

UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO – UNISA

CURSO DE MEDICINA

CAROLINA EJNISMAN

Níveis séricos de vitamina D e Fratura por Stresse entre Atletas e Militares

(Serum levels of vitamin D and Stress Fracture between Athletes and Military Personnel)

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ana Paula Ribeiro

São Paulo

2022

RESUMO

Introdução: A deficiência de vitamina D deve ser tratada corrigindo o estilo de vida para restaurar os níveis normais de vitamina D no sangue, o que é fundamental para manter ou restaurar o desempenho físico e a saúde musculoesquelética de atletas e militares. Assim, médicos e nutricionistas esportivos devem avaliar regularmente os níveis séricos de vitamina D em atletas e militares, cujos os níveis recomendados de 25(OH)D variam entre 32 ng/mL e preferencialmente > 3,90 ng/mL. No entanto, há uma ausência de evidências de ensaios clínicos sobre os níveis séricos de vitamina D e a associação com a fratura por estresse em atletas e militares. **Objetivo:** Verificar o perfil do nível sérico de vitamina D e fratura por estresse em atletas e militares para melhores recomendações terapêuticas para prevenção da lesão e saúde musculoesquelética. **Métodos:** O delineamento do estudo foi uma revisão sistemática com meta-análise. Uma busca abrangente foi realizada usando as bases de dados MEDLINE, EMBASE, BIREME, PUBMED, Pedro, Scielo e Cochrane Library e as listas de referência de artigos de revisão existentes e estudos relevantes. A seleção dos estudos foi realizada por revisores selecionados independentemente por meio dos títulos, resumos e textos completos dos artigos, usando critérios pré-definidos. Logo depois, foi realizada uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (RCTs) usando a declaração PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) e também de estudos de coorte com intenção de tratar. Dois revisores extraíram independentemente os dados e avaliaram a qualidade metodológica. Foram calculadas as diferenças médias com intervalo de confiança-IC de 95% nas concentrações séricas de 25(OH)D entre os braços de vitamina D e placebo e a taxa de risco para fratura por estresse. **Results:** A duração do tratamento com vitamina D variou de 2 meses a 2 anos, com grande variabilidade na amostra em militares (51 a 5.203 participantes) e atletas (28 a 802 participantes), a maioria dos Estados Unidos com latitudes variando de 32,0 a 47,0°. A dose diária de vitamina D nos militares variou de 400 a 512 UI/d e de 800 a 2.000 UI/d. Nos atletas, a dose diária de vitamina D foi de 1667 UI/d e 50.000 UI/semana com suplementação variada entre suplementação alimentar com barra e “snack”. Observou-se também que os atletas e militares avaliados eram jovens (18-29 anos) com níveis séricos específicos de acordo com o sexo (feminino e masculino). Nos militares, dois estudos no sexo masculino verificaram que os níveis séricos de vitamina 25(OH)D variaram de 21,4 a 28,3 ng/ml, sem relato de fraturas por estresse. Apenas um estudo foi realizado no sexo feminino, mas sem relato dos níveis séricos de vitamina 25(OH)D e com 20% na redução de fraturas por estresse quando comparado ao grupo placebo. Por fim, dois estudos realizados em ambos os gêneros não relataram prevalência de fraturas por estresse. Em atletas praticantes de diferentes esportes, dois estudos foram realizados no sexo feminino e masculino, com níveis séricos de vitamina 25(OH)D variando de 32,0 a 43,5 ng/ml, e, com menor prevalência de fraturas por estresse (1,69%) quando comparados ao placebo (7,51%), enquanto no segundo estudo a prevalência foi menor no sexo feminino em relação ao masculino. **Conclusion:** Os níveis séricos efetivos de vitamina D para uma boa terapia em militares jovens variaram de 21,4 a 29,6 ng/ml com uma diferença média variando de 1,4 a 2,11 (ng/ml). A redução das fraturas por estresse no sexo feminino foi de 21%, principalmente na tíbia e fíbula, cuja taxa de risco foi de 0,74, porém, sem relato para o sexo masculino, necessitando de investigação adicional com ensaio clínico. Em atletas, apenas dois estudos de intenção de tratar recomendam terapia com níveis séricos de vitamina 25(OH)D variando de 32,0 a 43,5 ng/ml, com redução da prevalência de fraturas por estresse em 1,69%, principalmente no sexo feminino, em que a taxa de risco é 0,37 maior do que no sexo masculino. Estudos com ensaios clínicos em atletas de diferentes práticas esportivas ainda são necessários para melhor recomendar a dosagem de vitamina D em atletas para prevenção de lesões como fraturas por estresse.

Palavras-chave: vitamina D, fraturas, atletas, militares

ABSTRACT

Introduction: Vitamin D deficiency must be treated through lifestyle correction to restore normal blood vitamin D levels, which is fundamental in maintaining or restoring the physical performance and musculoskeletal health of athletes and military personnel. Therefore, sports nutritionists and physicians must regularly evaluate serum vitamin D levels in athletes, with recommended 25(OH)D levels of 32 ng/mL and preferably >3.90 ng/mL. However, there is an absence of clinical trial evidence about serum vitamin D levels in athletes and military personnel and the association with stress fracture. **Objective:** To verify the profile of serum vitamin D levels and stress fractures among athletes and military personnel for better therapeutic recommendations to prevent injury and ensure musculoskeletal health. **Methods:** The study design was a systematic review with meta-analysis. A comprehensive search was conducted using MEDLINE, EMBASE, BIREME, PUBMED, Pedro, Scielo, and the Cochrane Library databases, as well as the reference lists of existing review articles and relevant studies. Study selection was performed by reviewers independently via screening titles, abstracts, and full texts of articles using predefined criteria. The systematic review focused on randomized controlled trials (RCTs) and used the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) statement, as well as intention-to-treat (ITT) cohort studies. Two reviewers independently extracted data and assessed the methodological quality. Mean differences with 95% CI in serum 25(OH)D concentrations between the vitamin D and placebo arms and the odds ratio to stress fracture were calculated. **Results:** The duration of treatment with vitamin D ranged from 2 months to 2 years. The daily dose of vitamin D in the military ranged from 400 to 512 IU/d and 800 to 2.000 IU/d. In athletes, the daily dose of vitamin D was 1.667 IU/d and 50.000 IU/week, with varied supplementation between tablets and snacks. It was also observed that the athletes and military personnel evaluated were young (18–29 years) with specific serum levels according to gender (female and male). In the military, two studies of males showed that serum levels of vitamin 25(OH)D ranged from 21.4 to 28.3 ng/ml, with no reports of stress fractures. Only one study was conducted with females, with no reports on serum levels of vitamin 25(OH)D, but with a 20% lower prevalence of stress fractures when compared to the placebo group. Finally, two studies carried out with men and women did not report a prevalence of stress fractures. In athletes from different sports, two studies were carried out with females and males, with serum levels of vitamin 25(OH)D ranging from 32.0 to 43.5 ng/ml, but with a lower prevalence of stress fractures (1.69%) when compared to the placebo group (7.51%). Meanwhile, in the second study, the prevalence was lower in females compared to males. **Conclusion:** Effective serum vitamin D levels for good therapy in young military personnel ranged from 21.4 to 29.6 ng/ml, with the mean difference ranging from 1.4 to 2.11 (ng/ml). The reduction in stress fractures in females was 21%, especially in the tibia and fibula, whose risk rate was 0.74; however, with no reports for males, further investigation with a clinical trial is required. In athletes, only two ITT studies recommend therapy, with serum levels of vitamin 25(OH)D ranging from 32.0 to 43.5 ng/ml and with a reduction in the prevalence of stress fractures by 1.69%, especially in females, in whom the risk rate is 0.37 higher than in males. Studies featuring clinical trials in athletes from different sports practices are still needed to recommend better dosages of vitamin D in athletes to prevent injuries, such as stress fractures.

Keywords: vitamin D, fractures, athletes, military

1. Contextualização e Justificativa

A vitamina D desempenha um papel vital na promoção da absorção de cálcio e na manutenção da homeostase óssea normal. Este é um grupo de vitaminas muito importante, para as quais a suplementação da vitamina 25(OH)D contribui para um corpo saudável com o melhor desempenho atlético e militar [1,2]. A deficiência da vitamina 25(OH)D em atletas e militares tem sido associada a uma diminuição do desempenho físico (força muscular) e uma predisposição a fraturas por estresse (fadiga óssea) [1,3].

A força e a integridade estrutural do osso são influenciadas por processos que respondem a mudanças na carga mecânica durante a prática esportiva interna ou externa, ou seja, a carga mecânica do esqueleto no cenário de insuficiência de vitamina D pode levar a tempos de recuperação prolongados de microlesões, e, aumento da incidência de fraturas por estresse à medida que o osso se torna menos resiliente à sobrecarga estrutural [4,5]. Assim, cargas submáximas repetidas podem estar associadas a tempo insuficiente para que a deposição óssea corresponda à sua remoção. Os ossos podem ficar enfraquecidos e podem resultar em fraturas por estresse [2-5]. As fraturas por estresse, parciais ou completas, são lesões comuns por uso excessivo causadas por uma carga óssea submáxima repetitiva em atletas e recrutas militares, com incidência relatada em média de 3% em homens e 9% em mulheres [3,6], portanto, as mulheres podem estar em maior risco de deficiência de vitamina D [7,8].

A localização da fratura por estresse varia de esporte para esporte, mas é mais comumente observada nas extremidades inferiores [9]. As fraturas por estresse são particularmente comuns em indivíduos fisicamente ativos, incluindo, entre outros, atletas de atletismo, corredores de longa distância, dançarinos e recrutas militares [3,5,6,9]. A sua prevalência é estimada entre 6,5-9,7% entre atletas de diferentes disciplinas esportivas [6]. Vários estudos observaram que uma alteração nos níveis séricos de 25(OH)D durante o programa de treinamento do atleta é um dos fatores mais significativos que resultam em uma lesão por estresse no sistema musculoesquelético [2,10]. Vários fatores intrínsecos e extrínsecos podem contribuir para o status de vitamina D, sendo eles o sexo, a sobrecarga, a localização das atividades esportivas e a estação do ano [10-13]. Assim, tratar a deficiência de vitamina D pode melhorar a saúde óssea e reduzir lesões esqueléticas por uso excessivo, como fraturas por estresse, uma vez que atletas de certas especialidades podem ter um risco aumentado de baixo nível de vitamina D [14-17].

Vários estudos vêm mostrando a relação entre baixos níveis de vitamina 25(OH)D e um risco aumentado de fraturas por estresse [18-20]. Em um estudo controlado, foi demonstrado que a insuficiência de 25(OH)D foi associada a 23,3 vezes o aumento do risco de fraturas do quinto metatarso em jogadores universitários de futebol [21]. Em um estudo prospectivo com 800 recrutas militares finlandeses, um valor de 25(OH)D <75,8 nmol/L foi identificado como um fator de risco para uma fratura por estresse [22]. Outro estudo, investigando 51 homens durante um programa de treinamento de 32 semanas da Royal Marines, descobriu que recrutas com maior concentração de 25 (OH)D estavam associados a um risco reduzido de fratura por estresse [3]. Neste estudo com recrutas militares, de 124 recrutas apresentaram fratura por estresse com níveis séricos de 25(OH)D <40 ng/mL [19]. Além dessa evidência, vários outros estudos observaram que a suplementação de vitamina D₃ aumentou significativamente os níveis de 25(OH)D em atletas, enquanto os níveis em grupos não suplementados tendiam a diminuir [23-25]. Pesquisa recente, conduzida por Willians et al. (2020) [26], com atletas esportivos, vem comprovando que a deficiência de vitamina D realizada pela suplementação de vitamina D₃, durante os meses de inverno em comparação com o verão, demonstraram uma redução estatisticamente significativa da taxa de fratura por estresse, correspondendo a um percentual de 1,65% no grupo suplementado com vitamina D₃ em relação a 7,51% para o grupo não suplementado ao longo do período de inverno e verão.

O status reduzido de vitamina D -25(OH)- pode, portanto, estar ligado ao aumento do risco de fratura por estresse. As evidências suportam esta suposição: o risco de fratura por estresse em atletas parece inversamente relacionado ao status sérico de 25(OH)D até uma concentração de 50 ng/ml (125 nmol/L) [27]. Da mesma forma, recrutas femininas da Marinha dos EUA com concentrações séricas de 25OHD inferiores a 20 ng/mL (50 nmol L-1) tiveram o dobro do risco de fratura de tibia e fíbula em comparação com recrutas cujas concentrações circulantes foram de pelo menos 40 ng/mL (100 nmol/mL). [11]. Para melhor esclarecer a veracidade dessa associação, um estudo prospectivo foi realizado com recrutas da Royal Marines (RM) realizando o programa de treinamento de RM de 32 semanas. Recrutas com um status sérico basal de 25(OH)D abaixo de 20 ng/mL (50 nmol/L) tiveram uma incidência maior de fratura por estresse do que os controles pareados [28].

Evidências de estudos recentes de uma revisão narrativa sugeriram que a prevalência de fraturas por estresse diminuiu quando os atletas são suplementados diariamente com 800 UI 25(OH)D e 2000 mg

de cálcio. As recomendações de ingestão diária de 25(OH)D podem ir até 2000 UI de 25(OH)D por dia [1]. Outro estudo de revisão sistemática observou uma tendência positiva nas concentrações de 25(OH)D a partir de doses mais altas de vitamina D suplementar em submarinistas militares e um possível benefício para a saúde óssea quando a vitamina D foi combinada com cálcio [2].

A suplementação de vitamina D e cálcio combinados com 12 semanas de acompanhamento para um aumento sustentável nas concentrações de 25(OH)D a partir de doses mais altas (2000 UI/d) em atletas militares resultou na diminuição das taxas de fratura. Segundo estudo realizado por Lappe et al. [29], os autores encontraram uma diminuição significativa nas fraturas por estresse de 800 UI/d de vitamina D com 2.000 mg/d de suplementação de cálcio em 5.000 recrutas da Marinha. De acordo com Chung e cols. (2019) [30], a deficiência de vitamina D e o alto nível de atividade em um jovem atleta podem ser a etiologia de fraturas por estresse múltiplas atípicas. Em atletas que desejam retornar ao esporte rapidamente, a intervenção cirúrgica precoce e a correção da deficiência de vitamina D podem ser opções de tratamento. Estudos prospectivos incluindo apenas mulheres mostraram que o aumento da ingestão de suplementos de cálcio e vitamina D, cálcio dietético ou produtos lácteos (cálcio, vitamina D e proteína) foram associados à diminuição da incidência de fraturas por estresse [31-32].

Nesse contexto, estudos têm mostrado evidências de uma associação de maior propensão a fraturas por estresse em baixas concentrações de vitamina (25(OH)D em atletas e militares [48]. No entanto, não há consenso entre estudos clínicos e falta de evidências quanto à referência de uma faixa de concentração sérica adequada para uma terapia e/ou suplementação efetiva para a prevenção de fraturas por estresse em atletas e militares, apesar de ser um tratamento de grande benefício em sua aplicação e custo-benefício clínico para acompanhamento do atleta durante sua prática treino.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral:

Objetivo deste estudo foi verificar o perfil do nível sérico de vitamina D e fratura por estresse em atletas e militares para melhores recomendações terapêuticas para prevenção da lesão por fratura por estresse e saúde musculoesquelética.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Desenho do Estudo e Critérios de Seleção

Este estudo teve um desenho de revisão sistemática com meta-análise, seguindo os critérios de direcionamento dos Itens de Relatório Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-Análises-PRISMA e de acordo com Sivakumar et al., 2019 [2]. As bases de dados eletrônicas MEDLINE, EMBASE, BIREME, PUBMED, Pedro, Scielo e Cochrane Library foram pesquisadas desde o início até abril de 2022. Combinações de palavras-chave e Medical Subject Headings (MeSH) foram usadas para encontrar estudos relevantes, como "militares", "submarino", "naval", "Exército", "soldado", "vitamina D", "25-hidroxivitamina D", "atletas", "Esportes", "corredores", "Basquete", "Ginástica", "Vôlei", "Futebol", "Atletismo", "Cross-country", "Golfe", "Natação", "Softball", "Tênis".

