

La vitamina D e le attività extraossee (*narrative review*)

Vitamin D and extraosseous activities (narrative review)

Luigi Molfetta¹, Sergio Rosini²

¹ Dipartimento DISC, Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche, Università di Genova; Centro di Ricerca su Osteoporosi e Patologie Osteoarticolari; ² Centro di Ricerca su Biomateriali, Livorno

Riassunto

La vitamina D (Vit D) viene considerata oggi un vero ormone, sviluppato da alcuni organismi unicellulari (fitoplancton) già in epoca primordiale e rimasto in tutte le fasi evolutive, fino agli animali superiori. Pertanto, si caratterizza per un ruolo ubiquitario nel metabolismo di quasi tutti i tessuti organici, dove sono presenti recettori ed enzimi necessari alla sua formazione. Oltre al controllo dell'omeostasi del calcio e del fosforo, la Vit D può correlare con numerose patologie croniche caratterizzate peraltro da processi infiammatori e da alterazioni immunologiche. La concentrazione di Vit D correla con la funzione di centinaia di geni associati a risposte immuni, confermando il suo ruolo immunoregolatore. È stata ipotizzata un'azione modulatrice della Vit D sulla patologia diabetica, data la presenza di numerosi recettori per il calcitriolo espressi sulle cellule beta pancreatiche. La capacità di attraversare la barriera ematoencefalica e raggiungere il fluido cerebrospinale e il cervello e la capacità delle cellule del cervello di trasformare la pro-Vit D nel suo metabolita attivo ha spinto la ricerca a valutare i possibili effetti sul sistema nervoso centrale. La deficienza di Vit D influenza inoltre alcune patologie allergiche o autoimmuni, essendo stato dimostrato come il rischio di malattie autoimmuni sia influenzato dalla stagionalità e dai valori dell'ormone-D. Infine, numerose sono le ricerche sulla potenziale attività antitumorale della Vit D, poiché il calcitriolo possiede recettori su numerose cellule tumorali ed è in grado di promuovere il differenziamento cellulare e di inibire la proliferazione in vitro di cellule tumorali, possedendo contemporaneamente un'attività antinfiammatoria, pro-apoptotica e anti-angiogenetica. L'azione multiforme della Vit D diventa quindi oggetto di studi approfonditi e in continua espansione.

Parole chiave: vitamina D, sistema immunitario, diabete, depressione, tumori

Summary

Vitamin D (Vit D) is now considered a real hormone, developed by some unicellular organisms (phytoplankton) already in the primordial era and remained in all evolutionary stages, up to higher animals. Therefore it is characterized by a ubiquitous role in the metabolism of almost all organic tissues, where there are receptors and enzymes necessary for its formation. In addition to controlling the homeostasis of calcium and phosphorus, Vit D can correlate with numerous chronic pathologies characterized by inflammatory processes and immunological alterations. Vit D concentration correlates with the function of hundreds of genes associated with immune responses, confirming its immunoregulatory role. A modulating action of Vit D on diabetic pathology has been hypothesized, given the presence of numerous receptors for calcitriol expressed on pancreatic beta cells. The ability to cross the blood brain barrier and reach the cerebrospinal fluid and the brain and the ability of brain cells to transform pro-Vit D into its active metabolite has prompted research to evaluate possible effects on the central nervous system. Vit D deficiency also influences some allergic or autoimmune diseases, it having been demonstrated that the risk of autoimmune diseases

Ricevuto: 7 agosto 2023
Accettato: 10 settembre 2023

Corrispondenza

Luigi Molfetta

Dipartimento DISC, Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche, Università di Genova
E-mail: prof.molfetta@gmail.com

Come citare questo articolo: Molfetta L, Rosini S. La vitamina D e le attività extraossee (*narrative review*). *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2023;49:123-136; <https://doi.org/10.32050/0390-0134-N348>

© Copyright by Pacini Editore Srl



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

is influenced by seasonality and hormone-D values. Finally, there are numerous researches on the potential antitumor activity of Vit D, as Calcitriol possesses receptors on numerous tumor cells and is able to promote cell differentiation and to inhibit the in vitro proliferation of tumor cells, simultaneously possessing an anti-inflammatory activity, pro-apoptotic and anti-angiogenic. The multifaceted action of Vit D therefore becomes the subject of in-depth and ever-expanding studies.

Key words: vitamin D, immune system, diabetes, depression, tumors

Introduzione

La vitamina D (Vit D) è, in verità, una denominazione inesatta poiché essa viene considerata oggi un vero ormone, verosimilmente il più ancestrale, sviluppato da alcuni organismi unicellulari (fitoplancton) già in epoca primordiale e mantenuto, attraverso tutte le fasi evolutive, fino agli animali superiori, con un ruolo nel metabolismo di quasi tutti i tessuti organici, dove presenta recettori ed enzimi necessari alla sua formazione.

Non sorprende, pertanto, che l'ormone "vitamina D" eserciti, attraverso la sua attività endocrina e paracrina, un'influenza su numerosi organi e sistemi, oltre la sua principale attività di controllo dell'omeostasi del calcio e fosforo.

Pertanto, la deficienza di Vit D è correlata a numerose patologie croniche, quali il diabete o varie patologie cardiovascolari (CV), a loro volta associate a uno stato infiammatorio e ad alterazioni del sistema immunitario.

Esporremo in questo lavoro le principali azioni extraossee della Vit D, per sottolinearne il ruolo determinante nella fisiologia degli organi interessati e la correlazione con le varie patologie. La Vit D in tal modo viene a caratterizzarsi come un elemento non di semplice supplementazione e di mera integrazione alimentare, ma di potenziale sostegno circa la prevenzione o l'assistenza alla terapia specifica delle varie malattie.

Breve sinossi della vitamina D

La Vit D di cui l'organismo dispone origina per il 70% per azione dell'irraggiamento solare e per il 30% è di origine alimentare.

La Vit D attivata o calcitriolo ($1\alpha,25$ (OH) 2 D) origina per trasformazione del 7-deidrocolesterolo (7-DHC) secondo varie tappe.

Dapprima l'irraggiamento porta alla formazione della pre-VIT D 3 e poi alla formazione del colecalciferolo o Vit D 3 ; negli alimenti invece è presente l'ergosterolo (Vit D 2). Questi sono pro-ormoni e quindi non hanno attività biologica, richiedendo due passaggi essenziali.

Il colecalciferolo (la vitamina prevalente e più importante) con la sua proteina di legame arriva al fegato dove avviene il 1° processo di attivazione, acquisendo l'idrossilazione a 25-idrossivitamina D 3 (25(OH)D 3) o calcifediolo. Il 2° processo avviene a livello dei tubuli renali con una seconda

idrossilazione a calcitriolo ($1\alpha,25$ (OH) 2 -D 3), forma metabolicamente attiva dell'ormone-Vit D.

Pertanto occorre distinguere:

- il *colecalciferolo* (Vit D 3), metabolicamente non attiva;
- il *calcifediolo*, forma semiattivata a livello epatico;
- il *calcitriolo*, ($1\alpha,25$ (OH) 2 D 3) forma attiva a doppia idrossilazione o Vit D 3 propriamente detta.

Vitamina D e immunità

È ormai concetto acquisito come alla base della diversificata attività del calcitriolo ($1\alpha,25$ (OH) 2 D 3) siano coinvolti, direttamente o indirettamente, centinaia di geni che alterano la loro espressione secondo le concentrazioni dell'ormone stesso ¹⁻³. Houssein-Nezhad et al. hanno dimostrato che la Vit D 3 , in vivo, regola l'espressione di 291 geni nelle cellule ematiche della linea bianca coinvolte in oltre 160 reazioni biologiche. Tra questi geni occupano una posizione preminente quelli associati alle risposte immuni, a conferma del ruolo immuno-regolatore della Vit D 3 . Infatti le cellule del sistema immune sono regolate metabolicamente dal calcitriolo, potendo le cellule stesse produrre l'ormone attivo a partire dal 25(OH)D 3 ⁴.

La Vit D attiva ($1\alpha,25$ (OH) 2 D 3 o calcitriolo) possiede recettori espressi sia sui nuclei che sulle membrane cellulari della maggioranza delle cellule immuni, ossia i monociti, i macrofagi, le cellule dendritiche, i linfociti T e B, i quali oltre a rispondere al calcitriolo, possono rispondere anche al metabolita epatico precursore, ovvero al calcifediolo (25(OH)D 3), grazie alla presenza all'interno delle stesse cellule immuni dell'enzima CYP27B1 che ne completa la sua trasformazione a calcitriolo.

A conferma del ruolo nella risposta immunitaria, studi osservazionali hanno riportato come una deficienza di Vit D sia associata con un aumentato rischio di patologie infettive, incluso la TBC, HIV, HCV e infezioni del tratto respiratorio ⁵.

I monociti, i macrofagi e le cellule dendritiche (DC) rappresentano la prima linea di difesa naturale verso le infezioni per la presenza di speciali recettori, ossia i *Pattern Recognition Receptors* (PRRs) quali i *toll-like receptors* (TLRs), che sono in grado di riconoscere agenti microbici e iniziare un programma cellulare, volto all'induzione di un processo infiammatorio e alla distruzione del patogeno. Inoltre, le

stesse cellule sono in grado di internalizzare e modificare alcuni antigeni batterici per presentarli alle cellule T, stimolando così il sistema immune acquisito.

