

VITAMIN D

UpDates

Vol. 1 - N. 2 - 2018

 Editoriale

 Confronto clinico
tra i metaboliti
della Vitamina D

 La Vitamina D nativa
nell'insufficienza renale
cronica

 Selezione bibliografica

Direttore Scientifico

Maurizio Rossini

Comitato Scientifico

Andrea Fagiolini

Andrea Giusti

Davide Gatti

Diego Peroni

Francesco Bertoldo

Leonardo Triggiani

Paolo Gisondi

Pasquale Strazzullo

Sandro Giannini

Stefano Lello

Assistente Editoriale

Sara Rossini

Copyright by

Pacini Editore srl

Direttore Responsabile

Patrizia Pacini

Edizione

Pacini Editore Srl

Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa

Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300

Info@pacinieditore.it

www.pacinieditore.it

Divisione Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli

Medical Project - Marketing Director

Tel. 050 3130255

atognelli@pacinieditore.it

Redazione

Lucia Castelli

Tel. 050 3130224

lcastelli@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono

Tel. 050 3130231

marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

ISSN: 2611-2876 (online)

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail: segreteria@aidro.org e sito web: www.aidro.org. Edizione digitale Maggio 2018.

EDITORIALE

Maurizio Rossini

Dipartimento di Medicina, Sezione di Reumatologia, Università di Verona

Carissimi, come leggerete in questo numero recenti studi hanno confermato che il deficit di vitamina D nativa (colecalfiferolo o D3) ha un importante ruolo nella patogenesi dell'alterato metabolismo minerale e probabilmente anche di alcune complicanze extra-scheletriche dei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC). D'altra parte è noto da tempo che il rene è tra gli organi più importanti nella regolazione del metabolismo della vitamina D e delle sue attività endocrine. La più nota tra le alterazioni in corso di IRC è l'aumento del paratormone e sebbene a quest'ultimo concorra anche l'aumento della fosforemia, tipico dell'IRC, si è sempre ritenuto che per gestirlo si dovesse ricorrere a metaboliti attivi della vitamina D (calcitriolo e analoghi), presumendo che l'attivazione della vitamina D fosse una funzione esclusiva del rene e di un rene sano. In realtà è stato recentemente osservato che, anche se è vero che la sintesi renale di calcitriolo si riduce con il progressivo diminuire della funzione renale, la sua completa compromissione si verifica solo quando il filtrato glomerulare è inferiore a 15 ml/min; inoltre l'attività 1- α -idrossilasica è presente in tessuti e organi diversi dal rene, ove ha importanti funzioni autocrine e paracrine, peraltro correlate a potenzialmente rilevanti effetti extra-minerali.

Inoltre leggerete che è stato recentemente osservato che:

- la prevalenza della carenza di 25OHD è marcata e largamente diffusa nei pazienti affetti da IRC, non riconducibile alla perdita di funzione renale;
- la supplementazione con colecalfiferolo è in grado di correggere, almeno parzialmente, l'iperparatiroidismo secondario che caratterizza i frequenti quadri di osteomalacia e di malattia ossea ad alto turnover dell'osteodistrofia renale alla base dell'aumentato rischio di frattura;
- la carenza di vitamina D sembra implicata in altre complicanze dell'IRC (proteinuria, rischio cardiovascolare, anemia, progressione della disfunzione renale) e vi sono in particolare osservazioni verso placebo che

la supplementazione con colecalfiferolo riduce la proteinuria e migliora la funzione vascolare (stimata come variazione del flusso endotelio-dipendente nell'arteria brachiale e della "pulse-wave velocity" carotido-femorale);

- non sono stati riportati significativi effetti indesiderati in corso di supplementazione con colecalfiferolo di pazienti con IRC, confermando anche in questa condizione il buon profilo di safety della vitamina D nativa.

In effetti le nuove linee guida¹⁻³ sul trattamento dell'iperparatiroidismo secondario nei pazienti con malattia renale cronica allo stadio 3-5, non in dialisi, suggeriscono di ridurre l'intake di fosfato, di dosare il 25OHD e di supplementarli con vitamina D se carenti, usando le stesse strategie raccomandate per la popolazione generale. Suggeriscono inoltre in questi pazienti di non utilizzare di routine, per l'elevato rischio di ipercalcemia, il calcitriolo o altre forme attive di vitamina D, da riservarsi solo nei pazienti con malattia renale cronica stadio 4-5 con severo e progressivo iperparatiroidismo secondario.

A proposito dell'uso dei diversi metaboliti della vitamina D in questo numero troverete anche riassunte le motivazioni farmacocinetiche, farmacodinamiche e in termini di *outcomes evidence-based* per l'impiego razionale e sicuro di colecalfiferolo, calcifediolo o calcitriolo nelle diverse condizioni cliniche. In particolare viene nuovamente ricordato come anche in condizioni di severa compromissione dell'attività 1- α -idrossilasica renale, i livelli di 25OHD debbano essere mantenuti nel range di normalità per garantire un adeguato substrato alle 1- α -idrossilasi extra-renali. Per quanto riguarda il calcifediolo viene ricordato invece come l'uso più razionale sia riservato fondamentalmente ai pazienti con

Corrispondenza**MAURIZIO ROSSINI**

maurizio.rossini@univr.it

malattia epatica cronica e riduzione severa della funzione epatica. Ancora dubbio è il significato clinico del miglior assorbimento intestinale, a parità di dosaggio, del calcifediolo rispetto al colecalciferolo, giustificabile dalla diversa farmacocinetica: potrebbe essere compensato da dosi più generose bio-equivalenti di colecalciferolo. Di certo paiono eccessive le dosi tuttora raccomandate nello RCP del calcifediolo per l'osteoporosi postmenopausale di 10-25 gocce e più al giorno, quando è noto da tempo⁴ e recentemente confermato⁵ che 20-25 gocce di calcifediolo alla settimana consentono di raggiungere livelli sierici ottimali di 25OHD. Che ne pensate?

Bibliografia

- ¹ Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. *Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters.* *Kidney Int* 2017;92:26-36.
- ² Shroff R, Wan M, Nagler EV, et al.; European Society for Paediatric Nephrology Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorders and Dialysis Working Groups. *Clinical practice recommendations for native vitamin D therapy in children with chronic kidney disease Stages 2-5 and on dialysis.* *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:1098-113.
- ³ Pimentel A, Ureña-Torres P, Zillikens MC, et al. *Fractures in patients with CKD-diagnosis, treatment, and prevention: a review by members of the European Calcified Tissue Society and the European Renal Association of Nephrology Dialysis and Transplantation.* *Kidney Int* 2017;92:1343-55.
- ⁴ Rossini M, Viapiana O, Idolazzi L, et al. *Rational and results of weekly treatment with calcidiol in postmenopausal and senile osteoporosis.* *Minerva Med* 2007;98:53-68.
- ⁵ Minisola S, Cianferotti L, Biondi P, et al. *Correction of vitamin D status by calcidiol: pharmacokinetic profile, safety, and biochemical effects on bone and mineral metabolism of daily and weekly dosage regimens.* *Osteoporos Int* 2017;28:3239-49.

CONFRONTO CLINICO TRA I METABOLITI DELLA VITAMINA D

VITAMIN D
UpDates

Andrea Giusti, Giuseppe Girasole, Dario Camellino, Gerolamo Bianchi

SC Reumatologia, Dipartimento dell'Apparato Locomotore,
"La Colletta" ASL3 Genovese, Genova

INTRODUZIONE

La crescente consapevolezza del ruolo svolto dalla vitamina D nella patogenesi di alcune malattie muscolo-scheletriche ed extra-scheletriche, e le sostanziali evidenze epidemiologiche relative all'elevata prevalenza di ipovitaminosi D nella popolazione generale adulta e anziana hanno determinato negli ultimi 20-30 anni un crescente dibattito relativo alle strategie più appropriate per la prevenzione e il trattamento della carenza di vitamina D ^{1,9}.

Numerosi lavori scientifici hanno investigato l'uso del colecalciferolo e dei metaboliti della vitamina D (in particolare, il calcifediolo) nella prevenzione e nel trattamento degli stati carenziali ^{1,9}. Sicuramente questa grande quantità di studi randomizzati e controllati (RCT) ha determinato un significativo miglioramento delle nostre conoscenze sull'argomento, mettendo in luce aspetti clinici di grande rilievo ^{1,3,5,6}. Tuttavia, la quantità, la qualità (non sempre elevata) e l'eterogeneità degli studi pubblicati hanno determinato anche una certa confusione sull'argomento.

L'obiettivo della nostra revisione narrativa è quello di descrivere le principali caratteristiche dei metaboliti della vitamina D e definirne il ruolo nella pratica clinica quotidiana, allo scopo di supportare i medici nella scelta delle strategie più appropriate da adottare nel paziente con carenza di vitamina D accertata o a rischio di ipovitaminosi D.

PRODUZIONE E METABOLISMO DELLA VITAMINA D

Con il termine vitamina D normalmente si fa liberamente riferimento sia alla vitamina D₃ (colecalciferolo) di produzione animale e umana, sia alla vitamina D₂ (ergocalciferolo) di produzione vegetale ¹.

La fonte principale di vitamina D per l'organismo è quella endogena, derivante dalla

conversione del 7-deidrocolesterolo a seguito dell'esposizione della cute a raggi ultravioletti di specifica lunghezza d'onda. Questo meccanismo dovrebbe produrre la quota preponderante (circa 80%) di vitamina D (vitamina D₃), per il fabbisogno dell'organismo, mentre, quantità minori (circa 20%) di vitamina D₃ e vitamina D₂ possono essere assunte attraverso la dieta ¹.

La produzione cutanea di vitamina D₃ è fortemente influenzata dalle stagioni (minore in inverno), dalla latitudine, dalla superficie e dallo spessore della cute esposta al sole (ed eventualmente dall'uso di creme solari) e dall'età (minore nei soggetti anziani) ¹.

Una quota minore di vitamina D₃ può essere assunta attraverso l'alimentazione e in particolare attraverso i grassi animali, mentre è assolutamente trascurabile la quota di vitamina D₂ presente nei grassi vegetali ¹. Solo nei Paesi in cui esiste una libera fortificazione degli alimenti con colecalciferolo, la quota di vitamina D assunta con la dieta può risultare significativamente maggiore ¹.

La vitamina D è fortemente liposolubile e, pertanto, una volta entrata nel circolo viene immagazzinata nel tessuto adiposo, che ne rilascia piccole quantità. Questo spiega anche il motivo per cui i soggetti obesi siano a maggiore rischio di deficienza, a seguito della "diluzione" in una massa adiposa maggiore ¹.

La vitamina D rimane poco tempo nel circolo ematico e le sue concentrazioni sono pertanto molto ridotte (1-2 ng/ml) ¹. Nel corso del transito epatico, la vitamina D viene convertita in 25-idrossi-vitamina D (25OHD) a opera dell'enzima 25-idrossilasi. Il processo di trasformazione della vitamina D in 25OHD può avvenire anche in presenza di una riduzione significativa del tessuto epatico funzionante, sebbene sia evidente una più elevata prevalenza di ipovitaminosi D nei pazienti affetti da epatite cronica HCV-correlata ¹.

Abstract

Il colecalciferolo e numerosi metaboliti della vitamina D sono stati investigati e sono stati resi disponibili per uso clinico. Esistono numerose e significative differenze tra i metaboliti della vitamina D sia sul piano della farmaco-cinetica sia sul piano clinico, di cui è necessario tenere conto nella scelta del farmaco più appropriato per il trattamento/prevenzione della carenza di vitamina D. In questo contesto, e sulla base dei dati degli studi clinici, il colecalciferolo appare il metabolita di prima scelta nella prevenzione e nel trattamento della carenza di vitamina D, e, in associazione, nella prevenzione primaria e secondaria delle fratture da fragilità nei soggetti osteoporotici in terapia con un farmaco anti-riassorbitivo o osteo-anabolico. Sulla base delle attuali evidenze, l'uso degli altri metaboliti deve essere limitato a situazioni particolari, quali per esempio condizioni di insufficienza renale cronica o ipoparatiroidismo (alfacalcidolo e calcitriolo), sindromi da malassorbimento, obesità di grado severo o insufficienza epatica (calcifediolo).

Corrispondenza
ANDREA GIUSTI

andreagiusti6613@gmail.com

La 25OHD, anche detta calcifediolo, ha un'elevata affinità per la proteina legante la vitamina D (*vitamin D binding protein*, VDBP), rappresenta il principale metabolita ematico della vitamina D, e, in assoluto, le sue concentrazioni rappresentano l'indice più attendibile dello stato vitaminico D di un soggetto¹. Il dosaggio della 25OHD sierica è un preciso indicatore dei nostri depositi di vitamina D. Pertanto, la definizione dello stato vitaminico D di un soggetto (carenza, insufficienza e sufficienza) si basa esclusivamente sulla interpretazione dei livelli ematici di 25OHD (Tab. I).

La 25OHD è un metabolita parzialmente idrofilo e si deposita solo a livello epatico e muscolare¹. L'emivita della 25OHD è più breve di quella della vitamina D, tale da soddisfare il fabbisogno per non più di 12-18 giorni^{1,4}. La 25OHD ha una bassa affinità per il recettore specifico della vitamina D, e pertanto necessita di essere trasformata in calcitriolo o 1,25-diidrossi-vitamina D [1,25(OH)₂D], per diventare metabolicamente attiva^{1,4}.

La conversione in 1,25(OH)₂D per opera della 1- α -idrossilasi avviene prevalentemente a livello renale, ma può essere attuata anche in altri tessuti¹. La quota più rilevante di 1,25(OH)₂D, e quella più attinente il controllo del metabolismo minerale, si realizza nei tubuli prossimali renali. La produzione della 1,25(OH)₂D per opera della 1- α -idrossilasi richiede la presenza di ormone paratiroideo (PTH) ed è in parte modulata dai livelli sierici del calcio e del fosforo¹. La 1,25(OH)₂D non viene depositata a livello tissutale ed ha emivita brevissima^{1,4}.

L'insufficienza renale riduce progressivamente la produzione di 1,25(OH)₂D¹. Tuttavia, un deterioramento significativo dell'attività

1- α -idrossilasica, tale da non essere più in grado di assicurare livelli ormonali normali, è rilevabile solo in presenza di una notevole compromissione della funzione renale (in genere stadio 4-5/5D)^{1,10}. Si deve tuttavia sottolineare come, anche in condizioni di severa compromissione della attività della 1- α -idrossilasi renale, i livelli di 25OHD debbano essere mantenuti nel range di normalità per garantire un adeguato substrato alle 1- α -idrossilasi extra-renali^{1,10}.

La 1,25(OH)₂D (metabolita attivo), legandosi a uno specifico recettore (VDR, presente sia nel nucleo sia nella membrana cellulare), produce l'effetto finale della vitamina D a livello cellulare¹. Tale effetto si esplica sia attraverso la stimolazione della trascrizione di geni (meccanismo genomico) sia attraverso la formazione di secondi messaggeri cellulari o la fosforilazione di alcune proteine (meccanismo non genomico)¹. I recettori per la vitamina D sono ubiquitari nell'organismo.

COLECALCIFEROLO, ERGOCALCIFEROLO E I METABOLITI DELLA VITAMINA D

Oltre alle due forme naturali di vitamina D, la vitamina D3 (colecalfiferolo) e la vitamina D2 (ergocalciferolo), numerosi farmaci/metaboliti con attività vitaminica D si sono resi disponibili nella pratica clinica quotidiana^{1,4}. Alcuni di essi, quali il calcifediolo, sono stati sintetizzati e utilizzati clinicamente già nel secolo scorso. Altri sono stati invece sintetizzati e impiegati prevalentemente in ambito nefrologico (per esempio paracalcitolo)⁴. Una trattazione comprensiva di tutti i metaboliti della vitamina D, e in particolare di quelli a principale uso nefrologico, è al di fuori degli obiettivi della nostra revisione, che pertanto si concentrerà sui metaboliti

di più comune utilizzo nella pratica clinica quotidiana, descrivendone le caratteristiche generali (Tab. II) e riassumendone brevemente i dati clinici derivanti da RCT.

Colecalciferolo

Il colecalfiferolo (vitamina D3) è il naturale composto della vitamina D, di origine animale/umana. Il colecalfiferolo (vitamina D3) è un pro-ormone, precursore delle due forme idrossilate [25OHD e 1,25(OH)₂D] della vitamina D e pertanto ha bisogno di essere sottoposto a due processi naturali di idrossilazione per trasformarsi nella sua forma attiva metabolicamente^{1,4}.

Il colecalfiferolo è normalmente immagazzinato nel tessuto adiposo, dove crea dei depositi da cui è rilasciato lentamente¹. Proprio per questo motivo ha un'emivita ematica piuttosto breve (T1/2 stimato di 19-25 ore), mentre la sua emivita funzionale (parecchie settimane) è decisamente più lunga (correlata al lento rilascio)⁴. L'elevata emivita funzionale (lento rilascio da parte del tessuto adiposo) rende il colecalfiferolo un prodotto estremamente flessibile e adattabile nella pratica clinica, permettendone regimi di somministrazione intermittente^{1,2}.