A busca nas bases de dados baseou-se na elaboração de uma questão norteadora para o método de busca, seguindo a sigla PICO, que se refere, respectivamente, a paciente (P), intervenção (I), comparação (C) e desfecho (O). Nesta revisão, a população (P) a ser estudada foram atletas e militares, a intervenção avaliada foi a suplementação de vitamina D, a comparação entre atletas e/ou militares com níveis adequados e inadequados de vitamina D e a ocorrência de fratura por estresse, que se limitou aos últimos 16 anos. As referências dos artigos de revisão foram pesquisadas manualmente para artigos relevantes.

3.2 Critérios de Elegibilidade dos Estudos

Os estudos incluídos nesta revisão foram ensaios clínicos e estudos de coorte com intenção de tratar que estudaram especificamente a associação entre vitamina D e fratura por estresse em uma população de atletas e militares, publicados nos últimos 16 anos (entre 2006 e 2022). Os critérios de elegibilidade incluíram (1) participante militar ativo (Exército, Corpo de Fuzileiros Navais, Marinha ou Força Aérea); (2) atletas (profissionais ou amadores em diferentes práticas desportivas: Basquetebol, Ginástica, Voleibol; Futebol, Atletismo, Cross-country, Golfe, Natação, Softbol, Tênis); (3) suplementação da vitamina 25(OH)D (farmacêutica ou alimentos fortificados) com ou sem cálcio; e (3) desenho de ensaio clínico randomizado e coortes com intenção de tratar (prospectivo e retrospectivo). Os critérios de exclusão incluíram participantes com outras morbidades além da insuficiência de vitamina D e estudos duplicados.

3.3 Procedimentos da Estratégia de Busca, coleta e análise dos artigos:

A estratégia de busca e os critérios de inclusão e exclusão para os estudos selecionados foram avaliados por dois revisores (aluna e orientadora) de forma independente. As buscas foram realizadas nas bases de dados previamente descritas. Os termos de busca e os operadores (AND e OR) foram: vitamin D AND stress fracture AND athlete OR military. As etapas da estratégia de busca foram as seguintes:

1. Foram selecionados artigos de revisão da literatura, revisão sistemática de literatura (com e sem metanálise), estudo de coorte retrospectivo com alinhamento intervencionista e ensaios clínicos randomizados que evidenciaram a relação entre os níveis séricos ou a suplementação de vitamina D e a incidência de fratura por estresse entre atletas ou militares identificados com base na leitura dos títulos e dos resumos.
2. Foram realizadas a leitura minuciosa e detalhada dos artigos selecionados, incluindo a avaliação das referências dos artigos selecionados no passo 2, buscando outros estudos que pudessem contribuir para o estudo do tema.
3. As etapas 2 e 3 foram repetidas até nenhum novo estudo ser encontrado.
4. Os títulos, resumos e artigos completos de todos os estudos selecionados nos passos 2 e 3 foram analisados para determinar se preenchem os critérios de inclusão.

Os estudos encontrados na busca foram analisados independentemente pelos revisores especialistas o título, resumos e artigos na íntegra, dando preferência aos estudos publicados em periódicos com fator de impacto, segundo os critérios do Journal of Citation Report (JCR) para os estudos de ensaio clínico randomizado. Estudos de coorte com intenção de tratar também foram considerados (Figura 1). Além disso, dois revisores independentes usaram o risco de viés da Cochrane e extraíram dados demográficos e características do estudo (localização geográfica, latitude e estação do ano). Quando houve dúvida na análise dos resultados com referência a um artigo, a mesma foi resolvida por consenso.

O desfecho primário foi a alteração nas concentrações de 25(OH)D. As medidas de desfecho secundário incluíram fraturas e fraturas por estresse. As dosagens de suplementos de vitamina D foram relatadas em unidades internacionais (UI) e concentrações séricas de 25(OH)D em nanogramas por mililitro (ng/mL), conforme recomendado por Farrokhyar et al., (2017) [33].

As principais informações a serem extraídas dos estudos selecionados foram: sobrenome do primeiro autor, ano de publicação, metodologia do estudo, duração do estudo, local do estudo (país e latitude), ocupação (militar ou atleta), tamanho da amostra e do grupo controle, sexo dos participantes, níveis séricos de vitamina D, tempo até o diagnóstico da fratura por estresse, exame de imagem utilizado para confirmar o diagnóstico, localização da fratura e, nos ensaios clínicos, diferença das concentrações séricas médias de vitamina D entre o grupo experimental e o grupo controle. Os dados foram tabulados e, posteriormente, realizadas as análises estatísticas em busca de associações entre os níveis séricos de 25(OH)D e a ocorrência de fratura por estresse ósseo.

3.4 Análise estatística

Devido ao pequeno número de estudos elegíveis e à heterogeneidade entre as populações de estudo e intervenções, os dados foram sintetizados qualitativamente e, quando possível, quantitativamente com a aplicação dos testes estatísticos da meta-análise. As diferenças médias (MDs) com intervalos de confiança de 95% (CI) entre os grupos de vitamina D e placebo foram calculadas para as concentrações de 25(OH)D e outros resultados ajustados para os níveis pré-intervenção. MDs agrupados com intervalo CI de 95% foram relatados quando apropriado. A taxa de risco, com IC de 95%, para fraturas por estresse foram calculados. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado para significância estatística. O gerenciador de revisão (RevMan 5.3) foi usado para análise.

5. RESULTADOS

5.1 Seleção de estudo

Um total de 2.371 publicações foi identificado após a combinação dos resultados de todas as bases de dados (Figura 1). Revisando apenas títulos e resumos, limitamos nossa busca científica a um total de 223 artigos. Após uma leitura minuciosa dos artigos pré-selecionados pelos pares de revisores, foram selecionados um total de 8 ensaios clínicos randomizados controlados por placebo (ECRs) e dois estudos de coorte com intenção de tratar, de acordo com os critérios de elegibilidade (Figura 1). Ressalta-se que todos os artigos incluídos na análise versavam sobre o monitoramento dos níveis séricos de vitamina 25(OH)D ou sua suplementação e a associação com fratura por estresse em uma população de

atletas de esportes (Basquete, Ginástica, Voleibol; Futebol, Atletismo, Cross-country, golfe, natação, softball, tênis) ou atletas militares (Exército, Corpo de Fuzileiros Navais, Marinha ou Força Aérea). Oito estudos monitoraram as concentrações séricas de 25(OH)D e saúde óssea e três estudos avaliaram fraturas por estresse. Os achados da qualidade metodológica e avaliação do risco de viés são mostrados na Figura 2.

Figura 1 - Diagrama de fluxo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

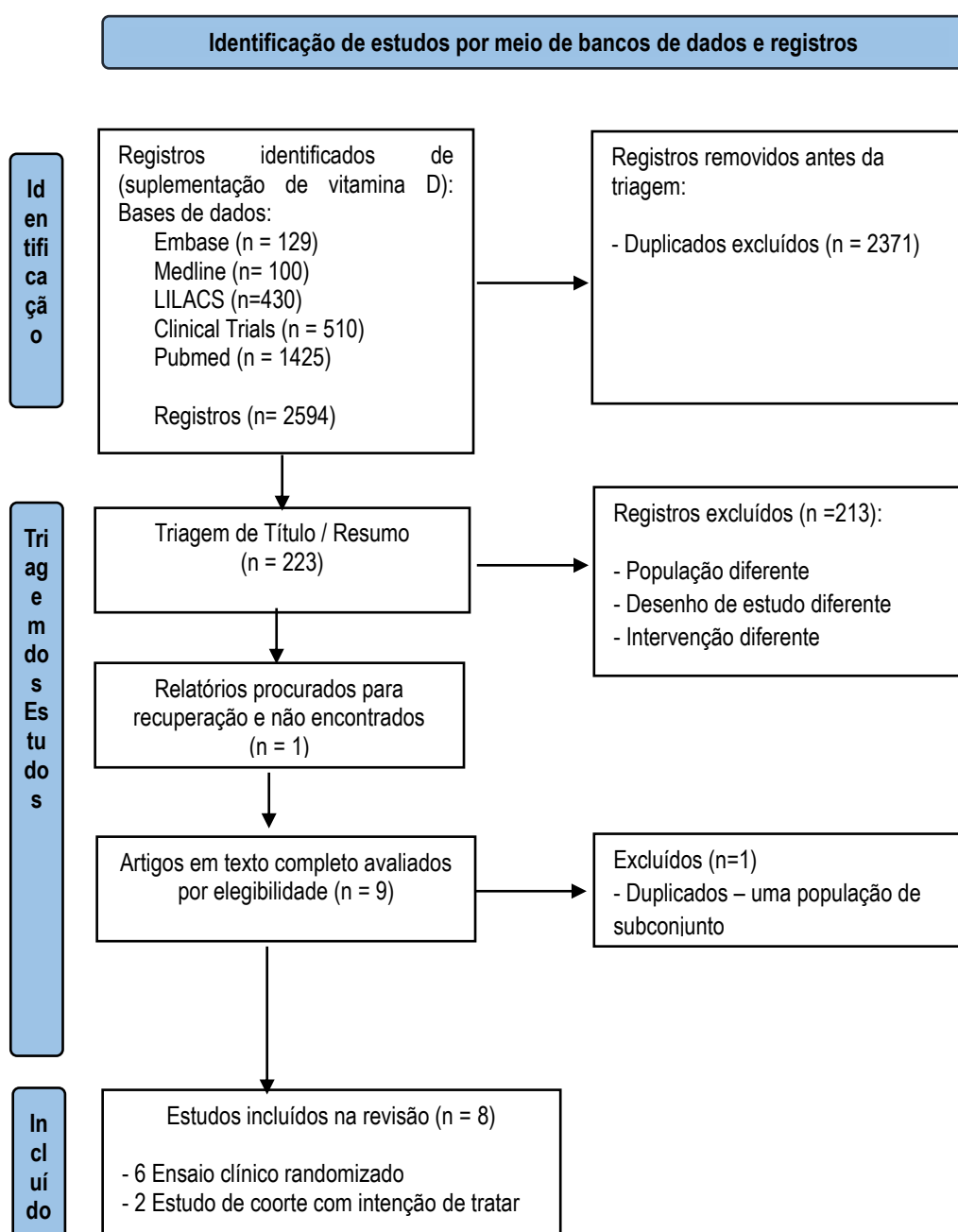


Figura 2 - Avaliação do risco de viés - CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials).

Militares	Geração de sequência aleatória (viés)	Alocação com cegamento (viés)	Cegamento dos participantes (viés)	Cegamento da avaliação dos resultados (viés)	Abordagem de intenção de tratar (viés)	Dados de resultado incompletos (viés)
Lappe et al., (2008) [29]			(+)	(+)	(+)	(-)
Duplessis et al., (2005) [34]	(+)	(+)	(+)	(+)		(+)
Gaffney-Stomberg et al., (2014) [35]	(+)	(+)	(+)	(+)		(-)
Gasier et al., (2014) [36]		(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Stomberg et al., (2019) [37]	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)
Atletas	Geração de sequência aleatória (viés)	Alocação com cegamento (viés)	Cegamento dos participantes (viés)	Cegamento da avaliação dos resultados (viés)	Abordagem de intenção de tratar (viés)	Dados de resultado incompletos (viés)
Teixeira et al., (2019) [38]		(-)	(-)	(-)	(+)	(-)
Willians et al., (2020) [26]	(+)				(+)	(-)
Millward et al., (2020) [39]	(+)				(+)	(-)

A Tabela 1 descreve as características metodológicas dos estudos clínicos considerados para meta-análise no que tange a temática principal do presente estudo. O número de amostra com militares variou de 51 a 5.203 participantes entre os estudos analisados e em atletas a variação permaneceu entre 28 a 802 participantes, sendo a maioria deles, seja militar ou atletas, residentes nos Estados Unidos em cidades com latitudes entre 32,0 ° a 47,0°. Grande parte dos estudos, foram monitorados pelo período que variou entre 2 meses a 2 anos de duração, perfazendo em todas as estações ano, conforme os artigos de ensaio clínico analisados e apresentados na tabela 1.

Dado que existe influência da exposição solar nos níveis séricos de vitamina D, esses dados são de grande importância e devem ser levados em conta na análise individual dos estudos.

A dose diária de vitamina D nos militares variou de 400 a 512 UI/d no estudo de Stromberg et al., [35,37], a 800 UI/d no estudo de Lappe et al.,[29] e entre 1.000 a 2.000 UI/d em estudos realizados por

Duplessis et al., [34] e Gasier et al., [36]. Em atletas, a dose diária de vitamina D foi de 1667 IU/d conforme realizado por Teixeira et al., [38] e 50.000 IU/semanal em estudos realizados por Williams et al., [26] e Millward et al., [39]. A suplementação de vitamina D variou entre tablete e barra alimentícia, bem como “snack” (tabela 1).

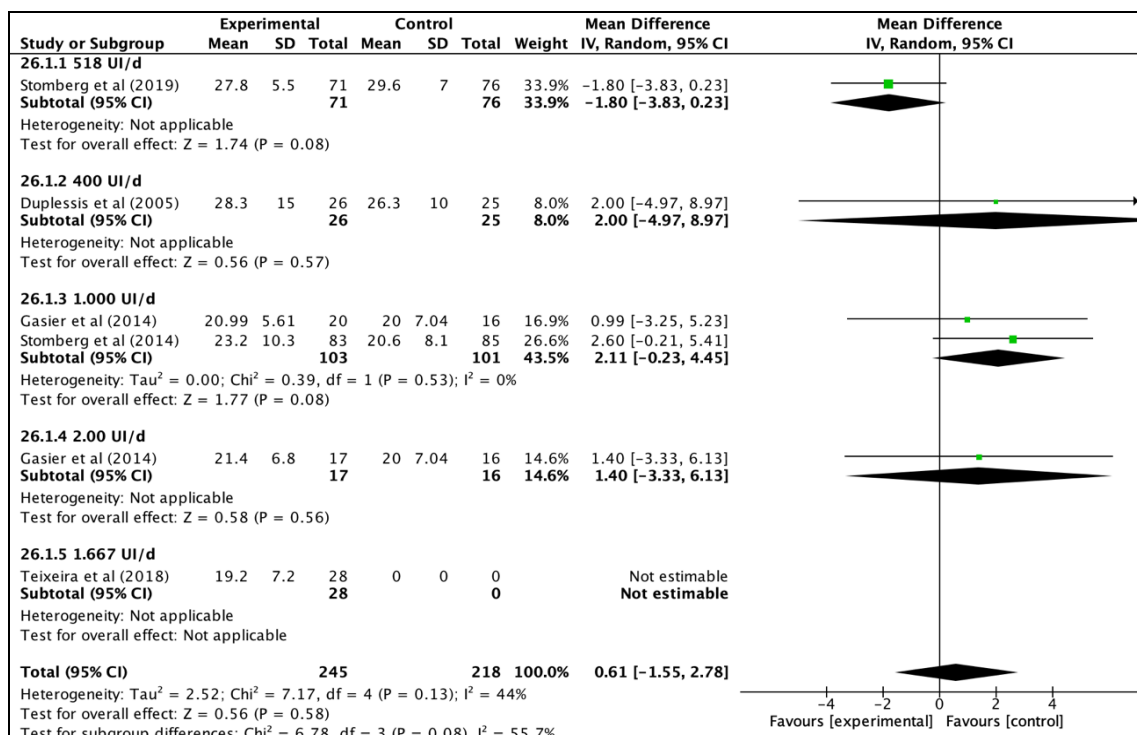
Tabela 1 - Descrição da amostra, participantes, dosagem dos níveis séricos de vitamina D, duração da intervenção e tipo de suplementação em militares e atletas.

