

Vitamina D nativa nei pazienti con malattia renale cronica non in trattamento dialitico

Fabio Malberti

Divisione di Nefrologia e Dialisi, Istituti Ospitalieri, Cremona

NATIVE VITAMIN D IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE NOT TREATED WITH DIALYSIS

Abstract. Vitamin D metabolism is involved in the regulation of bone metabolism and calcium homeostasis. Vitamin D receptors are, however, detectable in several tissues and organs not directly involved in the regulation of mineral metabolism; furthermore, not only bone cells, but also other cell types can synthesize active vitamin D. Altogether, these findings have suggested that vitamin D may have other potential effects in addition to the commonly known effects on mineral metabolism. Vitamin D deficiency can induce bone disease development and represents an important risk factor for neoplastic, autoimmune and cardiovascular diseases. This review focuses on the results of the main randomized trials on vitamin D supplementation in the general population and in patients with chronic kidney disease.

Key words: Vitamin D, Cholecalciferol, Calcifediol, Hyperparathyroidism, Bone fractures

Conflict of interest: None.

Ricevuto: 7 Maggio 2013; Accettato: 8 Maggio 2013



Fabio Malberti

Il sistema ormonale della vitamina D è classicamente implicato nella regolazione dell'omeostasi calcica e del metabolismo osseo. La dimostrazione dell'esistenza di recettori per la vitamina D (VDR) in organi e tessuti non coinvolti direttamente nella regolazione del metabolismo minerale e l'osservazione che molte cellule sono in grado di sintetizzare la forma attiva di vitamina D (1.25-vitamina D) a partire dal precursore circolante (25-vitamina D) (1) hanno

fatto supporre che la vitamina D possa avere altri effetti oltre a quelli "classici" (2, 3). Diversi studi indicano che la vitamina D ha effetti antiproliferativi e che interviene nella modulazione della risposta immunitaria, nella regolazione del sistema renina-angiotensina (RAS) e nella regolazione della proliferazione delle cellule muscolari lisce della parete arteriosa e che può influenzare la funzione cardiaca e la funzione muscolare scheletrica (2-7). Inoltre, studi sperimentali hanno evidenziato che la vitamina D ha un effetto renoprotettivo sia nelle glomerulonefriti sperimentali sia nel danno renale indotto dall'iper-glicemia (8-10).

Studi epidemiologici hanno documentato che il *deficit* di vitamina D, oltre a indurre lo sviluppo di patologie ossee (rachitismo, osteomalacia, fratture ossee), è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di numerose malattie croniche, quali neoplasie (colon, prostata, mammella), malattie autoimmuni (diabete mellito di tipo I, sclerosi multipla, malattia di Chron

e malattie cardiovascolari (2, 3, 7). Recentemente, è stato documentato che il *deficit* di vitamina D è un importante predittore di progressione del danno renale e di mortalità nei pazienti con insufficienza renale cronica (CKD) (11, 12).

Cenni di fisiologia

Nei paesi occidentali, l'apporto alimentare di vitamina D è generalmente insufficiente per coprire il fabbisogno quotidiano (20 $\mu\text{g}/\text{die}$, 800 UI/die) (13). Gli alimenti più ricchi di vitamina D (D_2) sono alcuni pesci e derivati ittici (olio di fegato di merluzzo, salmone, pesce spada, sgombrò), di consumo non frequente nei paesi occidentali, nei quali la principale fonte di vitamina D è data dall'esposizione ai raggi solari. I raggi ultravioletti B inducono la trasformazione a livello cutaneo del 7- e dell'8-diidrotachisterolo in pre-vitamina D_3 , che isomerizza con un processo temperatura-dipendente in vitamina D_3 (o coledcalciferolo). Una volta formatasi nei cheratinociti, la vitamina D_3 viene liberata nei capillari del derma ed entra in circolo legata alla *D Binding Protein* (DBP). La vitamina D_3 è, poi, convertita nel fegato a 25-vitamina D_3 (calcifediolo) e quindi, ad opera dell'1-alfa idrossilasi (o CYP27B1) renale, nella forma attiva, la 1-25(OH) $_2$ - D_3 (o calcitriolo). Il calcitriolo viene catabolizzato a metabolita inattivo dalla 24-idrossilasi (o CYP24A1). La sintesi di calcitriolo è substrato-dipendente, per cui i livelli plasmatici saranno ridotti se c'è carenza di 25-vitamina D (25-D). La sintesi di calcitriolo è finemente regolata dall'attività della 1-alfa-idrossilasi e della 24-idrossilasi. Il paratormone (PTH), l'ipocalcemia e l'ipofosforemia