Il colecalfiferolo è presente in commercio in formulazioni per uso orale e intramuscolare. Ad eccezione di condizioni cliniche particolari (sindromi da malassorbimento), la via di somministrazione orale è preferibile, poiché superiore in termini di efficacia nell'incrementare la 25OHD sierica rispetto alla formulazione intramuscolare^{11,12}.

Negli studi clinici, il colecalfiferolo è stato impiegato con dosaggi e regimi di somministrazione piuttosto variabili, che spaziano da dosi di 400-4.000 UI/die a dosi di 25.000-50.000 UI al mese^{4,6,13-18}. La Figura 1 descrive l'effetto, in termini di incremento medio della 25OHD sierica (ng/ml) a 3 mesi, di differenti dosi e regimi terapeutici di trattamento con colecalfiferolo. Le dosi più basse (ad es. 400-600 UI/die) si sono dimostrate inefficaci nel raggiungimento di endpoint clinici (ad es. riduzione del rischio di fratture)¹⁵. Alcuni RCT hanno anche esplorato l'efficacia di mega-dosi (boli) di colecalfiferolo, con risultati contrastanti sul piano di outcome clinici, quali le cadute e fratture^{1,2,6}. Pertanto, è raccomandabile non superare la dose bolo di 100.000 UI e distribuire eventuali dosi terapeutiche più elevate (finalizzate al raggiungimento del valore sierico ottimale, > 30 ng/ml) nell'arco di alcune settimane^{1,2}. Recentemente la

TABELLA I.

Interpretazione dei livelli ematici di 25OHD (da Adami et al., 2011, mod.; Rossini et al., 2016, mod.)^{1,2}.

DEFINIZIONE	Unità di misura della 25OHD	
	nmol/l	ng/ml
Deficienza severa	< 25	< 10
Deficienza	25-50	10-20
Insufficienza	50-75	20-30
Range ottimale	75-125	30-50
Eccesso	> 250	> 100
Intossicazione	> 375	> 150

SIOMMMS ha proposto una strategia di prevenzione/trattamento della carenza di vitamina D con colecalciferolo (Tab. III), basata sullo stato vitaminico D basale (25OHD) ². Le dosi di colecalciferolo riportate nella Tabella III, devono considerarsi standard ma suscettibili di variazioni in relazione, per esempio, alla presenza di fattori di rischio che potrebbero ridurre l'efficacia del colecalciferolo nell'incrementare il valore sierico della 25OHD (per esempio obesità) ¹⁶. Nell'ambito dei metaboliti della vitamina D, il colecalciferolo è stato di gran lunga il più investigato in termini clinici, sia in studi

di prevenzione e trattamento della ipovitaminosi D, sia in RCT finalizzati a valutarne l'efficacia su endpoint scheletrici (cadute e fratture) ed extra-scheletrici (per esempio polmoniti, neoplasie), correlati alla carenza di vitamina D ^{1-3,6}. Una trattazione sistematica di RCT del colecalciferolo esula dagli obiettivi della nostra revisione, che pertanto si limiterà a evidenziare i rilievi di maggiore rilevanza sul piano osteometabolico. Numerosi RCT hanno valutato l'efficacia del colecalciferolo nel normalizzare e mantenere il livello sierico di 25OHD ottimale (> 30 ng/ml) ^{1,2,11-18}. Questi studi hanno

dimostrato che quando utilizzato a dosaggi e regimi terapeutici appropriati, il colecalciferolo era in grado di normalizzare efficacemente e mantenere nel range la 25OHD (30-50 ng/ml) ^{1,2,13,14,16-18}. La definizione del dosaggio appropriato deve tener conto sia del valore sierico basale della 25OHD, sia di alcuni fattori clinici che possono influenzare la risposta al trattamento (ad es. indice di massa corporea, età e patologie o terapie farmacologiche) ^{1,2,16}. Le strategie di prevenzione/trattamento descritte nella Tabella III riassumono parte delle evidenze derivate da questi RCT ².

TABELLA II.

Emivita e dosi comunemente utilizzate nella pratica clinica della vitamina D e dei suoi metaboliti (da Mazzaferro et al., 2014, mod.) ⁴.

	COLECALCIFEROLO	ERGOCALCIFEROLO	CALCIFEDIOLO	ALFACALCIDIOLO	CALCITRIOLO
Emivita	Ematica: 19-25 ore Funzionale: molte settimane	Ematica: 48 ore Funzionale: 2 mesi o meno	10-22 giorni	12 ore	5-8 ore
Range dose (più comunemente investigate negli studi clinici)	400-4.000 UI/die 5.000-10.000 UI/settimane 25.000-50.000 UI/mese	800-2.000 UI/die 50.000 UI/settimane	5-20 µg/die	0,5-5 µg/die	0,25-1 µg/die

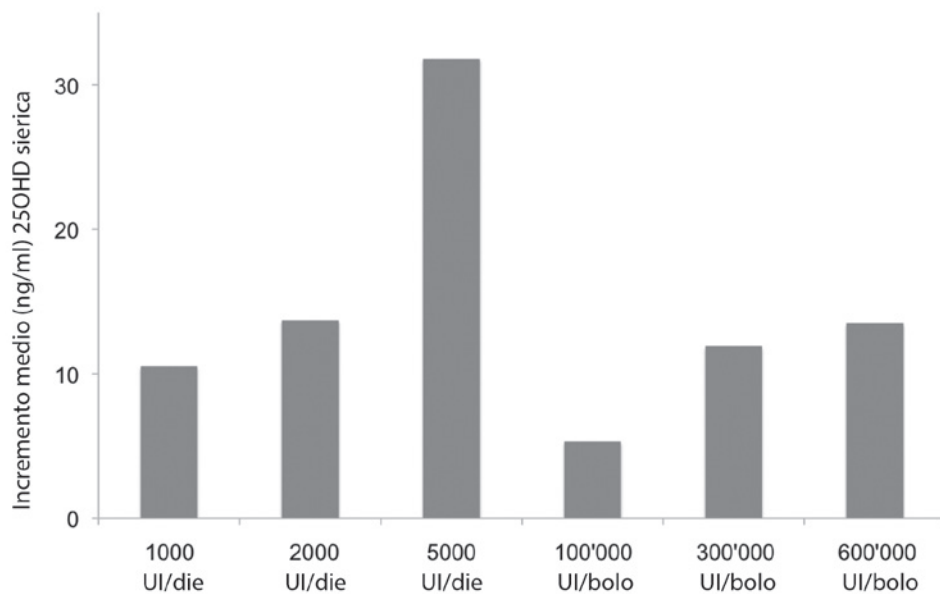


FIGURA 1.

Incremento medio del valore assoluto della 25OHD sierica (ng/ml) a 3 mesi, con differenti dosi e regimi terapeutici di colecalciferolo (1.000 UI/die, 2.000 UI/die, 5.000 UI/die, 100.000 UI in bolo, 300.000 UI in bolo, 600.000 UI in bolo). Per le indicazioni cliniche si rimanda al testo (da Rossini et al., 2012, mod.; Diamond et al., 2013, mod.; Giusti et al., 2010, mod.) ^{13,14,16}.

Singolarmente il colecalciferolo raccoglie il più alto numero di RCT volti a valutarne l'efficacia sulla riduzione del rischio di frattura ⁶. Gli RCT e le loro meta-analisi hanno mostrato come il colecalciferolo somministrato in dosi e regimi terapeutici appropriati, associato a una adeguata integrazione alimentare (solo calcio dietetico) o farmacologica (supplementi) di calcio, in popolazioni a rischio (ad es. soggetti anziani, adulti con valori ridotti di 25OHD), sia in grado di produrre una riduzione significativa del rischio di frattura di femore e di frattura non-vertebrale ^{1,2,5,6}. La riduzione del rischio di frattura sarebbe in parte mediata anche da una riduzione significativa del rischio di caduta. Sebbene i risultati di RCT non siano del tutto omogenei, basandosi sui report di più elevata qualità scientifica, si può stimare una riduzione del rischio di frattura di femore in soggetti trattati con colecalciferolo compresa tra il 16 e il 30% e una riduzione del rischio di frattura non-vertebrale di circa il 14% ^{5,6}. Va rilevato come tali risultati siano stati raggiunti quando il colecalciferolo era somministrato a popolazioni di pazienti appropriati (ovvero con carenza di vitamina D) e soprattutto in dosi appropriate (comprese tra 800 UI e

TABELLA III.

Stima della dose terapeutica (da distribuire in alcune settimane) e della dose di mantenimento di colecalciferolo sulla base del valore basale di 25OHD (da Rossini et al., 2016, mod.)².

VALORE BASALE DI 25OHD	DOSE TERAPEUTICA CUMULATIVA (UI)	DOSE GIORNALIERA DI MANTENIMENTO (UI)
< 10 ng/ml (25 nmol/l)	600.000	2.000
10-20 ng/ml (25-50 nmol/l)	400.000	1.000
20-30 ng/ml (50-75 nmol/l)	100.000	800

2.000 UI/die)^{5,6,15}. Negli studi clinici, anche l'impiego di boli inferiori a 100.000 UI è risultato sicuro e privo di effetti collaterali, inclusi ipercalcemia e ipercalcemia^{1,2,4,6}.

Per un corretto inquadramento dell'impiego del colecalciferolo nella pratica clinica è infine opportuno enfatizzare alcuni aspetti di indubbio rilievo^{1,2,5,6,15}:

- il colecalciferolo ha dimostrato di essere efficace nel ridurre il rischio di fratture non-vertebrali e di femore quando era impiegato a dosi tali da determinare il raggiungimento di un appropriato livello di 25OHD (> 30 ng/ml);
- nei pazienti osteoporotici a rischio di frattura il solo trattamento con colecalciferolo non è sufficiente per produrre una significativa riduzione del rischio di frattura, ma necessita di essere associato a una terapia farmacologica anti-frattura, quale un anti-riassorbitivo o un osteo-anabolico;
- in tutti i Pivotal-RCT di fase III, il farmaco attivo (bisfosfonato, denosumab, teriparatide) ha dimostrato di essere efficace nel ridurre il rischio di fratture osteoporotiche in associazione con colecalciferolo;
- una deficienza di vitamina D (definita come mancata assunzione di colecalciferolo o ridotta 25OHD sierica) è probabilmente la principale causa della mancata risposta clinica alla terapia farmacologica per l'osteoporosi (particolarmente nel caso degli anti-riassorbitivi).

Ergocalciferolo

L'ergocalciferolo è la vitamina D₂ naturale di origine vegetale. L'ergocalciferolo è un pro-ormone che necessita di una doppia idrossilazione per essere trasformato nella forma attiva [1,25(OH)₂D]¹.

Si stima che il T_{1/2} dell'ergocalciferolo circolante sia di circa 48 ore, mentre l'emivita funzionale possa essere di due mesi⁴. L'ergocalciferolo è presente in commercio in formulazioni per uso orale e intramuscolare. Per anni si è ritenuto che ergocalciferolo e colecalciferolo avessero un'efficacia simile

e fossero pertanto intercambiabili⁴. Recentemente, alcuni studi hanno invece dimostrato come l'ergocalciferolo sia meno efficace nell'incrementare il valore sierico della 25OHD rispetto al colecalciferolo, con un rapporto stimato di 3 a 1 (ergo- vs colecalciferolo)^{4,11,12}.

Pochi RCT sono stati condotti per valutare l'efficacia anti-fratturativa dell'ergocalciferolo sia nella popolazione generale sia in popolazioni a rischio, quali gli anziani istituzionalizzati. Complessivamente, sulla base dei risultati di questi RCT si può affermare che l'ergocalciferolo, alle dosi sperimentate, si sia dimostrato sostanzialmente inefficace nel ridurre il rischio di frattura vertebrale, non-vertebrale e femorale^{4,6,15}.

In relazione a quanto appena descritto appare pertanto poco giustificato l'utilizzo dell'ergocalciferolo nella pratica clinica quotidiana.

Calcifediolo

Il calcifediolo (25OHD) è il metabolita epatico della vitamina D. Rispetto al calcitriolo (metabolita biologicamente attivo) il calcifediolo ha una maggiore affinità per la VDBP, ma una minore affinità per il VDR⁴. Pertanto, il calcifediolo necessita di essere idrossilato nella forma attiva (calcitriolo) per essere biologicamente efficace.

Il calcifediolo è parzialmente idrofilo e si deposita solo a livello epatico e muscolare¹. Il calcifediolo non è pertanto in grado di determinare una replezione dei depositi di vitamina D (a differenza del colecalciferolo). L'emivita della 25OHD è più breve di quella della vitamina D₃ ed è stimata essere di circa 10-22 giorni⁴. La più breve emivita (rispetto a quella del colecalciferolo, stimata di molte settimane), rende il calcifediolo un prodotto sicuramente meno flessibile e adattabile nella pratica clinica. La sua somministrazione/assunzione deve, infatti, seguire regimi terapeutici più rigidi, in quanto, la minore emivita riduce i margini tra una somministrazione e la successiva. Si stima, infat-

ti, che una singola dose sia in grado di soddisfare il fabbisogno dell'organismo per non più di 12-18 giorni (in funzione della entità della dose)^{1,4}. Pertanto, sebbene siano stati ipotizzati anche regimi di somministrazione mensili (alte dosi), sono usualmente impiegati protocolli di trattamento giornaliero o settimanale^{4,6-9,19,20}. In questo contesto, una prolungata ridotta aderenza al trattamento può esporre maggiormente il paziente al rischio di ipovitaminosi D o alla minore risposta della 25OHD sierica.

Studi recenti di farmacocinetica hanno mostrato come il calcifediolo produca un più rapido incremento della 25OHD sierica rispetto al colecalciferolo, in soggetti con carenza di vitamina D^{7-9,19,20}. In questi studi il calcifediolo era usualmente utilizzato alla dose di 20 µg/die^{19,20}. Sebbene siano state impiegate anche dosi maggiori, nella pratica clinica quotidiana il calcifediolo è usualmente prescritto a dosi comprese tra 5 e 20 µg/die^{4,6-9,19,20}. Questo suggerisce come negli studi di farmacocinetica citati il calcifediolo sia stato utilizzato a dosi medio-alte, mentre il colecalciferolo era stato impiegato a dosi relativamente basse (800 UI/die, che come già descritto è la dose minima efficace nei RCT sulla riduzione del rischio di frattura)^{5-9,15,20}. Questa criticità ovviamente complica l'interpretazione dei risultati degli studi di farmacocinetica del calcifediolo (vs colecalciferolo) e ne riduce il significato sul piano clinico.

Rispetto alla rilevante numerosità di RCT condotti con colecalciferolo per valutarne l'efficacia nel ridurre il rischio di frattura, decisamente minore è il numero di RCT con calcifediolo^{4,6}. Una recente meta-analisi della Cochrane che ha revisionato RCT di intervento terapeutico (riduzione del rischio di frattura) condotti con la vitamina D e i suoi metaboliti ha identificato solo due studi con calcifediolo, ritenuti eleggibili sulla base della qualità del disegno sperimentale⁶. Va rilevato come in entrambi gli studi il rischio di "bias" non fosse valutabile⁶. Sulla base dei

risultati di questi due studi si può affermare che non vi siano, al momento, sufficienti evidenze scientifiche per supportare l'efficacia anti-fratturativa del calcifediolo^{6,21}. Nel più recente RCT pubblicato da Peacock et al., ad esempio, l'incidenza di nuove fratture vertebrali e non-vertebrali risultava simile nei soggetti trattati per quattro anni con calcio (750 mg/die), calcifediolo (15 µg/die) o placebo²¹.

Complessivamente, volendo riassumere le evidenze disponibili, si può affermare che il calcifediolo presenti clinicamente un unico vantaggio rispetto al colecalciferolo, ovvero una maggiore rapidità nel incrementare il valore della 25OHD sierica. In che termini, questa differente farmacocinetica possa determinare maggiori benefici sul piano clinico (ad es. riduzione del rischio di frattura) non è tuttavia stato chiaramente definito, anche in considerazione della mancanza di dati clinici da RCT che ne abbiano effettivamente dimostrato un'efficacia su endpoint primari. Infine, come anche recentemente enfatizzato in una revisione della letteratura, si deve tenere in considerazione, con le dosi più elevate di calcifediolo, il potenziale rischio di tossicità (Tab. I)⁴, sebbene gli studi di farmacocinetica (20 µg/die) non abbiano evidenziato eventi avversi di rilievo²⁰.

Appare quindi appropriato, come indicato nelle linee guida, non considerare il calcifediolo un farmaco di prima scelta nella prevenzione/trattamento della ipovitaminosi D, o nella prevenzione delle fratture da fragilità nei pazienti osteoporotici in associazione con un anti-riassorbitivo o un osteo-anabolico^{1,2}. È necessario invece sottolineare come il calcifediolo rappresenti il metabolita della vitamina D di scelta nel trattamento dei pazienti con malattia epatica cronica e riduzione severa della funzione epatica.