Participantes Militares							
Autores (anos)	País	N	Latitude	Atividade	Dosagem	Duração	Tipo
Lappe et al., (2008) [29]	USA	5.201	41.0°N	Recrutas da Marinha	800 IU/d + 2000mg cálcio/d	8 semanas	Tablete D ₃
Duplessis et al., (2005) [34]	USA	51	47.7°N	Submarinistas da Marinha	400 IU/d	11 semanas	Tablete D ₃
Gaffney-Stomberg et al., (2014) [35]	USA	247	34.7°N	Exército (Treinamento Básico de Combate)	1000 IU/d + 2000 mg cálcio/d	9 semanas	D ₃ barra “snack bar”
Gasier et al., (2014) [36]	USA	53	47.7°N	Submarinistas da Marinha	2000 IU/d 1000 IU/d	13 semanas	Tablete D ₃
Stomberg et al., (2019) [37]	USA	197	32.4°N	Exército (Treinamento Básico de Combate)	518 IU/d + 945 mg cálcio/d	12 semanas	Tablete D ₃
Participantes Atletas							
Teixeira et al., (2019) [38]	PT	28	40.0°N	Atletas de futebol de elite	1667 IU/d (25.000 IU a cada duas semanas)	8 semanas	Suplementação (Cholecalciferol)
Williams et al., (2020) [26] Estudo de coorte com intenção-tratar	USA	118	32.5°N	Esportes (Basquetebol, Futebol, Atletismo, Corrida de Trilha)	50.000 IU/semana	10 meses	Suplementação Vitamina D ₃

				- Esporte Indoor (Basquetebol, Ginástica e Vôlei)			
Millward et al., (2020) [39]							
Estudo de coorte com intenção-tratar	USA	802	32.5°N	- Esporte Outdoor (Basquetebol, Futebol, Atletismo, Corrida de Trilha, Golfe, Voleibol, Natação, Softbol, Tênis)	50.000 IU/semana	8 semanas	Suplementação Vitamina D ₃

Na Figura 3, a metanálise realizada com os estudos de ensaios clínicos em militares revelou que a diferença média entre os grupos (experimental e placebo) para a dosagem de 400 UI/d de vitamina (25OH)D foi de 2,00 (IC 95%: -4,97-8,97, p=0,53), para uma dosagem de 518UI/d a diferença média foi de -1,80 (IC 95%: -3,83-0,23; p=0,08) e para uma dosagem de 1000 UI/d a diferença foi 2,11 (IC 95%: -0,23-4,45, p=0,08), e para 2000 UI/d a diferença permaneceu em 1,40 (IC 95%: -3,33-6,13, p=0,56). Em atletas, apenas o estudo de Teixeira et al. [38] foi realizado obtendo-se apenas o grupo experimental com dosagem de vitamina D de 1.667 UI/d, sem estimar a diferença média com o grupo placebo, pela falta do mesmo. No entanto, os níveis séricos de suplementação foram em média 19,2 (7,2) em atletas de futebol de elite.

Figura 3 – Dosagem de vitamina D com diferenças médias entre os grupos e intervalos de confiança de 95% entre 4 estudos de ensaios clínicos em militares e 1 em atletas.



Na tabela 2 observa-se que nos estudos de ensaios clínicos realizados em militares, a idade variou de 18 a 29 anos e nos atletas entre 18 a 24 anos. Em relação ao sexo dos militares, podem ser observados dois estudos realizados com o sexo masculino, com níveis séricos de vitamina 25(OH)D variando de 21,4 a 29,6 ng/ml, sem relato de fraturas por estresse. Apenas um estudo foi realizado com o sexo feminino [29], sem relato dos níveis séricos de vitamina 25(OH)D, mas com prevalência 20% menor de fraturas por estresse quando comparadas ao grupo placebo, sendo as de pelve, tibia/fíbula, pé entre outros. Por fim, dois estudos de ensaio clínico realizados com militares não relataram prevalência de fratura por estresse.

Em atletas de diferentes modalidades esportivas, dois estudos foram realizados com o sexo feminino e masculino, com níveis séricos de vitamina 25(OH)D variando de 32,0 a 43,5 ng/ml, mas com menor prevalência de fraturas por estresse (1,69%) quando comparados a o grupo placebo (7,51%) no estudo realizado por Williams et al., [26], enquanto no segundo estudo realizado por Millward et al., [39] a prevalência foi maior no sexo feminino em relação ao masculino. No estudo realizado por Teixeira et al., [38] não houve relatos de fraturas por estresse (Tabela 2).

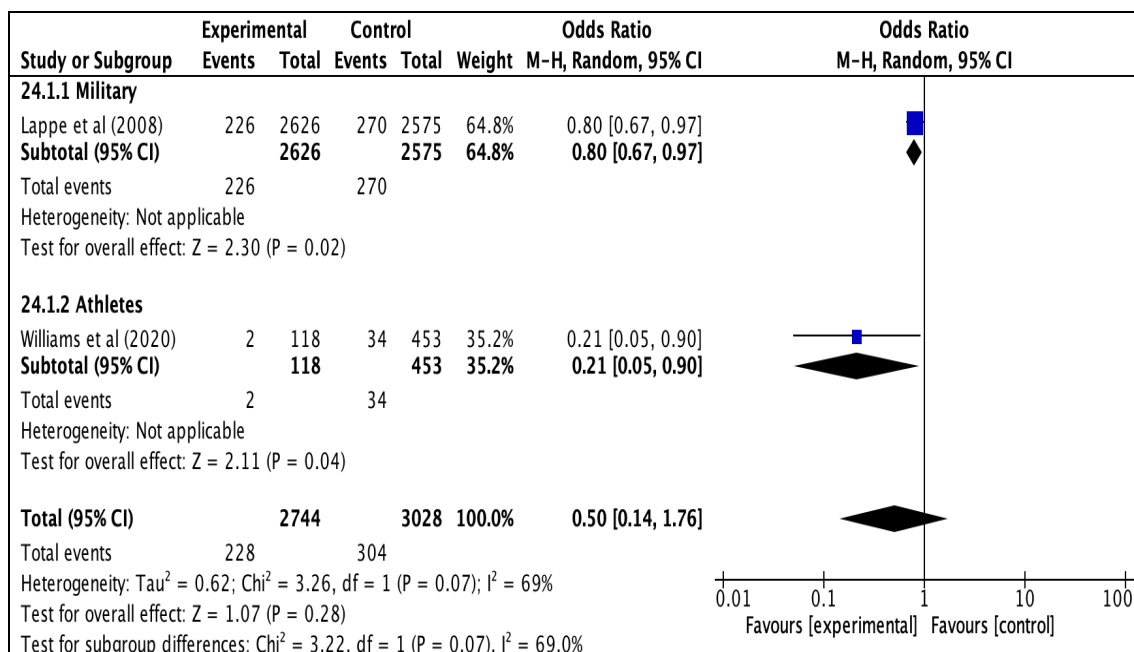
Tabela 2. Descrição da dosagem de vitamina D, sexo, idade, níveis séricos de vitamina 25(OH)D e fratura por estresse em ensaios clínicos e estudos de coorte com intenção de tratar em militares e atletas.

Participantes Militares							
Autores (anos)	Dose Vitamina D	N	Gênero (%)	Idade	Níveis Sérico 25(OH)D, ng/mL	Fratura por Estresse (Intervenção, n)	Fratura por Estresse (Placebo, n)
Lappe et al., (2008) [29]	800 IU/d +	1852	Masculino (0)	19 (17;35)	NR	226	270
	2000 mg cálcio/d	1848	Feminino (100)				
Duplessis et al., (2005) [34]	Placebo	26	Masculino (100)	28.0 (NR)	28.3 (15.0)	NR	NR
	400 IU/d	25	Feminino (0)				
Gaffney-Stomberg et al., (2014) [35]	1000 IU/d +	83	Masculino (62.5)	21.4 (3.8)	23.2 (10.3)	NR	NR
	2000 mg cálcio/d	85	Feminino (37.5)				
Gasier et al., (2014) [36]	Placebo	17	Masculino (100)	28.1 (5.4)	21.4 (6.8)	NR	NR
	2000 IU/d	20	Feminino (0)				
	1000 IU/d	16	Feminino (0)				
Stomberg et al., (2019) [37]	518 IU/d +	71	Masculino (54.3)	18.8 (1.5)	27.8 (5.5)	NR	NR
	945 mg cálcio/d	76	Feminino (45.7)				
	Placebo						
Participantes Atletas							
Teixeira et al., (2019) [38]	1667 IU/d (25.000 IU a cada 2 semanas)	28	Masculino (100) Feminino (0)	24.0 (5.7)	19.2 (7.2)	NR	NR
Willians et al., (2020) [26] Estudo de coorte com intenção-tratar	50.000 IU/semana (Agosto e Fevereiro)	112	Masculino (36.7)	NR (atletas estudantes)	32.0 (11.2)	2	34
		104	Feminino (45.5)				
Millward et al., (2020) [39] Estudo de coorte com intenção-tratar	50.000 IU/semana	497	Masculino (61.9)	18.7 (1.2)	37.5 (12.7)	8 (M)	-
		Gênero (M and F)	305	Feminino (38)	18.6 (1.2)	43.5 (14.7)	13 (F)

*Legenda: Média (desvio padrão) e Valor não reportado (NR).

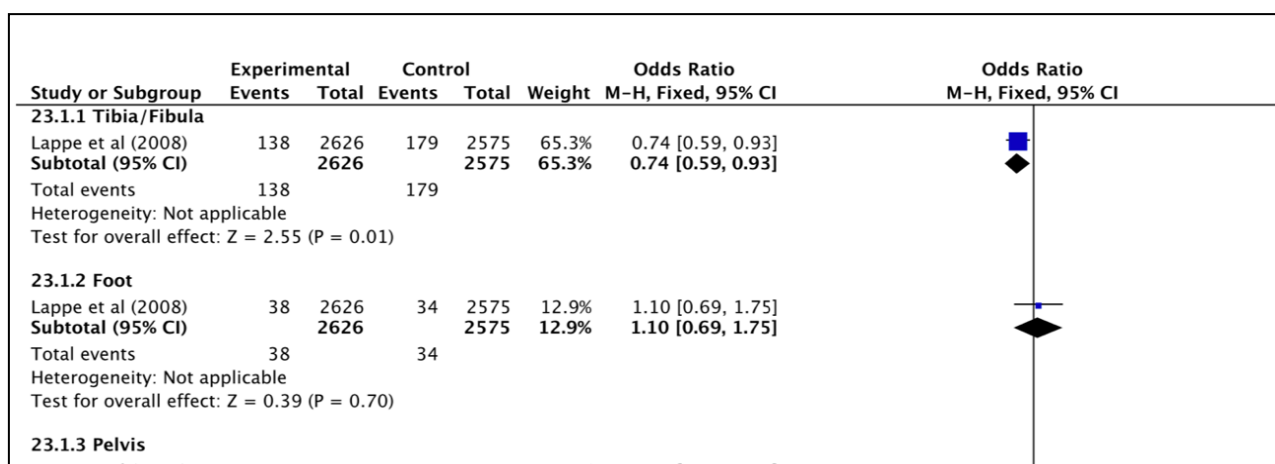
A Figura 4 mostra a prevalência de fraturas por estresse em dois estudos, o primeiro realizado por Lappe et al., [29] com militares femininas, em que a taxa de risco para fraturas por estresse foi de 0,80 com IC 95% (0,67-0,97, p= 0,02), e, outro estudo com atletas de diferentes modalidades (Basquete, Futebol, Atletismo e Cross-country), no qual a taxa de risco para fraturas foi de 0,21 com IC 95% (0,05-0,90, p=0,04).

Figura 4 – Prevalência de fraturas por estresse entre os grupos, taxas de risco e intervalos de confiança de 95% em militares e atletas de diferentes modalidades esportivas.



Em militares do sexo feminino, os resultados revelaram uma redução de 21% nas fraturas por estresse em comparação com placebo (8,6%, p=0,02), sendo as reduções nas fraturas de tibia e fibula (hazard ratio: 0,74, IC 95%: 0,59-0,93, p=0,01) (Figura 5). Em atletas de diferentes modalidades esportivas indoor (Basquete, Ginástica, Voleibol) e outdoor (Basquete, Futebol, Atletismo, Cross-country, Golfe, Voleibol, Natação, Softbol, Tênis), uma maior taxa de risco de fraturas por estresse foi no sexo feminino quando comparado ao masculino com taxa de risco de 0,37 (IC 95%: 0,15-0,90, p=0,03), conforme apresentado na meta-análise da figura 5.

Figura 5 – Prevalência de fraturas por estresse segundo sexo: feminino e masculino, taxa de risco e intervalos de confiança (IC) de 95% em militares e atletas de diferentes modalidades esportivas.



6. DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo comparando a dosagem de eficácia e nível sérico de vitamina D e fratura por estresse entre atletas e militares para melhores recomendações terapêuticas para prevenção da lesão e saúde musculoesquelética. Os principais resultados mostraram que a duração do tratamento com vitamina D variou de 2 meses a 2 anos, com grande variabilidade no tamanho da amostra em

militares (51 a 5.203 participantes) [29,34-37] e em atletas (28 a 802 participantes), sendo a maioria dos Estados Unidos com latitudes variando de 32,0 a 47,0° [26,38,39]. Esses achados revelam como a caracterização da amostra e a duração do tratamento com vitamina D ainda são variadas entre os estudos clínicos analisados, o que dificulta direcionar uma terapia de vitamina D mais curta ou mais longa, bem como a especificidade dos militares e atletas de acordo com sua regionalidade e país de origem.

Atualmente, a vitamina D demonstra ser um nutriente essencial na homeostase do cálcio, com impacto significativo na saúde óssea, função imunológica e desempenho físico de praticantes de exercício físico [33,40,41]. No entanto, estudos recentes demonstraram que a vitamina D pode contribuir para a sinalização da resposta gênica, síntese de proteínas, síntese de hormônios, respostas imunes e renovação e regeneração celular [41]. Portanto, os níveis de vitamina D são muito importantes para atletas e militares. De acordo com Yoo et al., (2021) [10], a vitamina D é um potencial fator nutricional que pode afetar significativamente o desempenho físico e lesões musculoesqueléticas em atletas. A importância e o papel da vitamina D em atletas devem ser enfatizados, e os níveis atuais de vitamina D devem ser avaliados e monitorados. Portanto, é essencial monitorar periodicamente os níveis séricos de vitamina D em atletas e militares. Neste estudo, a dose diária de vitamina D nos militares variou de 400 a 512 UI/d [35,37], de 800 UI/d [29] e de 1.000 a 2.000 UI/d [34,36]. Em atletas, a dose diária de vitamina D foi de 1667 UI/d [38] e 50.000 UI/semana [26,39] com suplementação variada entre comprimido e barra alimentar para suplementar a hipovitaminose do nível sérico de 25(OH)D.

Os médicos geralmente usam o nível sérico de 25(OH)D como um marcador para avaliar a saúde óssea. Portanto, a avaliação periódica e o monitoramento dos níveis de vitamina D são necessários em atletas e militares; o nível sérico recomendado de 25(OH)D é > 32 ng/mL e o nível preferencial é > 40 ng/mL (-1) [4,10,26]. Naqueles com baixos níveis de vitamina D, a exposição à luz solar e uma dieta melhorada ou suplementos podem ser úteis. Particularmente, 2.000-6.000 UI de vitamina D3 suplementar podem ser consumidas diariamente [10]. Vários estudos relataram que uma alta proporção de atletas tinha insuficiência ou deficiência de vitamina D [26,29,34-39]. Baixos níveis séricos de vitamina D em atletas foram mais pronunciados no inverno do que em outras estações, e atletas indoor apresentaram níveis séricos de vitamina D mais baixos do que atletas outdoor [4,10]. Níveis baixos de vitamina D demonstraram ter efeitos negativos na força, potência e resistência muscular; aumentar as fraturas por estresse e outras lesões musculoesqueléticas; e afetam lesões musculares agudas e inflamação após

exercícios de alta intensidade [10].

Neste estudo, pode-se observar que os atletas e militares avaliados eram jovens (entre 18-29 anos) com níveis séricos específicos de acordo com o sexo (feminino e masculino). Em relação ao sexo dos militares, podem ser observados dois estudos realizados com o sexo masculino [34,26], no qual os níveis séricos de vitamina 25(OH)D variou entre 21,4 a 28,3 ng/ml, sem relato de fraturas por estresse. Apenas um estudo foi realizado com mulheres, sem relato dos níveis séricos de vitamina 25(OH)D, mas com prevalência 20% menor de fraturas por estresse quando comparadas ao grupo placebo, sendo as de pelve, tibia/fíbula, pé entre outros [29]. Finalmente, dois estudos realizados com homens e mulheres militares não relataram prevalência de fratura por estresse [35,37]. Em atletas de diferentes esportes, dois estudos foram realizados com mulheres e homens, com níveis séricos de vitamina 25(OH)D variando de 32,0 a 43,5 ng/ml, mas com menor prevalência de fraturas por estresse (1,69%) quando comparados a o grupo placebo (7,51%) [26], enquanto no segundo estudo a prevalência foi menor no sexo feminino em relação ao masculino [39].