L'attivazione degli stessi recettori comporta anche un'augmentata espressione di *Vitamin-D Receptors* (VDR) e del Citocromo CYP27B1 all'interno delle cellule, favorendo la trasformazione del 25,OH₂D nell'ormone attivo 1,25(OH)₂D e nella conseguente induzione dell'attivazione dei peptidi antibatterici (catelecidina, defensine, NOD2) ⁶ con la funzione di limitare l'ingresso dei virus entro le cellule e inibirne la replicazione. Un'ulteriore funzione della Vit D è quella di promuovere il processo della autofagia e la maturazione del fagosoma, processi che mirano alla soppressione dell'agente patogeno ^{7,8}. Un altro aspetto della potenziale attività antivirale della Vit D consiste nella capacità di stimolare nei monociti e macrofagi l'espressione di recettori (TLRs) in grado di riconoscere vari antigeni, quali proteine virali e acidi nucleici. Oltre che sulle cellule immuni i recettori per la Vit D si trovano anche su numerose altre cellule, inducendo risposte diverse ed è inoltre dimostrato come 1,25(OH)₂D sia in grado di inibire l'attivazione del fattore NFκB (*nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B cells*) responsabile dell'espressione di numerose citokine ^{9,10}. Oltre a regolare il sistema immune innato, in altri studi si dimostra anche un'influenza sul sistema immune acquisito, attraverso un processo complesso, funzionale a una limitazione di eccessivi processi infiammatori ¹¹⁻¹³.

Il legame tra un basso livello di 25OH₂D e l'incidenza di patologie infettive ha incentivato l'utilizzo della Vit D come agente di prevenzione o di rinforzo terapeutico per varie patologie infettive quali faringotonsilliti, bronchioliti, polmoniti e influenza ¹⁴⁻¹⁶.

Vari studi hanno evidenziato come il rischio di infezioni respiratorie è maggiore in presenza di bassi livelli di 25OH₂D e particolarmente in soggetti con COPD, asma o altre concomitanti patologie croniche. A questo proposito è stato dimostrato come le cellule dell'epitelio polmonare esprimano il citocromo CYP27B1 e siano pertanto in grado di trasformare il 25OH₂D nella sua forma attiva, esercitando un'attività anti-infiammatoria ¹⁷.

È importante sottolineare che i dosaggi di Vit D, usualmente impiegati nel trattamento delle patologie ossee, non sono ritenuti adeguati per prevenire o modulare l'influenza sulle patologie croniche o respiratorie indotte da virus. Per queste ultime indicazioni sono ritenuti necessari livelli plasmatici superiori a 50-60 ng/ml. È pertanto plausibile che i risultati contrastanti descritti in alcuni studi clinici siano la conseguenza dei bassi livelli ematici di 25OH₂D non sufficienti a espletare un effetto positivo, sottolineando anche il fatto che i soggetti esaminati partivano da valori ematici bassi, senza tuttavia raggiungere le concentrazioni più adeguate. È stato invece interessante osservare come in

soggetti con 25,OH₂D intorno a 7 ng/ml la somministrazione di latte fortificato con D è stata sufficiente a ridurre le infezioni del tratto respiratorio. In maniera analoga anche in pazienti immunodeficienti la somministrazione di Vit D per la durata di un anno ha ridotto il numero degli agenti patogeni nei fluidi nasali.

Si deve tuttavia sottolineare che la Vit D, coinvolta in numerose funzioni fisiologiche, è stata spesso impiegata in soggetti con condizioni ormai fortemente alterate e coinvolgenti anche altri meccanismi indipendenti dalla Vit D stessa; inoltre occorre considerare la complessità dell'attivazione dei recettori VDR che, pur ubiquitari, regolano l'espressione di geni con specifiche sequenze (*Vit D-Response Elements-VDRE*), oltre a lavorare in sinergia con altri fattori di trascrizione e coattivatori o corepressori.

Si può pertanto ritenere che, per esercitare un effetto positivo sulle varie condizioni patologiche, la Vit D deve trovare la coordinazione e la presenza di vari elementi non sempre presenti nelle sequenze necessarie, con possibile variabilità delle risposte oltre che le concentrazioni più idonee a ottenerle.

Non deve pertanto sorprendere come gli effetti della Vit D possano interessare anche diverse e diffuse patologie quali il diabete o le alterazioni cardiovascolari così come i tumori o il sistema respiratorio. Questo ultimo aspetto ha creato recentemente un vasto interesse per la potenziale attività verso le infezioni virali, in un periodo caratterizzato dalla pandemia indotta dal coronavirus Covid-19.

Vitamina D e sistema cardiovascolare

Recenti progressi sono stati fatti anche nel relazionare la Vit D con l'insorgenza di patologie CV e in particolare con la formazione della placca ateromatosa e la sua calcificazione, correlabile ai vari fattori di rischio quali l'ipertensione, la anomala concentrazione lipidica e la sindrome metabolica.

L'ipotesi che la Vit D svolga un ruolo importante nella patologia CV nasce da alcune evidenze sperimentali condotte in topi transgenici non in grado di utilizzare la Vit D e che sviluppano aterosclerosi e resistenza insulinica, condizioni predisponenti la patologia CV e il diabete di tipo II, sempre accompagnati da un'evidente reazione infiammatoria. Risultati simili sono stati ottenuti in topi nei quali i monociti e i macrofagi venivano privati dei recettori per la Vit D (VDR). Ed anche in questo caso si è osservata un'eccessiva produzione di glucosio epatico e la formazione di *foam cells* da parte dei macrofagi ingolfati da LDL ossidate. La condizione regrediva col ripristino di normali popolazioni di monociti e macrofagi con i recettori per la Vit D.

I recettori VDR dell'endotelio, presenti sulla muscolatura liscia e sui cardiomiociti, interagiscono con il calcitriolo svolgendo un effetto protettivo, mediante la captazione delle LDL e la proliferazione delle cellule muscolari lisce vasali (VSMC) e mediante la riduzione dell'espressione di molecole di adesione e citokine linfocitarie¹⁸. La possibilità di un'azione cardioprotettiva della Vit D viene rafforzata anche dal fatto che le cellule endoteliali dell'aorta, dei cardiomiociti e dei fibroblasti esprimono l'enzima 1 alfa-idrossilasi con la possibilità di trasformare il 25OHD direttamente e indipendentemente dall'intervento renale.

Un deficit di Vit D può aumentare il rischio di insorgenza di patologie CV a causa di uno sbilanciamento elettrolitico, di una disfunzione delle cellule pancreatiche β , dell'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), oltre a un'alterata risposta immune con la creazione di un ambiente infiammatorio che promuove la disfunzione vascolare e la resistenza insulinica¹⁹.

In effetti modelli murini privi di VDR presentano un'alterata espressione di renina con aumento dei livelli di angiotensina II e ipertensione; il calcitriolo rinormalizza il quadro^{20,21}.

Di interesse è anche la prevenzione che il calcitriolo esercita sull'iperparatiroidismo il quale, a sua volta, è associato a ipertrofia del miocardio e a più alti valori pressori. È ormai dimostrato come un eccesso di paratormone (PTH) sia associato a un aumento della pressione arteriosa, causata da una alterazione dell'endotelio in grado di influenzare la vasodilatazione.

Viene considerata importante anche l'interazione tra il PTH e il sistema RAAS che conduce all'eccessivo rilascio di aldosterone. L'eccesso di aldosterone comporta anche una perdita di calcio e un conseguente aumento del PTH. L'effetto di un elevato PTH sui cardiomiociti, ma anche sulle cellule endoteliali e sulla muscolatura liscia vasale, sono stati considerati responsabili anche di una insufficienza cardiaca.

In uno studio 3.730 uomini tra i 60 e i 79 anni di età, senza precedenti segni di danno cardiaco, erano seguiti per 13 anni; un elevato PTH ($> 55,6$ pg/ml) era associato allo stress ventricolare e ad un aumentato rischio di insufficienza cardiaca, senza tuttavia che vi fosse una relazione con i livelli del 25OHD o altri parametri del metabolismo minerale, incluso il calcio e il fosfato. Si deve tuttavia ricordare che la maggioranza dei soggetti con insufficienza cardiaca risulta avere anche un basso livello di 25OHD, con un effetto negativo sul trasporto di calcio nei cardiomiociti con ipertrofia, infiammazione e fibrosi, oltre alla attivazione del RAAS che si verifica per i bassi livelli di Vit D²².

Altri lavori in ambito clinico riportano come sia il PTH che la Vit D siano correlati alla patologia cardiaca, con un progressivo approfondimento della specifica influenza della

sola Vit D sulla patologia, con le interferenze con l'aumento del PTH causato dalla carenza vitaminica²³.

Vari studi osservazionali hanno riguardato l'eventuale rapporto tra le concentrazioni di 25(OH)D e il rischio di CV, valutato sulla base dell'incidenza di infarti del miocardio (IMA), di *stroke* e della relativa mortalità. La maggior parte dei risultati ha evidenziato come bassi livelli di 25OHD erano associati con un maggior rischio di CV, con una significatività variabile^{24,25}.