Calcitriolo

Il calcitriolo [1,25(OH)₂D] è il metabolita attivo della vitamina D e il naturale ligando del VDR. Ha un'emivita breve, stimata di circa 5-8 ore⁴. Per questo motivo deve essere somministrato giornalmente (in alcuni studi è stato impiegato anche con regimi intermittenti) e talvolta in sottodosi distribuite nelle 24 ore^{4,6,20}. Usualmente le dosi impiegate variano da 0,25 a 1 µg/die^{4,6}.

Fin dai tempi della sua scoperta (negli anni Settanta), il calcitriolo è stato impiegato con successo per il trattamento dell'ipoparatiroidismo secondario in pazienti affetti da insufficienza renale cronica o per la prevenzione

della ipocalcemia nei pazienti affetti da ipoparatiroidismo^{4,20}.

Più recentemente, il calcitriolo è stato impiegato e studiato in RCT volti a valutarne l'efficacia nel ridurre il rischio di frattura^{6,20}. In alcuni (ma non tutti) di questi RCT il calcitriolo ha dimostrato di ridurre il rischio di frattura^{4,6,20}. Tuttavia, gli stessi RCT hanno anche riportato una più elevata e significativa incidenza di eventi avversi quali l'ipercalcemia, l'ipercalciuria e la nefrolitiasi nei soggetti trattati con il calcitriolo^{4,6,20}.

In ragione della minore sicurezza e maneggevolezza clinica del calcitriolo, è opinione condivisa dalla comunità scientifica internazionale che il suo utilizzo debba essere ristretto ai pazienti affetti da insufficienza renale cronica o ai pazienti affetti da ipoparatiroidismo^{2,4,20}.

Nel contesto del trattamento dei pazienti affetti da insufficienza renale cronica è opportuno sottolineare ancora due aspetti relativi all'uso del calcitriolo^{4,10}:

- numerosi Autori e *Opinion Leader* suggeriscono la contemporanea somministrazione del colecalciferolo nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica in trattamento con calcitriolo, in relazione all'attività delle 1-α-idrossilasi extra-renali, che non è legata a meccanismi di feed-back e non è compromessa dalla ridotta funzione renale;
- recentemente è stato suggerito di restringere l'uso del calcitriolo ai soli pazienti affetti da insufficienza renale cronica con basso profilo di rischio cardiovascolare.

Alfacalcidolo

L'alfacalcidolo o 1-α-idrossi-vitamina D è un pro-farmaco che richiede di essere sottoposto alla 25-idrossilazione a livello epatico per diventare metabolicamente attivo [1,25(OH)₂D]. L'alfacalcidolo è stato inizialmente sintetizzato nei primi anni '70 e clinicamente utilizzato dal 1973, con lo scopo di somministrare un pro-ormone che fosse in grado di bypassare la 1-α-idrossilazione renale, e pertanto utilizzabile anche in presenza di ridotta funzione renale^{4,20}. L'alfacalcidolo rappresenta quindi un'alternativa al calcitriolo.

Per un certo numero di anni, l'uso nella pratica clinica dell'alfacalcidolo è stato fortemente sostenuto. Si riteneva, infatti, che, poiché l'alfacalcidolo necessita di essere attivato (25-idrossilazione), la sua farmacocinetica fosse più favorevole rispetto al calcitriolo, avendo una maggiore durata di

azione (per la maggiore emivita) e esponendo a minori rischi di ipercalcemia^{4,20}. Tale vantaggio teorico tuttavia non si realizza nella pratica clinica.

L'alfacalcidolo ha un'emivita lievemente maggiore del calcitriolo, stimata di circa 12 ore (tempo necessario per la totale conversione metabolica)⁴. Per questo motivo anche l'alfacalcidolo deve essere somministrato giornalmente. È stato stimato che una dose giornaliera di 1 µg di alfacalcidolo è bio-equivalente a 0,5 µg di calcitriolo²⁰. Usualmente le dosi impiegate variano da 1 a 5 µg/die^{4,6}.

Come nel caso del calcitriolo, l'alfacalcidolo ha trovato prevalente indicazione di utilizzo nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica^{4,20}.

In alcuni RCT (e meta-analisi) l'alfacalcidolo ha mostrato di ridurre in maniera significativa l'incidenza di nuove fratture^{4,6,20}. Analogamente al calcitriolo, tuttavia, anche il trattamento cronico con alfacalcidolo può esporre a un incremento del rischio di eventi avversi collegati al suo effetto ipercalcemizzante.

Pertanto, in ambito clinico, l'uso dell'alfacalcidolo va inteso con le stesse indicazioni e limitazioni del calcitriolo⁴.

CONCLUSIONI

Nella pratica clinica quotidiana il colecalciferolo deve essere considerato la terapia di prima scelta nella prevenzione e nel trattamento della carenza di vitamina D e nella prevenzione primaria e secondaria delle fratture da fragilità nei soggetti osteoporotici in associazione con un farmaco anti-riassorbitivo o osteo-anabolico.

L'uso degli altri metaboliti della vitamina D, e in particolare del calcifediolo, dell'alfacalcidolo e del calcitriolo deve essere limitato a situazioni particolari, quali per esempio condizioni di insufficienza renale cronica o ipoparatiroidismo (alfacalcidolo e calcitriolo), sindromi da malassorbimento, obesità di grado severo o insufficienza epatica (calcifediolo). Queste limitazioni nell'uso dei metaboliti della vitamina D derivano prevalentemente dalle limitate evidenze di efficacia nella riduzione del rischio di frattura, dalla mancanza di appropriati studi "testa a testa" vs colecalciferolo e dal potenziale rischio di eventi avversi correlati all'effetto ipercalcemizzante (prevalentemente per i metaboliti 1-α-idrossilati).

Bibliografia

- ¹ Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al. *Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency. Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS)*. *Reumatismo* 2011;63:129-47.
- ² Rossini M, Adami S, Bertoldo F, et al. *Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis*. *Reumatismo*. 2016;68:1-39.
- ³ Autier P, Boniol M, Pizot C, et al. *Vitamin D status and ill health: a systematic review*. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:76-89.
- ⁴ Mazzaferro S, Goldsmith D, Larsson TE, et al. *Vitamin D metabolites and/or analogs: which D for which patient?* *Curr Vasc Pharmacol* 2014;12:339-49.
- ⁵ Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. *A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention*. *N Engl J Med* 2012;367:40-9.
- ⁶ Avenell A, Mak JC, O'Connell D. *Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men*. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(4):CD000227.
- ⁷ Meyer O, Dawson-Hughes B, Sidelnikov E, et al. *Calcifediol versus vitamin D3 effects on gait speed and trunk sway in young postmenopausal women: a double-blind randomized controlled trial*. *Osteoporos Int* 2015;26:373-81.
- ⁸ Jetter A, Egli A, Dawson-Hughes B, et al. *Pharmacokinetics of oral vitamin D(3) and calcifediol*. *Bone* 2014;59:14-9.
- ⁹ Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, et al. *Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial*. *JAMA Intern Med* 2016;176:175-83.
- ¹⁰ Giusti A, Fusaro M. *The treatment of the patient presenting with chronic kidney disease (CKD) and fragility fractures*. *G Ital Nefrol* 2017;34(Nov-Dec). pii: 2017-vol6.
- ¹¹ Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, et al. *Short and long-term variations in serum calciotropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly*. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3015-20.
- ¹² Cipriani C, Romagnoli E, Pepe J, et al. *Long-term bioavailability after a single oral or intramuscular administration of 600,000 IU of ergocalciferol or cholecalciferol: implications for treatment and prophylaxis*. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2709-15.
- ¹³ Rossini M, Adami S, Viapiana O, et al. *Dose-dependent short-term effects of single high doses of oral vitamin D(3) on bone turnover markers*. *Calcif Tissue Int* 2012;91:365-9.
- ¹⁴ Diamond T, Wong YK, Golombick T. *Effect of oral cholecalciferol 2,000 versus 5,000 IU on serum vitamin D, PTH, bone and muscle strength in patients with vitamin D deficiency*. *Osteoporos Int* 2013;24:1101-5.
- ¹⁵ Bischoff-Ferrari HA. *How to select the doses of vitamin D in the management of osteoporosis*. *Osteoporos Int* 2007;18:401-7.
- ¹⁶ Giusti A, Barone A, Pioli G, et al. *Heterogeneity in serum 25-hydroxy-vitamin D response to cholecalciferol in elderly women with secondary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency*. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:1489-95.
- ¹⁷ Gallagher JC, Sai A, Templin T 2nd, et al. *Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial*. *Ann Intern Med* 2012;156:425-37.
- ¹⁸ Bacon CJ, Gamble GD, Horne AM, et al. *High-dose oral vitamin D3 supplementation in the elderly*. *Osteoporos Int* 2009;20:1407-15.
- ¹⁹ Guo J, Lovegrove JA, Givens DJ. *25(OH) D3-enriched or fortified foods are more efficient at tackling inadequate vitamin D status than vitamin D3*. *Proc Nutr Soc* 2017;27:1-10.
- ²⁰ Cianferotti L, Cricelli C, Kanis JA, et al. *The clinical use of vitamin D metabolites and their potential developments: a position statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF)*. *Endocrine* 2015;50:12-26.
- ²¹ Peacock M, Liu G, Carey M, et al. *Effect of calcium or 25OH vitamin D3 dietary supplementation on bone loss at the hip in men and women over the age of 60*. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3011-9.

LA VITAMINA D NATIVA NELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

VITAMIN D
UpDates

Sandro Giannini

Clinica Medica 1, Dipartimento di Medicina, Università di Padova

LA VITAMINA D E IL RENE

Il rene è certamente tra gli organi più importanti per quanto concerne il metabolismo del sistema endocrino della vitamina D. È, infatti, noto che il metabolita funzionalmente più attivo di tale sistema, l' $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D (o calcitriolo), viene generato proprio all'interno del tessuto renale, dove è massimamente espresso il citocromo CYP27B1, che presiede alla sintesi dell'enzima 1- α -idrossilasi, capace di convertire il 25(OH) vitamina D, di origine prevalentemente epatica, nel calcitriolo stesso (Fig. 1). Quest'ultimo è il più potente stimolatore del recettore della vitamina D, VDR (Fig. 2), la cui attività dà origine alle più importanti funzioni di questo sistema ormonale all'interno dell'organismo umano¹. Per tale ragione si è sempre ritenuto e si ritiene ancora che la progressiva perdita della funzione renale sia in grado di ridurre la sintesi di calcitriolo. Questa, a sua volta, innesca le complesse alterazioni metaboliche e cliniche che conducono all'insorgenza della condizione nota come CKD - MBD (Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder), responsabile di larga parte delle complicanze scheletriche e vascolari che assai frequentemente affliggono i portatori di insufficienza renale cronica (IRC)². La più vistosa tra le alterazioni provocate dall'alterata funzione del sistema endocrino della vitamina D è l'aumento del paratormone (PTH). Sebbene a quest'ultimo concorra in modo rilevante anche l'aumento della fosforemia, tipico dell'IRC, si è sempre ritenuto che il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario caratteristico dell'IRC dovesse essere trattato con metaboliti attivi della vitamina D (calcitriolo e analoghi)³. Negli ultimi anni, tuttavia, si sono accumulate nuove evidenze scientifiche che hanno condotto a rivedere, almeno in parte, questa visione. Infatti, se è vero che la sintesi renale di calcitriolo si riduce al progressivo diminuire della funzione renale, è oggi noto che la pressoché totale abolizione dell'attivi-

tà 1- α -idrossilasi del rene si verifica quando il GFR (Glomerular Filtration Rate, ml/min) è inferiore a 15. Negli stadi precedenti dell'IRC essa è, almeno in parte, presente ed efficiente (Tab. I). Si è poi reso progressivamente chiaro come l'espressione del citocromo CYP27B1 e la conseguente attività 1- α -idrossilasi sia in realtà presente in tessuti e organi diversi dal rene⁴, rendendo così possibile una significativa quota di sintesi extra-renale di calcitriolo, in gran parte devoluta ad azioni locali, autocrine e paracrine, più che sistemiche, di questo metabolita (Tab. II). Tuttavia, il dato certamente più rilevante è che si è resa sempre più evidente una assai marcata prevalenza di livelli ridotti o assai ridotti di 25(OH) vitamina D, certamente non riconducibile alla perdita di funzione renale. Questa osservazione ha dato vita a una lunga serie di studi, tesi a valutare l'importanza dell'ipovitaminosi D "pre-renale" nella genesi delle svariate complicanze dell'IRC e il possibile ruolo della vitamina D nativa nel trattamento di questa condizione⁵.

L'IPOVITAMINOSI D NELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA: PREVALENZA, POSSIBILI COMPLICANZE E TERAPIA

Come detto, negli ultimi dieci anni molti studi si sono concentrati sul ruolo dello stato vitaminico 25(OH) D nei pazienti con IRC. La maggioranza di questi dimostra che i livelli sierici di quest'ormone tendono a decrescere, parallelamente a quanto accade per il calcitriolo, con il progressivo deterioramento della funzione renale⁶. Si stima che, già nei pazienti con IRC stadi 1-2, la prevalenza di valori sierici di 25(OH) vitamina D < 30 ng/ml sia prossima all'80%⁶ e raggiunga quasi l'85% della popolazione con IRC negli stadi terminali. In particolare, è stato evidenziato come valori di 25(OH) vitamina D inferiori a 15 ng/ml siano riscontrabili in circa il 50%

Corrispondenza

SANDRO GIANNINI

sandro.giannini@unipd.it

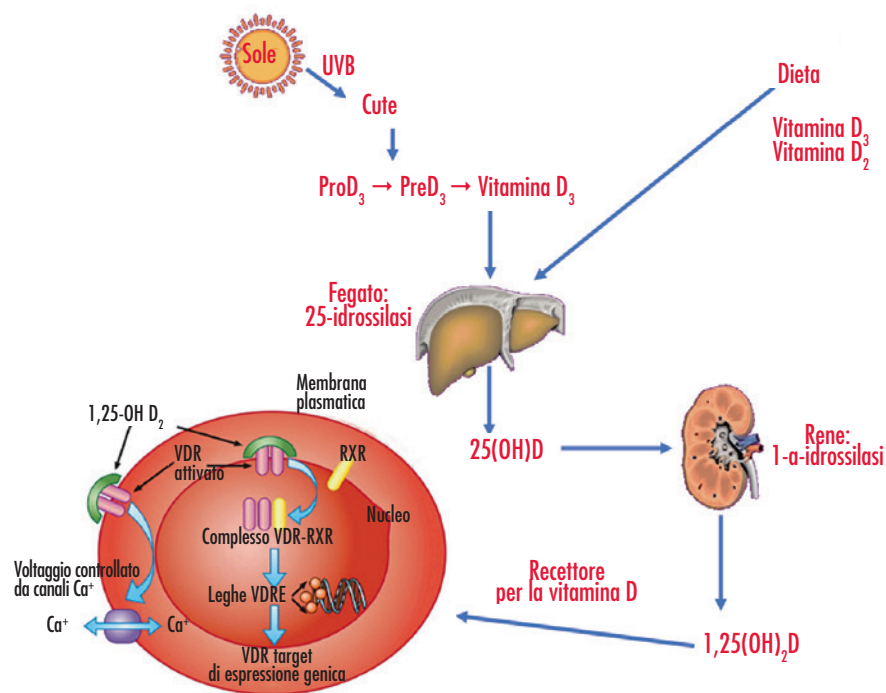


FIGURA 1.
Il sistema endocrino della vitamina D.

dei soggetti con IRC stadi 4-5. Dati del tutto simili indicano che bassi valori vitaminici D, prevalentemente tendenti alla deficienza di 25 (OH) vitamina D, sono presenti anche dopo trapianto di rene⁷. Non è del tutto chiara la ragione di questa elevatissima prevalenza di ipovitaminosi D. È possibile che, come nella popolazione

generale, una insufficiente esposizione solare possa spiegare almeno in parte questo fenomeno. È stato infatti dimostrato che l'esposizione a raggi UVB di soggetti con IRC in stadio terminale sia in grado di aumentare in modo significativo i livelli sierici di 25 (OH) D⁸. D'altra parte, è anche evidente come l'escursione stagionale degli stessi

L'attivazione del recettore della vitamina D conduce a:

- azioni genomiche
- azioni non-genomiche – assorbimento intestinale rapido
- funzione endocrina – sistemica
- funzioni paracrine/auto-crine – locali

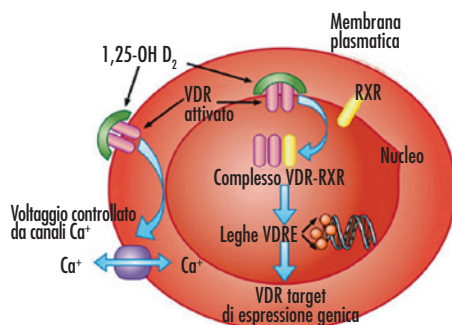


FIGURA 2.
Recettore della vitamina D e sua attivazione.

livelli ematici in questi pazienti sia, nel complesso, assai modesta. Infatti, uno studio ha dimostrato come la prevalenza di severa deficienza vitaminica D fosse del 96% nei mesi invernali e si riducesse solo all'86% durante i mesi estivi in una popolazione di soggetti in emodialisi⁹. Questo dato non sorprende, considerato che i suddetti pazienti sono gravati da una consistente morbidità, che poco è compatibile con una adeguata esposizione solare durante i mesi caldi.