Outro achado importante foi que a variação das diferenças médias observadas para os níveis séricos de vitamina (25OH)D para 400 UI/d [34], 518 IU/d [37], 800 IU/d, 1000 IU/d e 2000 IU/d d [29,35,36] estavam entre 1,4 a 2,11 (ng/mL), sem diferenças significativas entre os estudos. Assim, os estudos com militares mostraram melhor padronização dos níveis séricos de vitamina (25OH), sendo eles recrutas da Marinha, submarinistas da Marinha e Exército (Treinamento Básico de Combate). Em atletas, somente um ensaio clínico foi realizado e os níveis séricos de vitamina (25OH)D permaneceram em 1.667 UI/d, pois a diferença média com o grupo placebo não pôde ser estimada, devido à falta do mesmo[39].

Ammerman et al., (2021) [42] investigaram os níveis séricos de vitamina D em pacientes do sexo feminino diagnosticadas com lesões nos membros inferiores e relataram que 60,8% e 77,4% daqueles com uso excessivo e lesões agudas tinham baixos níveis de vitamina D, respectivamente. Além disso, 76,5% dos pacientes com lesões ligamentares e cartilaginosas, 71,0% dos pacientes com problemas patelofemorais, 54,6% dos pacientes com lesões musculares/tendinosas e 45,0% dos pacientes com lesões ósseas por estresse apresentavam baixos níveis de vitamina D. Smith (2014) [44] avaliou a prevalência de deficiência de vitamina D em pacientes com fratura de baixa energia do pé ou tornozelo. Eles relataram que 35/75 pacientes tinham vitamina D sérica < 30 ng/mL e 10 pacientes tinham vitamina D sérica < 20 ng/mL, o que sugere que a hipovitaminose D era comum em pacientes com lesões no pé ou

tornozelo. Além disso, os níveis séricos de vitamina D foram significativamente mais baixos em pacientes com fraturas do que os níveis naqueles com entorses de tornozelo. Neste estudo, militares do sexo feminino apresentaram redução de 21% nas fraturas por estresse quando comparadas ao placebo (8,6%, $p=0,02$), sendo as reduções nas fraturas de tíbia e fíbula (odds ratio: 0,74, IC 95%: 0,59-0,93, $p=0,01$). Em atletas de diferentes modalidades indoor (basquetebol, ginástica, voleibol) e outdoor (basquetebol, futebol, atletismo, cross-country, golfe, voleibol, natação, softball, tênis), houve maior risco de fraturas por estresse no sexo feminino quando comparado ao sexo masculino com odds ratio de 0,37 (IC 95%: 0,15-0,90, $p=0,03$).

Considerando as funções básicas da vitamina D, o mecanismo potencial dos baixos níveis séricos de vitamina D levando a um aumento da incidência de fraturas por estresse em atletas pode ser facilmente entendido. A vitamina D é importante para os ossos porque contribui para a sua mineralização e regulação do cálcio. Baixos níveis séricos de vitamina D causam uma diminuição significativa na absorção de cálcio pelos intestinos, o que aumenta os níveis de hormônio da paratireoide e, conseqüentemente, leva à ativação de osteoclastos que degradam a matriz de colágeno dos ossos⁴⁶. Portanto, várias medidas preventivas são importantes para manter e restaurar os níveis normais de vitamina D e prevenir fraturas por estresse em atletas. Assim, pode-se observar neste estudo que ainda faltam estudos com ensaios clínicos para definir terapia com níveis séricos de vitamina D em atletas e suas diferentes modalidades esportivas, principalmente indoor e outdoor. Nos militares, os ensaios clínicos já são capazes de direcionar os parâmetros de dosagem e níveis séricos de vitamina D para as diferentes atividades práticas dos militares, prevenindo fraturas por estresse, principalmente no sexo feminino.

7. CONCLUSÃO

Os níveis séricos efetivos de vitamina D para uma boa terapia em militares jovens variaram de 21,4 a 29,6 ng/ml com uma diferença média variando de 1,4 a 2,11 (ng/ml). A redução das fraturas por estresse no sexo feminino foi de 21%, principalmente na tíbia e fíbula, cuja taxa de risco foi de 0,74, porém, sem relato para o sexo masculino, necessitando de investigação adicional com ensaio clínico. Em atletas, apenas dois estudos de intenção de tratar recomendam terapia com níveis séricos de vitamina

25(OH)D variando de 32,0 a 43,5 ng/ml, com redução da prevalência de fraturas por estresse em 1,69%, principalmente no sexo feminino, em que a taxa de risco é 0,37 maior do que no sexo masculino. Estudos com ensaios clínicos em atletas de diferentes práticas esportivas ainda são necessários para melhor recomendar a dosagem de vitamina D na prevenção de lesões como fraturas por estresse.

8. PLANO DE TRABALHO E CRONOGRAMA DE ATIVIDADES

O presente estudo consiste em uma pesquisa analítica por revisão sistemática com meta-análise, realizada pela Faculdade de Medicina da Universidade Santo Amaro. As etapas e ações do estudo foram direcionadas conforme cronograma detalhado a seguir e apresentado na Tabela 1.

Etapas do cronograma detalhado:

1) Atividade: estratégia e busca ativa dos artigos relacionados a temática central nas bases de dados eletrônicas MEDLINE, EMBASE, BIREME, PUBMED, Pedro, Scielo e Cochrane Library e de acordo com o método de estratégia PICO. A população a ser estudada foram atletas e militares, a intervenção avaliada foi a suplementação de vitamina D, a comparação entre atletas e/ou militares com níveis adequados e inadequados de vitamina D e a ocorrência de fratura por estresse, que se limitou aos últimos 16 anos. Além disso, o projeto foi enviado para apreciação ética do CEP/UNISA, em virtude de almejar a publicação científica posteriormente. **Período estabelecido:** Outubro de 2019 a Junho de 2021.

2) Atividade: Busca contínua dos artigos na base de dados e para seleção de acordo com os critérios de elegibilidade dos estudos para posterior análise dos mesmos. Um total de 2.371 publicações foi identificado após a combinação dos resultados de todas as bases de dados. Revisando apenas títulos e resumos, limitamos nossa busca científica a um total de 223 artigos. Após uma leitura minuciosa dos artigos pré-selecionados pelos pares de revisores, foram selecionados um total de 8 ensaios clínicos randomizados controlados por placebo (ECRs) e dois estudos de coorte com intenção de tratar, de acordo com os critérios de elegibilidade. Ressalta-se que todos os artigos incluídos na análise versavam sobre o monitoramento dos níveis séricos de vitamina 25(OH)D ou sua suplementação e a associação com fratura por estresse em uma população de atletas de esportes ou militares. Os achados da qualidade metodológica e avaliação do risco de viés foram analisados. **Período estabelecido:** Junho de 2021 à

Outubro de 2021.

3) Atividade: a tabulação dos artigos e a coleta dos dados para análise. Um total de 10 artigos científicos foram avaliados e detalhados com as variáveis de interesse da temática central do estudo. Foram elaboradas e apresentadas em tabelas dos resultados obtidos pela análise e revisão por pares dos artigos selecionados. Cada tabela apresentada, na sessão de resultados, revela detalhamentos e especificidades dos estudos, seguida das metanálise dos dados e apresentação das figuras das análises estatísticas realizadas, bem como o cálculo da taxa de risco. **Período estabelecido:** para esta atividade foi de Novembro à Dezembro de 2021 e Janeiro à Junho de 2022.

4) Atividade: discussão dos dados analisados por meio da meta-análise dos artigos selecionados e divulgação científica dos resultados obtidos no meio científico através de congressos. A aluna também se desenvolveu academicamente, na qual recebeu a premiação por "**Mérito Acadêmico**" pelo melhor desempenho nas unidades curriculares do 10 semestre do curso de Medicina da Universidade Santo Amaro-UNISA, no período letivo 2021/2022. Além disso, a aluna apresentou os resultados obtidos no trabalho no XXXVIII COACME-Congresso Acadêmico Médico, realizado de 25 à 29 de Outubro de 2021, pela Faculdade de Medicina da Universidade Santo Amaro-UNISA. Neste evento o trabalho foi **premiado em primeiro lugar na sessão de ortopedia** com o título: "**Influência dos Níveis Séricos de Vitamina D sobre Força Muscular e Fratura por Estresse em Atletas com Treinamento Indoor e Outdoor**", ou seja, como melhor trabalho apresentado na forma oral. Além do evento científico citado, a aluna participou da XII Jornada da Saúde", realizado no período de 22 a 23/05/2021, realizado na Casa de Oração e Clínica Escola, com carga horária de 30 horas e do Congresso Brasileiro de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular - HEMO PLAY 2021, realizado on-line no período de 27 a 30 de outubro de 2021, com carga horária de 48 horas. Outra atividade desenvolvida pela aluna foi na Liga Acadêmica de Infectologia da Faculdade de Medicina da Universidade Santo Amaro, no período de Outubro de 2020 até Outubro de 2021 na qualidade de membro ativo e com carga horária de 44 horas. Para comprovação das atividades supracitadas, as certificações estão anexadas após a sessão de referências **(ANEXOS 1)**. **Período estabelecido:** para esta atividade foi de Outubro a Dezembro de 2021. Além disso, após análise dos dados e sua discussão a aluna elaborou a escrita do artigo científico, com sua posterior submissão para o periódico **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, com fator de impacto: 4.221 e Qualis Capes A1 **(ANEXO 2)**.

Tabela 1 - CRONOGRAMA DE ATIVIDADES

Atividade Período	2º semestre 2020	1º semestre 2021	2º semestre 2021	1º semestre 2022	2º semestre 2022
Atividade: estratégia e busca ativa dos artigos relacionados a temática e de acordo com método PICO e envio ao CEP. Período: Outubro de 2019 a Junho de 2021	X	X	X	X	X
Atividade: critérios de elegibilidade dos estudos, e a seleção dos artigos pelos Período: Julho a Outubro de 2021		X	X		
Atividade: tabulação dos artigos e coleta dos dados para análise Período: Novembro à Dezembro de 2021		X	X	X	X
Atividade: análise estatística dos dados e apresentação em congressos com dados parciais Período: Janeiro à Fevereiro de 2022			X	X	X
Atividade: elaboração das tabelas, descrição dos resultados e discussão dos achados. Período: Janeiro a Março de 2022				X	X
Atividade: escrita do artigo e submissão para revista científica. Período: Março a Junho de 2022				X	X

9. REFERÊNCIAS

1. Knechtle B, Jastrzębski Z, Hill L, Nikolaidis PT. Vitamin D and Stress Fractures in Sport: Preventive and Therapeutic Measures-A Narrative Review. *Medicina (Kaunas)*. 2021;1;57(3):223. doi: 10.3390/medicina57030223.
2. Sivakumar G, Koziarz A, Farrokhya F. Vitamin D Supplementation in Military Personnel: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Sports Health*. 2019;11(5):425-431. doi: 10.1177/1941738119857717.

3. Armstrong RA, Davey T, Allsopp AJ, Lanham-New SA, Oduoza U, Cooper JA, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D status in the pathogenesis of stress fractures in military personnel: An evidenced link to support injury risk management. *PLoS ONE* 2020;15(3): e0229638.
4. Kawashima I, Hiraiwa H, Ishizuka S, Kawai R, Hoshino Y, Kusaka Y, Tsukahara T. Comparison of vitamin D sufficiency between indoor and outdoor elite male collegiate athletes. *Nagoya J Med Sci.* 2021;83(2):219-226. doi: 10.18999/nagjms.83.2.219.
5. Ribeiro AP, Ejnisman C, Oliveira RMRI and Silva FCL. Vitamin D, Muscle Strength and Stress Fracture in Athletes Practicing in Indoor and Outdoor Environments. *Austin Sports Med.* 2020; 5(1): 1034.
6. Wentz L, Liu PY, Haymes E, Ilich JZ. Females have a greater incidence of stress fractures than males in both military and athletic populations: a systemic review. *Mil Med* 2011;176:420–430. doi:10.7205/milmed-d-10-00322.
7. Yaguë MLP, Yurrita LC, Cabañas MJC, Cenzual MAC. Role of vitamin d in athletes and their performance: Current concepts and new trends. *Nutrients.* 2020;12:579.
8. Chung JS, Sabatino MJ, Fletcher AL, Ellis HB. Concurrent bilateral anterior tibial stress fractures and vitamin d deficiency in an adolescent female athlete: Treatment with early surgical intervention. *Front. Pediatrics.* 2019;7:397.
9. Shapiro, M.; Zubkov, K.; Landau, R. Diagnosis of Stress fractures in military trainees: A large-scale cohort. *BMJ Mil. Health* 2020, 2020, 001406.
10. Yoon S, Kwon O, Kim J. Vitamin D in athletes: focus on physical performance and musculoskeletal injuries. *Phys Act Nutr.* 2021 Jun;25(2):20-25. doi: 10.20463/pan.2021.0011.
11. Dao D, Sodhi S, Tabasinejad R, Peterson D, Ayeni OR, Bhandari M, Farrokhyar F. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Stress Fractures in Military Personnel: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Sports Med.* 2015 Aug;43(8):2064-72. doi: 10.1177/0363546514555971.
12. Tenforde AS, Sayres LC, Sainani KL, Fredericson M. Evaluating the relationship of calcium and vitamin D in the prevention of stress fracture injuries in the young athlete: a review of the literature. *PM R.* 2010 Oct;2(10):945-9. doi: 10.1016/j.pmrj.2010.05.006.
13. Knapik JJ, Reynolds K, Hoedebecke KL. Stress Fractures: Etiology, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *J Spec Oper Med.* 2017 Summer;17(2):120-130.
14. Kopec A, Solarz K, Majda F, Slowinska-Lisowska M, Medras M. An evaluation of the levels of vitamin D and bone turnover markers after the summer and winter periods in polish professional soccer players. *J Hum Kinet.* 2013;38:135-140.
15. Halliday TM, Peterson NJ, Thomas JJ, Kleppinger K, Hollis BW, Larson-Meyer DE. Vitamin D status relative to diet, lifestyle, injury, and illness in college athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2011, 43, 335-343.
16. Valtuena J, Dominguez D, Til L, Gonzalez-Gross M, Drobic F. High prevalence of vitamin D insufficiency among elite Spanish athletes the importance of outdoor training adaptation. *Nutr Hosp.* 2014;30:124–131.