stimolano l'attività dell'1-alfa-idrossilasi, mentre l'ipercalcemia, l'iperfosforemia e il FGF23 la inibiscono (1-3, 14). La 25-D ha un'emivita plasmatica di circa 15 giorni, mentre l'emivita del calcitriolo è di poche ore. I livelli plasmatici di 25-D sono indicativi del *pool* corporeo di vitamina D. Anche se non vi è unanimità sulla definizione dei livelli plasmatici normali di 25-D, in letteratura si parla di *deficit* di vitamina D quando i livelli di 25 D sono inferiori a 30 ng/mL (75 nmol/L) (3). Sotto tali livelli si ha, infatti, un incremento del PTH in risposta alla riduzione dell'assorbimento intestinale di calcio (3). Pertanto, nella popolazione generale e nei pazienti con malattia renale cronica (CKD), è desiderabile mantenere i livelli plasmatici di 25-D al di sopra di 30 ng/mL (3, 15, 16). Si calcola che, nel 40-50% della popolazione generale, i livelli plasmatici siano <30 ng/mL e che la prevalenza del *deficit* di vitamina D sia aumentata nell'ultima decade (3, 17-19)

Deficit di vitamina D nella CKD

Nei pazienti con CKD è abituale il riscontro di bassi livelli di calcitriolo, ma vi è anche un'elevata prevalenza di *deficit* di 25-D (20-22). Il *deficit* di 25-D è dovuto alla scarsa esposizione solare in pazienti spesso affetti da più comorbidità, alla ridotta sintesi di colecalciferolo a livello cutaneo, al ridotto apporto di alimenti contenenti vitamina D, alle perdite urinarie di 25-D e DBP in caso di proteinuria e alla riduzione della megalina, indispensabile per il riassorbimento tubulare della 25-D filtrata dal glomerulo (3, 23-25). Nella CKD, l'elevazione del FGF23 può contribuire alla riduzione dei livelli plasmatici di calcitriolo e di 25-D, per riduzione dell'attività dell'1-alfa-idrossilasi e per aumento dell'attività della 24-idrossilasi, che aumenta il catabolismo della 1-25 D e della 25-D in metaboliti inattivi (1, 26). Anche la 1.25-vitamina D stimola l'attività della 24-idrossilasi, per cui il trattamento con calcitriolo può contribuire a determinare i bassi livelli plasmatici di 25-D (1, 3).

Deficit di vitamina D nella CKD e outcome

Diversi studi hanno documentato che il *deficit* di vitamina D è un predittore indipendente di mortalità e di progressione dell'insufficienza renale nei pazienti con CKD (11, 12, 27, 28). I vari studi concordano nel rilevare che, nei pazienti con CKD, si ha un aumento significativo del rischio relativo di progressione dell'insufficienza renale e di mortalità per livelli plasmatici di 25-D inferiori a 15-17 ng/mL (11, 12, 27-31). Una recente metanalisi ha confermato che il *deficit* di vitamina D è un predittore indipendente di mortalità nei pazienti con CKD agli stadi 3 e 5 e nei pazienti in dialisi (32).

Recentemente, Urena et al. (33) hanno documentato in circa mille pazienti con CKD non in dialisi (eGFR medio 40 mL/min, età media 60 anni) che il *deficit* di vitamina D (livelli plasmatici di 25-D <15 ng/mL) si associa a una maggiore frequenza di iperparatiroidismo secondario (PTH >60 pg/mL), di bassi livelli plasmatici di 1.25-D (<16 pg/mL) e di elevazione degli indici biochimici indicativi di un elevato *turn-over* osseo rispetto ai pazienti con normali livelli plasmatici di 25-D (>30 ng/mL).