Le complicanze di questa condizione così diffusa restano, a oggi, meno chiare. Non molti sono ancora gli studi tesi a dimostrare le relazioni causa-effetto tra ipovitaminosi 25 (OH) D e morbidità nei pazienti con IRC. Tuttavia, molti interessanti spunti con buona evidenza scientifica sono emersi negli ultimi anni. La fragilità ossea e le fratture a essa correlate sono una condizione assai comune nell'IRC. Esse sono secondarie a una serie di alterazioni del tessuto osseo, che costituiscono la base dell'osteodistrofia renale e che comprendono la frequente coesistenza di gradi diversi di osteomalacia, malattia ossea ad alto turnover e malattia adinamica dell'osso. L'iperparatiroidismo secondario è certamente una caratteristica distintiva delle prime due forme e non è, quindi, sorprendente che una parte significativa dei lavori scientifici si sia concentrata sul ruolo di bassi livelli di 25 (OH) vitamina D nella genesi di questa condizione. Seppure non esistano studi robusti in grado di dimostrare la capacità della terapia con vitamina D nativa di ridurre il rischio di fratture in corso di IRC, dati recenti ne indicano un chiaro ruolo nella patogenesi e nella correzione delle principali alterazioni metaboliche che a esse sottendono. In soggetti trapiantati di rene, i livelli sierici di 25(OH)D, molto bassi nella maggioranza della popolazione in studio, costituivano il fattore maggiormente predittivo per livelli alti di paratormone, essendo quest'ultimi correlati ad un elevato rischio di fratture vertebrali in questi pazienti⁷. Peraltro, sempre in questa tipologia di pazienti, diversi lavori hanno dimostrato come la terapia con colecalciferolo, seppure a dosaggi diversi, fosse in grado di ridurre in modo ampio e significativo il paratormone sierico¹⁰. Risultati anche più interessanti provengono da uno studio randomizzato e controllato in doppio cieco, in cui pazienti con IRC stadi 3-4 e con livelli sierici di 25 (OH) vitamina D < 20 ng/ml venivano trattati con colecalciferolo 300.000 UI per due volte a distanza di 8 settimane o con placebo. Al termine dello studio, dopo 16

TABELLA I.

Stadiazione dell'insufficienza renale cronica.

STADIO	DESCRIZIONE	GFR (ML/MIN)
1	Danno renale con GFR normale o aumentato	≥ 90
2	Danno renale con lieve riduzione del GFR	60-89
3	Danno renale con moderata riduzione del GFR	30-59
4	Danno renale con severa riduzione del GFR	15-29
5-5D	Insufficienza completa (D = Dialisi)	< 15

TABELLA II.Principali organi e tessuti che esprimono mRNA per il CYP27B1 (sintesi di 1- α -drossilasi).

Adipe	Ovaio
Cartilagine	Pancreas
Cellule neoplastiche	Paratiroidi
Cervello	Pelle
Cuore	Placenta
Fegato	Polmone
Ghiandola Mammaria	Prostata
Intestino	Rene
Linfociti	Surrene
Midollo Osseo	Testicolo
Muscolo	Tiroide
Osso	Utero

settimane di follow-up, i soggetti trattati con colecalciferolo dimostravano una piena normalizzazione dei livelli sierici di 25 (OH) vitamina D. Il dato certamente più rilevante, tuttavia, è quello di una riduzione di circa il 25% dei valori di PTH, elevato in condizioni basali, e del 30% e 18% circa della fosfatasi alcalina ossea e di cross-laps del piridinio, noti per essere attendibili marcatori di rimodellamento osseo. Questi risultati consentono di postulare un effetto positivo del colecalciferolo in termini di morbilità ossea nei pazienti con IRC¹¹. In entrambi gli studi citati, come negli altri che qui per brevità non trovano spazio, non si è osservata alcuna modificazione significativa e clinicamente rilevante dei valori di calcemia e funzione renale, con caratteristiche di safety, dunque, del tutto rassicuranti per questa terapia.

La carenza vitaminica D è stata, peraltro, implicata nella genesi di altre possibili complicanze dell'IRC. Seppure in questo contesto

manchino ancora evidenze sufficientemente robuste da supportare appieno l'impiego della vitamina D nativa in corso di IRC, alcuni dati scientifici interessanti sono già disponibili. È noto che, in questi pazienti, la proteinuria residua dopo terapia massimale con bloccanti del sistema renina-angiotensina costituisce un fattore di rischio indipendente per la progressione dell'IRC e per l'insorgenza di eventi cardiovascolari. Un recente studio prospettico e controllato in soggetti con IRC in fase predialitica e ipovitaminosi D ha dimostrato che la proteinuria si riduceva significativamente e del 41% in soggetti trattati con colecalciferolo (666 UI/die per 6 mesi), mentre nessuna variazione si osservava in soggetti non trattati. Nel caso di pazienti affetti da IRC stadi 3-4 e con livelli sierici di 25 (OH) vitamina D < 20 ng/ml, trattati con colecalciferolo 300.000 UI per due volte a distanza di 8 settimane o con placebo, la funzione vascolare, stimata come variazione del flusso endotelio-dipendente nell'arteria brachiale e della "pulse-wave velocity" carotido-femorale, migliorava in modo significativo nei soggetti trattati, ma non nel gruppo placebo¹².

Seppure non vi siano dati sufficienti per trarre conclusioni realistiche e altri studi siano ancora necessari, la letteratura disponibile sembra suggerire che bassi livelli di 25 (OH) vitamina D possano anche correlarsi al peggioramento dell'anemia e alla progressione della disfunzione renale in pazienti con IRC⁵.

CONCLUSIONI

Diverse e robuste evidenze indicano con crescente forza che la carenza di 25 (OH) vitamina D (e non solo quella di calcitriolo) può essere responsabile di molte delle conseguenze cliniche dell'IRC. La sfida dei prossimi anni sarà certamente quella di dimostrare in modo definitivo l'ampiezza e l'importanza della terapia con vitamina D nativa anche in questa complessa e frequente condizione clinica.

Bibliografia

- Pike JW, Christakos S. *Biology and mechanisms of action of the vitamin D hormone*. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46:815-43.
- Hruska KA, Sugatani T, Agapova O, et al. *The chronic kidney disease - Mineral bone disorder (CKD-MBD): advances in pathophysiology*. *Bone* 2017;100:80-6.
- Goldsmith DJA, Massy ZA, Brandenburg V. *The uses and abuses of vitamin D compounds in chronic kidney disease mineral bone disease (CKD-MBD)*. *Semin Nephrol* 2014;34:660-8.
- Norman AV. *From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health*. *Am J Clin Nutr* 2008;88:491S-9.
- Giannini S, Mazzaferro S, Minisola S, et al. *Raising awareness on the therapeutic role of cholecalciferol in CKD: a multidisciplinary-based opinion*. *Endocrine* 2018;59:242-59.
- Ureña-Torres P, Metzger M, Haymann JP, et al; NephroTest Study Group. *Association of kidney function, vitamin D deficiency, and circulating markers of mineral and bone disorders in CKD*. *Am J Kidney Dis* 2011;58:544-53.
- Giannini S, Sella S, Silva Netto F, et al. *Persistent secondary hyperparathyroidism and vertebral fractures in kidney transplantation: role of calcium-sensing receptor polymorphisms and vitamin D deficiency*. *J Bone Miner Res* 2010;25:841-8.
- Krause R, Roth HJ, Kaase H, et al. *Vitamin D status in chronic kidney disease - UVB irradiation is superior to oral supplementation*. *Anticancer Res* 2016;36:1397-401.
- Chang JH, Ro H, Kim S, et al. *Study on the relationship between serum 25-hydroxyvitamin D levels and vascular calcification in hemodialysis patients with consideration of seasonal variation in vitamin D levels*. *Atherosclerosis* 2012;220:563-8.
- Courbebaisse M, Thervet E, Souberbielle JC, et al. *Effects of vitamin D supplementation on the calcium-phosphate balance in renal transplant patients*. *Kidney Int* 2009;75:646-51.
- Yadav AK, Kumar V, Kumar V, et al. *The effect of vitamin D supplementation on bone metabolic markers in chronic kidney disease*. *J Bone Miner Res* 2017.
- Kumar V, Yadav AK, Lal A, et al. *A randomized trial of vitamin D supplementation on vascular function in CKD*. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:3100-8.

CARDIOLOGIA

- Aslanabadi N, Jafaripor I, Sadeghi S, Hamishehkar H, Ghaffari S, Toluey M, Azizi H, Entezari-Maleki T. Effect of Vitamin D in the Prevention of Myocardial Injury Following Elective Percutaneous Coronary Intervention: A Pilot Randomized Clinical Trial. *J Clin Pharmacol*. 2018 Feb;58(2):144-151. doi: 10.1002/jcph.989. Epub 2017 Aug 25. PMID: 28841229
- Cremer A, Tambosco C, Corcuff JB, Boulestreau R, Gaillard P, Lainé M, Papaioannou G, Gosse P. Investigating the association of vitamin D with blood pressure and the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive subjects: a cross-sectional prospective study. *J Hum Hypertens*. 2018 Feb;32(2):114-121. doi: 10.1038/s41371-017-0005-2. Epub 2017 Dec 18. PMID: 29255218
- Filgueiras MS, Suhett LG, Silva MA, Rocha NP, Novaes JF. Lower vitamin D intake is associated with low HDL cholesterol and vitamin D insufficiency/deficiency in Brazilian children. *Public Health Nutr*. 2018 Feb 26:1-9. doi: 10.1017/S1368980018000204. [Epub ahead of print] PMID: 29478422
- Huff H, Merchant AT, Lonn E, Pullenayegum E, Smaill F, Smieja M. Vitamin D and progression of carotid intima-media thickness in HIV-positive Canadians. *HIV Med*. 2018 Feb;19(2):143-151. doi: 10.1111/hiv.12563. Epub 2017 Nov 6. PMID: 29110385
- Legarth C, Grimm D, Wehland M, Bauer J, Krüger M. The Impact of Vitamin D in the Treatment of Essential Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2018 Feb 3;19(2). pii: E455. doi: 10.3390/ijms19020455. Review. PMID: 29401665
- Lutsey PL, Rooney MR, Folsom AR, Michos ED, Alonso A, Tang W. Markers of vitamin D metabolism and incidence of clinically diagnosed abdominal aortic aneurysm: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Vasc Med*. 2018 Feb 1:1358863X17751258. doi: 10.1177/1358863X17751258. [Epub ahead of print] PMID: 29400142
- Navarro-García JA, Fernández-Velasco M, Delgado C, Delgado JF, Kuro-O M, Ruilope LM, Ruiz-Hurtado G. PTH, vitamin D, and the FGF-23-klotho axis and heart: Going beyond the confines of nephrology. *Eur J Clin Invest*. 2018 Apr;48(4). doi: 10.1111/eci.12902. Epub 2018 Feb 21. Review. PMID: 29394451
- Pascale AV, Finelli R, Giannotti R, Visco V, Fabbriatore D, Matula I, Mazzeo P, Rago-sa N, Massari A, Izzo R, Coscioni E, Illario M, Ciccarelli M, Trimarco B, Iaccarino G. Vitamin D, parathyroid hormone and cardiovascular risk: the good, the bad and the ugly. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2018 Feb;19(2):62-66. doi: 10.2459/JCM.0000000000000614. PMID: 29252600
- Porto CM, Silva VL, da Luz JSB, Filho BM, da Silveira VM. Association between vitamin D deficiency and heart failure risk in the elderly. *ESC Heart Fail*. 2018 Feb;5(1):63-74. doi: 10.1002/ehf2.12198. Epub 2017 Aug 17. PMID: 28817241
- Quach HP, Dzekic T, Bukuroshi P, Sandy Pang K. Potencies of Vitamin D Analogs, 1 α -Hydroxyvitamin D₃, 1 α -Hydroxyvitamin D₂, and 25-Hydroxyvitamin D₃, in Lowering Cholesterol in Hypercholesterolemic Mice in vivo. *Biopharm Drug Dispos*. 2018 Feb 27. doi: 10.1002/bdd.2126. [Epub ahead of print] PMID: 29488238
- Zittermann A. Vitamin D Status, Supplementation and Cardiovascular Disease. *Anticancer Res*. 2018 Feb;38(2):1179-1186. Review. PMID: 29374756

DERMATOLOGIA

- Daroach M, Narang T, Saikia UN, Sachdeva N, Sendhil Kumaran M. Correlation of vitamin D and vitamin D receptor expression in patients with alopecia areata: a clinical paradigm. *Int J Dermatol*. 2018 Feb;57(2):217-222. doi: 10.1111/ijd.13851. Epub 2017 Dec 15. PMID: 29243839
- El-Hamd MA, El Taieb MA, Ibrahim HM, Aly SS. Vitamin D levels in acne vulgaris patients treated with oral isotretinoin. *J Cosmet*

Dermatol. 2018 Feb 20. doi: 10.1111/jocd.12503. [Epub ahead of print] PMID: 29460332

- Gorman S, Geldenhuys S, Weeden CE, Grimbaldston MA, Hart PH. Investigating the roles of regulatory T cells, mast cells and interleukin-9 in the control of skin inflammation by vitamin D. *Arch Dermatol Res.* 2018 Apr;310(3):221-230. doi: 10.1007/s00403-018-1814-z. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29392411
- Klinger CJ, Hobi S, Johansen C, Koch HJ, Weber K, Mueller RS. Vitamin D shows in vivo efficacy in a placebo-controlled, double-blinded, randomised clinical trial on canine atopic dermatitis. *Vet Rec.* 2018 Feb 1. pii: vetrec-2017-104492. doi: 10.1136/vr.104492. [Epub ahead of print] PMID: 29419484
- Sağ MS, Sağ S, Tekeoğlu İ, Solak B, Kamanlı A, Nas K, Harman H, Kantar M. Comparison of 25-hidroksi Vitamin D serum concentrations in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2018 Feb 6;31(1):37-43. doi: 10.3233/BMR-169617. PMID: 28946518
- Tsai TY, Huang YC. Vitamin D deficiency in patients with chronic and acute urticaria: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Feb 22. pii: S0190-9622(18)30318-9. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.033. [Epub ahead of print] No abstract available. PMID: 29477737
- Unal M, Gonulalan G. Serum vitamin D level is related to disease severity in pediatric alopecia areata. *J Cosmet Dermatol.* 2018 Feb;17(1):101-104. doi: 10.1111/jocd.12352. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28447433

ENDOCRINOLOGIA

- Abdel Hamid FF, Soliman AF, Lashin FES. Circulating 25-hydroxy vitamin D correlates with serum level of anti-Müllerian hormone in male patients with chronic kidney disease. *Andrologia.* 2018 Feb 14. doi: 10.1111/and.12972. [Epub ahead of print] PMID: 29441605
- Adebayo FA, Iikonen ST, Öhman T, Skaffari E, Saarnio EM, Erkkola M, Cashman KD, Lamberg-Allardt C. Vitamin D intake, serum 25-hydroxyvitamin D status and

response to moderate vitamin D3 supplementation: a randomised controlled trial in East African and Finnish women. *Br J Nutr.* 2018 Feb;119(4):431-441. doi: 10.1017/S000711451700397X. PMID: 29498350

- Akbari M, Ostadmohammadi V, Lankarani KB, Tabrizi R, Kolahdooz F, Heydari ST, Kavari SH, Mirhosseini N, Mafi A, Dastorani M, Asemi Z. The Effects of Vitamin D Supplementation on Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress Among Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Horm Metab Res.* 2018 Feb 23. doi: 10.1055/s-0044-101355. [Epub ahead of print] PMID: 29475212
- Elbers LPB, Wijnberge M, Meijers JCM, Poland DCW, Brandjes DPM, Fliers E, Gerdes VEA. Coagulation and fibrinolysis in hyperparathyroidism secondary to vitamin D deficiency. *Endocr Connect.* 2018 Feb;7(2):325-333. doi: 10.1530/EC-17-0249. Epub 2018 Jan 9. PMID: 29317405
- Haddad Kashani H, Seyed Hosseini E, Nikzad H, Soleimani A, Soleimani M, Tamadon MR, Keneshlou F, Asemi Z. The Effects of Vitamin D Supplementation on Signaling Pathway of Inflammation and Oxidative Stress in Diabetic Hemodialysis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Front Pharmacol.* 2018 Feb 2;9:50. doi: 10.3389/fphar.2018.00050. eCollection 2018. PMID: 29456507
- Hadjadj L, Várbiro S, Horváth EM, Monori-Kiss A, Pál É, Karvaly GB, Heinzlmann A, Magyar A, Szabó I, Sziva RE, Benyó Z, Buday M, Nádasy GL. Insulin resistance in an animal model of polycystic ovary disease is aggravated by vitamin D deficiency: Vascular consequences. *Diab Vasc Dis Res.* 2018 Feb 1;1479164118758580. doi: 10.1177/1479164118758580. [Epub ahead of print] PMID: 29465004
- Hamza RT, Hamed AI, Sallam MT. Vitamin D status in prepubertal children with isolated idiopathic growth hormone deficiency: effect of growth hormone therapy. *J Investig Med.* 2018 Feb 24. pii: jim-2017-000618. doi: 10.1136/jim-2017-000618. [Epub ahead of print] PMID: 29478008
- Hu MJ, Zhang Q, Liang L, Wang SY, Zheng XC, Zhou MM, Yang YW, Zhong