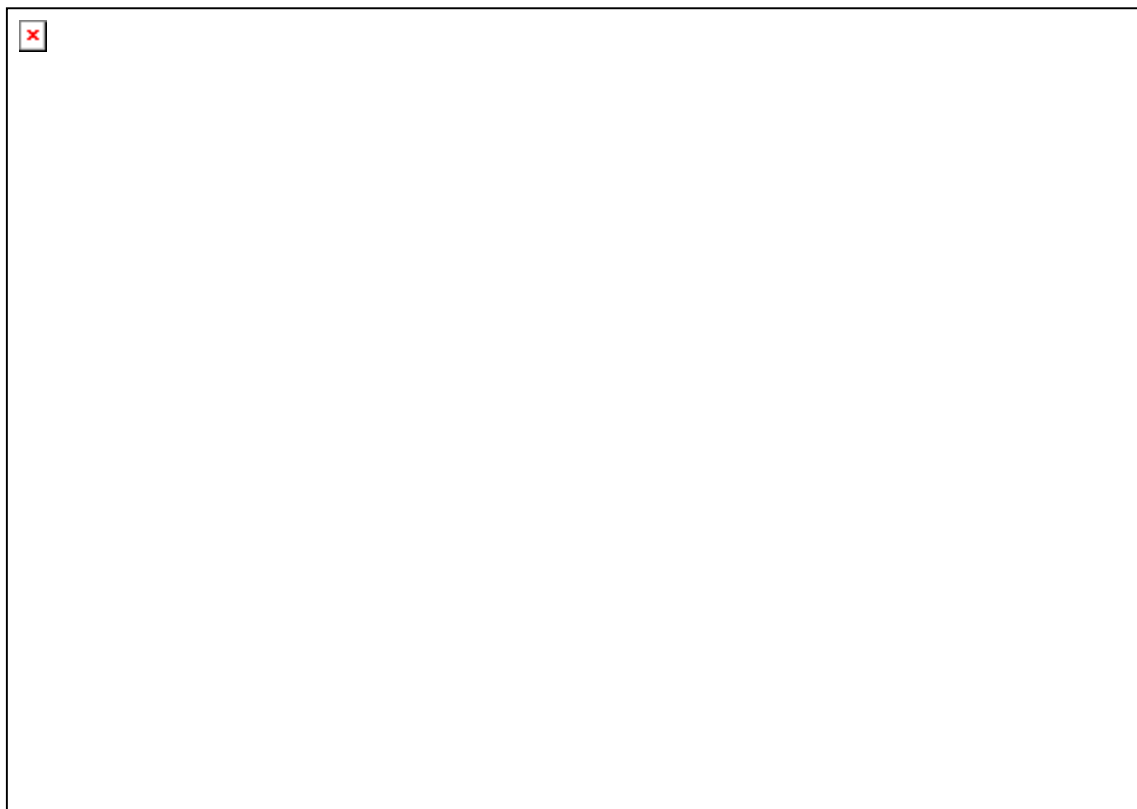
17. Villacis D, Yi A, Jahn R, et al. Prevalence of abnormal vitamin D levels among division INCAA athletes. *Sports Health*. 2014;6(4):340–347. doi:10.1177/1941738114524517.
18. Most A, Dörr O, Nef H, Hamm C, Bauer T, Bauer P. Influence of 25-Hydroxy-Vitamin D Insufficiency on Maximal Aerobic Power in Elite Indoor Athletes: A Cross-Sectional Study. *Sports Med Open*. 2021 Oct 14;7(1):74. doi: 10.1186/s40798-021-00363-1.
19. Miller JR, Dunn KW, Ciliberti LJ Jr, Patel RD, Swanson BA. Association of Vitamin D with Stress Fractures: A Retrospective Cohort Study. *J Foot Ankle Surg*. 2016;55(1):117-20. doi: 10.1053/j.jfas.2015.08.002.
20. Griffin KL, Knight KB, Bass MA, Valliant MW. Predisposing risk factors for stress fractures in collegiate cross-country runners. *J. Strength Cond. Res*. 2021, 35, 227–232.
21. Shimasaki Y, Nagao M, Miyamori T, Aoba Y, Fukushi N, Saita Y, Ikeda H, Kim SG, Nozawa M, Kaneko K, Yoshimura M. Evaluating the Risk of a Fifth Metatarsal Stress Fracture by Measuring the Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels. *Foot Ankle Int*. 2016 Mar;37(3):307-11. doi: 10.1177/1071100715617042.
22. Ruohola JP, Laaksi I, Ylikomi T, Haataja R, Mattila VM, Sahi T, Tuohimaa P, Pihlajamäki H. Association between serum 25(OH)D concentrations and bone stress fractures in Finnish young men. *J. Bone Min. Res*. 2006, 21, 1483–1488. doi.org/10.1359/jbmr.060607.
23. Chiang CM, Ismaeel A, Griffis RB, Weems S. Effects of Vitamin D Supplementation on Muscle Strength in Athletes: A Systematic Review. *J Strength Cond Res*. 2017;31(2):566-574. doi: 10.1519/JSC.0000000000001518.
24. Wyon MA, Wolman R, Nevill AM, Cloak R, Metsios GS, Gould D, Ingham A, Koutedakis Y. Acute effects of vitamin D3 supplementation on muscle strength in judoka athletes: a randomized placebo-controlled, double-blind trial. *Clin J Sport Med*. 2016;26:279–84. <https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000264>.
25. Jung HC, Seo MW, Lee S, Jung SW, Song JK. Correcting vitamin D insufficiency improves some, but not all aspects of physical performance during winter training in taekwondo athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2018;28:635-43. doi.org/10.1123/ijsnem.2017-0412.
26. Williams K, Askew C, Mazoue C, Guy J, Torres-McGehee TM, Jackson Iii JB. Vitamin D3 Supplementation and Stress Fractures in High-Risk Collegiate Athletes - A Pilot Study. *Orthop Res Rev*. 2020;27;12:9-17. doi: 10.2147/ORR.S233387.
27. Burgi AA, Gorham ED, Garland CF, Mohr SB, Garland FC, Zeng K, et al (2011) High serum 25-hydroxyvitamin D is associated with a low incidence of stress fractures. *J Bone Miner Res*: 26:2371–2377. doi.org/10.1002/jbmr.451.
28. Davey T, Lanham-New SA, Shaw AM, Hale B, Cobley R, Berry JL, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of stress fracture during Royal Marine recruit training. *Osteoporosis Int*. 2-16;27:171–179.

29. Lappe J, Cullen D, Haynatzki G, Recker R, Ahlf R, Thompson K. Calcium and vitamin d supplementation decreases incidence of stress fractures in female navy recruits. *J Bone Miner Res.* 2008;23(5):741-9. doi: 10.1359/jbmr.080102.
30. Chung JS, Sabatino MJ, Fletcher AL, Ellis HB. Concurrent bilateral anterior tibial stress fractures and vitamin d deficiency in an adolescent female athlete: Treatment with early surgical intervention. *Front. Pediatrics.* 2019;7:397.
31. Capiati DA, Vazquez G, Tellez Iñón MT, Boland RL. Role of protein kinase C in 1,25(OH)(2)-vitamin D(3) modulation of intracellular calcium during development of skeletal muscle cells in culture. *J Cell Biochem.* 2000 Mar;77(2):200-12. doi: 10.1002/(sici)1097-4644(20000501)77:2<200::aid-jcb4>3.0.co;2-5.
32. Grimaldi AS, Parker BA, Capizzi JA, Clarkson PM, Pescatello LS, White MC, Thompson PD. 25(OH) vitamin D is associated with greater muscle strength in healthy men and women. *Med Sci Sports Exerc.* 2013;45(1):157-62. doi: 10.1249/MSS.0b013e31826c9a78.
33. Farrokhyyar F, Sivakumar G, Savage K, et al. Effects of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and physical performance in athletes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sports Med.* 2017;47:2323-2339.
34. Duplessis CA, Harris EB, Watenpaugh DE, Horn WG. Vitamin D supplementation in underway submariners. *Aviat Space Environ Med.* 2005;76(6):569-75.
35. Gaffney-Stomberg E, Lutz LJ, Rood JC, Cable SJ, Pasiakos SM, Young AJ, McClung JP. Calcium and vitamin D supplementation maintains parathyroid hormone and improves bone density during initial military training: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Bone.* 2014 Nov;68:46-56. doi: 10.1016/j.bone.2014.08.002.
36. Gasier HG, Gaffney-Stomberg E, Young CR, McAdams DC, Lutz LJ, McClung JP. The efficacy of vitamin D supplementation during a prolonged submarine patrol. *Calcif Tissue Int.* 2014 Sep;95(3):229-39. doi: 10.1007/s00223-014-9886-z.
37. Gaffney-Stomberg E, Nakayama AT, Guerriere KI, Lutz LJ, Walker LA, Staab JS, Scott JM, Gasier HG, McClung JP. Calcium and vitamin D supplementation and bone health in Marine recruits: Effect of season. *Bone.* 2019 Jun;123:224-233. doi: 10.1016/j.bone.2019.03.021.
38. Teixeira P, Santos AC, Casalta-Lopes J, Almeida M, Loureiro J, Ermida V, Caldas J, Fontes-Ribeiro C. Prevalence of vitamin D deficiency amongst soccer athletes and effects of 8 weeks supplementation. *J Sports Med Phys Fitness.* 2019 Apr;59(4):693-699. doi: 10.23736/S0022-4707.18.08551-1.
39. Millward D, Root AD, Dubois J, Cohen RP, Valdivia L, Helming B, Kokoskie J, Waterbrook AL, Paul S. Association of Serum Vitamin D Levels and Stress Fractures in Collegiate Athletes. *Orthop J Sports Med.* 2020 Dec 9;8(12):2325967120966967. doi: 10.1177/2325967120966967.
40. de la Puente Yagüe M, Collado Yurrita L, Ciudad Cabañas MJ, Cuadrado Cenzual MA. Role of Vitamin D in Athletes and Their Performance: Current Concepts and New Trends. *Nutrients.* 2020 Feb 23;12(2):579. doi: 10.3390/nu12020579.

41. Owens DJ, Allison R, Close GL. Vitamin D and the Athlete: Current Perspectives and New Challenges. *Sports Med.* 2018 Mar;48(Suppl 1):3-16. doi: 10.1007/s40279-017-0841-9.
42. Ammerman BM, Ling D, Callahan LR, Hannafin JA, Goolsby MA. Prevalence of Vitamin D Insufficiency and Deficiency in Young, Female Patients With Lower Extremity Musculoskeletal Complaints. *Sports Health.* 2021 Mar;13(2):173-180. doi: 10.1177/1941738120953414.
43. 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.* 2014 Jan;35(1):8-13. doi: 10.1177/1071100713509240.

ANEXOS 1

Comprovantes das Atividades da Aluna

Mérito Acadêmico – Curso de Medicina

**HONRARIA DE PRIMEIRO LUGAR NO XLII CONGRESSO ACADÊMICO MÉDICO JOSÉ CARLOS
PRATES - COACME**

**XLII CONGRESSO ACADÊMICO MÉDICO
JOSÉ CARLOS PRATES**

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

CERTIFICADO

Certificado conferido a

Carolina Ejnisman

Pela honraria de 1º colocado na área de **Ortopedia**, pelo trabalho:

Influência dos Níveis Séricos de Vitamina D sobre Força Muscular e Fratura por Estresse em Atletas com Treinamento Indoor e Outdoor

orientado por

Ana Paula Ribeiro

Apresentado no **XLII Congresso Acadêmico Médico José Carlos Prates – COACME JCP**, realizado nos dias 25 a 29 de outubro de 2021, na Universidade Santo Amaro, São Paulo - SP.



LAURA RUIZ ANDRADE
Presidente Acadêmico do
XLII COACME JCP



PROF. DR. ELIAS ILIAS
Presidente de Honra do
XLII COACME JCP



XII JORNADA DA SAÚDE DA UNISA**CERTIFICADO**

Certificamos para os devidos fins que, Carolina Ejinisman participou do Projeto de Extensão: "XII Jornada da Saúde", dias 22/05/2021 e 23/05/2021, realizado na Casa de Oração e Clínica Escola, com carga horária de 30 horas.

São Paulo, 16 de julho de 2021

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Lis Lakeis Bertan".

Profa. Ms. Lis Lakeis Bertan
Coordenação de Extensão Universitária

Registro COREXT UNISA 591/2021

Certificamos que CAROLINA EJNISMAN participou do "Congresso Brasileiro de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular - HEMO PLAY 2021", realizado on-line no período de 27 a 30 de outubro de 2021, com carga horária de 48 horas.

São Paulo, 30 de outubro de 2021.





Comprovante de Submissão do Artigo para o Periódico: **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**
Fator de Impacto: 4,2 e Qualis Capes: A1

Wiley Authors | **Submission** My Submissions Ana ▾

My Submissions Journal: All Journals ▾ Submission Status: All Submission Statuses ▾

Scandinavian Journal of Medicine & Science In Sports
Review

Vitamin D and Stress Fractures between Athletes and Military Personnel on Therapeutic Supplementation: A Systematic Review with Meta-Analysis

Submission Status	Submitted	This submission has been sent to the editorial office and cannot be edited. Further instructions will be emailed to you from Manuscript Central. View Submission Overview
Submitted On	8 June 2022 by Ana Ribeiro	
Submission Started	8 June 2022 by Ana Ribeiro	

Need help choosing a journal?

We've put together some resources and tools to help you find the right journal for your research.

[Find a Journal](#)

Supplementation: A Systematic Review with Meta-Analysis

Carolina Ejnisman¹, Ana Paula Ribeiro^{1,2}

¹ University Santo Amaro, Medicine School, Health Science Post-Graduate Department, Biomechanics and Musculoskeletal Rehabilitation Laboratory, São Paulo, Brazil.

² University of Sao Paulo, Physical Therapy Department, School of Medicine, São Paulo, Brazil.

Corresponding author:**Ana Paula Ribeiro**

Profa. Dra. Ana Paula Ribeiro. University Santo Amaro, Health Science Post-Graduate Department, School of Medicine, São Paulo, Brazil. R: Professor Enéas de Siqueira Neto, 340, Campus I – São Paulo – SP, Brazil, CEP:04829-900. Physical Therapy, Speech and Occupational Therapy Department, School of Medicine of the University of Sao Paulo -USP. R. Cipotânia, 51, Cidade Universitária – São Paulo – SP, Brazil, 056360-160.

Phone: 55 11 3091-8426.

Email: anapaulafisioterapia@yahoo.com.br or anapaula@prof.unisa.br

ABSTRACT

Introduction: Vitamin D deficiency must be treated through lifestyle correction to restore normal blood vitamin D levels, which is fundamental in maintaining or restoring the physical performance and musculoskeletal health of athletes and military personnel. Therefore, sports nutritionists and physicians must regularly evaluate serum vitamin D levels in athletes, with recommended 25(OH)D levels of 32 ng/mL and preferably >3.90 ng/mL. However, there is an absence of clinical trial evidence about serum vitamin D levels in athletes and military personnel and the association with stress fracture. **Objective:** To verify the profile of serum vitamin D levels and stress fractures among athletes and military personnel for better therapeutic recommendations to prevent injury and ensure musculoskeletal health. **Methods:** The study design was a systematic review with meta-analysis. A comprehensive search was conducted using MEDLINE, EMBASE, BIREME, PUBMED, Pedro, Scielo, and the Cochrane Library databases, as well as the reference lists of existing review articles and relevant studies. Study selection was performed by reviewers independently via screening titles, abstracts, and full texts of articles using predefined criteria. The systematic review focused on randomized controlled trials (RCTs) and used the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) statement, as well as intention-to-treat (ITT) cohort studies. Two reviewers independently extracted data and assessed the methodological quality. Mean differences with 95% CI in serum 25(OH)D concentrations between the vitamin D and placebo arms and the odds ratio to stress fracture were calculated. **Results:** The duration of treatment with vitamin D ranged from 2 months to 2 years. The daily dose of vitamin D in the military ranged from 400 to 512 IU/d and 800 to 2.000 IU/d. In athletes, the daily dose of vitamin D was 1.667 IU/d and 50.000 IU/week, with varied supplementation between tablets and snacks. It was also observed that the athletes and military personnel evaluated were young (18–29 years) with specific serum levels according to gender (female and male). In the military, two studies of males showed that serum levels of vitamin 25(OH)D ranged from 21.4 to 28.3 ng/ml, with no reports of stress fractures. Only one study was conducted with females, with no reports on serum levels of vitamin 25(OH)D, but with a 20% lower prevalence of stress fractures when compared to the placebo group. Finally, two studies carried out with men and women did not report a prevalence of stress fractures. In athletes from different sports, two studies were carried out with females and males, with serum levels of vitamin 25(OH)D ranging from 32.0 to 43.5 ng/ml, but with a lower prevalence of stress fractures (1.69%) when compared to the placebo group (7.51%). Meanwhile, in the second study, the prevalence was lower in females compared to males. **Conclusion:** Effective serum vitamin D levels for good therapy in young military personnel ranged from 21.4 to 29.6 ng/ml, with the mean difference ranging from 1.4 to 2.11 (ng/ml). The reduction in stress fractures in females was 21%, especially in the tibia and fibula, whose risk rate was 0.74; however, with no reports for males, further investigation with a clinical trial is required. In athletes, only two ITT studies recommend therapy, with serum levels of vitamin 25(OH)D ranging from 32.0 to 43.5 ng/ml and with a reduction in the prevalence of stress fractures by 1.69%, especially in females, in whom the risk rate is 0.37 higher than in males. Studies featuring clinical trials in athletes from different sports practices are still needed to recommend better dosages of vitamin D in athletes to prevent injuries, such as stress fractures.