In sintesi, numerosi studi indicano in modo unanime che il *deficit* di vitamina D nei pazienti con CKD si associa sia a effetti

negativi sul metabolismo minerale sia a un'evoluzione clinica negativa. I risultati di questi studi osservazionali fanno supporre che la correzione del *deficit* di vitamina D nei pazienti con CKD potrebbe avere effetti benefici non solo sul metabolismo minerale ma anche sulla progressione dell'insufficienza renale e sulla sopravvivenza.

Effetti della supplementazione con vitamina D nella popolazione generale

Non vi sono in letteratura studi randomizzati che abbiano valutato l'effetto del trattamento con vitamina D sulla mortalità. Autier et al. (34), in una metanalisi che includeva tutti gli studi randomizzati pubblicati fino al 2007 che riportavano i dati di mortalità nei pazienti trattati con vitamina D₂ o D₃ rispetto al *placebo*, hanno documentato un rischio relativo di mortalità significativamente inferiore nei pazienti trattati con vitamina D (RR 0.92, 95%, IC: 0.86-0.99, p<0.001). Il limite della metanalisi è dato dal fatto che tutti gli studi considerati avevano come *outcome* primario o l'incidenza di fratture o la variazione della densità minerale ossea, mentre la sopravvivenza era un *outcome* secondario. LaCroix et al. (35), nel 2009, in uno studio randomizzato in doppio cieco in più di 36.000 donne in età postmenopausale, hanno documentato che la supplementazione con 400 U/die di colecalciferolo associata a 1 g di calcio carbonato non riduce significativamente la mortalità (RR 0.91, IC: 0.83-1.01, p: NS) rispetto al *placebo* in un *follow up* medio di 7 anni. Dato che la vitamina D attiva (calcitriolo) è un inibitore diretto della sintesi di renina (4, 5), si è ipotizzato che il trattamento con vitamina D potesse ridurre i livelli di pressione arteriosa. Pittas et al. (36), in una metanalisi che ha considerato gli studi osservazionali e randomizzati che hanno valutato l'effetto della supplementazione della vitamina D sugli *outcome* cardiovascolari, hanno documentato una correlazione inversa tra i livelli plasmatici di 25-D e lo sviluppo di ipertensione arteriosa e di eventi cardiovascolari. Tuttavia, il trattamento con vitamina D (dosi giornaliere da 400 a 8.500 U) non modificava significativamente la pressione arteriosa. Nei 2 studi randomizzati che hanno valutato l'*outcome* cardiovascolare, la supplementazione con vitamina D non era superiore al *placebo* (35, 37).

Hyponen et al. (38) hanno dimostrato che la supplementazione con vitamina D₃ nel primo anno di vita riduce il rischio di sviluppare diabete mellito di tipo I, in una popolazione (quella finlandese) in cui vi è un'elevata incidenza della malattia.

In una recente metanalisi, Bischopp-Ferrari et al. (39) hanno valutato l'effetto della supplementazione con vitamina D sulla prevenzione dello sviluppo di fratture ossee. Dati i risultati contrastanti presenti in letteratura, Bischopp-Ferrari et al. (39) hanno considerato solo gli studi randomizzati in doppio cieco che hanno valutato l'effetto della supplementazione con vitamina D (da sola o associata a supplementi di calcio) rispetto al *placebo* o alla sola supplementazione di calcio in soggetti di età superiore ai 65 anni. Rispettavano tali criteri 11 *trial*, che complessivamente avevano studiato 31.022 soggetti, che, nel *follow up*, sviluppavano 1.111 fratture femorali e 3.770 fratture non vertebrali. Il rischio di fratture era inversamente correlato ai livelli basali di 25-D e il rischio relativo era significativamente inferiore per livelli plasmatici >24 ng/mL