Q, Huang F. Association between vitamin D deficiency and risk of thyroid cancer: a case-control study and a meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2018 Feb 20. doi: 10.1007/s40618-018-0853-9. [Epub ahead of print] PMID: 29464660

- Karadağ C, Yoldemir T, Yavuz DG. Effects of vitamin D supplementation on insulin sensitivity and androgen levels in vitamin-D-deficient polycystic ovary syndrome patients. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018 Feb;44(2):270-277. doi: 10.1111/jog.13516. Epub 2017 Nov 2. PMID: 29094433
- Lawnicka H, Galant-Gdula A, Motylewska E, Komorowski J, Swietoslawski J, Stepień H. Estimation of vitamin D status in patients with secondary and primary hypothyroidism of different etiology. *Neuro Endocrinol Lett.* 2018 Feb 6;38(8):565-564. [Epub ahead of print] PMID: 29504734
- Lo MC, Abushamat L, Mramba LK. Effect of Treating Vitamin D Deficiency in Uncontrolled Type 2 Diabetes: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Am J Ther.* 2018 Feb 5. doi: 10.1097/MJT.0000000000000738. [Epub ahead of print] PMID: 29419533
- Mahmood SF, Idiculla J, Joshi R, Joshi S, Kulkarni S. Vitamin D Supplementation in Adults with Vitamin D Deficiency and Its Effect on Metabolic Syndrome - A Randomized Controlled Study. *Int J Vitam Nutr Res.* 2018 Feb 22;1-6. doi: 10.1024/0300-9831/a000426. [Epub ahead of print] PMID: 29469682
- Mansouri M, Abasi R, Nasiri M, Sharifi F, Vesaly S, Sadeghi O, Rahimi N, Sharif NA. Association of vitamin D status with metabolic syndrome and its components: A cross-sectional study in a population of high educated Iranian adults. *Diabetes Metab Syndr.* 2018 Feb 1. pii: S1871-4021(17)30480-0. doi: 10.1016/j.dsx.2018.01.007. [Epub ahead of print] PMID: 29398635
- Mousa A, Naderpoor N, Teede H, Scragg R, de Courten B. Vitamin D supplementation for improvement of chronic low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev.* 2018 Feb 27. doi: 10.1093/nutrit/nux077. [Epub ahead of print] PMID: 29490085

- Nasri K, Akrami S, Rahimi M, Taghizadeh M, Behfar M, Mazandarani MR, Kheiry A, Memarzadeh MR, Asemi Z. The effects of vitamin D and evening primrose oil co-supplementation on lipid profiles and biomarkers of oxidative stress in vitamin D-deficient women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endocr Res.* 2018 Feb;43(1):1-10. doi: 10.1080/07435800.2017.1346661. Epub 2017 Jul 25. PMID: 28742409
- Rahman A, Al-Awadi AA, Khan KM. Lead Affects Vitamin D Metabolism in Rats. *Nutrients.* 2018 Feb 26;10(3). pii: E264. doi: 10.3390/nu10030264. PMID: 29495376
- Sayem ASM, Giribabu N, Karim K, Si IK, Muniandy S, Salleh N. Differential expression of the receptors for thyroid hormone, thyroid stimulating hormone, vitamin D and retinoic acid and extracellular signal-regulated kinase in uterus of rats under influence of sex-steroids. *Biomed Pharmacother.* 2018 Apr;100:132-141. doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.008. Epub 2018 Feb 8. PMID: 29428660
- Siddamalla S, Reddy TV, Govatati S, Erram N, Deenadayal M, Shivaji S, Bhanoori M. Vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of polycystic ovary syndrome in South Indian women. *Gynecol Endocrinol.* 2018 Feb;34(2):161-165. doi: 10.1080/09513590.2017.1371128. Epub 2017 Sep 3. PMID: 28868946
- Tay YD, Yeh R, Kuo JH, McManus C, Lee JA, Bilezikian JP. Pre-operative localization of abnormal parathyroid tissue by ^{99m}Tc-sestamibi in primary hyperparathyroidism using four-quadrant site analysis: an evaluation of the predictive value of vitamin D deficiency. *Endocrine.* 2018 Apr;60(1):36-45. doi: 10.1007/s12020-018-1528-1. Epub 2018 Feb 5. PMID: 29404903
- Tripto-Shkolnik L, Jaffe A, Liel Y. The impact of vitamin D status and parameters of calcium metabolism in patients with primary hyperparathyroidism. *QJM.* 2018 Feb 1;111(2):97-101. doi: 10.1093/qjmed/hcx200. PMID: 29462468
- Trummer C, Pilz S, Schwetz V, Obermayer-Pietsch B, Lerchbaum E. Vitamin D, PCOS and androgens in men: a systematic review. *Endocr Connect.* 2018 Mar;7(3):R95-R113. doi: 10.1530/EC-18-0009. Epub 2018 Feb 15. Review. PMID: 29449314
- Vitamin D and calcium supplementation, skeletal muscle strength and serum testosterone in young healthy adult males: Randomized control trial. Saha S, Goswami R, Ramakrishnan L, Vishnubhatla S, Mahtab S, Kar P, Srinivasan S, Singh N, Singh U. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018 Feb;88(2):217-226. doi: 10.1111/cen.13507. Epub 2017 Nov 24. PMID: 29095521
- Wu F, Juonala M, Pitkänen N, Jula A, Lehtimäki T, Sabin MA, Pahkala K, Hutri-Kähönen N, Kähönen M, Laitinen T, Viikari JSA, Magnussen CG, Raitakari OT. Both youth and long-term vitamin D status is associated with risk of type 2 diabetes mellitus in adulthood: a cohort study. *Ann Med.* 2018 Feb;50(1):74-82. doi: 10.1080/07853890.2017.1399446. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29113496
- Langer-Gould A, Lucas R, Xiang AH, Chen LH, Wu J, Gonzalez E, Haraszi S, Smith JB, Quach H, Barcellos LF. MS Sunshine Study: Sun Exposure But Not Vitamin D Is Associated with Multiple Sclerosis Risk in Blacks and Hispanics. *Nutrients.* 2018 Feb 27;10(3). pii: E268. doi: 10.3390/nu10030268. PMID: 29495467
- Milešević J, Samaniego L, Kiely M, Glibetić M, Roe M, Finglas P. Specialized food composition dataset for vitamin D content in foods based on European standards: Application to dietary intake assessment. *Food Chem.* 2018 Feb 1;240:544-549. doi: 10.1016/j.foodchem.2017.07.135. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28946309
- Pereira-Santos M, Santos JYGD, Carvalho GQ, Santos DBD, Oliveira AM. Epidemiology of vitamin D insufficiency and deficiency in a population in a sunny country: Geospatial meta-analysis in Brazil. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018 Feb 8:1-8. doi: 10.1080/10408398.2018.1437711. [Epub ahead of print] PMID: 29420062
- Ramezani M, Sadeghi M. The Prevalence of Vitamin D Deficiency in Adults in Kermanshah, Western Iran. *Iran J Public Health.* 2018 Feb;47(2):299-300. No abstract available. PMID: 29445644
- Suryanarayana P, Arlappa N, Sai Santhosh V, Balakrishna N, Lakshmi Rajkumar P, Prasad U, Raju BB, Shivakeseva K, Divya Shoshanni K, Seshacharyulu M, Geddam JB, Prasanthi PS, Ananthan R. Prevalence of vitamin D deficiency and its associated factors among the urban elderly population in Hyderabad metropolitan city, South India. *Ann Hum Biol.* 2018 Feb 15:1-7. doi: 10.1080/03014460.2018.1425479. [Epub ahead of print] PMID: 29307228

EPIDEMIOLOGIA

GASTROENTEROLOGIA

- al Vitamin D Receptor Regulates Microbiota-Dependent Mucosal Inflammation by Suppressing Intestinal Epithelial Cell Apoptosis. *Endocrinology*. 2018 Feb 1;159(2):967-979. doi: 10.1210/en.2017-00748. PMID: 29228157
- Kang ZS, Wang C, Han XL, Du JJ, Li YY, Zhang C. Design, synthesis and biological evaluation of non-secosteroidal vitamin D receptor ligand bearing double side chain for the treatment of chronic pancreatitis. *Eur J Med Chem*. 2018 Feb 25;146:541-553. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.01.073. Epub 2018 Feb 4. PMID: 29407979
 - Khan S, Ali A, Khan S, Bakillah A, Damanhouri G, Khan A, Makki A, AlAnsari I, Banu N. Current therapies in alleviating liver disorders and cancers with a special focus on the potential of vitamin D. *Nutr Metab (Lond)*. 2018 Feb 9;15:13. doi: 10.1186/s12986-018-0251-5. eCollection 2018. Review. PMID: 29449867
 - Mager DR, Carroll MW, Wine E, Siminoski K, MacDonald K, Kluthe CL, Medvedev P, Chen M, Wu J, Turner JM, Huynh HQ. Vitamin D status and risk for sarcopenia in youth with inflammatory bowel diseases. *Eur J Clin Nutr*. 2018 Feb 1. doi: 10.1038/s41430-018-0105-2. [Epub ahead of print] PMID: 29391593
 - Mubarak MA, Dkhil MA, Hafiz TA, Khalil MF, Al-Shaebi EM, Delic D, Elshaikh K, Al-Quraishy S. Vitamin D receptor regulates intestinal inflammatory response in mice infected with blood stage malaria. *Microb Pathog*. 2018 Feb 26;117:299-303. doi: 10.1016/j.micpath.2018.02.048. [Epub ahead of print] PMID: 29496525
 - Nikniaz L, Shirmohammadi M, Tabrizi JS, Sadeghi Bazargani H, Farahbakhsh M. Positive Association Between Serum 25-Hydroxy-Vitamin D and Liver Enzymes Levels in Healthy Individuals: A Population-Based Study from Iran. *Int J Vitam Nutr Res*. 2018 Feb 22;1-6. doi: 10.1024/0300-9831/a000417. [Epub ahead of print] PMID: 29469683
 - Opstelten JL, Chan SSM, Hart AR, van Schaik FDM, Siersema PD, Lentjes EGWM, Khaw KT, Luben R, Key TJ, Boeing H, Bergmann MM, Overvad K, Palli D, Masala G, Racine A, Carbonnel F, Boutron-Ruault MC, Tjønneland A, Olsen A, Andersen V, Kaaks R, Kühn T, Tumino R, Trichopoulou A, Peeters PHM, Verschuren WMM, Witteman BJM, Oldenburg B. Prediagnostic Serum Vitamin D Levels and the Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in European Populations: A Nested Case-Control Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Feb 15;24(3):633-640. doi: 10.1093/ibd/izx050. PMID: 29462382
 - Scalioni LP, Santos BRD, Spritzer PM, Villela-Nogueira CA, Laura Lewis-Ximenez L, Pollo-Flores P, Bordalo Cathalá Esberard E, Brandão-Mello CE, Lampe E, Villar LM. Impact of vitamin D receptor and binding protein gene polymorphisms in clinical and laboratory data of HCV patients: Cross sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Feb;97(8):e9881. doi: 10.1097/MD.0000000000009881. PMID: 29465575
 - Wang N, Chen C, Zhao L, Chen Y, Han B, Xia F, Cheng J, Li Q, Lu Y. Vitamin D and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Bi-directional Mendelian Randomization Analysis. *EBioMedicine*. 2018 Feb;28:187-193. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.12.027. Epub 2018 Jan 9. PMID: 29339098
 - Yu R, Tan D, Ning Q, Niu J, Bai X, Chen S, Cheng J, Yu Y, Wang H, Xu M, Shi G, Wan M, Chen X, Tang H, Sheng J, Dou X, Shi J, Ren H, Wang M, Zhang H, Gao Z, Chen C, Ma H, Jia J, Hou J, Xie Q, Sun J. Association of baseline vitamin D level with genetic determinants and virologic response in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res*. 2018 Feb;48(3):E213-E221. doi: 10.1111/hepr.12972. Epub 2017 Oct 4. PMID: 28834607
 - Bärebring L, Bullarbo M, Glantz A, Hulthén L, Ellis J, Jagner Å, Schoenmakers I, Winkvist A, Augustin H. Trajectory of vitamin D status during pregnancy in relation to neonatal birth size and fetal survival: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Feb 13;18(1):51. doi: 10.1186/s12884-018-1683-7. PMID: 29439677
 - Chen YH, Fu L, Hao JH, Wang H, Zhang C, Tao FB, Xu DX. Influential factors of gestational vitamin D deficiency and its relation to an increased risk of preterm delivery in Chinese population. *Sci Rep*. 2018 Feb 26;8(1):3608. doi: 10.1038/s41598-018-21944-3. PMID: 29483547
 - Custódio G, Schwarz P, Crispim D, Moraes RB, Czepielewski M, Leitão CB, Rech TH. Association between vitamin D levels and inflammatory activity in brain death: A prospective study. *Transpl Immunol*. 2018 Feb 28. pii: S0966-3274(18)30002-9. doi: 10.1016/j.trim.2018.02.014. [Epub ahead of print] PMID: 29501468
 - El Hayek Fares J, Weiler HA. Vitamin D status and intake of lactating Inuit women living in the Canadian Arctic. *Public Health Nutr*. 2018 Feb 13:1-7. doi: 10.1017/S1368980017004189. [Epub ahead of print] PMID: 29433587
 - Ganguly A, Tamblyn JA, Finn-Sell S, Chan SY, Westwood M, Gupta J, Kilby MD, Gross SR, Hewison M. Vitamin D, the placenta and early pregnancy: effects on trophoblast function. *J Endocrinol*. 2018 Feb;236(2):R93-R103. doi: 10.1530/JOE-17-0491. Epub 2017 Nov 6. Review. PMID: 29109081
 - Güleç Yılmaz S, Gül T, Attar R, Yıldırım G, İşbir T. Association between fok1 polymorphism of vitamin D receptor gene with uterine leiomyoma in Turkish populations. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2018 Feb 2. doi: 10.4274/jtgga.2018.0002. [Epub ahead of print] PMID: 29391329
 - Javorski N, Lima CAD, Silva LVC, Crovella S, de Azêvedo Silva J. Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms are associated to spontaneous preterm birth and maternal aspects. *Gene*. 2018 Feb 5;642:58-63. doi: 10.1016/j.gene.2017.10.087. Epub 2017 Nov 8. PMID: 29128634
 - Karacin O, Mutlu I, Kose M, Celik F, Kanat-Pektas M, Yilmazer M. Serum vitamin

GINECOLOGIA

- Amraei M, Mohamadpour S, Sayehmiri K, Mousavi SF, Shirzadpour E, Moayeri A. Effects of Vitamin D Deficiency on Incidence Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Feb 1;9:7. doi: 10.3389/fendo.2018.00007. eCollection 2018. PMID: 29449829
- Bahrami A, Avan A, Sadeghnia HR, Esmaeili H, Tayefi M, Ghasemi F, Nejati Salehkhani F, Arabpour-Dahoue M, Rastgar-Moghadam A, Ferns GA, Bahrami-Taghanaki H, Ghayour-Mobarhan M. High dose vitamin D supplementation can improve menstrual problems, dysmenorrhea, and premenstrual syndrome in adolescents. *Gynecol Endocrinol*. 2018 Feb 15:1-5. doi: 10.1080/09513590.2017.1423466. [Epub ahead of print] PMID: 29447494

D concentrations in young Turkish women with primary dysmenorrhea: A randomized controlled study. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018 Feb;57(1):58-63. doi: 10.1016/j.tjog.2017.12.009. PMID: 29458904

- Kim RH, Ryu BJ, Lee KM, Han JW, Lee SK. Vitamin D facilitates trophoblast invasion through induction of epithelial-mesenchymal transition. *Am J Reprod Immunol.* 2018 Feb;79(2). doi: 10.1111/aji.12796. Epub 2017 Dec 4. PMID: 29205625
- Krieger JP, Cabaset S, Canonica C, Christoffel L, Richard A, Schröder T, von Wattenwyl BL, Rohrmann S, Lötscher KQ. Prevalence and determinants of vitamin D deficiency in the third trimester of pregnancy: a multicentre study in Switzerland. *Br J Nutr.* 2018 Feb;119(3):299-309. doi: 10.1017/S0007114517003634. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29318983
- Owie E, Afolabi BB. Vitamin D deficiency in pregnant women and newborns in Lagos, Nigeria. *J Obstet Gynaecol.* 2018 Feb 13:1-6. doi: 10.1080/01443615.2017.1396299. [Epub ahead of print] PMID: 29433370
- Pereira-Santos M, Bispo Pereira LL, Santana de Oliveira D. Obesity, asthma, and vitamin D deficiency in pregnancy: Cause or consequence? *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Feb;141(2):828-829. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.036. Epub 2017 Nov 21. No abstract available. PMID: 29169706
- Pereira-Santos M, Queiroz Carvalho G, David Couto R, Barbosa Dos Santos D, Marcia Oliveira A. Vitamin D deficiency and associated factors among pregnant women of a sunny city in Northeast of Brazil. *Clin Nutr ESPEN.* 2018 Feb;23:240-244. doi: 10.1016/j.clnesp.2017.09.007. Epub 2017 Oct 14. PMID: 29460806
- Santamaria C, Bi WG, Leduc L, Tabatabaei N, Jantchou P, Luo ZC, Audibert F, Nuyt AM, Wei SQ. Prenatal vitamin D status and offspring's growth, adiposity and metabolic health: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2018 Feb;119(3):310-319. doi: 10.1017/S0007114517003646. Epub 2018 Jan 11. PMID: 29321080
- Tohma YA, Akad S, Colak E, Kulaksizoglu S, Akyol M, Terzi YK, Ozcimen EE, Esin S, Sahin FI. Vitamin D receptor gene TaqI single nucleotide polymorphism is not associated with lead levels in maternal

and umbilical cord blood. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Feb 20:1-6. doi: 10.1080/14767058.2018.1439011. [Epub ahead of print] PMID:29463156