Keywords: vitamin D, fractures, athletes, military

Vitamin D plays a vital role in promoting calcium absorption and maintaining normal bone homeostasis. Thus, 25(OH)D vitamin supplementation contributes to a healthy body, including better athletic and military performance.^{1,2} Deficiency in the 25(OH)D vitamin in athletes and military personnel has been linked to a decreased physical performance (muscle strength) and a predisposition to stress fractures (bone fatigue).^{1,3} The strength and structural integrity of bone are influenced by processes that respond to changes in mechanical load during sports practice, whether indoor or outdoor; i.e., mechanical loading of the skeleton in the setting of vitamin D insufficiency can lead to prolonged recovery times from microinjuries and an increased incidence of stress fractures, as the bones become less resilient to structural overload.^{4,5} Thus, repeated submaximal loading may be associated with insufficient time for bone deposition to match its removal. Bone may become weakened, and hairline stress fractures may result.²⁻⁵ Stress fractures, either partial or complete, are common overuse injuries caused by a repetitive submaximal bone loading in athletes and military recruits, with a reported incidence averaging 3% in males and 9% in females^{3,6}; thus, women might be at a higher risk for vitamin D deficiency.^{7,8}

The locations of stress fractures vary from sport to sport, but they are most commonly observed in the lower extremities.⁹ They are particularly common in physically active individuals, including but not limited to track and field athletes, long distance runners, dancers, and military recruits.^{3,5,6,9} The prevalence of stress fractures is estimated between 6.5–9.7% among athletes of different sport disciplines.⁶ Several studies have noted that an alteration in 25(OH)D serum levels during an athlete's training program is one of the most significant factors resulting in an injury from stress on the musculoskeletal system.^{2,10} Several intrinsic and extrinsic factors may contribute to vitamin D status: gender, overloading, location of sporting activities, and season.¹⁰⁻¹³ Thus, treating vitamin D deficiency can improve bone health and reduce skeletal overuse injuries, including stress fractures, given that athletes of certain specialties may be at an increased risk for poor vitamin D status.¹⁴⁻¹⁷

Several studies have identified a relationship between low levels of 25(OH)D vitamin and an increased risk of stress fractures.¹⁸⁻²⁰ In a controlled study, it was shown that 25(OH)D insufficiency was associated with 23.3-fold increased risk of fractures of the fifth metatarsal in university soccer players.²¹ In a prospective study of 800 Finnish military recruits, a 25(OH)D value of <75.8 nmol/L was identified as a risk factor for stress fractures.²² Another study, investigating 51 males during a 32-week Royal Marines (RM) training program, found that recruits with higher 25(OH)D concentration were associated with a

reduced stress fracture risk.³ In 124 persons with a stress fracture, 53 had 25(OH)D levels measured within three months of diagnosis and 44 (83.02%) of those 53 had a serum 25(OH)D level <40 ng/mL.¹⁹ In addition, multiple studies found that vitamin D3 supplementation significantly increased 25(OH)D levels in athletes, while levels in non-supplemented groups tended to decline.²³⁻²⁵ Current research conducted by Williams et al.,²⁶ in athletes that presented vitamin D-deficient showed improvement with vitamin D3 supplementation in the period of the winter when compared with the summer, demonstrated a statistically significant decrease in the stress fracture rate from 7.51% to 1.65%.

Reduced vitamin D status—25(OH)—might therefore be linked to an increased stress fracture risk. Evidence supports this supposition: stress fracture risk in athletes appears inversely related to serum 25OHD status up to a concentration of 50 ng/ml (125 nmol/L).²⁷ Similarly, female US Navy recruits with serum 25OHD concentrations of less than 20 ng/mL (50 nmol L⁻¹) had double the risk for tibia and fibula fractures compared with recruits whose circulating concentrations were at least 40 ng/mL (100 nmol/L).¹¹ To clarify the veracity of this association, a prospective study was performed with recruits undertaking the 32-week RM training program. Recruits with a baseline serum 25OHD status below 20 ng/mL (50 nmol/L) had a higher incidence of stress fractures than matched controls.²⁸

Evidence from recent study of a narrative review suggested that the prevalence of stress fractures decreased when athletes are supplemented daily with 800 IU 25(OH)D and 2.000 mg calcium. Recommendations for daily 25(OH)D intake may increase to 2.000 IU 25(OH)D per day.¹ Another study of a systematic review observed a positive trend in 25(OH)D concentrations from higher doses of supplementary vitamin D in military submariners and a possible benefit to bone health when vitamin D was combined with calcium.² The supplementation of combined vitamin D and calcium with 12 weeks of follow-up for a sustainable increase in 25(OH)D concentrations from higher doses (2.000 IU/d) in military athletes resulted in decreased fracture rates. In a second study performed by Lappe et al.,²⁹ the authors found a significant decrease in stress fractures from 800 IU/d vitamin D with 2.000 mg/d calcium supplementation in 5.000 Navy recruits. According to Chung et al.,³⁰ vitamin D deficiency and high activity levels in a young athlete may be the etiology to multiple atypical stress fractures. In athletes who may want to return to sport rapidly, early operative intervention and correction of vitamin D deficiency may be treatment options. Prospective studies including only females showed that increased intake of calcium and vitamin D supplements, dietary calcium, or dairy products (calcium, vitamin D, and protein) was associated with a

decreased incidence of stress fractures.³¹⁻³²

In this context, studies have shown evidence of a greater propensity for stress fractures at low concentrations of vitamin (25(OH)D in athletes and military personnel.⁴⁸ However, there is no consensus between clinical studies and a lack of evidence of an adequate serum concentration range for effective therapy and/or supplementation for the prevention of stress fractures among athletes and soldiers, despite being a treatment of great benefit and clinical cost-effectiveness for monitoring athletes during training. Thus, the purpose of this study was to verify the profile of serum vitamin D levels and stress fractures among athletes and military personnel for better therapeutic recommendations to prevent the injury and ensure musculoskeletal health.

METHODS

Study Design and Selection Criteria

This study had a systematic review design with meta-analysis following the targeting criteria of Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) and in accordance with Sivakumar et al. [2]. The MEDLINE, EMBASE, BIREME, PUBMED, Pedro, Scielo, and Cochrane Library electronic databases were searched from inception to April 2022. Combinations of keywords and Medical Subject Headings (MeSH) were used to find relevant studies, such as “military personnel,” “submarine,” “naval,” “Army,” “soldier,” “vitamin D,” “25-hydroxyvitamin D,” “athletes,” “Sports,” “runners,” “Basketball,” “Gymnastics,” “Volleyball,” “Soccer,” “Track and field,” “Cross-country,” “Golf,” “Swimming,” “Softball,” and “Tennis.” The search in the databases was based on the elaboration of a guiding question for the search method, following the acronym PICO, which refers, respectively, to patient (P), intervention (I), comparison (C), and outcome (O). In this review, the population (P) to be studied was athletes and military personnel, and the intervention evaluated was vitamin D supplementation, including a comparison between athletes and/or military personnel with adequate and inadequate levels of vitamin D and the occurrence of stress fractures, limited to the last 16 years. The references of the review articles were manually searched for relevant articles.

The studies included in this review were clinical trials and intent-to-treat cohort studies that specifically studied the association between vitamin D levels and stress fractures in athlete and military populations, published within the last 16 years (between 2005 and 2021). The eligibility criteria included (1)

active military participants (Army, Marine Corps, Navy, or Air Force); (2) athletes (professionals or amateurs in different sports practices: Basketball, Gymnastics, Volleyball; Soccer, Track and field, Cross-country, Golf, Swimming, Softball, Tennis); (3) vitamin D supplementation (pharmaceutical or fortified food) with or without calcium; and (3) a randomized controlled trial (RCT) design and intention-to-treat (ITT) cohorts (prospective and retrospective). The exclusion criteria included participants with morbidities other than vitamin D insufficiency and duplicate studies.

The studies found in the search were independently analyzed by the expert reviewers, including the title, abstracts, and full-text articles, giving preference to studies published in journals with an impact factor according to the criteria of the Journal of Citation Report (JCR) of the prospective and randomized type. ITT cohort studies were also considered (Figure 1). In addition, two independent reviewers used Cochrane's risk of bias and extracted data on demographics and study characteristics (geographic location, latitude, and season). When there was doubt in the analysis of the results with reference to an article, it was resolved by consensus.

The primary endpoint was change in 25(OH)D concentrations. Secondary outcome measures included fractures and stress fractures. Vitamin D supplement dosages were reported in international units (IU) and serum 25(OH)D concentrations in nanograms per milliliter (ng/mL), as recommended by Farrokhyar et al.,³³.

Statistical analysis

Due to the small number of eligible studies and heterogeneity between the study populations and interventions, the data were synthesized qualitatively and, when possible, quantitatively with the application of the tests t Student. Mean differences (MDs) with 95% confidence intervals (CI) between vitamin D and placebo groups were calculated for 25(OH)D concentrations and other outcomes and adjusted for pre-intervention levels. MDs pooled with the 95% CI range were reported, where appropriate. Odds ratios with 95% CI for stress fractures were calculated, and a value of $p < 0.05$ was considered for statistical significance. Review manager (RevMan 5.3) was used for analysis.

RESULTS

Study Selection

In total of 2,371 publications were identified after combining the results from all databases (Figure 1). Reviewing only titles and abstracts, we limited our scientific search to 223 articles in total. After a thorough reading of the pre-selected articles by the pairs of reviewers, eight placebo-controlled RCTs in total and two ITT cohort studies were selected according to eligibility criteria (Figure 1). It is noteworthy that all articles included in the analysis were about monitoring serum levels of vitamin 25(OH)D or its supplementation and the association with stress fractures in a population of sports athletes (Basketball, Gymnastics, Volleyball; Soccer, Track and field, Cross-country, Golf, Swimming, Softball, Tennis) or military personnel (Army, Marine Corps, Navy, or Air Force). Eight studies monitored serum 25(OH)D concentrations and bone health and three studies assessed stress fractures. The findings of the methodological quality and risk of bias assessment are shown in Figure 2.

Figure 1

Figure 2

Table 1 shows that the duration of the studies varied between 2 months and 2 years, according to the scientific article analyzed. The sample number from the military ranged from 51 to 5,203 among the analyzed studies and in athletes from 28 to 802, most of whom are from the United States in the latitude range from 32.0 to 47.0°. The daily dose of vitamin D in the military ranged from 400 to 512 IU/d in a study by Stromberg et al.,^{35,37} to 800 IU/d in a study by Lappe et al.,²⁹ and between 1,000 and 2,000 IU/d in studies carried out by Duplessis et al.,³⁴ and Gasier et al.,³⁶. In athletes, the daily dose of vitamin D was 1,667 IU/d, as determined by Teixeira et al.,³⁸ and 50,000 IU/weekly in studies carried out by Williams et al.,²⁶ and Millward et al.,³⁹. Vitamin D supplementation varied between tablets and snacks.

Table 1

In Figure 3, the meta-analysis performed with the clinical trial studies in military personnel revealed that the mean difference between the groups (experimental and placebo) for the dosage of 400 IU/d of vitamin (25OH)D was 2.00 (CI 95%: -4.97–8.97, $p=0.53$); for a dosage of 518 UI/d, the mean difference was -1.80 (CI 95%: -3.83–0.23; $p=0.08$); for a dosage of 1,000 UI/d, the difference was 2.11 (CI 95%: -0.23–4.45, $p=0.08$); and for 2,000 IU/d, the difference remained at 1.40 (CI 95%: -3.33–6.13, $p=0.56$). In athletes, the study by Teixeira et al.,³⁸ was carried out by obtaining only an experimental group with a vitamin D dosage of 1,667 IU/d, without estimating the average difference with another group.

However, serum levels of supplementation averaged 19.2(7.2) in elite football athletes.

Figure 3

In Table 2, it is observed that in the clinical trial carried out in militias, ages ranged from 18 to 29 years and in athletes from 18 to 24 years. Regarding gender in the military, two studies carried out with males showed serum levels of vitamin 25(OH)D ranging from 21.4 to 29.6 ng/ml, with no reports of stress fractures. Only one study was carried out with females, with no reports on serum levels of vitamin 25(OH)D, but with a 20% lower prevalence of stress fractures when compared to the placebo group, whether of the pelvis, tibia/fibula, or foot, among others. Finally, two studies carried out with military men and women did not report stress fracture prevalence.

In athletes from different sports, two studies were carried out with females and males, with serum levels of vitamin 25(OH)D ranging from 32.0 to 43.5 ng/ml, but with a lower prevalence of stress fractures (1.69%) when compared to the placebo group (7.51%) in the study carried out by Williams et al.,²⁶. Meanwhile, in a second study carried out by Millward et al.,³⁹ the prevalence was higher in females compared to males. In the study carried out by Teixeira et al.,³⁸ there were no reports of stress fractures (Table 2).

Table 2

Figure 4 shows the prevalence of stress fractures in two studies, the first carried out by Lappe et al.,²⁹ with military personnel, in which the risk rate for stress fractures was 0.80 (95% CI 0.67–0.97, $p=0.02$), and the other on athletes from different sports (basketball, soccer, track and field and cross-country), in which the risk rate was 0.21 (95% CI 0.05–0.90, $p=0.04$).

Figure 4

In female military personnel, the results revealed a 21% reduction in stress fractures compared to the placebo group (8.6%, $p=0.02$), with the reductions being in tibia and fibula fractures (hazard ratio: 0.74, 95% CI: 0.59–0.93, $p=0.01$) (Figure 5). In athletes of different indoor (basketball, gymnastics, volleyball) and outdoor (basketball, soccer, track and field, cross-country, golf, volleyball, swimming, softball, tennis) sports, there was a higher risk rate for fractures due to stress in females compared to males, with a hazard ratio of 0.37 (95% CI: 0.15-0.90, $p=0.03$; Figure 5).

Figure 5

DISCUSSION

This was the first trial comparing the efficacy dosage and serum vitamin D levels and stress fractures among athletes and military personnel for better therapeutic recommendations to prevent injuries. The main results showed that the duration of treatment with vitamin D ranged from 2 months to 2 years, with great variability in the sample size in military personnel (51 to 5,203 participants)^{29,34-37} and in athletes (28 to 802 participants), most of them from the United States in the latitude range of 32.0–47.0°.^{26,38,39} These findings reveal how the sample characterization and duration of treatment with vitamin D still varied among the analyzed studies, making it difficult to target a shorter or longer vitamin D therapy, as is the specificity of the military and athletes according to their regionality and country of origin.

Previously, vitamin D was demonstrated as an essential nutrient in calcium homeostasis, having a significant impact on bone health, immune function, and physical performance [33,40,41]. However, recent studies have demonstrated that vitamin D can contribute to signaling gene response, protein synthesis, hormone synthesis, immune responses, and cell turnover and regeneration [41]. Therefore, vitamin D levels are crucial for athletes and military personnel. According to Yoo et al. [10], vitamin D is a potential nutritional factor that can significantly affect physical performance and lead to musculoskeletal injuries in athletes. The importance and role of vitamin D in athletes should be emphasized, and current vitamin D levels should be assessed. Therefore, it is essential to evaluate and monitor serum vitamin D levels in athletes periodically. In this study, the daily dose of vitamin D in the military ranged from 400 to 512 IU/d,^{35,37} as well as from 800 IU/d [29] and from 1,000 to 2,000 IU/d.^{34,36} In athletes, the daily dose of vitamin D was 1,667 IU/d³⁸ and with 50,000 IU/week,^{26,39} with serum level of 25(OH)D supplementation ranging from food tablet and snack.