Il *Framingham Offspring Study* ha seguito 1.739 soggetti di età media 59 anni (55% di sesso femminile) inizialmente privi di patologie CV e osservati per 5 anni. Il rischio di incorrere in eventi CV era di 1,62 volte più alto nei soggetti con dosaggi di 25OHD < 15 ng/ml, rispetto ai rimanenti che possedevano valori superiori; il rischio maggiore si verificava nei soggetti che presentavano ipertensione²⁶.

Si deve osservare che molti degli studi riportati erano stati disegnati per valutare gli effetti ossei della Vit D e, in molti casi, le dosi di 400 UI/die venivano poi considerate non adeguate. In un'ampia *review* di meta-analisi su studi clinici randomizzati (RCTs) si evidenziavano effetti variabili sulle patologie CV in rapporto ai valori di Vit D^{27,28}. Tale variabilità poteva trovare spiegazione nella diversa capacità delle cellule del sistema CV di produrre calcitriolo endogeno e per l'ampio range di concentrazioni di 25OHD richiesto per esprimere questi effetti.

Appare però chiaro che basse concentrazioni di 25OHD circolante, il conseguente aumento di PTH e la minor produzione intracellulare di calcitriolo possono determinare alterazioni cardiovascolari.

Pur nella variabilità degli studi clinici è opinione diffusa che un adeguato apporto di Vit D con valori di 25(OH)D3 (pari o maggiori di 30 ng/ml o più) sia necessario per ridurre i rischi di incorrere in patologie CV.

Vitamina D e pressione arteriosa

Evidenze più convincenti provengono dagli studi sull'ipertensione che hanno mostrato una relazione inversa tra i livelli di 25(OH)D e il rischio di ipertensione. Il fatto che la maggiore incidenza di ipertensione essenziale (IE) si verifichi nei mesi invernali e alle più alte latitudini rende ragionevole ritenere che una minor produzione di Vit D possa contribuire ad aumentarne la prevalenza²⁹.

Un'ampia metanalisi di Burgaz et al.³⁰, che include quattro studi prospettici e 14 cross-sezionali, mostra una relazione inversa tra la concentrazione di 25(OH)D e l'incidenza di ipertensione con una odds-ratio di 0,73 per i valori più alti di 25(OH)D rispetto ai valori più bassi.

Simili risultati sono stati ottenuti in altri studi²²; Kunutsor et al. in coorti di soggetti con 283.537 partecipanti di cui 55.816 casi di ipertensione arteriosa hanno evidenziato

una riduzione della patologia del 12% per ogni aumento di 10 ng/ml di 25(OH)D ³¹.

Nonostante la maggior parte degli studi osservazionali ³² riportino una relazione inversa tra Vit D e ipertensione arteriosa, in altri studi i risultati meritano un approfondimento ³³. Tuttavia, i valori iniziali di 25(OH)D nella maggioranza dei soggetti studiati erano già nel range di normalità e tali da non alterare il PTH ³⁴. Tuttavia, un supplemento di Vit D e calcio riducevano il PTH e i livelli pressori ³⁵, nella consapevolezza che il PTH possa essere influenzato anche da altri fattori quali il Ca, il sodio, il fosfato.

Resta chiaro che lo stato vitaminico D è uno dei possibili responsabili del livello del PTH e dell'interferenza con la pressione arteriosa.

Recenti lavori clinici hanno anche evidenziato la correlazione tra valori di 25OHD e l'insorgenza di pre-eclampsia (gestosi) ³⁶ oltre a promuovere la formazione della placenta in un momento nel quale anche il feto necessita di un maggiore apporto di Vit D. Un gruppo di donne nelle ultime settimane di gestazione veniva trattato con tre differenti dosi di Vit D (400-1500-4000 UI) e la valutazione sulla incidenza di pre-eclampsia ha mostrato come la dose maggiore abbia fornito una significativa minore incidenza dell'evento considerato, unitamente a una perfetta tollerabilità. Vale anche ricordare che la Vit D viene facilmente trasportata dal sangue materno al latte ed è stato calcolato che per ogni 1000 UI di Vit D assorbite dalla madre vi siano circa 80 UI/L nel latte. Anche questo dato conferma come 4000 UI di Vit D siano adeguate e sicure nel periodo della gravidanza e del dopo-parto.

È possibile affermare, sulla base delle attuali conoscenze, che di fronte a patologie croniche a lenta insorgenza vi sia la concomitanza di diverse alterazioni funzionali che concorrono a determinare un danno di organo. La carenza di Vit D, un elevato PTH, un'eccessiva presenza di leptina e di massa grassa, un alterato metabolismo glucidico, un silente processo infiammatorio, lo stress ossidativo, la minore reattività legata all'età e altri fattori, unitamente a un errato stile di vita, possono, tutti assieme o in parte, contribuire al manifestarsi di patologie croniche verso le quali intervenire migliorando un singolo elemento non è sufficiente a ristabilire una completa omeostasi.

Vitamina D e diabete

Per la presenza di numerosi recettori per il metabolita attivo della Vit D (calcitriolo o 1 α -25(OH)2D), inclusi i recettori espressi sulle cellule beta pancreatiche, oltre all'attività antinfiammatoria è stata ipotizzata un'azione modulatrice della Vit D sulla patologia diabetica.

Numerosi studi in vitro e in vivo su animali hanno mostrato la presenza di recettori per 1 α ,25(OH)2D nel citosol delle

cellule pancreatiche di pollo ^{37,38}, la presenza della proteina legante il Ca (CaBP)-Vit D dipendente- nel pancreas di ratti e maiali ³⁹ e la localizzazione di 1,25(OH)2D nel nucleo delle cellule pancreatiche di ratto ⁴⁰, facendo ipotizzare un possibile intervento della Vit D nel regolare la funzione pancreatica. Tale ipotesi trovava già una conferma in un lavoro di Norman et al. nel 1980 in cui si evidenziava, durante la perfusione del pancreas di ratti con glucosio e arginina, una minore produzione di insulina (-48%) negli animali carenti di Vit D ⁴¹. Nel 1981 Ckark et al. ⁴² avevano confermato come la somministrazione in vivo di 1 α -25(OH)2D a ratti deficienti di Vit D comportasse un aumento del livello di insulina nel sangue periferico. Kadowaki et al. nel 1984 avevano valutato altri fattori potenzialmente responsabili di una ridotta secrezione di insulina, quali ad esempio, i vari cambiamenti nutrizionali, metabolici e biochimici, un deficiente apporto calorico e di calcio, una diminuzione della CaBP- Vit D dipendente nelle beta cellule, o cambiamenti ormonali. Da rimarcare come i risultati del lavoro indicavano come solo un deficiente apporto di Vit D fosse responsabile della ridotta secrezione di insulina ⁴³.

È importante ricordare che anche le beta-cellule posseggono l'enzima per la conversione del 25(OH)D nel metabolita attivo 1 α ,25(OH)2D; ciò consente anche un importante effetto paracrino, oltre a regolare la concentrazione del Ca extracellulare e il suo flusso attraverso le cellule beta ⁴⁴ con effetto sulla secrezione di insulina quale processo Ca-dipendente ⁴⁵.

È stato inoltre dimostrato che il calcitriolo (1 α ,25(OH)2D) può entrare nelle cellule che rispondono all'insulina, aumentando la presenza dei recettori per l'insulina stessa, ma senza alterarne la sensibilità ⁴⁶. L'ipovitaminosi D invece porta a un incremento del PTH che è stato associato alla resistenza all'insulina ⁴⁷, oltre a determinare un'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone legato anch'esso a una resistenza alla insulina. Un ulteriore meccanismo che lega direttamente o indirettamente la Vit D al diabete è l'effetto sull'infiammazione sistemica tramite l'inibizione della attivazione del fattore nucleare NF κ B e la relativa inibizione nell'espressione di varie citokine nocive per le beta-cellule ⁴⁸.

Numerosi sono gli studi osservazionali trasversali (*cross sectional*) e longitudinali che hanno cercato di evidenziare l'eventuale relazione tra diabete di tipo 2 (T2D) e lo stato vitaminico D.

Uno studio, tra i più significativi, è rappresentato dal *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) del 2004 ⁴⁹ condotto su oltre 6.000 soggetti e dal quale emergeva un'associazione inversa tra la concentrazione di 25(OH)D e la prevalenza di diabete. Un risultato che era confermato anche da una indagine fatta in Inghilterra da Hypponen ⁵⁰ su circa 6.800 soggetti e dalla quale emergeva come il 25(OH)D fosse inversamente associa-

to con la sindrome metabolica mentre a maggiori valori di 25(OH)D corrispondevano anche maggiori concentrazioni di IGF-1 (somatomedina o fattore di crescita insulino-simile) con valori tendenti a un *plateau* per concentrazioni di 25(OH)D > 35ng/ml.

Anche studi clinici longitudinali dove lo stato vitaminico era valutato prima che si verificasse evidenza di T2D hanno mostrato quasi sempre una relazione inversa tra 25(OH)D e incidenza di T2D.