- Zhao J, Huang X, Xu B, Yan Y, Zhang Q, Li Y. Whether vitamin D was associated with clinical outcome after IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018 Feb 9;16(1):13. doi: 10.1186/s12958-018-0324-3. PMID: 29426322

IMMUNOLOGIA

- Bartonkova I, Kallay E, Dvorak Z. Effects of human interleukins in the transgenic gene reporter cell lines IZ-VDRE and IZ-CYP24 designed to assess the transcriptional activity of vitamin D receptor. *PLoS One.* 2018 Feb 28;13(2):e0193655. doi: 10.1371/journal.pone.0193655. eCollection 2018. PMID: 29489902
- Jafarzadeh A, Azizi SV, Arabi Z, Ahangar-Parvin R, Mohammadi-Kordkhalil M, Larussa T, Khatami F, Nemati M. Vitamin D down-regulates the expression of some Th17 cell-related cytokines, key inflammatory chemokines, and chemokine receptors in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Nutr Neurosci.* 2018 Feb 15:1-13. doi: 10.1080/1028415X.2018.1436237. [Epub ahead of print] PMID: 29447086
- Llop SM, Davoudi S, Stanwyck IK, Sathe S, Tom L, Ahmadi T, Grotting L, Papaliodis GN, Sobrin L. Association of Low Vitamin D Levels with Noninfectious Uveitis and Scleritis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018 Feb 23:1-8. doi: 10.1080/09273948.2018.1434208. [Epub ahead of print] PMID: 29474126
- Nastri L, Guida L, Annunziata M, Ruggiero N, Rizzo A. Vitamin D modulatory effect on cytokines expression by human gingival fibroblasts and periodontal ligament cells. *Minerva Stomatol.* 2018 Feb 9. doi: 10.23736/S0026-4970.18.04118-3. [Epub ahead of print] PMID: 29431349
- Regalado Lam Chew Tun R, Porhownik N, Taback S, Oleschuk C. Effect of high dose vitamin D3 therapy on serum vitamin D3 levels in vitamin D insufficient adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr ESPEN.* 2018 Feb;23:84-88. doi: 10.1016/j.clnesp.2017.12.001. Epub 2017 Dec 26. PMID: 29460819

LABORATORIO

- Henderson CM, Shulman NJ, MacLean B, MacCoss MJ, Hoofnagle AN. Skyline Performs as Well as Vendor Software in the Quantitative Analysis of Serum 25-Hydroxy Vitamin D and Vitamin D Binding Globulin. *Clin Chem.* 2018 Feb;64(2):408-410. doi: 10.1373/clinchem.2017.282293. Epub 2017 Dec 4. No abstract available. PMID: 29203474
- Jorde R, Grimnes G. Serum cholecalciferol may be a better marker of vitamin D status than 25-hydroxyvitamin D. *Med Hypotheses.* 2018 Feb;111:61-65. doi: 10.1016/j.mehy.2017.12.017. Epub 2017 Dec 13. PMID: 29406999
- Shah I, Al-Dabbagh B, Gariballa S, Al-Menhali A, Muhammad N, Yasin J, Ashraf SS. Application of a new vitamin D blood test on the Emirati population. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018 Feb 9. pii: S0960-0760(18)30065-7. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.02.003. [Epub ahead of print] PMID: 29432962
- Stokes CS, Lammert F, Volmer DA. Analytical Methods for Quantification of Vitamin D and Implications for Research and Clinical Practice. *Anticancer Res.* 2018 Feb;38(2):1137-1144. Review. PMID: 29374750

MISCELLANEA

- Akcan FA, Dündar Y, Akcan HB, Uluat A, Cebeci D, Sungur MA, Ünlü İ. Clinical role of vitamin D in prognosis of otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018 Feb;105:1-5. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.11.030. Epub 2017 Dec 1. PMID: 29447793
- Ali MO, El-Adl MA, Ibrahim HMM, El-seedy YY, Rizk MA, El-Khodery SA. Molecular characterization of the vitamin D receptor (VDR) gene in Holstein cows. *Res Vet Sci.* 2018 Feb 5;118:146-150. doi: 10.1016/j.rvsc.2018.02.003. [Epub ahead of print] PMID: 29433008
- Bora SA, Kennett MJ, Smith PB, Patterson AD, Cantorna MT. Regulation of vitamin D metabolism following disruption of the microbiota using broad spectrum antibiotics. *J Nutr Biochem.* 2018 Feb 2;56:65-73. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.01.011. [Epub ahead of print] PMID: 29459310

- Bosseler L, Bakker J, Duchateau L, Remarque E, Langermans JAM, Cornillie P, Chiers K. 25-OH-vitamin D, parathyroid hormone, and calcium serum levels in captive common marmosets (*Callithrix jacchus*): Reference values and effect of age, sex, season, and closure of long bone epiphyses. *J Med Primatol*. 2018 Feb 15. doi: 10.1111/jmp.12334. [Epub ahead of print] PMID: 29446837
- Cartwright JA, Gow AG, Milne E, Drummond D, Smith S, Handel I, Mellanby RJ. Vitamin D Receptor Expression in Dogs. *J Vet Intern Med*. 2018 Feb 22. doi: 10.1111/jvim.15052. [Epub ahead of print] PMID: 29469965
- Czarnik T, Czarnik A, Gawda R, Gawor M, Piwoda M, Marszalski M, Maj M, Chrzan O, Said R, Rusek-Skora M, Ornat M, Filipiak K, Stachowicz J, Kaplon R, Czuczwar M. Vitamin D kinetics in the acute phase of critical illness: A prospective observational study. *J Crit Care*. 2018 Feb;43:294-299. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.09.179. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28968524
- Diehl JJE, Baines FM, Heijboer AC, van Leeuwen JP, Kik M, Hendriks WH, Oonincx DGAB. A comparison of UVb compact lamps in enabling cutaneous vitamin D synthesis in growing bearded dragons. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2018 Feb;102(1):308-316. doi: 10.1111/jpn.12728. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28452197
- Dobson R, Cock HR, Brex P, Giovannoni G. Vitamin D supplementation. *Pract Neurol*. 2018 Feb;18(1):35-42. doi: 10.1136/practneurol-2017-001720. Epub 2017 Sep 25. PMID: 28947637
- Han JC, Wang JG, Chen GH, Zhang JL, Zhang N, Qu HX, Guo Y, Yan YF, Yang XJ. 1 α -Hydroxycholecalciferol improves the growth performance and up-regulates the mRNA expression of vitamin D receptor in the small intestine and kidney of broiler chickens. *Poult Sci*. 2018 Feb 14. doi: 10.3382/ps/pex423. [Epub ahead of print] PMID: 29452375
- Holcombe SJ, Wisnieski L, Gandy J, Norby B, Sordillo LM. Reduced serum vitamin D concentrations in healthy early-lactation dairy cattle. *J Dairy Sci*. 2018 Feb;101(2):1488-1494. doi: 10.3168/jds.2017-13547. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29174154
- Jager N, Schöpe J, Wagenpfeil S, Bacionek P, Saternus R, Vogt T, Reichrath J. The Impact of UV-dose, Body Surface Area Exposed and Other Factors on Cutaneous Vitamin D Synthesis Measured as Serum 25(OH)D Concentration: Systematic Review and Meta-analysis. *Anticancer Res*. 2018 Feb;38(2):1165-1171. Review. PMID: 29374754
- Kadappan AS, Guo C, Gumus CE, Bessey A, Wood RJ, McClements DJ, Liu Z. The Efficacy of Nanoemulsion-Based Delivery to Improve Vitamin D Absorption: Comparison of In Vitro and In Vivo Studies. *Mol Nutr Food Res*. 2018 Feb;62(4). doi: 10.1002/mnfr.201700836. Epub 2018 Jan 22. PMID: 29266712
- Liu KN, Meng HX, Hou JX. [Influence of vitamin D receptor FokI polymorphism on expression of CYP24A1 in periodontal cells]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2018 Feb 18;50(1):13-19. Chinese. PMID: 29483716
- Muñoz Garcia A, Kutmon M, Eijssen L, Hewison M, Evelo CT, Coort SL. Pathway analysis of transcriptomic data shows immunometabolic effects of vitamin D. *J Mol Endocrinol*. 2018 Feb;60(2):95-108. doi: 10.1530/JME-17-0186. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29233860
- Muthusamy K, Nagamani S. Vitamin D receptor (VDR) non-synonymous single nucleotide polymorphisms (nsSNPs) affect the calcitriol drug response - A theoretical insight. *J Mol Graph Model*. 2018 Feb 12;81:14-24. doi: 10.1016/j.jmgm.2018.02.004. [Epub ahead of print] PMID: 29476931
- Ojurongbe O, Funwei RI, Snyder TJ, Farid I, Aziz N, Li Y, Falade CO, Thomas BN. Genetic variants of tumor necrosis factor- α -308G/A (rs1800629) but not Toll-interacting proteins or vitamin D receptor genes enhances susceptibility and severity of malaria infection. *Immunogenetics*. 2018 Feb;70(2):135-140. doi: 10.1007/s00251-017-1032-4. Epub 2017 Sep 30. PMID: 28963676
- Pilz S, Trummer C, Pandis M, Schwetz V, Aberer F, Gröbler M, Verheyen N, Tomaschitz A, März W. Vitamin D: Current Guidelines and Future Outlook. *Anticancer Res*. 2018 Feb;38(2):1145-1151. Review. PMID: 29374751
- Quach HP, Noh K, Hoi SY, Bruinsma A, Groothuis GMM, Li AP, Chow ECY, Pang KS. Alterations in gene expression in vitamin D-deficiency: Down-regulation of liver Cyp7a1 and renal Oat3 in mice. *BioPharm Drug Dispos*. 2018 Feb;39(2):99-115. doi: 10.1002/bdd.2118. Epub 2018 Jan 30. PMID: 29243851
- Reid MMW, Verbrugghe A, Shoveller AK. Concentrations of calcium, phosphorus, and vitamin D in human foods are not different among 4 food databases. *Can Vet J*. 2018 Feb;59(2):174-177. PMID: 29386679
- Schutkowski A, Max D, Bönn M, Brandsch C, Grundmann SM, Hirche F, Staeger MS, Stangl GI. Vitamin D Does Not Play a Functional Role in Adipose Tissue Development in Rodent Models. *Mol Nutr Food Res*. 2018 Feb;62(4). doi: 10.1002/mnfr.201700726. Epub 2018 Jan 12. PMID: 29205876
- Sprinkle MC, Hooper SE, Backus RC. Previously undescribed vitamin D C-3 epimer occurs in substantial amounts in the blood of cats. *J Feline Med Surg*. 2018 Feb;20(2):83-90. doi: 10.1177/1098612X17693523. Epub 2017 Feb 1. PMID: 29172936
- Stratford K, Haykal-Coates N, Thompson L, Krantz QT, King C, Krug J, Gilmour MI, Farraj A, Hazari M. Early-Life Persistent Vitamin D Deficiency Alters Cardiopulmonary Responses to Particulate Matter-Enhanced Atmospheric Smog in Adult Mice. *Environ Sci Technol*. 2018 Mar 6;52(5):3054-3061. doi: 10.1021/acs.est.7b04882. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29382191
- Yang CH, Albiets J, Harkin DG, Kimlin MG, Schmid KL. Impact of oral vitamin D supplementation on the ocular surface in people with dry eye and/or low serum vitamin D. *Cont Lens Anterior Eye*. 2018 Feb;41(1):69-76. doi: 10.1016/j.clae.2017.09.007. Epub 2017 Sep 12. PMID: 28919183
- Zhang Q, Zhang M, Wang H, Sun C, Feng Y, Zhu W, Cao D, Shao Q, Li N, Xia Y, Tang T, Wan C, Liu J, Jin B, Zhao M, Jiang C. Vitamin D supplementation improves endothelial dysfunction in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2018 Feb 26. doi: 10.1007/s11255-018-1829-6. [Epub ahead of print] PMID: 29484540

NEFROLOGIA

- Bouksila M, Kaabachi W, Mrad M, Smaoui W, El Kateb EC, Zouaghi MK, Hamzaoui K, Bahlous A. FGF 23, PTH and vitamin D status in end stage renal disease patients affected by VDR FokI and BsmI variants. *Clin Biochem*. 2018 Feb 16. pii: S0009-9120(17)31160-8. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.02.009. [Epub ahead of print] PMID: 29458003
- Demircioglu DT. The Association of Vitamin D Levels and the Frailty Phenotype Among Non-geriatric Dialysis Patients: A Cross-sectional Study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73:e116. doi: 10.6061/clinics/2018/e116. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29451618
- Krause R, Stange R, Roth HJ, Kaase H, Michalsen A, Holick MF. Partial Body UV Exposure in Chronic Kidney Disease and Extrarenal Vitamin D Metabolism. *Anticancer Res*. 2018 Feb;38(2):1217-1219. PMID: 29374760
- Lerch C, Shroff R, Wan M, Rees L, Aitkenhead H, Kaplan Bulut I, Thurn D, Karabay Bayazit A, Niemirska A, Canpolat N, Duzova A, Azukaitis K, Yilmaz E, Yalcinkaya F, Harambat J, Kiyak A, Alpay H, Habbig S, Zalozyc A, Soylemezoglu O, Candan C, Rosales A, Melk A, Querfeld U, Leifheit-Nestler M, Sander A, Schaefer F, Haffner D; 4C study consortium; ESPN CKD-MBD working group. Effects of nutritional vitamin D supplementation on markers of bone and mineral metabolism in children with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Feb 21. doi: 10.1093/ndt/gfy012. [Epub ahead of print] PMID: 29481636
- Muske S, Krishnamurthy S, Kamalanathan SK, Rajappa M, Harichandrakumar KT, Sivamurukan P. Effect of two prophylactic bolus vitamin D dosing regimens (1000 IU/day vs. 400 IU/day) on bone mineral content in new-onset and infrequently-relapsing nephrotic syndrome: a randomised clinical trial. *Paediatr Int Child Health*. 2018 Feb;38(1):23-33. doi: 10.1080/20469047.2017.1319528. Epub 2017 May 3. PMID: 28466679
- Song J, Chen X, Cheng L, Rao M, Chen K, Zhang N, Meng J, Li M, Liu ZQ, Yang PC. Vitamin D receptor restricts Th2-biased inflammation in the heart. *Cardiovasc Res*. 2018 Feb 12. doi: 10.1093/cvr/cvy034. [Epub ahead of print] PMID: 29444238
- Spoto B, Pizzini P, Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C. Circulating adiponectin modifies the FGF23 response to vitamin D receptor activation: a post hoc analysis of a double-blind, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Feb 3. doi: 10.1093/ndt/gfx344. [Epub ahead of print] PMID: 29304245
- Waziri B, Dix-Peek T, Dickens C, Duarte R, Naicker S. Influence of vitamin D receptor polymorphisms on biochemical markers of mineral bone disorders in South African patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2018 Feb 7;19(1):30. doi: 10.1186/s12882-018-0831-7. PMID: 29415666
- Yang S, Li A, Wang J, Liu J, Han Y, Zhang W, Li YC, Zhang H. Vitamin D receptor: A novel therapeutic target for kidney diseases. *Curr Med Chem*. 2018 Feb 14. doi: 10.2174/0929867325666180214122352. [Epub ahead of print] PMID: 29446731
- Yin F, Liu J, Fan MX, Zhou XL, Zhang XL. Association between the vitamin D receptor gene polymorphisms and diabetic nephropathy risk: A meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2018 Feb;23(2):107-116. doi: 10.1111/nep.13111. PMID: 28703918
- Zhang Y, Darssan D, Pascoe EM, Johnson DW, Pi H, Dong J. Vitamin D status and mortality risk among patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Feb 21. doi: 10.1093/ndt/gfy016. [Epub ahead of print] PMID: 29481620
- Zhou R, Wang M, Huang H, Li W, Hu Y, Wu T. Lower Vitamin D Status Is Associated with an Increased Risk of Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018 Feb 28;10(3). pii: E277. doi: 10.3390/nu10030277. Review. PMID: 29495586
- Ardehali SH, Dehghan S, Baghestani AR, Velayati A, Vahdat Shariatpanahi Z. Association of admission serum levels of vitamin D, calcium, Phosphate, magnesium and parathormone with clinical outcomes in neurosurgical ICU patients. *Sci Rep*. 2018 Feb 14;8(1):2965. doi: 10.1038/s41598-018-21177-4. PMID: 29445220
- Banafshe HR, Khoshnoud MJ, Abed A, Saghazadeh M, Mesdaghinia A. Vitamin D supplementation attenuates the behavioral scores of neuropathic pain in rats. *Nutr Neurosci*. 2018 Feb 12:1-6. doi: 10.1080/1028415X.2018.1435485. [Epub ahead of print] PMID: 29431049
- Beydoun MA, Hossain S, Fanelli-Kuczmarski MT, Beydoun HA, Canas JA, Evans MK, Zonderman AB. Vitamin D Status and Intakes and Their Association with Cognitive Trajectory in A Longitudinal Study of Urban Adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Feb 1. doi: 10.1210/jc.2017-02462. [Epub ahead of print] PMID: 29409006
- Cataldi S, Arcuri C, Hunot S, Mecca C, Codini M, Laurenti ME, Ferri I, Loreti E, Garcia-Gil M, Traina G, Conte C, Ambsi-Impioombato FS, Beccari T, Curcio F, Albi E. Effect of Vitamin D in HN9.10e Embryonic Hippocampal Cells and in Hippocampus from MPTP-Induced Parkinson's Disease Mouse Model. *Front Cell Neurosci*. 2018 Feb 7;12:31. doi: 10.3389/fncel.2018.00031. eCollection 2018. PMID: 29467625
- Eloqayli H, Al-Yousef A, Jaradat R. Vitamin D and ferritin correlation with chronic neck pain using standard statistics and a novel artificial neural network prediction model. *Br J Neurosurg*. 2018 Feb 15:1-5. doi: 10.1080/02688697.2018.1436691. [Epub ahead of print] PMID: 29447493
- Emanuelsson I, Almokhtar M, Wikvall K, Grönbladh A, Nylander E, Svensson AL, Fex Svenningsen Å, Norlin M. Expression and regulation of CYP17A1 and 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase in cells of the nervous system: Potential effects of vitamin D on brain steroidogenesis. *Neurochem Int*. 2018 Feb;113:46-55. doi: 10.1016/j.neuint.2017.11.007. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29162485
- Fernandez H, Mohammed HT, Patel T. Vitamin D supplementation for bone health in adults with epilepsy: A systematic review. *Epilepsia*. 2018 Feb 4. doi: 10.1111/