Clinicians commonly use the serum 25(OH)D level as a marker to assess bone health. Therefore, periodic assessment and monitoring of vitamin D levels are necessary in athletes and military; the recommended serum level of 25(OH)D is > 32 ng/mL and the preferred level is > 40 ng/mL (-1).^{4,10,26} In those with low vitamin D levels, exposure to sunlight and an improved diet or supplements may be helpful. Particularly, 2,000-6,000 IU of supplemental vitamin D₃ can be consumed daily.¹⁰ Several studies reported that a high proportion of athletes had vitamin D insufficiency or deficiency.^{26,29,34-39} Low serum levels of vitamin D in athletes were more pronounced in winter than in other seasons, and indoor athletes had lower serum vitamin D levels than outdoor athletes.^{4,10} Low vitamin D levels have been demonstrated to have negative effects on muscle strength, power, and endurance; increase stress fractures and other

musculoskeletal injuries; and affect acute muscle injuries and inflammation following high-intensity exercises.¹⁰

In this study, it can be observed that the athletes and soldiers evaluated were young (between 18–29 years), with specific serum levels according to gender (female and male). Regarding gender in the military, two studies carried out with males can be observed,^{34,26} with serum vitamin 25(OH)D levels ranging from 21.4 to 28.3 ng/ml, with no reports of stress fractures. Only one study was carried out with females, with no reports on serum vitamin 25(OH)D levels, but with a 20% lower prevalence of stress fractures when compared to the placebo group, whether of the pelvis, tibia/fibula, or foot, among others.²⁹ Finally, two studies carried out with military men and women did not report stress fracture prevalence.^{35,37} In athletes from different sports, two studies were carried out with females and males, with serum vitamin 25(OH)D levels ranging from 32.0 to 43.5 ng/ml, but with a lower prevalence of stress fractures (1.69%) when compared to the placebo group (7.51%)²⁶, while in the second study, the prevalence was lower in females than in males.³⁹

Another important finding was that the variations in mean differences observed for serum vitamin (25OH)D levels of 400 IU/d,³⁴ 518 IU/d,³⁷ and 800 IU/d to 2.000 IU/d ^{29,35,36} were between 1.4 to 2.11 (ng/mL), with no significant differences between studies. Thus, studies in the military show better standardization of serum vitamin (25OH)D levels, particularly Navy recruits, Navy submariners, and Army (Basic Combat Training). In athletes, the serum vitamin (25OH)D levels remained at 1.667 IU/d, as the lack of a mean difference with the placebo group meant it could not be estimated.³⁹

Ammerman et al.,⁴² investigated serum vitamin D levels in female patients diagnosed with lower extremity injuries and reported that 60.8% and 77.4% of those with overuse and acute injuries had low vitamin D levels, respectively. Furthermore, 76.5% of patients with ligament and cartilage injuries, 71.0% of patients with patellofemoral problems, 54.6% of patients with muscle/tendon injuries, and 45.0% of patients with bone stress injuries had low vitamin D levels. Smith⁴⁴ assessed the prevalence of vitamin D deficiency in patients with a low-energy fracture of the foot or ankle and reported that 35 of 75 patients had serum vitamin D < 30 ng/mL and 10 patients had serum vitamin D < than 20 ng/mL, suggesting that hypovitaminosis D was common in patients with foot or ankle injuries. In addition, serum vitamin D levels were significantly lower in patients with fractures than in those with ankle sprains. In this study, female military personnel showed a 21% reduction in stress fractures when compared to the placebo group (8.6%,

p=0.02), with the reductions being on tibia and fibula fractures (odds ratio: 0.74, 95% CI: 0.59–0.93, p=0.01). In athletes from different indoor (basketball, gymnastics, volleyball) and outdoor (basketball, soccer, track and field, cross-country, golf, volleyball, swimming, softball, tennis) sports, there was a higher risk rate for fractures due to stress in females when compared to males, with an odds ratio of 0.37 (95% CI: 0.15–0.90, p=0.03).

Considering the basic functions of vitamin D, the potential mechanism of low serum vitamin D levels leading to an increased incidence of stress fractures in athletes may be easily understood. Vitamin D is important for bones because it contributes to their mineralization and calcium regulation. Low serum vitamin D levels cause a significant decrease in calcium absorption from the intestines, which increases parathyroid hormone levels and, consequently, leads to the activation of osteoclasts that break down the collagen matrix of bones.⁴⁶ Therefore, various preventive measures are important to maintain and restore normal levels of vitamin D and prevent stress fractures in athletes. Thus, it can be observed in this study that there is still a lack of clinical trials to define therapy with serum levels of vitamin D in athletes and their different sports, especially indoor versus outdoor. In the military, clinical trials are already able to direct the dosage parameters and serum vitamin D levels for the different practical activities of the military, preventing stress fractures, especially in females.

CONCLUSION

Effective serum vitamin D levels for good therapy in young military personnel ranged from 21.4 to 29.6 ng/ml, with a mean difference ranging from 1.4 to 2.11 (ng/ml). The reduction in stress fractures in females was 21%, especially in the tibia and fibula, whose risk rate was 0.74; however, there are no reports for males, requiring further investigation with clinical trials. In athletes, only two ITT studies recommend therapy, with serum vitamin 25(OH)D levels ranging from 32.0 to 43.5 ng/ml and a reduction in stress fractures by 1.69%, especially in females, for whom the risk rate is 0.37 higher than males. Studies with clinical trials in athletes from different sports practices are still needed to recommend better vitamin D dosage in athletes for preventing injuries, such as stress fractures.

ACKNOWLEDGEMENTS

Financially supported by the Research Support Foundation of the State of São Paulo (FAPESP -

Process number: 2021/03073-5).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflicts of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author (Prof^a. Dr^a. Ana Paula Ribeiro). The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

ORCID

Ana Paula Ribeiro: <https://orcid.org/0000-0002-1061-3789>

REFERENCES

1. Knechtle B, Jastrzębski Z, Hill L, Nikolaidis PT. Vitamin D and Stress Fractures in Sport: Preventive and Therapeutic Measures-A Narrative Review. *Medicina (Kaunas)*. 2021;1;57(3):223. doi: 10.3390/medicina57030223.
2. Sivakumar G, Koziarz A, Farrokhyar F. Vitamin D Supplementation in Military Personnel: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Sports Health*. 2019;11(5):425-431. doi: 10.1177/1941738119857717.
3. Armstrong RA, Davey T, Allsopp AJ, Lanham-New SA, Oduoza U, Cooper JA, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D status in the pathogenesis of stress fractures in military personnel: An evidenced link to support injury risk management. *PLoS ONE* 2020;15(3): e0229638.
4. Kawashima I, Hiraiwa H, Ishizuka S, Kawai R, Hoshino Y, Kusaka Y, Tsukahara T. Comparison of vitamin D sufficiency between indoor and outdoor elite male collegiate athletes. *Nagoya J Med Sci*. 2021;83(2):219-226. doi: 10.18999/nagjms.83.2.219.
5. Ribeiro AP, Ejnisman C, Oliveira RMRI and Silva FCL. Vitamin D, Muscle Strength and Stress Fracture in Athletes Practicing in Indoor and Outdoor Environments. *Austin Sports Med*. 2020; 5(1): 1034.
6. Wentz L, Liu PY, Haymes E, Ilich JZ. Females have a greater incidence of stress fractures than males in both military and athletic populations: a systemic review. *Mil Med* 2011;176:420–430. doi:10.7205/milmed-d-10-00322.
7. Yagüe MLP, Yurrita LC, Cabañas MJC, Cenzual MAC. Role of vitamin d in athletes and their performance: Current concepts and new trends. *Nutrients*. 2020;12:579.

8. Chung JS, Sabatino MJ, Fletcher AL, Ellis HB. Concurrent bilateral anterior tibial stress fractures and vitamin d deficiency in an adolescent female athlete: Treatment with early surgical intervention. *Front. Pediatrics*. 2019;7:397.
9. Shapiro, M.; Zubkov, K.; Landau, R. Diagnosis of Stress fractures in military trainees: A large-scale cohort. *BMJ Mil. Health* 2020, 2020, 001406.
10. Yoon S, Kwon O, Kim J. Vitamin D in athletes: focus on physical performance and musculoskeletal injuries. *Phys Act Nutr*. 2021 Jun;25(2):20-25. doi: 10.20463/pan.2021.0011.
11. Dao D, Sodhi S, Tabasinejad R, Peterson D, Ayeni OR, Bhandari M, Farrokhyar F. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Stress Fractures in Military Personnel: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Sports Med*. 2015 Aug;43(8):2064-72. doi: 10.1177/0363546514555971.
12. Tenforde AS, Sayres LC, Sainani KL, Fredericson M. Evaluating the relationship of calcium and vitamin D in the prevention of stress fracture injuries in the young athlete: a review of the literature. *PM R*. 2010 Oct;2(10):945-9. doi: 10.1016/j.pmrj.2010.05.006.
13. Knapik JJ, Reynolds K, Hoedebecke KL. Stress Fractures: Etiology, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *J Spec Oper Med*. 2017 Summer;17(2):120-130.
14. Kopec A, Solarz K, Majda F, Slowinska-Lisowska M, Medras M. An evaluation of the levels of vitamin D and bone turnover markers after the summer and winter periods in polish professional soccer players. *J Hum Kinet*. 2013;38:135-140.
15. Halliday TM, Peterson NJ, Thomas JJ, Kleppinger K, Hollis BW, Larson-Meyer DE. Vitamin D status relative to diet, lifestyle, injury, and illness in college athletes. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2011, 43, 335-343.
16. Valtuena J, Dominguez D, Til L, Gonzalez-Gross M, Drobic F. High prevalence of vitamin D insufficiency among elite Spanish athletes the importance of outdoor training adaptation. *Nutr Hosp*. 2014;30:124–131.
17. Villacis D, Yi A, Jahn R, et al. Prevalence of abnormal vitamin D levels among division INCAA athletes. *Sports Health*. 2014;6(4):340–347. doi:10.1177/1941738114524517.
18. Most A, Dörr O, Nef H, Hamm C, Bauer T, Bauer P. Influence of 25-Hydroxy-Vitamin D Insufficiency on Maximal Aerobic Power in Elite Indoor Athletes: A Cross-Sectional Study. *Sports Med Open*. 2021 Oct 14;7(1):74. doi: 10.1186/s40798-021-00363-1.
19. Miller JR, Dunn KW, Ciliberti LJ Jr, Patel RD, Swanson BA. Association of Vitamin D with Stress Fractures: A Retrospective Cohort Study. *J Foot Ankle Surg*. 2016;55(1):117-20. doi: 10.1053/j.jfas.2015.08.002.
20. Griffin KL, Knight KB, Bass MA, Valliant MW. Predisposing risk factors for stress fractures in collegiate cross-country runners. *J. Strength Cond. Res*. 2021, 35, 227–232.
21. Shimasaki Y, Nagao M, Miyamori T, Aoba Y, Fukushi N, Saita Y, Ikeda H, Kim SG, Nozawa M, Kaneko K, Yoshimura M. Evaluating the Risk of a Fifth Metatarsal Stress Fracture by Measuring the Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels. *Foot Ankle Int*. 2016 Mar;37(3):307-11. doi: 10.1177/1071100715617042.

22. Ruohola JP, Laaksi I, Ylikomi T, Haataja R, Mattila VM, Sahi T, Tuohimaa P, Pihlajamäki H. Association between serum 25(OH)D concentrations and bone stress fractures in Finnish young men. *J. Bone Min. Res.* 2006; 21, 1483–1488. doi.org/10.1359/jbmr.060607.
23. Chiang CM, Ismaeel A, Griffis RB, Weems S. Effects of Vitamin D Supplementation on Muscle Strength in Athletes: A Systematic Review. *J Strength Cond Res.* 2017;31(2):566-574. doi: 10.1519/JSC.0000000000001518.
24. Wyon MA, Wolman R, Nevill AM, Cloak R, Metsios GS, Gould D, Ingham A, Koutedakis Y. Acute effects of vitamin D3 supplementation on muscle strength in judoka athletes: a randomized placebo-controlled, double-blind trial. *Clin J Sport Med.* 2016;26:279–84. <https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000264>.
25. Jung HC, Seo MW, Lee S, Jung SW, Song JK. Correcting vitamin D insufficiency improves some, but not all aspects of physical performance during winter training in taekwondo athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2018;28:635-43. doi.org/10.1123/ijsnem.2017-0412.
26. Williams K, Askew C, Mazoue C, Guy J, Torres-McGehee TM, Jackson Iii JB. Vitamin D3 Supplementation and Stress Fractures in High-Risk Collegiate Athletes - A Pilot Study. *Orthop Res Rev.* 2020;27;12:9-17. doi: 10.2147/ORR.S233387.
27. Burgi AA, Gorham ED, Garland CF, Mohr SB, Garland FC, Zeng K, et al (2011) High serum 25-hydroxyvitamin D is associated with a low incidence of stress fractures. *J Bone Miner Res:* 26:2371–2377. doi.org/10.1002/jbmr.451.
28. Davey T, Lanham-New SA, Shaw AM, Hale B, Copley R, Berry JL, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of stress fracture during Royal Marine recruit training. *Osteoporosis Int.* 2-16;27:171–179.
29. Lappe J, Cullen D, Haynatzki G, Recker R, Ahlf R, Thompson K. Calcium and vitamin d supplementation decreases incidence of stress fractures in female navy recruits. *J Bone Miner Res.* 2008;23(5):741-9. doi: 10.1359/jbmr.080102.
30. Chung JS, Sabatino MJ, Fletcher AL, Ellis HB. Concurrent bilateral anterior tibial stress fractures and vitamin d deficiency in an adolescent female athlete: Treatment with early surgical intervention. *Front. Pediatrics.* 2019;7:397.
31. Capiati DA, Vazquez G, Tellez Iñón MT, Boland RL. Role of protein kinase C in 1,25(OH)(2)-vitamin D(3) modulation of intracellular calcium during development of skeletal muscle cells in culture. *J Cell Biochem.* 2000 Mar;77(2):200-12. doi: 10.1002/(sici)1097-4644(20000501)77:2<200::aid-jcb4>3.0.co;2-5.
32. Grimaldi AS, Parker BA, Capizzi JA, Clarkson PM, Pescatello LS, White MC, Thompson PD. 25(OH) vitamin D is associated with greater muscle strength in healthy men and women. *Med Sci Sports Exerc.* 2013;45(1):157-62. doi: 10.1249/MSS.0b013e31826c9a78.
33. Farrokhyar F, Sivakumar G, Savage K, et al. Effects of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and physical performance in athletes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sports Med.* 2017;47:2323-2339.

34. Duplessis CA, Harris EB, Watenpaugh DE, Horn WG. Vitamin D supplementation in underway submariners. *Aviat Space Environ Med.* 2005;76(6):569-75.
35. Gaffney-Stomberg E, Lutz LJ, Rood JC, Cable SJ, Pasiakos SM, Young AJ, McClung JP. Calcium and vitamin D supplementation maintains parathyroid hormone and improves bone density during initial military training: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Bone.* 2014 Nov;68:46-56. doi: 10.1016/j.bone.2014.08.002.
36. Gasier HG, Gaffney-Stomberg E, Young CR, McAdams DC, Lutz LJ, McClung JP. The efficacy of vitamin D supplementation during a prolonged submarine patrol. *Calcif Tissue Int.* 2014 Sep;95(3):229-39. doi: 10.1007/s00223-014-9886-z.
37. Gaffney-Stomberg E, Nakayama AT, Guerriere KI, Lutz LJ, Walker LA, Staab JS, Scott JM, Gasier HG, McClung JP. Calcium and vitamin D supplementation and bone health in Marine recruits: Effect of season. *Bone.* 2019 Jun;123:224-233. doi: 10.1016/j.bone.2019.03.021.
38. Teixeira P, Santos AC, Casalta-Lopes J, Almeida M, Loureiro J, Ermida V, Caldas J, Fontes-Ribeiro C. Prevalence of vitamin D deficiency amongst soccer athletes and effects of 8 weeks supplementation. *J Sports Med Phys Fitness.* 2019 Apr;59(4):693-699. doi: 10.23736/S0022-4707.18.08551-1.
39. Millward D, Root AD, Dubois J, Cohen RP, Valdivia L, Helming B, Kokoskie J, Waterbrook AL, Paul S. Association of Serum Vitamin D Levels and Stress Fractures in Collegiate Athletes. *Orthop J Sports Med.* 2020 Dec 9;8(12):2325967120966967. doi: 10.1177/2325967120966967.
40. de la Puente Yagüe M, Collado Yurrita L, Ciudad Cabañas MJ, Cuadrado Genzual MA. Role of Vitamin D in Athletes and Their Performance: Current Concepts and New Trends. *Nutrients.* 2020 Feb 23;12(2):579. doi: 10.3390/nu12020579.
41. Owens DJ, Allison R, Close GL. Vitamin D and the Athlete: Current Perspectives and New Challenges. *Sports Med.* 2018 Mar;48(Suppl 1):3-16. doi: 10.1007/s40279-017-0841-9.
42. Ammerman BM, Ling D, Callahan LR, Hannafin JA, Goolsby MA. Prevalence of Vitamin D Insufficiency and Deficiency in Young, Female Patients With Lower Extremity Musculoskeletal Complaints. *Sports Health.* 2021 Mar;13(2):173-180. doi: 10.1177/1941738120953414.
43. 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.* 2014 Jan;35(1):8-13. doi: 10.1177/1071100713509240.