Uno tra i più ampi studi riguarda il lavoro di Pittas 2006⁵¹ con il *Nurses' Health Study* effettuato su oltre 83.000 donne senza precedenti storie di diabete né patologie CV o tumori, che venivano seguite per 20 anni, valutando l'apporto di Ca e di Vit D in rapporto all'incidenza di nuovi casi di T2D. I dati mostrano una forte riduzione (33%) nel rischio di diabete nei soggetti che avevano ricevuto un apporto di calcio (> 1.200 mg/die) e Vit D (> 800 UI/die) rispetto ai soggetti con minori apporti dei due farmaci (Ca < 600mg e Vit D < 400 UI).

In un analogo studio di Liu et al. su oltre 10.000 donne con età media > 45 anni viene fatto riferimento all'apporto di Vit D e di Ca⁵². I risultati mostrano una minore prevalenza di sindrome metabolica tra le donne che avevano assunto le maggiori quantità di calcio e Vit D, un evento che corrisponde anche a quanto osservato da altri circa il legame tra calcio, pressione arteriosa e sensibilità alla insulina⁵³.

Nel 2013 la metanalisi di Song et al.⁵⁴ su 21 studi osservazionali longitudinali comprendenti circa 76.000 partecipanti, ha riguardato il rischio di incorrere in un diabete tipo II in relazione ai livelli di 25(OH)D. I dati riportano una riduzione del rischio del 38% con un livello di 25(OH)D nel terzile superiore rispetto ai valori più bassi e con scarsa eterogeneità tra i vari studi. Un'analisi del trend aveva indicato che ogni incremento del 25(OH)D di 4 ng/ml era associato a un minor rischio del 4% di T2D.

Si deve tuttavia osservare che anche risultati diversi sono stati riportati a seguito di lavori RCTs così come in una meta-analisi da 23 studi controllati dove 1.790 soggetti diabetici erano randomizzati a ricevere o Vit D o placebo. L'efficacia del valore basale di Vit D non si modificava aumentandone il dosaggio⁵⁵. Questi ultimi dati però concordano anche con i risultati di una precedente meta-analisi di 15 RCTs⁵⁶. Si potrebbe osservare che i tempi di osservazione erano assai ristretti, da poche settimane a un anno⁵⁷.

Il supplemento di Vit D ha mostrato effetti più apprezzabili nell'aumentare i livelli di 25(OH)D nel siero e nel ridurre la resistenza all'insulina nei soggetti con T2D, con una variabilità di influenza sulla glicemia a digiuno, sulla HbA1c o sui livelli di insulina, ma con un'influenza positiva soprattutto nei soggetti carenti di Vit D e nei non obesi.

Vitamina D e depressione

La proprietà della Vit D di influenzare la fisiologia di vari organi e tessuti ha spinto a valutare i possibili effetti sul sistema nervoso centrale, un'ipotesi questa che trova supporto anche nella capacità di attraversare la barriera ematoencefalica e raggiungere il fluido cerebrospinale e il cervello^{58,59}; a questa proprietà si aggiunge anche la capacità delle cellule del cervello di trasformare la pro-Vit D nel suo metabolita attivo, 1 α ,25(OH)2D per la presenza dei due enzimi responsabili della trasformazione⁶⁰, la 25-idrossilasi e 1 α -idossilasi.

La Vit D, il calcitriolo, agisce attraverso il legame con i recettori specifici VDRs presenti nei neuroni e nelle cellule gliali di varie aree cerebrali^{61,62} essenziali per i processi cognitivi.

A confermare il suo possibile intervento su alcune patologie neurologiche vale ricordare che la Vit D è anche in grado di regolare la sintesi di fattori neurotrofici quale il *nerve growth factor* (NGF) e la neurotrofina^{63,64} che consentono un controllo sul differenziamento neuronale. La Vit D è risultata in grado di regolare l'espressione genica di vari neurotrasmettitori quali la dopamina, l'acetilcolina, la serotonina e l'acido γ -aminobutirrico⁶⁵⁻⁶⁷.

Alcuni dati relativamente recenti hanno anche evidenziato come i periciti cerebrali rispondano al 1 α ,25(OH)2D, innescando un meccanismo antiinfiammatorio⁶⁸. Altri esperimenti sugli animali mostrano come il calcitriolo tenda a limitare l'accumulo di β -amiloide tramite l'attivazione dei macrofagi^{69,70}.

La conoscenza delle caratteristiche sopra riportate, unitamente alla attività antiossidante propria della Vit D, ha spinto a valutarne l'attività in ambito clinico nei confronti di varie patologie neurologiche, anche in considerazione del fatto che con l'avanzare dell'età, sempre più frequentemente si riscontrano deficienze di Vit D.

In uno studio del 2014, 1.658 soggetti senza sintomi di demenza o patologie CV furono esaminati durante 6-7 anni, valutando la concentrazione di 25(OH)D e l'incidenza del rischio di malattia di Alzheimer o di demenza⁷¹. I risultati hanno indicato che i soggetti con valori di 25(OH)D inferiori a 10ng/ml, ma anche tra 10 e 20 ng/ml) hanno un rischio significativamente maggiore di incorrere in condizioni di demenza e di Alzheimer rispetto ai soggetti con valori più elevati. Gli Autori, tuttavia, non hanno evidenziato quali valori di 25(OH)D siano più idonei al conseguimento di una migliore prevenzione.

Anche due recenti metanalisi^{72,73} includenti rispettivamente 37 e 284 diversi studi con lo scopo di valutare un'eventuale relazione tra 25(OH)D e malattia di Alzheimer, hanno confermato i risultati ottenuti nei precedenti lavori e hanno suggerito che bassi valori di Vit D sono associati a difettose funzioni cognitive e rischio di malattia di Alzheimer.

Uno studio su 6.257 donne anziane seguite per 4 anni ⁷⁴ ha confermato un maggiore rischio (60%) di deterioramento cognitivo in presenza di valori di 25(OH)D < 10ng/ml. In maniera simile, anche in un altro studio, il declino cognitivo era risultato maggiore del 41% in soggetti con bassi livelli vitaminici.

Diversamente altri studi RCT hanno valutato gli effetti di supplementi di Vit D sulle funzioni cognitive di pazienti anziani, ma con risultati non concordanti ⁷⁵. Nonostante i risultati spesso discordanti siano da attribuire a una scarsità nel numero dei soggetti reclutati e quindi all'impossibilità di rilevare una significatività dei dati ottenuti o alle diverse metodiche di valutazione delle concentrazioni di 25(OH)D, ne emerge l'impressione che la Vit D possa avere un effetto preventivo più che curativo ⁷⁶. Una recente indagine ha mostrato come i VDRs siano presenti, sia pure in misura diversa, in numerose aree del cervello con gli astrociti fortemente rispondenti al calcitriolo a livello genomico, mentre altri tipi cellulari potrebbero essere responsabili di un effetto non genomico a giustificare effetti diversi del supplemento vitaminico ⁷⁷.

Vitamina D e artrite reumatoide

Gli effetti esercitati dalla Vit D sul sistema immune non potevano non far attirare l'attenzione sulle malattie reumatiche, anche se il ruolo della Vit D in queste patologie non è del tutto chiaro e ben definito. Non può pertanto sorprendere che una sua deficienza possa essere correlata a patologie allergiche o autoimmuni ^{78,79}, evento confermato anche da alcuni studi che hanno mostrato come il rischio di malattie autoimmuni sia influenzato dalla stagionalità e dai valori del 25(OH)D ⁸⁰⁻⁸².

L'ipotesi che la Vit D, tramite il suo metabolita attivo 1 α ,25(OH)D, possa influenzare il corso della patologia artritica era stata suffragata anche da studi sugli animali nei quali venivano indotte lesioni artritiche con vari agenti (collagene, *Borrelia burgdorferi*) ⁸³. Anche da questi modelli sperimentali emergeva l'effetto preventivo della Vit D. Altri studi hanno mostrato che anche le varianti geniche dei VDRs possono predisporre a fenomeni autoimmuni e all'artrite reumatoide (AR) ⁸⁴. Nonostante vari lavori sperimentali abbiano indicato un possibile ruolo della Vit D nel modulare l'AR, gli studi clinici non sempre hanno chiarito questa influenza.

In uno studio prospettico iniziato nel 1986 furono selezionate 29.368 donne di età compresa tra 55 e 69 anni, non affette da AR all'inizio dello studio, e seguite per 11 anni controllando l'incidenza di AR e il livello di 25(OH)D. Il risultato ha evidenziato una forte correlazione inversa tra incidenza di AR e il livello di Vit D, mentre il calcio non risultò influenzare il risultato ⁸⁵.

Uno studio recente ha riportato i risultati estratti da 24 *reports* comprendenti 3.489 soggetti dei quali veniva messa in relazione la concentrazione di 25(OH)D con alcuni indici della malattia reumatica: grado di attività della malattia misurata con DAS e PCR ⁸⁶. I risultati dimostrano che i pazienti che sviluppano AR hanno più bassi valori di 25(OH)D rispetto ai controlli; inoltre, all'interno dei soggetti con AR vi è una relazione negativa tra livello di Vit D e l'attività di malattia.

