher S, Moniz C, Patel S, et al. An overview of the prevalence of 25-hydroxy-vitamin D inadequacy amongst elderly patients with or without fragility fracture in the United Kingdom. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(2):405-15.
12. Sahota O, Gaynor K, Harwood RH, Hosking DJ. Hypovitaminosis D and functional hypoparathyroidism--the NoNoF (Nottingham Neck of Femur Study). *Age Ageing.* 2003;32(4):465-6.
13. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA.* 1999;281(16):1505-11.
14. Glowacki J, Hurwitz S, Thornhill TS, Kelly M, LeBoff MS. Osteoporosis and vitamin-D deficiency among postmenopausal women with osteoarthritis undergoing total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85-A(12):2371-7.
15. Sakuma M, Endo N, Oinuma T, Hayami T, Endo E, Yazawa T, et al. Vitamin D and intact PTH status in patients with hip fracture. *Osteoporos Int.* 2006;17(11):1608-14.
16. Nakano T, Tsugawa N, Kuwabara A, Kamao M, Tanaka K, Okano T. High prevalence of hypovitaminosis D and K in patients with hip fracture. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2011;20(1):56-61.
17. Larrosa M, Gomez A, Casado E, Moreno M, Vázquez I, Orellana C, et al. Hypovitaminosis D as a risk factor of hip fracture severity. *Osteoporos Int.* 2012;23(2):607-14.
18. Martínez ME, del Campo MT, García JA, Sánchez-Cabezudo MJ, Medina S, García Cimbreló E, et al. Niveles de vitamina D en pacientes con fractura de cadera en Madrid. *Med Clin. (Barc)* 1996;106(2):41-4.
19. Khadgawat R, Brar KS, Brar KS, Gahlo M, Yadav CS, Malhotra R, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in Asian-Indian patients with fragility hip fracture: a pilot study. *J Assoc Physicians India.* 2010;58:539-42.
20. Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103(3-5):620-5.
21. Smith JT, Halim K, Palms DA, Okike K, Bluman EM, Chiodo CP. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with foot and ankle injuries. *Foot Ankle Int.* enero de 2014;35(1):8-13.
22. El Maghraoui A, Ouzzif Z, Mounach A, Rezqi A, Achemlal L, Bezza A, et al. Hypovitaminosis D and prevalent asymptomatic vertebral fractures in Moroccan postmenopausal women. *BMC Womens Health.* 2012;12:11.
23. Maier GS, Seeger JB, Horas K, Roth KE, Kurth AA, Maus U. The prevalence of vitamin D deficiency in patients with vertebral fragility fractures. *Bone Joint J.* 2015;97-B(1):89-93.
24. Zafeiris CP, Lyritis GP, Papaioannou NA, Gratsias PE, Galanos A, Chatziioannou SN, et al. Hypovitaminosis D as a risk factor of subsequent vertebral fractures after kyphoplasty. *Spine J.* 2012;12(4):304-12.
25. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnard S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med.* 1992;327(23):1637-42.
26. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ.* 1994;308(6936):1081-2.
27. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ.* 2003;326(7387):469.
28. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, 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(6):551-61.
29. Avenell A, Mak JCS, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in postmenopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4):CD000227.
30. Schindeler A, McDonald MM, Bokko P, Little DG. Bone remodeling during fracture repair: The cellular picture. *Semin Cell Dev Biol.* 2008;19(5):459-66.
31. 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;64:288-97.
32. Alkalay D, Shany S, Dekel S. Serum and bone vitamin D metabolites in elective patients and patients after fracture. *J Bone Joint Surg Br.* 1989;71(1):85-7.
33. Briggs ADM, Kuan V, Greiller CL, Maclaughlin BD, Ramachandran M, Harris T, et al. Longitudinal study of vitamin D metabolites after long bone fracture. *J Bone Miner Res.* 2013;28(6):1301-7.
34. Meller Y, Shaikin-Kestenbaum R, Shany S, Zuilli I, Yankovitch N, Giat J, et al. Parathyroid hormone, calcitonin, and vitamin D metabolites during normal fracture healing in humans. A preliminary report. *Clin Orthop Relat Res.* 1984;(183):238-45.
35. Tauber C, Noff D, Noff M, Malkin C. Blood levels of active metabolites of vitamin D3 in fracture repair in humans. A preliminary report. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1990;109(5):265-7.
36. Sakuma, Mayumi, Endo N, Minato I, Toyama H, Endo E. Changes in Serum 25-hydroxycholecalciferol and Intact Parathyroid Hormone Status after Hip Fracture. *Acta Medica et Biol.* 2006;54(3):93-8.