rispetto a livelli <24 ng/mL (39). Nell'analisi "intention to treat", il trattamento con vitamina D riduceva il rischio relativo di fratture non vertebrali in modo non significativo (fratture femorali: RR 0.90, IC: 0.80-1.01, $p < 0.07$; fratture non vertebrali: RR 0.93, IC: 0.87-0.99, $p < 0.03$). Considerando la dose reale di vitamina D₃ assunta (piuttosto che la dose inizialmente assegnata), emergeva che la supplementazione riduceva significativamente il rischio di fratture (fratture femorali: RR 0.70, IC: 0.58-0.76, $p < 0.001$; fratture non vertebrali: HR 0.87, IC: 0.76-0.96, $p < 0.007$) solo se i dosaggi giornalieri erano uguali o superiori a 800 U (39). I risultati della metanalisi sono in accordo con le recenti raccomandazioni dello IOM (*Institute of Medicine*) che raccomandano la supplementazione con 800 U/*die* nei pazienti di età >65 anni con deficit di vitamina D e che suggeriscono di mantenere i livelli plasmatici di 25-D a >24 ng/mL (>60 nmol/L) per ridurre il rischio di fratture (13, 39).

Effetti della supplementazione con vitamina D nella CKD

Non vi sono studi randomizzati che abbiano valutato l'effetto della supplementazione con vitamina D sulla sopravvivenza o sulla progressione dell'insufficienza renale nei pazienti con CKD.

Gli studi randomizzati finora pubblicati hanno valutato gli effetti della supplementazione su alcuni parametri del metabolismo minerale (in particolare, sul PTH) o sull'infiammazione. Kandula et al. (40), in una metanalisi che includeva 4 studi randomizzati che avevano valutato l'effetto della supplementazione con vitamina D sui livelli di PTH in pazienti con CKD e deficit di vitamina D, hanno documentato che il trattamento con vitamina D naturale riduceva significativamente il PTH senza modificare la calcemia e la fosforemia. In uno studio recente condotto in una popolazione pediatrica (eGFR tra 15 e 70 mL/min/1.73 m²; 25-D <30 ng/mL), la supplementazione con ergocalciferolo (dosi da 2.000 a 8.000 U/*die* in relazione con i livelli basali di 25-D) preveniva lo sviluppo di iperparatiroidismo secondario rispetto al placebo nei 6 mesi di *follow up*, a parità di livelli di calcemia e fosforemia (41). Markmann et al. (42), in uno studio randomizzato della durata di 8 settimane, hanno dimostrato che il colecalciferolo (40.000 U/settimana, pari a 160 gocce) riduceva significativamente il PTH rispetto al placebo (a parità di livelli di calcemia) nei pazienti con CKD agli stadi 3 e 4 e deficit di vitamina D. La capacità della vitamina D nativa di ridurre il PTH è, ovviamente, inferiore rispetto a quella del metabolita attivo. Infatti, Kovcsdy et al. (43), in uno studio randomizzato di 16 settimane in 80 pazienti con CKD agli stadi 3 e 4 e deficit di vitamina D, hanno dimostrato che il paracalcitolo al dosaggio di 1-2 µg/*die* riduce il PTH significativamente rispetto all'ergocalciferolo (50.000 U settimanali/mensili). Alcuni studi, non randomizzati, hanno documentato che la correzione del deficit di vitamina D nei pazienti con CKD in dialisi migliora lo stato infiammatorio, riducendo i livelli di proteina C reattiva e delle citochine proinfiammatorie (44, 45). In un recente studio randomizzato in doppio cieco condotto in pazienti diabetici con funzione renale normale, il trattamento con colecalciferolo (1.000 U/*die*) per 8 settimane ha ridotto significativamente la PCR e ha aumentato i livelli di proteine antinfiammatorie (adiponectina) rispetto al placebo (46).