Un precedente lavoro, che già aveva fornito idee abbastanza chiare sulla relazione tra Vit D e AR, aveva preso in considerazione soggetti viventi nel sud dell'Italia e altri nel Nord della Estonia, due ambienti assai diversi per quanto riguarda l'irraggiamento solare. Oltre a evidenziare un livello di 25(OH)D assai maggiore nei soggetti italiani, gli stessi valori mostravano una significativa correlazione negativa con gli indici clinici della AR ⁸⁷. È stato anche osservato che i livelli di Vit D erano inferiori nei soggetti che meno rispondevano alle terapie.

Analoghi risultati sono riportati in una vasta meta-analisi ⁸⁸ che ha riguardato 2.885 pazienti con AR vs 1.084 controlli, ma anche in alcuni altri studi includenti 215.757 partecipanti. In questa ampia disamina è risultato che il maggiore apporto di Vit D è correlato a un minor rischio (-24,2%) di sviluppare una AR. Una più recente metanalisi del 2016 ⁸⁹ è stata condotta su 15 lavori che includevano 1.143 pazienti con AR vs 963 controlli. Anche in questo studio è risultato che i livelli di Vit D nei soggetti con AR erano significativamente più bassi rispetto ai controlli e vi era anche una significativa correlazione inversa tra livelli di Vit D e gli indici di malattia misurati con DAS28.

Questi risultati erano stati confermati anche in uno studio precedente su circa 30.000 donne di età compresa tra 55 e 69 anni non affette da AR e seguite per 11 anni annotando il consumo alimentare di Vit D e l'eventuale somministrazione di supplementi della stessa. Anche da questo studio emerge che vi è un minor rischio (circa 35%) di sviluppare AR nei soggetti con livelli di Vit D compresi nel terzile superiore, mentre non risulta rilevante l'assunzione di Ca ⁹⁰.

Purtroppo, mentre sono numerosi gli studi osservazionali, meno disponibili sono i lavori RCT; è tuttavia interessante esaminare una meta-analisi del 2017 riguardante 9 studi clinici RCT su soggetti con AR (5 lavori), lupus eritematoso sistemico (3 lavori) e sclerosi sistemica (1 lavoro), ai quali venivano forniti supplementi di Vit D di diversa entità per 3 mesi. Al termine del lavoro solo 7 studi furono completamente analizzati valutando le dosi di Vit D, il dolore misurato con metodica VAS, e gli indici di attività di malattia secondo DAS28. Purtroppo, anche questo lavoro non ha portato un definitivo chiarimento sulla efficacia della supplementazione di Vit D nel ridurre in maniera apprezzabile

il grado di attività di queste patologie. Mentre alcuni lavori non hanno mostrato vantaggi, altri, relativi alla maggioranza dei soggetti, hanno riportato una riduzione della gravità della AR con riduzione delle cellule CD4+, di IL-17, IL-1 β , IL-6, TNF- α e delle metalloproteasi. Non vi erano però differenze nella valutazione del dolore con metodica VAS (*Visual Analog Scale*) e nell'attività di malattia misurata con DAS28; riguardo al lupus eritematoso sistemico veniva invece osservata una riduzione della positività agli anti-dsDNA⁹¹. Gli Autori concludono che nonostante alcune osservazioni depongano in favore di un effetto della Vit D sono tuttavia necessari ulteriori lavori, ben controllati, limitando gli elementi confondenti l'obiettività dei risultati, così come gli eventuali vantaggi offerti dai farmaci biologici.

In presenza di molti segnali che tendono a far ritenere la Vit D coinvolta nell'eziopatologia della AR, si rendono necessari ulteriori studi che sottolineino tale ruolo. In tal senso però un ruolo sull'andamento della malattia lo si riscontra in alcune evidenze circa la sinergia della Vit D con alcuni farmaci di comune utilizzo reumatologico. In uno studio in vitro l'1 α ,25(OH)D3 ha mostrato di agire sinergicamente con lo abatacept nell'inibire l'attivazione delle cellule T; in un altro lavoro la Vit D ha mostrato di potere promuovere l'attività immunosoppressiva della proteina CTLA-4^{92,93}.

Oltre alla presenza di varianti genetiche nell'influenzare l'importanza della Vit D nella immunopatogenesi della malattia⁹⁴, si deve ricordare che anche per quanto riguarda la concentrazione di 25(OH)D non c'è concordanza sul dosaggio ottimale nei soggetti con AR. In conclusione, possiamo dire che, in attesa di ulteriori studi, la Vit D funziona come negativo *feedback* regolatore nei processi infiammatori, attenuando la risposta immune, oltre a influenzare l'ambiente sinoviale modulando alcuni fattori che influenzano il danno osteo-cartilagineo.

Vitamina D e tumori

Sono ormai alcune decine di anni che vengono effettuate ricerche sulla potenziale attività antitumorale della Vit D, ovvero da quando due ricercatori, Garland & Garland nel 1980 ipotizzarono che l'alta incidenza di tumori al colon riscontrati nel Nord degli USA, in confronto a quanto si verificava nel Sud, potesse essere collegata alla minor produzione di Vit D da parte della pelle. La maggiore incidenza di tumori nei paesi con scarso irraggiamento solare ha fatto quindi rafforzare il pensiero che vi potesse essere un'influenza della Vit D nello sviluppo di alcune neoplasie. In effetti vi sono alcuni presupposti per una tale ipotesi, dal momento che vari studi in vitro e in vivo indicano come il metabolita attivo della Vit D, il calcitriolo o 1,25(OH)2D, possieda recettori su numerose cellule tumorali oltre a essere in grado di promuovere il differenziamento cellulare

e di inibire la proliferazione in vitro di cellule tumorali⁹⁵. Effetti questi ultimi ai quali collabora anche la attività antinfiammatoria, proapoptotica e anti-angiogenetica della Vit D^{96,97}.

Numerosi dati suggeriscono che la Vit D sia in grado di regolare varie fasi della genesi tumorale e della metastasi, incluso le interazioni con i tessuti circostanti^{98,99}, intervenendo a difesa delle alterazioni del DNA con la sua attività antinfiammatoria e antiossidante.

È una proprietà nota della Vit D, ovvero del calcitriolo, l'inibizione della sintesi delle prostaglandine (PGs) grazie alla soppressione dell'espressione della cicloossigenasi-2 (COX-2) e all'inibizione dell'espressione dei recettori per le PGs¹⁰⁰. La Vit D ha anche la proprietà di intervenire sul processo di infiammazione cronica che contribuisce a dare inizio alla tumorigenesi, azione che si realizza sia mediante l'inibizione del fattore p38MAPK sia del fattore nucleare NFkB, con la conseguenza di ridurre la produzione di numerose citokine proinfiammatorie (TNF- α , IL-6, IL-10) e realizzando un effetto anti-infiammatorio nell'ambiente tumorale¹⁰¹.

Vi sono dati che confermano una protezione mediata dalla Vit D nei confronti del danno al DNA indotto dai radicali liberi (ROS), grazie all'induzione della superossido-dismutasi (SOD2) e quella di altri enzimi ad attività antiossidante da parte del calcitriolo¹⁰²⁻¹⁰⁴. Altri lavori hanno mostrato anche la capacità della Vit D di regolare i processi di riparazione del DNA¹⁰⁵.

Osservazioni relativamente recenti¹⁰⁶ hanno mostrato come molte cellule tumorali tendono a inibire, con vari meccanismi, il numero dei recettori per la Vit D e quindi a contrastarne l'attività antitumorale¹⁰⁷. È interessante osservare che le cellule tumorali, oltre a possedere l'enzima CYP27B1, in grado di trasformare il 25(OH)D nel metabolita attivo calcitriolo, posseggono anche aberranti concentrazioni dell'enzima 24-idrossilasi espresso dal CYP24A1, con la funzione di inattivare il calcitriolo e ridurre così le proprietà antiproliferative della Vit D.

Le attività antitumorali osservate sperimentalmente hanno spinto a valutare una potenziale attività della Vit D anche in ambito clinico, attraverso numerosi studi osservazionali, dai quali emerge una riduzione del rischio di incorrere in vari tipi di tumore (colon, mammella, prostata, ovaio).

Il settore maggiormente indagato è stato quello del tumore del colon, per il quale è stata valutato l'effetto di supplementi di Vit D e dell'esposizione solare. Da questi lavori emerge il significativo beneficio apportato dalla Vit D sia nei confronti del rischio, che della mortalità per tumore. Solo alcuni lavori non hanno evidenziato vantaggi¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Un'associazione inversa tra esposizione agli UVB (*ultraviolet B*), rischio di tumore e mortalità è stata osservata in alcuni ampi studi effettuati negli Stati Uniti e riguardanti i tumori della prostata, della mammella e delle ovaie¹¹¹⁻¹¹³.

Un'altra lunga indagine sulla correlazione tra Vit D e il rischio di tumori e mortalità, svolta durante 9 anni, ha messo in evidenza alcune differenze tra i due sessi relativamente al tumore all'esofago, risultato maggiormente prevalente negli uomini rispetto le donne, diversamente dal tumore alla cistifellea o alla tiroide. Una relazione era stata osservata anche per i tumori della vescica, del colon, per il linfoma non-Hodgkin, il mieloma e il tumore del pancreas, mentre non era stata osservata relazione inversa tra l'esposizione agli UVB e i tumori al cervello, alla laringe, al fegato, alle ovaie, e altri diversi. I risultati, tuttavia, non concordano sempre con i dati di altri studi a indicare l'influenza di numerose variabili non sempre prese in considerazione in tutti i lavori ¹¹⁴.