- epi.14015. [Epub ahead of print] PMID: 29399794
- Garshick E, Walia P, Goldstein RL, Teylan MA, Iazzari AA, Tun CG, Hart JE. Associations between vitamin D and pulmonary function in chronic spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2018 Feb 9;1-7. doi: 10.1080/10790268.2018.1432305. [Epub ahead of print] PMID: 29424660
 - Hongell K, Silva DG, Ritter S, Meier DP, Soilu-Hänninen M. Efficacy and safety outcomes in vitamin D supplement users in the fingolimod phase 3 trials. *J Neurol.* 2018 Feb;265(2):348-355. doi: 10.1007/s00415-017-8697-3. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29243005
 - Jayedi A, Rashidy-Pour A, Shab-Bidar S. Vitamin D status and risk of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis of dose-response. *Nutr Neurosci.* 2018 Feb 15:1-10. doi: 10.1080/1028415X.2018.1436639. [Epub ahead of print] PMID: 29447107
 - Langer-Gould A, Lucas RM, Xiang AH, Wu J, Chen LH, Gonzales E, Haraszi S, Smith JB, Quach H, Barcellos LF. Vitamin D-Binding Protein Polymorphisms, 25-Hydroxyvitamin D, Sunshine and Multiple Sclerosis. *Nutrients.* 2018 Feb 7;10(2). pii: E184. doi: 10.3390/nu10020184. PMID: 29414925
 - Lerner PP, Sharony L, Miodownik C. Association between mental disorders, cognitive disturbances and vitamin D serum level: Current state. *Clin Nutr ESPEN.* 2018 Feb;23:89-102. doi: 10.1016/j.clnesp.2017.11.011. Epub 2017 Dec 23. PMID: 29460820
 - Pál É, Hadjadj L, Fontányi Z, Monori-Kiss A, Mezei Z, Lippai N, Magyar A, Heinzlmann A, Karvaly G, Monos E, Nádasy G, Benyó Z, Várbiro S. Vitamin D deficiency causes inward hypertrophic remodeling and alters vascular reactivity of rat cerebral arterioles. *PLoS One.* 2018 Feb 6;13(2):e0192480. doi: 10.1371/journal.pone.0192480. eCollection 2018. PMID: 29408903
 - Pertile RAN, Cui X, Hammond L, Eyles DW. Vitamin D regulation of GDNF/Ret signaling in dopaminergic neurons. *FASEB J.* 2018 Feb;32(2):819-828. doi: 10.1096/fj.201700713R. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29018141
 - Raygan F, Ostadmohammadi V, Bahmani F, Asemi Z. The effects of vitamin D and probiotic co-supplementation on mental health parameters and metabolic status in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018 Feb 9;84(Pt A):50-55. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.02.007. [Epub ahead of print] PMID: 29432877
 - Sheerah HA, Eshak ES, Cui R, Imano H, Iso H, Tamakoshi A; Japan Collaborative Cohort Study Group. Relationship Between Dietary Vitamin D and Deaths From Stroke and Coronary Heart Disease: The Japan Collaborative Cohort Study. *Stroke.* 2018 Feb;49(2):454-457. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019417. Epub 2018 Jan 8. PMID: 29311267
 - Simpson S Jr, der Mei IV, Taylor B. The Role of Vitamin D in Multiple Sclerosis: Biology and Biochemistry, Epidemiology and Potential Roles in Treatment. *Med Chem.* 2018 Feb 6;14(2):129-143. doi: 10.2174/1573406413666170921143600. Review. PMID: 28933265
 - Sreedharan M, Devadathan K, A Mohammed KP, Sasidharan B, Pillai JP, Vasumathy Amma MA, Muthubeevi S. Vitamin D Deficiency in Ambulant Children on Carbamazepine or Sodium Valproate Monotherapy. *Indian Pediatr.* 2018 Feb 9. pii: S097475591600117. [Epub ahead of print] PMID: 29428922
 - Takahashi H, Cornish AJ, Sud A, Law PJ, Kinnersley B, Ostrom QT, Labreche K, Eckel-Passow JE, Armstrong GN, Claus EB, L'Yasova D, Schildkraut J, Barnholtz-Sloan JS, Olson SH, Bernstein JL, Lai RK, Schomaker MJ, Simon M, Hoffmann P, Nöthen MM, Jöckel KH, Chanock S, Rajaraman P, Johansen C, Jenkins RB, Melin BS, Wrensch MR, Sanson M, Bondy ML, Turnbull C, Houlston RS. Mendelian randomisation study of the relationship between vitamin D and risk of glioma. *Sci Rep.* 2018 Feb 5;8(1):2339. doi: 10.1038/s41598-018-20844-w. PMID: 29402980
 - Wang Q, Zhu Z, Liu Y, Tu X, He J. Relationship between serum vitamin D levels and inflammatory markers in acute stroke patients. *Brain Behav.* 2018 Jan 11;8(2):e00885. doi: 10.1002/brb3.885. eCollection 2018 Feb. PMID: 29484258
 - Wei ZN, Kuang JG. Vitamin D deficiency in relation to the poor functional outcomes in nondiabetic patients with ischemic stroke. *Biosci Rep.* 2018 Mar 5;38(2). pii: BSR20171509. doi: 10.1042/BSR20171509. Print 2018 Apr 27. PMID: 29437901
 - Yucel FE, Kamisli O, Acar C, Sozen M, Tellioglu M, Ozcan C. Analysis of Vitamin D Receptor Polymorphisms in Patients with Familial Multiple Sclerosis. *Med Arch.* 2018 Feb;72(1):58-61. doi: 10.5455/me-darh.2017.72.58-61. PMID: 29416220

ONCOLOGIA

- Abdalla M, Khairy E, Louka ML, Ali-Labib R, Ibrahim EA. Vitamin D receptor gene methylation in hepatocellular carcinoma. *Gene.* 2018 Feb 9. pii: S0378-1119(18)30153-7. doi: 10.1016/j.gene.2018.02.024. [Epub ahead of print] PMID: 29432829
- Altundag K. Association between pre-operative serum vitamin D and high-density lipoprotein-cholesterol levels and effects on breast cancer prognosis. *Breast.* 2018 Feb;37:215. doi: 10.1016/j.breast.2016.12.009. Epub 2016 Dec 22. No abstract available. PMID: 28017490
- Beebe K, Magee K, McNulty A, Stahlecker J, Salzberg D, Miller H, Mirea L, Adams R, Ngwube A. Vitamin D deficiency and outcomes in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Feb;65(2). doi: 10.1002/pbc.26817. Epub 2017 Sep 27. PMID: 28960811
- Berger MD, Stintzing S, Heinemann V, Cao S, Yang D, Sunakawa Y, Matsusaka S, Ning Y, Okazaki S, Miyamoto Y, Suenaga M, Schirripa M, Hanna DL, Soni S, Puccini A, Zhang W, Cremolini C, Falcone A, Loupakis F, Lenz HJ. A Polymorphism within the Vitamin D Transporter Gene Predicts Outcome in Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated with FOLFIRI/Bevacizumab or FOLFIRI/Cetuximab. *Clin Cancer Res.* 2018 Feb 15;24(4):784-793. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1663. Epub 2017 Dec 5. PMID: 29208668
- Chen L, Yang R, Qiao W, Yuan X, Wang S, Goltzman D, Miao D. 1,25-Dihydroxy vitamin D prevents tumorigenesis by inhibiting oxidative stress and inducing tumor cellular senescence in mice. *Int J Cancer.* 2018

- Feb 14. doi: 10.1002/ijc.31317. [Epub ahead of print] PMID: 29441580
- Friedrich M, Reichert K, Woeste A, Polack S, Fischer D, Hoellen F, Rody A, Köster F, Thill M. Effects of Combined Treatment with Vitamin D and COX2 Inhibitors on Breast Cancer Cell Lines. *Anticancer Res.* 2018 Feb;38(2):1201-1207. PMID: 29374758
 - Going CC, Alexandrova L, Lau K, Yeh CY, Feldman D, Pitteri SJ. Vitamin D supplementation decreases serum 27-hydroxycholesterol in a pilot breast cancer trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Feb;167(3):797-802. doi: 10.1007/s10549-017-4562-4. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29116467
 - Grant WB. A Review of the Evidence Supporting the Vitamin D-Cancer Prevention Hypothesis in 2017. *Anticancer Res.* 2018 Feb;38(2):1121-1136. Review. PMID: 29374749
 - Grant WB. Obesity and vitamin D status may help explain the racial and ethnic disparities in ampullary cancer survival rates. *J Surg Oncol.* 2018 Feb 26. doi: 10.1002/jso.24953. [Epub ahead of print] No abstract available. PMID: 29484665
 - Huang YF, Wu YH, Cheng WF, Peng SL, Shen WL, Chou CY. Vitamin D-Binding Protein Enhances Epithelial Ovarian Cancer Progression by Regulating the Insulin-like Growth Factor-1/Akt Pathway and Vitamin D Receptor Transcription. *Clin Cancer Res.* 2018 Feb 23. pii: clincanres.2943.2017. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2943. [Epub ahead of print] PMID: 29476020
 - Ismail A, El-Awady R, Mohamed G, Hussein M, Ramadan SS. Prognostic Significance of Serum Vitamin D Levels in Egyptian Females with Breast Cancer *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018 Feb 26;19(2):571-576. PMID: 29481024
 - Maj E, Filip-Psurska B, Milczarek M, Psurski M, Kutner A, Wietrzyk J. Vitamin D derivatives potentiate the anticancer and anti-angiogenic activity of tyrosine kinase inhibitors in combination with cytostatic drugs in an A549 non-small cell lung cancer model. *Int J Oncol.* 2018 Feb;52(2):337-366. doi: 10.3892/ijo.2017.4228. Epub 2017 Dec 15. PMID: 29345296
 - Niravath P, Chen B, Chapman JW, Agarwal SK, Welschhans RL, Bongartz T, Kalari KR, Shepherd LE, Bartlett J, Pritchard K, Gelmon K, Hilsenbeck SG, Rimawi MF, Osborne CK, Goss PE, Ingle JN. Vitamin D Levels, Vitamin D Receptor Polymorphisms, and Inflammatory Cytokines in Aromatase Inhibitor-Induced Arthralgias: An Analysis of CCTG MA.27. *Clin Breast Cancer.* 2018 Feb;18(1):78-87. doi: 10.1016/j.clbc.2017.10.009. Epub 2017 Oct 16. PMID: 29128193
 - O'Sullivan F, van Geffen J, van Weele M, Zgaga L. Annual Ambient UVB at Wavelengths that Induce Vitamin D Synthesis is Associated with Reduced Oesophageal and Gastric Cancer Risk: a Nested Case-Control Study. *Photochem Photobiol.* 2018 Feb 27. doi: 10.1111/php.12915. [Epub ahead of print] PMID: 29485201
 - Pemsel A, Rumpf S, Roemer K, Heyne K, Vogt T, Reichrath J. Tandem Affinity Purification and Nano HPLC-ESI-MS/MS Reveal Binding of Vitamin D Receptor to p53 and other New Interaction Partners in HEK 293T Cells. *Anticancer Res.* 2018 Feb;38(2):1209-1216. PMID: 29374759
 - Vahedpoor Z, Mahmoodi S, Samimi M, Gilasi HR, Bahmani F, Soltani A, Sharifi Esfahani M, Asemi Z. Long-Term Vitamin D Supplementation and the Effects on Recurrence and Metabolic Status of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 or 3: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann Nutr Metab.* 2018 Feb 21;72(2):151-160. doi: 10.1159/000487270. [Epub ahead of print] PMID: 29466786
 - Zhu Y, Wang PP, Zhai G, Bapat B, Savas S, Woodrow JR, Campbell PT, Li Y, Yang N, Zhou X, Dicks E, McLaughlin JR, Parfrey PS. Association of rs2282679 A>G polymorphism in vitamin D binding protein gene with colorectal cancer risk and survival: effect modification by dietary vitamin D intake. *BMC Cancer.* 2018 Feb 6;18(1):155. doi: 10.1186/s12885-018-4026-1. PMID: 29409465
- PEDIATRIA**
- Al-Daghri NM, Ansari MGA, Sabico S, Al-Saleh Y, Aljohani NJ, Alfawaz H, Alharbi M, Al-Othman AM, Alokail MS, Wimalawansa SJ. Efficacy of different modes of vitamin D supplementation strategies in Saudi adolescents. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018 Feb 9. pii: S0960-0760(18)30063-3. doi: 10.1016/j.jsmb.2018.02.002. [Epub ahead of print] PMID: 29432963
 - Ali R, Fawzy I, Mohsen I, Settin A. Evaluation of vitamin D receptor gene polymorphisms (Fok-I and Bsm-I) in T1DM Saudi children. *J Clin Lab Anal.* 2018 Feb 8. doi: 10.1002/jcla.22397. [Epub ahead of print] PMID: 29417618
 - Antonucci R, Locci C, Clemente MG, Chicconi E, Antonucci L. Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018 Mar 28;31(3):247-260. doi: 10.1515/jpem-2017-0391. Review. PMID: 29397388
 - Cediël G, Pacheco-Acosta J, CastiUo-Durdn C. Vitamin D deficiency in pediatric clinical practice. *Arch Argent Pediatr.* 2018 Feb 1;116(1):e75-e81. doi: 10.5546/aap.2018.eng.e75. English, Spanish. PMID: 29333826
 - Delvin E, Alos N, Rauch F, Marcil V, Morel S, Boisvert M, Lecours MA, Laverdière C, Sinnett D, Krajcinovic M, Dubois J, Drouin S, Lefebvre G, Samoilenko M, Nyalendo C, Cavalier E, Levy E. Vitamin D nutritional status and bone turnover markers in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors: A PETALE study. *Clin Nutr.* 2018 Feb 21. pii: S0261-5614(18)30069-4. doi: 10.1016/j.clnu.2018.02.006. [Epub ahead of print] PMID: 29503055
 - Donmez A, Orun E, Sonmez FM. Vitamin D status in children with headache: A case-control study. *Clin Nutr ESPEN.* 2018 Feb;23:222-227. doi: 10.1016/j.clnesp.2017.09.010. Epub 2017 Oct 13. PMID: 29460803
 - Elshorbagy HH, Barseem NF, Abdelghani VE, Suliman HAI, Al-Shokary AH, Abdulsamea SE, Elsadek AE, Abdel Maksoud YH, Nour El Din DMAE. The Impact of Vitamin D Supplementation on Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Children. *Ann Pharmacother.* 2018 Feb 1:1060028018759471. doi: 10.1177/1060028018759471. [Epub ahead of print] PMID: 29457493
 - Matovic S, Milovanovic JR, Dajic K, Stojkovic A, Jankovic SM. Population pharmacokinetics of 25-hydroxy vitamin D in children with asthma. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2018 Feb 2. doi: 10.5414/CP203091. [Epub ahead of print] PMID: 29393848
 - Omole KO, Kuti BP, Oyelami OA, Adegbo-la AJ, Omole JO. Serum vitamin D profile of Nigerian children with asthma: Association with asthma severity and control. *Pediatr Pulmonol.* 2018 Feb 20. doi: 10.1002/

ppul.23969. [Epub ahead of print] PMID: 29461019

- Pacheco-González RM, García-Marcos L, Morales E. Prenatal vitamin D status and respiratory and allergic outcomes in childhood: A meta-analysis of observational studies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018 Feb 14. doi: 10.1111/pai.12876. [Epub ahead of print] PMID: 29444346
- Pfeffer PE. Targeting the exposome: does correcting vitamin D deficiency have potential to treat and prevent asthma? *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 Feb 20:1-3. doi: 10.1080/1744666X.2018.1440207. [Epub ahead of print] No abstract available. PMID: 29431528
- Ramos-Martínez E, López-Vancell MR, Fernández de Córdoba-Aguirre JC, Rojas-Serrano J, Chavarría A, Velasco-Medina A, Velázquez-Sámamo G. Reduction of respiratory infections in asthma patients supplemented with vitamin D is related to increased serum IL-10 and IFN γ levels and cathelicidin expression. *Cytokine*. 2018 Feb 2. pii: S1043-4666(18)30001-2. doi: 10.1016/j.cyto.2018.01.001. [Epub ahead of print] PMID: 29402723
- Stessman LE, Peeples ES. Vitamin D and Its Role in Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Neonatology*. 2018 Feb 21;113(4):305-312. doi: 10.1159/000486819. [Epub ahead of print] PMID: 29466806