37. Wöfl C, Englert S, Moghaddam AA, Zimmermann G, Schmidt-Gayk H, et al. Time course of 25(OH)D3 vitamin D3 as well as PTH (parathyroid hormone) during fracture healing of patients with normal and low bone mineral density (BMD). *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:6.
38. Meller Y, Kestenbaum RS, Shany S, Galinsky D, Zuilli I, Yankovitch N, et al. Parathormone, calcitonin, and vitamin D metabolites during normal fracture healing in geriatric patients. *Clin Orthop Relat Res.* 1985;(199):272-9.
39. Yu-Yahiro JA, Michael RH, Dubin NH, Fox KM, Sachs M, Hawkes WG, et al. Serum and urine markers of bone

- metabolism during the year after hip fracture. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(7):877-83.
40. Etehad 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(1):e10946.
  41. Parchi P, Andreani L, Piolanti N, Niccolai F, Cervi V, Lisanti M. Effect of vitamin D in fracture healing in a child: case report. *Arch Osteoporos.* 2014;9:170.
  42. Ravindra VM, Godzik J, Dailey AT, Schmidt MH, Bisson EF, Hood RS, et al. Vitamin D Levels and One-Year Fusion Outcomes in Elective Spine Surgery: A Prospective Observational Study. *Spine.* 2015;40(19):1536-41;
  43. Boszczyk AM, Zakrzewski P, Pomianowski S. Vitamin D concentration in patients with normal and impaired bone union. *Pol Orthop Traumatol.* 2013;78:1-3.
  44. Brinker MR, O'Connor DP, Monla YT, Earthman TP. Metabolic and endocrine abnormalities in patients with nonunions. *J Orthop Trauma.* 2007;21(8):557-70.
  45. 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):705-10.
  46. Van Demark RE, Allard B, Van Demark RE. Nonunion of a distal tibial stress fracture associated with vitamin D deficiency: a case report. *S D Med.* 2010;63(3):87-91
  47. Haining SA, Atkins RM, Guillard-Cumming DF, Sharrard WJ, Russell RG, Kanis JA. Vitamin D metabolites in patients with established non-union of fracture. *Bone Miner.* 1986;1(3):205-9.
  48. 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(3):90-3.
  49. Ray M. Vitamin D and bone fracture healing. *World J Pharmacol.* 2014;3(4):199-208.
  50. Doetsch AM, Faber J, Lynnerup N, Wätjen I, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B. The effect of calcium and vitamin D3 supplementation on the healing of the proximal humerus fracture: a randomized placebo-controlled study. *Calcif Tissue Int.* 2004;75(3):183-8.
  51. Kolb JP, Schilling AF, Bischoff J, Novo de Oliveira A, Spiro A, Hoffmann M, et al. Calcium homeostasis influences radiological fracture healing in postmenopausal women. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2013;133(2):187-92.
  52. Priemel M, von Domarus C, Klante TO, Kessler S, Schlie J, Meier S, 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(2):305-12.
  53. Hoikka V, Alhava EM, Aro A, Karjalainen P, Rehnberg V. Treatment of osteoporosis with 1-alpha-hydroxycholecalciferol and calcium. *Acta Med Scand.* 1980;207(3):221-4.
  54. Lidor C, Dekel S, Meyer MS, Blaugrund E, Hallel T, Edelstein S. Biochemical and biomechanical properties of avian callus after local administration of dihydroxylated vitamin D metabolites. *J Bone Joint Surg Br.* 1990;72(1):137-40.
  55. Fu L, Tang T, Miao Y, Hao Y, Dai K. Effect of 1,25-dihydroxy vitamin D3 on fracture healing and bone remodeling in ovariectomized rat femora. *Bone.* 2009;44(5):893-8.
  56. Gigante A, Torcianti M, Boldrini E, Manzotti S, Falcone G, Greco F, et al. Vitamin K and D association stimulates in vitro osteoblast differentiation of fracture site derived human mesenchymal stem cells. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2008;22(1):35-44.
  57. van den Bergh J, van Geel T, Geusens P. Bij alle fractuurpatiënten vitamine D bepalen? *Ned Tijdschr Geneesk.* 2010;154:A1758.
  58. Sandmann A, Amling M, Barvencik F, König H-H, Bleibler F. Economic evaluation of vitamin D and calcium food fortification for fracture prevention in Germany. *Public Health Nutr.* 2015;1-10.
  59. Sprague S, Petrisor B, Scott T, Devji T, Phillips M, Spurr H, 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(2):53-63.