In un altro interessante lavoro Giovannucci et al. hanno preso in considerazione i livelli di 25(OH)D in relazione all'incidenza di vari tumori: i risultati ottenuti, oltre a rilevare una relazione inversa tra livelli di Vit D e numero e mortalità per alcuni tumori, hanno mostrato che, per ogni aumento di 10 ng/ml di 25(OH)D, si osservava una minore incidenza del 17% nel numero dei tumori. Gli stessi Autori ritengono che una dose di 1.500 UI /die di Vit D siano adeguate allo scopo ¹¹⁵.

Diversamente in altre indagini non è stata osservata alcuna relazione tra apporto vitaminico e incidenza di tumore intestinale dopo assunzione di Ca (1.000 mg/die) e Vit D (400 UI/die); si deve notare tuttavia che la dose di Vit D è verosimilmente troppo bassa per indurre effetti significativi; lo stesso studio però riporta come le donne con livelli basali di 25(OH)D < 12 ng/ml avevano un rischio di tumore intestinale aumentato del 25% ¹¹⁶.

Riteniamo importante osservare che la mancata corrispondenza tra valori di 25(OH)D e rischio di tumore è probabilmente dovuta al livello iniziale di 25(OH)D dei soggetti esaminati, già assai alto, ma non quanto ritenuto necessario per ottenere una riduzione del rischio considerato nell'ordine di 40-60 ng/ml.

Quale confronto, riteniamo interessante riportare un lavoro fatto negli USA in merito al rapporto Vit D e rischio di tumore al colon dal quale emerge che ogni aumento di 25(OH)D di 4 ng/ml risulta associato con il 6% di riduzione del rischio di tale neoplasia ¹¹⁷.

È importante ricordare che molte cellule tumorali hanno la capacità di trasformare internamente il 25(OH)D nel metabolita attivo 1,25(OH)₂D indipendentemente da altri fattori (diversamente dal calcitriolo circolante, che viene prodotto da idrossilazione a livello renale sotto la dipendenza del PTH e del FGF23). È logico che, in presenza di adeguate concentrazioni di 25(OH)D, la produzione autocrina e la presenza paracrina del calcitriolo possano influenzare direttamente le cellule tumorali fin dal loro sviluppo. Molte delle differenze riscontrate nei risultati dei vari studi epidemiologici sono sicuramente legate anche ai diversi genotipi

dei VDR; tali differenze sono collegabili alle diverse risposte in termini di rischio di sviluppo di tumori ^{118,119}.

La grande maggioranza degli studi epidemiologici ha comunque mostrato come un alto livello di Vit D può essere di protezione verso l'insorgenza di numerosi tumori; tuttavia, mancano le conoscenze sui meccanismi che supportano questa attività, anche se possono essere considerati efficaci i ruoli di 1,25(OH)₂D nella soppressione della proliferazione cellulare, nella apoptosi, nell'immunoregolazione o anche nella sua influenza sui vari livelli di trascrizione.

Discussione

Da molto tempo si discute sull'efficacia della Vit D nel condizionare numerose patologie scheletriche ed extra-scheletriche e numerose sono ormai le dimostrazioni che ci indicano come la Vit D, o meglio il suo metabolita attivo, sia un ormone di importanza vitale per un buon sviluppo dell'organismo, già dalla fase fetale, oltre che per il mantenimento di un migliore stato di salute o, almeno, per contribuire al mantenimento di questa condizione.

Il ruolo della Vit D nelle malattie scheletriche appare consolidato in riferimento al suo ruolo farmacologico, per cui l'Autorità Sanitaria ne ha normato indicazioni e dosaggio, soprattutto in riferimento ai criteri di rimborsabilità, ossia a problematiche di farmaco-economia.

Nel dibattito scientifico in Letteratura emerge il ruolo della Vit D in maniera sempre più importante e ubiquitaria in ragione soprattutto dell'origine della Vit D, più precisamente dell'ergosterolo, già presente nei primi organismi unicellulari preistorici.

La continua presenza dei numerosi recettori per la Vit D ha seguito l'evoluzione con una distribuzione pressoché in tutti i tessuti organici, influenzando un considerevole numero di geni responsabili dell'espressione di numerose proteine e fattori essenziali. Basterebbe anche pensare alla capacità che alcune cellule di vari tessuti e organi vitali hanno di trasformare direttamente al loro interno il 25(OH)D nel metabolita attivo, al fine di permettere un corretto sviluppo o una funzione cellulare in maniera autocrina o paracrina.

Sarebbe sufficiente anche pensare come già nelle prime fasi della vita, e addirittura nella vita embrionale, la presenza nel sangue materno di un'adeguata concentrazione di 25(OH)D condizioni lo sviluppo scheletrico fetale e come durante l'allattamento al seno un supplemento vitaminico adeguato condizioni lo sviluppo del neonato e ne prevenga l'insorgenza di future patologie.

Sono numerose le condizioni che suggeriscono l'importanza della Vit D nel prevenire o mantenere un adeguato stato di salute, anche se il suo ruolo differisce quando si è di fronte a patologie ormai consolidate e in stato avanzato o cronico; in questi casi le componenti che hanno determinato la malattia

sono molteplici e la Vit D partecipa positivamente alla risoluzione parziale o totale della malattia considerata, ovviamente in associazione alle terapie specifiche.

In conclusione, è possibile affermare che la Vit D ha un ruolo importante universalmente riconosciuto, a prescindere dalle specifiche problematiche di farmaco-economia; il problema è quello di definire “quanta, come e quando” deve essere somministrata, ricordando il fondamentale concetto che “prevenire è meglio che curare”.

Bibliografia

- ¹ Hossein-nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One* 2013;8:e58725. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058725>
- ² Wang TT, Tavera-Mendoza LE, Laperriere D, et al. Large-scale in silico and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D3 target genes. *Mol Endocrinol* 2005;19:2685-2695. <https://doi.org/10.1210/me.2005-0106>
- ³ Tarroni P, Villa I, Mrak E, et al. Microarray analysis of 1,25(OH)₂D₃ regulated gene expression in human primary osteoblasts. *J Cell Biochem* 2012;113:640-649. <https://doi.org/10.1002/jcb.23392>
- ⁴ Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013;88:720-755. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.05.011>
- ⁵ Ayelign B, Workneh M, Molla MD, et al. Role of vitamin-D supplementation in TB/HIV co-infected patients. *Infect Drug Resist* 2020;13:111-118. <https://doi.org/10.2147/IDR.S228336>
- ⁶ Ahmed A, Siman-Tov G, Hall G, et al. Human antimicrobial peptides as therapeutics for viral infections. *Viruses* 2019;11:704-709. <https://doi.org/10.3390/v11080704>
- ⁷ Mushegian AA. Autophagy and vitamin D. *Sci Signaling* 2017;10:eaan2526. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aan2526>
- ⁸ Campbell GR, Spector SA. Hormonally active vitamin D3 (1α,25 dihydroxycholecalciferol) triggers autophagy in human macrophages that inhibits HIV-1 infection. *J Biol Chem* 2011;286:18890-18902. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.206110>
- ⁹ Holt PG, Strickland DH, Wikstrom ME, et al. Regulation of immunological homeostasis in the respiratory tract. *Nat Rev Immunol* 2008;8:142-152. <https://doi.org/10.1038/nri2236>
- ¹⁰ Lundqvist J, Yde CW, Lykkesfeldt AE. 1α,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits cell growth and NFκB signaling in tamoxifen-resistant breast cancer cells. *Steroids* 2014;85:30-35. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.04.001>
- ¹¹ Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science* 1983;221:1181-1183. <https://doi.org/10.1126/Science6310748>
- ¹² Chen S, Sims GP, Chen XX, et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007;179:1634-1647. <https://doi.org/10.4049/jimmunol179.3.1634>
- ¹³ Morgan JW, Morgan DM, Lasky SR, et al. Requirements for induction of vitamin D-mediated gene regulation in normal human B lymphocytes. *J Immunol* 1996;157:2900-2908.
- ¹⁴ Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>
- ¹⁵ Esposito S, Lelii M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. *BMC Infect Dis* 2015;15:487. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1196-1>
- ¹⁶ Vo P, Koppel C, Espinola JA, et al. Vitamin status at the time of hospitalization for bronchiolitis and its association with disease severity. *J Pediatr* 2018;203:416-422. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.07.097>
- ¹⁷ Sif Hansdottir, Martha M. Monick, Sara L. Hinde, et al. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form. *J Immunol* 2008;181:7090-7099. <https://doi.org/10.4049/jimmunol181.10.7090>
- ¹⁸ Jamali N, Sorenson CM, Sheibani N.. Vitamin D and regulation of vascular cell function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018;314: H753-H765. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00319.2017>
- ¹⁹ Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systematic Review and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152:307-314. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-5-201003020-00009>
- ²⁰ Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Investigation* 2002;110:229-238. <https://doi.org/10.1172/JCI15219>
- ²¹ Zhou C, Lu F, Cao K, et al. Calcium-independent and 1,25(OH)₂D₃-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1α-hydroxylase knockout mice. *Kidney Internat* 2008;74:170-179. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.101>
- ²² Wannamethee SG, Welsh P, Papacosta O. Elevated parathyroid hormone, but not vitamin D deficiency, is associated with increased risk of heart failure in older men with and without cardiovascular disease. *Circ Heart Fail* 2014;7:732-739. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001272>
- ²³ Scragg RK, Camargo CA Jr, Simpson RU. Relation of serum 25-hydroxyvitamin D to heart rate and cardiac work (from the National Health and Nutrition Examination Surveys). *Am J Cardiol* 2010;105:122-128. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.08.661>
- ²⁴ Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an endocrine society scientific statement. *Endocr Rev* 2012;33:456-492. <https://doi.org/10.1210/er.2012-1000>
- ²⁵ Scragg RK, Camargo CA Jr, Simpson RU. Relation of serum 25-hydroxyvitamin D to heart rate and cardiac work (from the National Health and Nutrition Examination Surveys). *Am*