PNEUMOLOGIA

- Kokturk N, Baha A, Oh YM, Young Ju J, Jones PW. Vitamin D deficiency: What does it mean for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? a comprehensive review for pulmonologists. *Clin Respir J*. 2018 Feb;12(2):382-397. doi: 10.1111/crj.12588. Epub 2017 Jan 5. Review. PMID: 27925404
- Zhang H, Yang N, Wang T, Dai B, Shang Y. Vitamin D reduces inflammatory response in asthmatic mice through HMGB1/TLR4/NF κ B signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2018 Feb;17(2):2915-2920. doi: 10.3892/mmr.2017.8216. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29257249

PSICHIATRIA

- Ali A, Cui X, Alexander S, Eyles D. The placental immune response is dysregulat-

ed developmentally vitamin D deficient rats: Relevance to autism. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Feb 3. pii: S0960-0760(18)30051-7. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.01.015. [Epub ahead of print] PMID:29408533

- Amini S, Jafarirad S, Amani R. Postpartum depression and vitamin D: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018 Feb 2:1-7. doi: 10.1080/10408398.2017.1423276. [Epub ahead of print] PMID: 29393662
- Aucoin M, Cooley K, Anand L, Furtado M, Canzonieri A, Fine A, Fotinos K, Chandrasena R, Klassen IJ, Epstein I, Wood W, Katzman MA. Adjunctive Vitamin D in the treatment of non-remitted depression: Lessons from a failed clinical trial. *Complement Ther Med*. 2018 Feb;36:38-45. doi: 10.1016/j.ctim.2017.09.011. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29458928
- Berridge MJ. Vitamin D deficiency: infertility and neurodevelopmental diseases (attention deficit hyperactivity disorder, autism, and schizophrenia). *Am J Physiol Cell Physiol*. 2018 Feb 1;314(2):C135-C151. doi: 10.1152/ajpcell.00188.2017. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29070492
- Goluzza I, Borchard J, Wijesinghe N, Wijesinghe K, Pai N. To screen or not to screen? Vitamin D deficiency in chronic mental illness. *Australas Psychiatry*. 2018 Feb;26(1):56-59. doi: 10.1177/1039856217726717. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28892405

- Karimi Z, Dehkordi MA, Alipour A, Mohtashami T. Treatment of premenstrual syndrome: Appraising the effectiveness of cognitive behavioral therapy in addition to calcium supplement plus vitamin D. *Psych J*. 2018 Feb 1. doi: 10.1002/pchj.206. [Epub ahead of print] PMID: 29392847
- Krysiak R, Sz wajkosz A, Marek B, Okopień B. The effect of vitamin D supplementation on sexual functioning and depressive symptoms in young women with low vitamin D status. *Endokrynol Pol*. 2018 Feb 14. doi: 10.5603/EP.a2018.0013. [Epub ahead of print] PMID: 29442353
- McKinnon I, Lewis T, Mehta N, Imrit S, Thorp J, Ince C. Vitamin D in patients with intellectual and developmental disability in secure in-patient services in the North of England, UK. *BJPsych Bull*. 2018 Feb;42(1):24-29. doi: 10.1192/bjb.2017.8. PMID: 29388522

- Sahin N, Altun H, Kurutas EB, Balkan D. Vitamin D and vitamin D receptor levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Feb 19;14:581-585. doi: 10.2147/NDT.S158228. eCollection 2018. PMID: 29497301
- Suzuki T, Nakamura Y, Kato H. Vitamin D and Calcium Addition during Denosumab Therapy over a Period of Four Years Significantly Improves Lumbar Bone Mineral Density in Japanese Osteoporosis Patients. *Nutrients*. 2018 Feb 27;10(3). pii: E272. doi: 10.3390/nu10030272. PMID: 29495518
- Vinkhuyzen AAE, Eyles DW, Burne THJ, Blanken LME, Kruihof CJ, Verhulst F, Jaddoe VW, Tiemeier H, McGrath JJ. Gestational vitamin D deficiency and autism-related traits: the Generation R Study. *Mol Psychiatry*. 2018 Feb;23(2):240-246. doi: 10.1038/mp.2016.213. Epub 2016 Nov 29. PMID: 27895322
- Yoo T, Choi W, Hong JH, Lee JY, Kim JM, Shin IS, Yang SJ, Amminger P, Berk M, Yoon JS, Kim SW. Association Between Vitamin D Insufficiency and Metabolic Syndrome in Patients With Psychotic Disorders. *Psychiatry Investig*. 2018 Feb 28. doi: 10.30773/pi.2017.08.30. [Epub ahead of print] PMID: 29486549

REUMATOLOGIA

- Abdel Galil SM, El-Shafey AM, Abdul-Mak-soud RS, El-Boshy M. Interferon alpha gene expression and serum level association with low vitamin D levels in Egyptian female patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018 Feb;27(2):199-209. doi: 10.1177/0961203317716321. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28659049
- Alghalyini B, El Shamieh S, Salami A, Visvikis Siest S, Fakhoury HM, Fakhoury R. Effect of SLC10B1 gene polymorphisms and vitamin D on statin-induced myopathy. *Drug Metab Pers Ther*. 2018 Mar 28;33(1):41-47. doi: 10.1515/dmpt-2017-0030. PMID: 29420305
- Bae SC, Lee YH. Vitamin D receptor FokI, TaqI, and Apal polymorphisms and susceptibility to systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2018 Feb 21. doi: 10.1007/s10067-018-4036-z. [Epub ahead of print] PMID: 29468338

- Bradley CA. Bone: A novel androgen-vitamin D link. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Apr;14(4):191. doi: 10.1038/nrendo.2018.14. Epub 2018 Feb 9. No abstract available. PMID: 29422552
- Burt LA, Gaudet S, Kan M, Rose MS, Billington EO, Boyd SK, Hanley DA. Methods and procedures for: A randomized double-blind study investigating dose-dependent longitudinal effects of vitamin D supplementation on bone health. *Contemp Clin Trials*. 2018 Feb 20;67:68-73. doi: 10.1016/j.cct.2018.02.009. [Epub ahead of print] PMID: 29471124
- Cao S, Dong XL, Ho MX, Yu WX, Wong KC, Yao XS, Wong MS. Oleanolic Acid Exerts Osteoprotective Effects and Modulates Vitamin D Metabolism. *Nutrients*. 2018 Feb 22;10(2). pii: E247. doi: 10.3390/nu10020247. PMID: 29470404
- Chiang CY, Zebaze R, Wang XF, Ghasem-Zadeh A, Zajac JD, Seeman E. Cortical Matrix Mineral Density Measured Non-invasively in Pre- and Postmenopausal Women and a Woman with Vitamin D Dependent Rickets. *J Bone Miner Res*. 2018 Feb 28. doi: 10.1002/jbmr.3415. [Epub ahead of print] PMID: 29489033
- Dhaliwal R, Mikhail M, Usera G, Stolberg A, Islam S, Ragolia L, Aloia JF. The relationship of Physical performance and Osteoporosis prevention with vitamin D in older African Americans (PODA). *Contemp Clin Trials*. 2018 Feb;65:39-45. doi: 10.1016/j.cct.2017.11.015. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29221945
- Donlon CM, LeBoff MS, Chou SH, Cook NR, Copeland T, Buring JE, Bubes V, Kotler G, Manson JE. Baseline characteristics of participants in the VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL): Effects on Bone Structure and Architecture. *Contemp Clin Trials*. 2018 Feb 22;67:56-67. doi: 10.1016/j.cct.2018.02.003. [Epub ahead of print] PMID: 29408561
- Gimigliano F, Moretti A, de Sire A, Calafiore D, Iolascon G. The combination of vitamin D deficiency and overweight affects muscle mass and function in older post-menopausal women. *Aging Clin Exp Res*. 2018 Feb 27. doi: 10.1007/s40520-018-0921-1. [Epub ahead of print] PMID: 29488185
- Goltzman D. Functions of vitamin D in bone. *Histochem Cell Biol*. 2018 Feb 12. doi: 10.1007/s00418-018-1648-y. [Epub ahead of print] Review. PMID: 29435763
- Kinoshita M, Ishijima M, Kaneko H, Liu L, Nagao M, Sadatsuki R, Hada S, Arita H, Aoki T, Yamanaka M, Nojiri H, Sakamoto Y, Tokita A, Kaneko K. The increase in bone mineral density by bisphosphonate with active vitamin D analog is associated with the serum calcium level within the reference interval in postmenopausal osteoporosis. *Mod Rheumatol*. 2018 Mar 9:1-8. doi: 10.1080/14397595.2018.1442671. [Epub ahead of print] PMID: 29451049
- Li Y, Hui M, Chang X, Li M, Wang Y, Zhang B, Yu J. BMI reduction and vitamin D insufficiency mediated osteoporosis and fragility fractures in patients at nutritional risk: a cross-sectional study. *Eur J Clin Nutr*. 2018 Mar;72(3):455-459. doi: 10.1038/s41430-017-0067-9. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29467386
- Lin TC, Wu JY, Kuo ML, Ou LS, Yeh KW, Huang JL. Correlation between disease activity of pediatric-onset systemic lupus erythematosus and level of vitamin D in Taiwan: A case-cohort study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018 Feb;51(1):110-114. doi: 10.1016/j.jmii.2015.12.005. Epub 2016 Jan 12. PMID: 27147283
- Liu Y, Wen H. Impact of vitamin D deficiency on clinical parameters in treatment-naïve rheumatoid arthritis patients. *Z Rheumatol*. 2018 Feb 19. doi: 10.1007/s00393-018-0426-5. [Epub ahead of print] PMID: 29460148
- Mahto H, Tripathy R, Das BK, Panda AK. Association between vitamin D receptor polymorphisms and systemic lupus erythematosus in an Indian cohort. *Int J Rheum Dis*. 2018 Feb;21(2):468-476. doi: 10.1111/1756-185X.13245. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29230954
- McNaughten B, Speirs L, Moriarty P, Thompson A. Question 2: Is vitamin D useful in the treatment of growing pains? *Arch Dis Child*. 2018 Feb;103(2):203-205. doi: 10.1136/archdischild-2017-313796. Epub 2017 Oct 31. No abstract available. PMID: 29089319
- Mirfeizi Z, Tabaei S, Ravanshad Y, Hashemzadeh K, Kharazmi E, Mehrad-Majd H. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to Behcet's disease: A meta-analysis. *Immunol Invest*. 2018 Feb 1:1-14. doi: 10.1080/08820139.2018.1430827. [Epub ahead of print] PMID: 29388852
- Mittinty MM. Vitamin D testing: finding a balance. *Clin Rheumatol*. 2018 Feb 19. doi: 10.1007/s10067-018-4039-9. [Epub ahead of print] No abstract available. PMID: 29460093
- Nahas-Neto J, Cangussu LM, Orsatti CL, Bueloni-Dias FN, Poloni PF, Schmitt EB, Nahas EAP. Effect of isolated vitamin D supplementation on bone turnover markers in younger postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporos Int*. 2018 Feb 15. doi: 10.1007/s00198-018-4395-y. [Epub ahead of print] PMID: 29450585
- Olmedillas H, Gonzalez-Agüero A, Rapún-López M, Gracia-Marco L, Gomez-Cabello A, Pradas de la Fuente F, Moreno LA, Casajús JA, Vicente-Rodríguez G. Bone metabolism markers and vitamin D in adolescent cyclists. *Arch Osteoporos*. 2018 Feb 3;13(1):11. doi: 10.1007/s11657-018-0415-y. PMID: 29397487
- Ong MW, Tan CH, Cheng AKS. Prevalence and Determinants of Vitamin D Deficiency Among the Overweight and Obese Singaporeans Seeking Weight Management Including Bariatric Surgery: a Relationship with Bone Health. *Obes Surg*. 2018 Feb 16. doi: 10.1007/s11695-018-3142-y. [Epub ahead of print] PMID: 29453514
- Roizen JD, Li D, O'Leary L, Javaid MK, Shaw NJ, Ebeling PR, Nguyen HH, Rodda CP, Thummel KE, Thacher TD, Hakonarson H, Levine MA. CYP3A4 mutation causes vitamin D-dependent rickets type 3. *J Clin Invest*. 2018 Feb 20. pii: 98680. doi: 10.1172/JCI98680. [Epub ahead of print] PMID: 29461981
- Saarnio E, Pekkinen M, Itkonen ST, Kemi V, Karp H, Ivaska KK, Risteli J, Koivula MK, Kärkkäinen M, Mäkitie O, Sievänen H, Lamberg-Allardt C. Low free 25-hydroxyvitamin D and high vitamin D binding protein and parathyroid hormone in obese Caucasians. A complex association with bone? *PLoS One*. 2018 Feb 28;13(2):e0192596. doi: 10.1371/journal.pone.0192596. eCollection 2018. PMID: 29489840
- Tariq S, Tariq S, Lone KP. Interplay of vitamin D, vitamin B₁₂, homocysteine and bone mineral density in post-

- menopausal females. *Health Care Women Int.* 2018 Feb 27;1-19. doi: 10.1080/07399332.2018.1444042. [Epub ahead of print] PMID: 29485366
- Trovato FM, Castrogiovanni P, Szychlinska MA, Purrello F, Musumeci G. Impact of Western and Mediterranean Diets and Vitamin D on Muscle Fibers of Sedentary Rats. *Nutrients.* 2018 Feb 17;10(2). pii: E231. doi: 10.3390/nu10020231. PMID: 29462978
 - Turhan T, Doğan HO, Boğdaycıoğlu N, Eyerci N, Omma A, Sari İ, Yeşilyurt A, Karaaslan Y. Vitamin D status, serum lipid concentrations, and vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms in Familial Mediterranean fever. *Bosn J Basic Med Sci.* 2018 Feb 20;18(1):21-28. doi: 10.17305/bjbms.2017.2259. PMID: 28926322
 - Williams BR, Thomas AJ, Collier RC, Boffeli TJ, Anderson SA. Vitamin D Levels Do Not Predict Risk of Metatarsal Fractures. *Foot Ankle Spec.* 2018 Feb;11(1):37-43. doi: 10.1177/1938640017700973. Epub 2017 Apr 2. PMID: 28367641
 - Wu CJ, Kao TW, Tsai CK, Chang YW, Peng TC, Yang HF, Wu LW, Chen WL. Was the calf circumference associated with serum vitamin D level in obesity and non-obesity adults. *Clin Chim Acta.* 2018 Feb 23;481:42-48. doi: 10.1016/j.cca.2018.02.028. [Epub ahead of print] PMID: 29481775
 - Wu Z, Camargo CA Jr, Malihi Z, Bartley J, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Khaw KT, Scragg R. Monthly vitamin D supplementation, pain, and pattern of analgesic prescription: secondary analysis from the randomized, double-blind, placebo-controlled ViDA study. *Pain.* 2018 Feb 24. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001189. [Epub ahead of print] PMID: 29494417
 - Yesil H, Sungur U, Akdeniz S, Gurer G, Yalcin B, Dundar U. Association between serum vitamin D levels and neuropathic pain in rheumatoid arthritis patients: A cross-sectional study. *Int J Rheum Dis.* 2018 Feb;21(2):431-439. doi: 10.1111/1756-185X.13160. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28857474