TABLES

Table 1. Sample description, participants, dosage of serum vitamin D levels, duration of

intervention and type of supplementation in military personnel and athletes.

Military Participants							
Authors (year)	Country	N	Latitude	Activity	Dosage	Duration	Type
Lappe et al., (2008) ²⁹	USA	5.201	41.0°N	Navy recruits	800 IU/d + 2000mg calcium/d	8 weeks	D ₃ tablet
Duplessis et al., (2005) ³⁴	USA	51	47.7°N	Navy submariners	400 IU/d	11 weeks	D ₃ tablet
Gaffney-Stomberg et al., (2014) ³⁵	USA	247	34.7°N	Army (Basic Combat Training)	1000 IU/d + 2000 mg calcium/d	9 weeks	D ₃ snack bar
Gasier et al., (2014) ³⁶	USA	53	47.7°N	Navy submariners	2000 IU/d 1000 IU/d	13 weeks	D ₃ tablet
Stomberg et al., (2019) ³⁷	USA	197	32.4°N	Army (Basic Combat Training)	518 IU/d + 945 mg calcium/d	12 weeks	D ₃ tablet
Athelets Participants							
Teixeira et al., (2019) ³⁸	PT	28	40.0°N	Elite football athletes	1667 IU/d (25.000 IU every two weeks)	8 weeks	Supplementation (Cholecalciferol)
Willians et al., (2020) ²⁶ Cohort study with Intention-to-treat	USA	118	32.5°N	Sports (Basketball, Soccer, Track and field, Cross-country) - Indoor sports (Basketball, Gymnastics, Volleyball) - Outdoor sports (Basketball, Soccer, Track and field, Cross-country, Golf, Volleyball, Swimming, Softball, Tennis)	50.000 IU/weeks	10 months	Supplementation D ₃ vitamin
Millward et al., (2020) ³⁹ Cohort study with Intention-to-treat	USA	802	32.5°N		50.000 IU/weeks	8 weeks	Supplementation D ₃ vitamin

Table 2. Description of vitamin D dosage, gender, age, serum vitamin 25(OH)D levels, and stress fracture across clinical trial and intent-to-treat cohort studies in military personnel and athletes.

Authors (year)	Vitamin D Dosage	N	Gender (%)	Age	Serum 25(OH)D, ng/mL	Stress fracture (Intervention, n)	Stress fracture (Placebo, n)
Lappe et al., (2008) ²⁹	800 IU/d + 2000 mg calcium/d Placebo	1852 1848	Males (0) Females (100)	19 (17;35)	NR	226	270
Duplessis et al., (2005) ³⁴	400 IU/d Placebo	26 25	Males (100) Females (0)	28.0 (NR)	28.3 (15.0) 26.3 (10.0)	NR	NR
Gaffney-Stomberg et al., (2014) ³⁵	1000 IU/d + 2000 mg calcium/d Placebo	83 85	Males (62.5) Females (37.5)	21.4 (3.8) 21.4 (3.7)	23.2 (10.3) 20.6 (8.1)	NR	NR
Gasier et al., (2014) ³⁶	2000 IU/d 1000 IU/d Placebo	17 20 16	Males (100) Females (0)	28.1 (5.4) 29.4 (5.0) 28.3 (4.7)	21.4 (6.8) 20.99 (5.61) 20.0 (7.04)	NR	NR
Stomberg et al., (2019) ³⁷	518 IU/d + 945 mg calcium/d Placebo	71 76	Males (54.3) Females (45.7)	18.8 (1.5) 18.9 (1.6)	27.8 (5.5) 29.6 (7.0)	NR	NR
Athelets Participants							
Teixeira et al., (2019) ³⁸	1667 IU/d (25.000 IU every two weeks)	28	Males (100) Females (0)	24.0 (5.7)	19.2 (7.2)	NR	NR
Willians et al., (2020) ²⁶ Cohort study with Intention- to-treat	50.000 IU/weeks Seasonal (August and February)	112 104	Males (36.7%) Females (45.5%)	NR (student athletes)	32.0 (11.2) 31.9 (12.4)	2	34
Millward et al., (2020) ³⁹ Cohort study with Intention- to-treat	50.000 IU/weeks Gender (M and F)	497 305	Males (61.9%) Females (38%)	18.7 (1.2) 18.6 (1.2)	37.5 (12.7) 43.5 (14.7)	8 (M) 13 (F)	-

FIGURES

Figure 1 - PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) flow diagram.

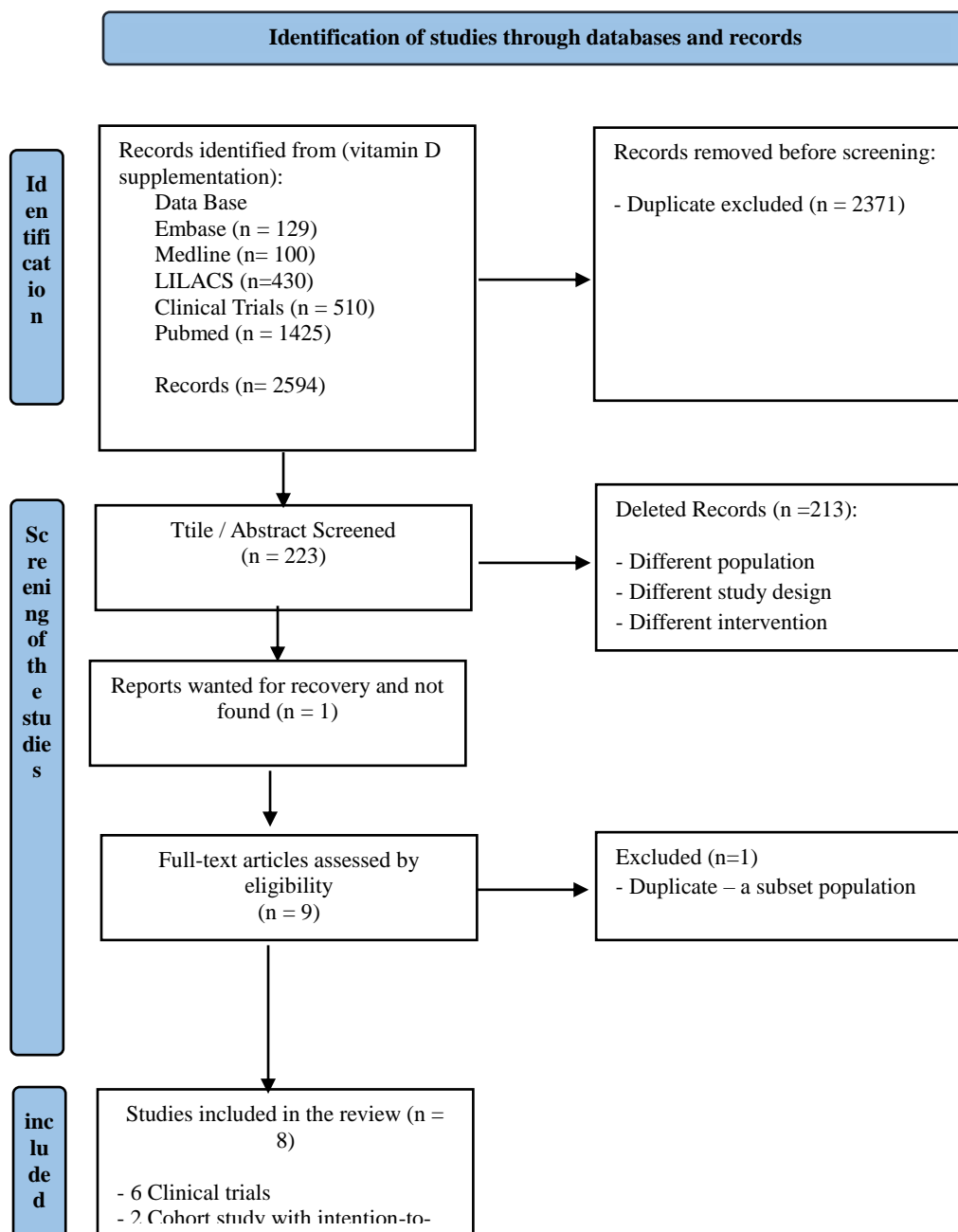


Figure 2 - CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) risk of bias

assessment.

Military	Random sequence generation (bias)	Allocation concealment (bias)	Blinding of participants (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Intention-to-treat approach (bias)	Incomplete outcome data (bias)
Lappe et al., (2008) [29]			(+)	(+)	(+)	(-)
Duplessis et al., (2005) [34]	(+)	(+)	(+)	(+)		(+)
Gaffney-Stomberg et al., (2014) [35]	(+)	(+)	(+)	(+)		(-)
Gasier et al., (2014) [36]		(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Stomberg et al., (2019) [37]	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)
Athelets	Random sequence generation (bias)	Allocation concealment (bias)	Blinding of participants (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Intention-to-treat approach (bias)	Incomplete outcome data (bias)
Teixeira et al., (2019) [38]		(-)	(-)	(-)	(+)	(-)
Willians et al., (2020) [26]	(+)				(+)	(-)
Millward et al., (2020) [39]	(+)				(+)	(-)

Figure 3 – Vitamin D dosage with mean differences between groups and 95% confidence

intervals between 4 clinical trial studies in military personnel and 1 in athletes.

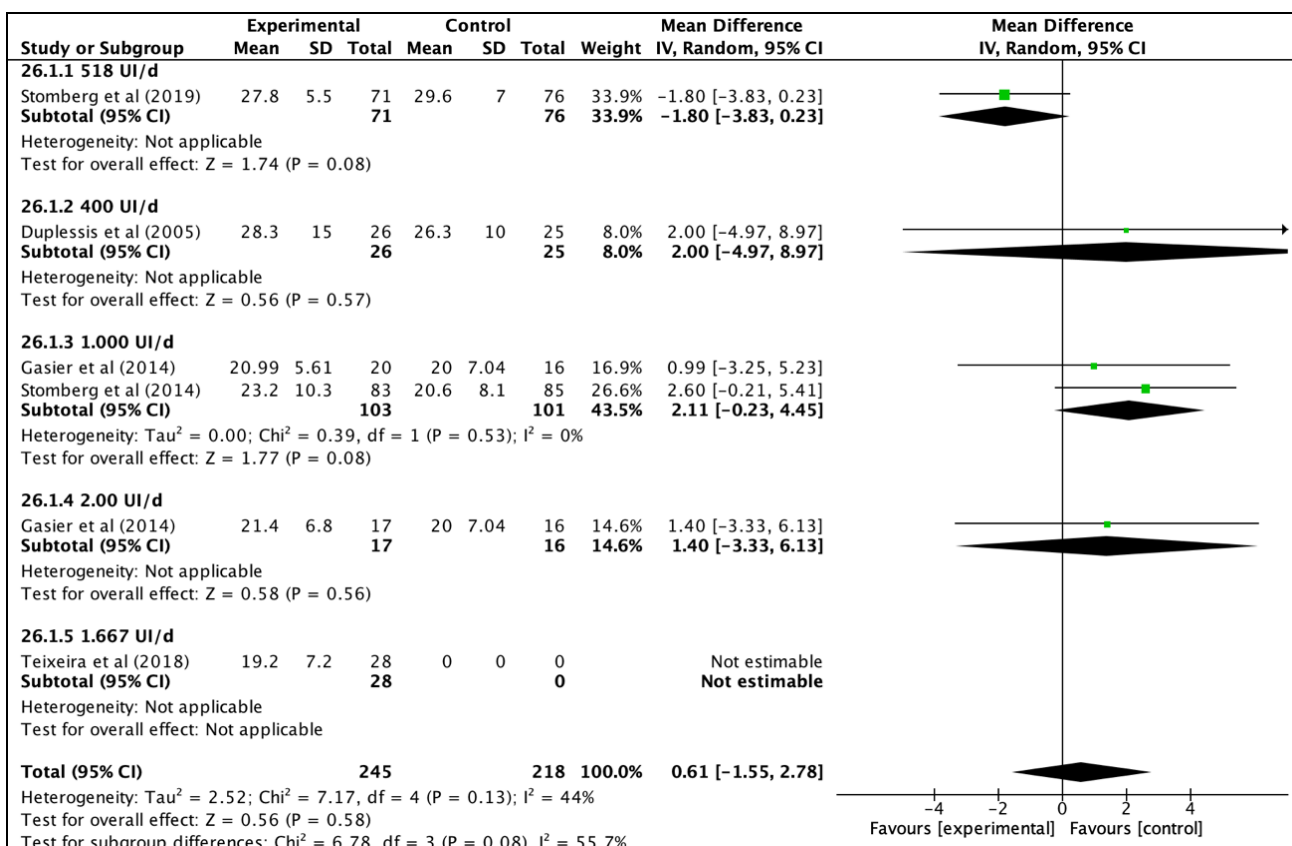


Figure 4 – Stress fracture prevalence among groups, risk rates, and 95% confidence intervals in military personnel and athletes with different sports.

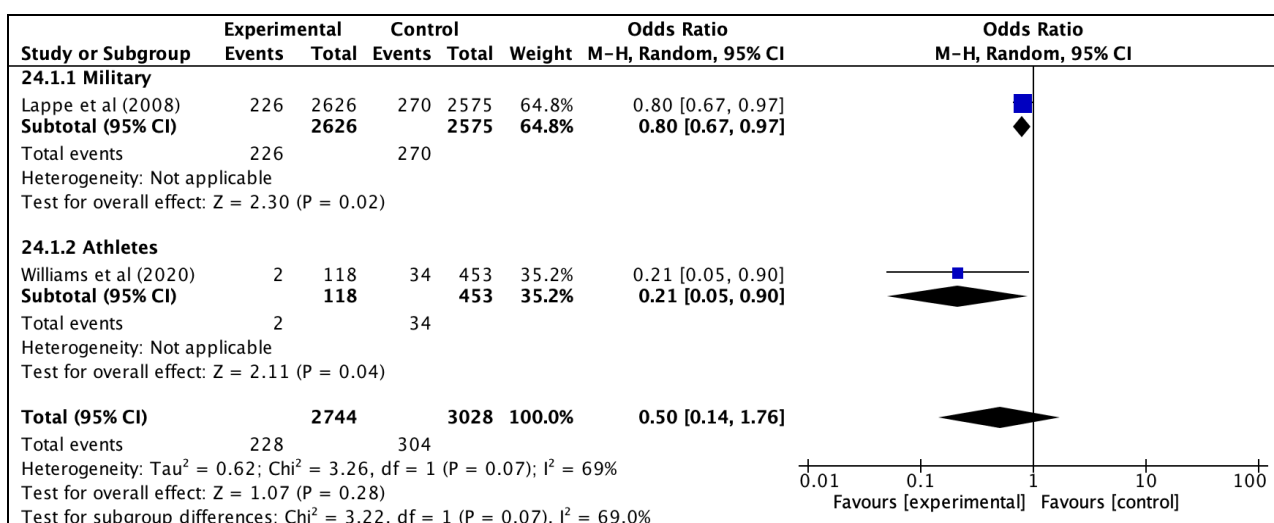


Figure 5 – Stress fracture prevalence according to gender: female and male, odds rates and 95%

confidence intervals (CI) in military personnel and athletes with different sports.