- J Cardiol 2010;105:122-128. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.08.661>
- 26 Lu Wang, JE Manson, Yiqing Song, et al. Systematic review: vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* 2010;152:315-323. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-5-201003020-00010>
 - 27 Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: a systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS One* 2017;12:e0180512. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180512>
 - 28 Scragg R, Stewart AW, Waayer D. Effect of monthly high-dose vitamin d supplementation on cardiovascular disease in the vitamin d assessment study: A randomized clinical trial. *JAMA Cardiology* 2017;2:608-616. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.0175>
 - 29 Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997;30:150-156. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.30.2.150>
 - 30 Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2011;29:636-645. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834320f9>
 - 31 Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol* 2013;28:205-21. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9790-2>
 - 32 Nejla Latic, Reinhold G. Erben. Vitamin D and cardiovascular disease, with emphasis on hypertension, atherosclerosis, and heart failure. *Int J Mol Sci* 2020;21:6483. <https://doi.org/10.3390/ijms21186483>
 - 33 Snijder MB, Lips P, Seidell JC, et al. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: a population-based study in older men and women. *J Int Med* 2007;261:558-565. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01778.x>
 - 34 Wannamethee SG, Welsh P, Papacosta O, et al. Elevated parathyroid hormone, but not vitamin D deficiency, is associated with increased risk of heart failure in older men with and without cardiovascular disease. *Circ Heart Fail* 2014;7:732-739. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001272>
 - 35 Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1633-1637. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.4.7393>
 - 36 Xiaomang J, Yanling W. Effect of vitamin D3 supplementation during pregnancy on high risk factors — a randomized controlled trial. *J Perinat Med* 2021;49:480-484. <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0318>
 - 37 Christakos S, Brunette MG, Norman AW. Cite share localization of immunoreactive vitamin D-dependent calcium binding protein in chick nephron. *Endocrinology* 1981;109:322-324. <https://doi.org/10.1210/endo-109-1-322>
 - 38 Pike JW, Gooz   LL, Haussler MR. Biochemical evidence for 1,25-dihydroxyvitamin D receptor macromolecules in parathyroid, pancreatic, pituitary, and placental tissues. *Life Sci* 1980;26:407-414. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(80\)90158-7](https://doi.org/10.1016/0024-3205(80)90158-7)
 - 39 Arnold BM, Kuttner M, Willis DM, et al. Radioimmunoassay studies of intestinal calcium-binding protein in the pig. II. The distribution of intestinal CaBP in pig tissues. *Can J Physiol Pharmacol* 1975;53:1135-1140. <https://doi.org/10.1139/y75-158>
 - 40 Stumpf WE, Sar M, Reid FA, et al. Autoradiographic studies with 3H 1,25 (OH)₂ vitamin D₂ and 3H 25 (OH) vitamin D₃ in rat parathyroid glands. *Cell Tissue Res* 1981;221:333-338. <https://doi.org/10.1007/BF00216737>
 - 41 Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, et al. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980;209(4458):823-825. <https://doi.org/10.1126/Science6250216>
 - 42 Clark SA, Stumpf WE, Sar M. Effect of 1,25 dihydroxyvitamin D₃ on insulin secretion. *Diabetes* 1981;30:382-386. <https://doi.org/10.2337/diab.30.5.382>
 - 43 Kadowaki S, Norman AW. Dietary vitamin D is essential for normal insulin secretion from the perfused rat pancreas. *J Clin Invest* 1984;73:759-766. <https://doi.org/10.1172/JCI111269>
 - 44 Sergeev IN, Rhoten WB. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ evokes oscillations of intracellular calcium in a pancreatic beta-cell line. *Endocrinology* 1995;136:2852-2861. <https://doi.org/10.1210/endo.136.7.7789310>
 - 45 Milner RD, Hales CN. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro. *Diabetologia* 1967;3:47-49. <https://doi.org/10.1007/BF01269910>
 - 46 Maestro B, Molero S, Bajo S, et al. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Cell Biochem Funct* 2002;20:227-232. <https://doi.org/10.1002/cbf.951>
 - 47 Reis JP, von M  hlen D, Kritz-Silverstein D, et al. Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. *Diabetes Care* 2007;30:1549-1555. <https://doi.org/10.2337/dc06-2438>
 - 48 Gysemans CA, Cardozo AK, Callewaert H, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in nonobese diabetic mice. *Endocrinology* 2005;146:1956-1964. <https://doi.org/10.1210/en.2004-1322>
 - 49 Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004;27:2813-2818. <https://doi.org/10.2337/diaCare27.12.2813>
 - 50 Hypp  nen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age:

- a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes* 2008;57:298-305. <https://doi.org/10.2337/db07-1122>
- 51 Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29:650-656. <https://doi.org/10.2337/dia-Care29.03.06.dc05-1961>
 - 52 Liu S, Song Y, Ford ES, et al. Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care* 2005;28:2926-2932. <https://doi.org/10.2337/diaCare28.12.2926>
 - 53 Bucher HC, Cook RJ, Guyatt GH, et al. Effects of dietary calcium supplementation on blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1996;275:1016-1022. <https://doi.org/10.1001/jama.1996.03530370054031>
 - 54 Yiqing Song, Lu Wang, Pittas AG, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2013;36:1422-1488. <https://doi.org/10.2337/dc12-0962>
 - 55 Simpson M, Brady H, Yin X, et al. No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetologia* 2011;54:2779-2788. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2278-2>
 - 56 George PS, Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2012 29 e142-e150. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03672.x>
 - 57 Krul-Poel YH, Ter WM, Lips P, Simsek S. Management of endocrine disease: The effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2016;176:R1-R14. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0391>
 - 58 Holmøy, T, Moen ST, Gundersen TA, et al. 25-Hydroxyvitamin D in cerebrospinal fluid during relapse and remission of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009;15:1280-1285. <https://doi.org/10.1177/1352458509107008>
 - 59 Balabanova S, Richter HP, Antoniadis G, et al. 25-Hydroxyvitamin D, 24, 25-dihydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in human cerebrospinal fluid. *Klin Wochenschr* 1984;62:1086-1090. <https://doi.org/10.1007/BF01711378>
 - 60 Garcion, E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, et al. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:100-105. [https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(01\)00547-1](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(01)00547-1)
 - 61 Naveilhan P, Neveu I, Wion D, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3, an inducer of glial cell line-derived neurotrophic factor. *Neuroreport* 1996;7:2171-2175. <https://doi.org/10.1097/00001756-199609020-00023>
 - 62 Wion D, MacGrogan D, Neveu I, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a potent inducer of nerve growth factor synthesis. *J Neurosci Res* 1991;28:110-114. <https://doi.org/10.1002/jnr.490280111>
 - 63 Brown J, Bianco JJ, McGrath JJ, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *NeuroSci Lett* 2003;343:139-143. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(03\)00303-3](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(03)00303-3)
 - 64 Naveilhan, P, I. Neveu, D. Wion, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3, an inducer of glial cell line-derived neurotrophic factor. *Neuroreport* 1996;7:2171-2175. <https://doi.org/10.1097/00001756-199609020-00023>
 - 65 Kalueff AV, Tuohimaa P. Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition. *Curr. Opin. Clin Nutr Metab Care* 2007;10:12-19. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328010ca18>
 - 66 Patrick RP, Ames BN. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *FASEB J* 2014;28:2398-2413. <https://doi.org/10.1096/fj.13-246546>
 - 67 Moretti R, Morelli ME, Caruso P. Vitamin D in neurological diseases: a rationale for a pathogenic impact. *Int J Mol Sci* 2018;19:224579. <https://doi.org/10.3390/ijms19082245>
 - 68 Nissou, MF, Guttin A, Zenga C, et al. Additional clues for a protective role of vitamin D in neurodegenerative diseases: 1,25-dihydroxyvitamin D3 triggers an anti-inflammatory response in brain pericyte. *J Alzheimers Dis* 2014;42:789-799. <https://doi.org/10.3233/JAD-140411>
 - 69 Ito S, Ohtsuki S, Nezu Y, et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 enhances cerebral clearance of human amyloid- β peptide(1-40) from mouse brain across the blood-brain barrier. *Fluids Barriers CNS* 2011;8:20-24. <https://doi.org/10.1186/2045-8118-8-20>
 - 70 Yu J, Gattoni-Celli M, Zhu H, et al. Vitamin D3-enriched diet correlates with a decrease of amyloid plaques in the brain of A β PP transgenic mice. *J Alzheimers Dis* 2011;25:295-307. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-101986>
 - 71 Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology* 2014;83:920-928. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000755>
 - 72 Annweiler C, Montero-Odasso M, Llewellyn DJ, et al. Meta-analysis of memory and executive dysfunctions in relation to vitamin D. *J Alzheimers Dis* 2013;37:147-171. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000755>
 - 73 Balion C, Griffith LE, Striffler L, et al. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2012;79:1397-1405. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3281826c197f>
 - 74 Slinin Y, Paudel M, et al. Association Between Serum 25(OH) Vitamin D and the Risk of Cognitive Decline in Older Women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012;67:1092-1098. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls075>
 - 75 Corless D, Dawson E, Fraser F, et al. Do vitamin D supplements improve the physical capabilities of elderly hospital pa-

- tients? Age Ageing 1985;14:76-84. <https://doi.org/10.1093/ageing/14.2.76>
- 76 Lai RH, Hsu CC, Yu BH, et al. Vitamin D supplementation worsens Alzheimer's progression: animal model and human cohort studies. Aging Cell 2022;21:e13670. <https://doi.org/10.1111/acer.13670>
 - 77 Lason W, Jantas D, Leskiewicz M et al. The Vitamin D Receptor as a potential target for the treatment of age-related neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's Diseases: a narrative review. Cells 2023;12:660. <https://doi.org/10.3390/cells12040660>
 - 78 Mathieu C. Vitamin D and diabetes: where do we stand? Diabetes Res Clin Pract. 2015;108:201-209. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.01.036>
 - 79 Cutolo M, Otsa K. Review: vitamin D, immunity and lupus. Lupus 2008;17:6-10. <https://doi.org/10.1177/0961203307085879>
 - 80 Disanto G, Chaplin G, Morahan JM, et al. Month of birth, vitamin D and risk of immune-mediated disease: a case control study. BMC Med 2012;10:69. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-69>
 - 81 Tobon GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev 2010;9:A288-292. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.11.019>
 - 82 Yarwood A, Huizinga TW, Worthington J. The genetics of rheumatoid arthritis: risk and protection in different stages of the evolution of RA. Rheumatology 2014;55:199-209. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu323>
 - 83 Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. J Nutr 1998;128:68-7283. <https://doi.org/10.1093/jn/128.1.68>
 - 84 Rass P, Pákozdi A, Lakatos P, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism in rheumatoid arthritis and associated osteoporosis. Rheumatol Int 2006;26:964-971. <https://doi.org/10.1007/s00296-006-0106-7>
 - 85 Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. Arthritis Rheum 2004;50:72-77. <https://doi.org/10.1002/art.11434>
 - 86 Lin J, Jian Liu, Davies ML, Chen W. Serum Vitamin D Level and Rheumatoid Arthritis Disease Activity: Review and Meta-Analysis. PLoS One 2016;11:e0146351. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146351>
 - 87 Cutolo M, Otsa K, Laas K, et al. Circannual vitamin d serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. Clin Exp Rheumatol 2006;24:702-704.
 - 88 Song GG, Sang-Cheol Bae, Lee YH. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Clin Rheumatol 2012;31:1733-1739. <https://doi.org/10.1007/s10067-012-2080-7>
 - 89 Lee YH, Bae SC. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. Clin Exp Rheumatol 2016;34:827-833.
 - 90 Allan GM, Cranston L, Lindblad A, et al. Vitamin D: a narrative review examining the evidence for ten beliefs. J Gen Intern Med 2016;31:780-791. <https://doi.org/10.1007/s11606-016-3645-y>
 - 91 Franco AS, Freitas TQ, Bernardo WM, et al. Vitamin D supplementation and disease activity in patients with immune-mediated rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017;96:e7024. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007024>
 - 92 Gardner DH, Jeffery LE, Soskic B, et al. 1,25(OH)2D3 Promotes the Efficacy of CD28 Costimulation Blockade by Abatacept. J Immunol 2015;195:2657-2665. <https://doi.org/10.4049/jimmunol1500306>
 - 93 Jeffery LE, Qureshi OS, Gardner D, et al. Vitamin D antagonises the suppressive effect of inflammatory cytokines on CTLA-4 expression and regulatory function. PLoS One 2015;10:e0131539.10 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131539>
 - 94 Jr GD, Holweg CTJ, Kummerfeld SK, Choy DF, et al. Synovial phenotypes in rheumatoid arthritis correlate with response to biologic therapeutics. Arthritis Res Ther 2014;16:1-1. <https://doi.org/10.1186/ar4555>
 - 95 Samuel S, Sitrin MD. Vitamin D's role in cell proliferation and differentiation. Nutr Rev 2008;66:S116-S124. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00094.x>
 - 96 Krishnan AV, Feldman D. Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2011;51:311-336. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010510-100611>
 - 97 Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. Nat Rev Cancer 2007;7:684-700. <https://doi.org/10.1038/nrc2196>
 - 98 Giammanco M, Di Majo D, La Guardia M, et al. Vitamin D in cancer chemoprevention. Pharm Biol 2015;53:1399-1434. <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.988274>
 - 99 Feldman D, Krishnan AV, Swami S, et al. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. Nat. Rev Cancer 2014;14:342-357. <https://doi.org/10.1038/nrc3691>
 - 100 Krishnan AV, Feldman D. Molecular pathways mediating the anti-inflammatory effects of calcitriol: implications for prostate cancer chemoprevention and treatment. Endocr Relat Cancer 2010;17:R19-38. <https://doi.org/10.1677/ERC-09-0139>
 - 101 Bessler H, Djaldetti M. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates the interaction between immune and colon cancer

- cells. *BioMed Pharmacother* 2012;66:428-432. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2012.06.005>
- ¹⁰² Nair-Shalliker V, Armstrong BK, Fenech M. Does vitamin D protect against DNA damage? *Mutat Res* 2012;733:50-57. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2012.02.005>
 - ¹⁰³ Banakar MC, Paramasivan SK, Chattopadhyay MB, et al. 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 prevents DNA damage and restores antioxidant enzymes in rat hepatocarcinogenesis induced by diethylnitrosamine and promoted by phenobarbital. *World J Gastroenterol*. 2004;10:1268-1275. <https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i9.1268>
 - ¹⁰⁴ Fedirko V, Bostick RM, Long Q, et al. Effects of supplemental vitamin D and calcium on oxidative DNA damage marker in normal colorectal mucosa: a randomized clinical trial. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2010;19:280-291. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0448>
 - ¹⁰⁵ Nair-Shalliker V, Armstrong BK, Fenech M. Does vitamin D protect against DNA damage? *Mutat Res* 2012;733:50-57. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2012.02.005>
 - ¹⁰⁶ Al-Azhri J, Zhang Y, Bshara W, et al. Tumor expression of vitamin D receptor and breast cancer histopathological characteristics and prognosis. *Clin Cancer Res* 2017;23:97-103. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0075>
 - ¹⁰⁷ Hendrickson WK, Flavin R, Kasperzyk JL, et al. Vitamin D receptor protein expression in tumor tissue and prostate cancer progression. *J Clin Oncol* 2011;29:2378-2385. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.9880>
 - ¹⁰⁸ Garland C, Comstock G, Garland F, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet* 1989;2:1176-1178. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)91789-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)91789-3)
 - ¹⁰⁹ Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1502-1508.
 - ¹¹⁰ Garland C, Shekelle RB, Barrett-Connor E, et al. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. *Lancet* 1985;1:307-309. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)91082-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)91082-7)
 - ¹¹¹ Lefkowitz ES, Garland CF. Sunlight, vitamin D, and ovarian cancer mortality rates in US women. *Int J Epidemiol* 1994;23:1133-1136. <https://doi.org/10.1093/ije/23.6.1133>
 - ¹¹² Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev Med* 1990;19:614-22. [https://doi.org/10.1016/0091-7435\(90\)90058-r](https://doi.org/10.1016/0091-7435(90)90058-r)
 - ¹¹³ Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 1992;70:2861-2869. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19921215\)70:12<2861::aid-cn-cr2820701224>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19921215)70:12<2861::aid-cn-cr2820701224>3.0.co;2-g)
 - ¹¹⁴ Boscoe FP, Schymura MJ. Solar ultraviolet-B exposure and cancer incidence and mortality in the United States, 1993-2002. *BMC Cancer* 2006;6:264. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-6-264>
 - ¹¹⁵ Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Ins* 2006;98:451-9. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj101>
 - ¹¹⁶ Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet* 1989;2:1104-1105. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)91124-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)91124-0)
 - ¹¹⁷ Chung M, Lee J, Terasawa T, et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155:827-838. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-12-201112200-00005>
 - ¹¹⁸ Ma J, Stampfer MJ, Gann PH, et al. Vitamin D receptor polymorphisms, circulating vitamin D metabolites, and risk of prostate cancer in United States physicians. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:385-390.
 - ¹¹⁹ Bretherton-Watt D, Given-Wilson R, Mansi JL, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with breast cancer risk in a UK Caucasian population. *Br J Cancer* 2001;85:171-175. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2001.1864>