Conclusioni

La carenza di vitamina D è frequente nella popolazione generale e si associa a un aumentato rischio di osteoporosi, fratture, neoplasie, malattie autoimmuni ed eventi cardiovascolari. La correzione del deficit di vitamina D riduce significativamente il rischio di fratture non vertebrali nella popolazione generale (39). Uno studio osservazionale di 54 mesi su 422.822 soggetti di età >45 anni ha documentato che i livelli di 25-D tra i 20 e i 36 ng/mL sono associati al minor rischio di mortalità e di morbidità per eventi cardiovascolari, rispetto a livelli plasmatici <20 o >36 ng/mL (47). I soggetti con livelli <10 ng/mL avevano un RR (1.88, IC: 1.80-1.96) più elevato (47). Numerosi studi osservazionali hanno evidenziato che anche nei pazienti con CKD il deficit di vitamina D aumenta il rischio di mortalità e di progressione della CKD alla dialisi. Anche se, nei pazienti con CKD, mancano evidenze in merito al fatto che la supplementazione abbia un impatto sulla mortalità o sulla morbidità, la correzione del deficit è raccomandabile, in accordo con quanto suggerito dalle Linee Guida (15). Vari schemi terapeutici possono essere usati per normalizzare i livelli plasmatici di 25-D (2, 3, 13). In Italia sono disponibili il colecalciferolo e il calcifediolo, che possono essere somministrati con frequenza giornaliera (o settimanale) a un dosaggio di 3-4 gocce (750-1.000 U; 40 U = 1 µg) o di 20-30 gocce/settimana (5.000-7.500 U).

Riassunto

Il sistema ormonale della vitamina D è classicamente implicato nella regolazione dell'omeostasi calcica e del metabolismo osseo. L'esistenza di recettori per la vitamina D in organi e tessuti non coinvolti direttamente nella regolazione del metabolismo minerale e la capacità di molte cellule di sintetizzare la forma attiva di vitamina D dal precursore circolante hanno fatto supporre che la vitamina D possa avere altri effetti oltre ai classici effetti sul metabolismo minerale. Il deficit di vitamina D induce lo sviluppo di patologie ossee ed è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di neoplasie, malattie autoimmuni e malattie cardiovascolari. In questa rassegna vengono esaminati i risultati dei principali studi randomizzati che hanno utilizzato la supplementazione con vitamina D nella popolazione generale e nei pazienti con insufficienza renale cronica.

Parole chiave: Vitamina D, Colecalciferolo, Calcifediolo, Iperparatiroidismo, Fratture ossee

Dichiarazione di conflitto di interessi: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interesse.

Indirizzo degli Autori:

Fabio Malberti
Divisione di Nefrologia e Dialisi, Istituti Ospitalieri
Largo Priori 1
26100 Cremona
f.malberti@ospedale.cremona.it



Bibliografia

1. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Ren Physiol* 2005; 289: F8-28.
2. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-72.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
4. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, et al. Vitamin D: A negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90: 387-92.
5. Xiang W, Kong J, Chen S, et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E125-32.
6. Mitsuhashi T, Morris RC Jr, Ives HE. 1,25-dihydroxyvitamin D3 modulates growth of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1991; 87: 1889-95.
7. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503-11.
8. Migliori M, Giovannini L, Panichi V, et al. Treatment with 1,25-Dihydroxyvitamin D3 preserves glomerular slit diaphragm-associated protein expression in experimental glomerulonephritis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005; 18: 779-90.
9. Wang Y, Zhou J, Minto AW, et al. Altered vitamin D metabolism in type II diabetic mouse glomeruli may provide protection from diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006; 70: 882-91.
10. Zhang Z, Sun L, Wang Y, et al. Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008; 73: 163-71.
11. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, et al. Vitamin D levels and patients outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 75: 88-95.
12. Melamed ML, Astor B, Michos ED, et al. 25-hydroxyvitamin D levels, race, and the progression of kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2631-9.
13. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 53-8.
14. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 89: 737-47.
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 76 (Suppl. 113): S1-130.
16. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18-28.
17. Zadshir A, Tareen N, Pan D, et al. The prevalence of hypovitaminosis D among US adults: data from NHANES III. *Ethn Dis* 2005; 15: S5-97-101.
18. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US Population, 1988-2004. *Arch Intern Med* 2009; 169: 626-32.
19. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr* 2007; 137: 447-52.
20. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71: 31-8.
21. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 79: 1370-8.
22. Bhan I, Burnett-Bowie SA, Ye J, et al. Clinical measures identify vitamin D deficiency in dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 460-7.
23. Wesseling-Perry K, Salusky IB. Is replacement therapy with nutritional and active forms of vitamin D required in chronic kidney disease mineral and bone disorder? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 308-14.
24. Takemoto F, Shinki T, Yokoyama K, et al. Gene expression of vitamin D hydroxylase and megalin in the remnant kidney of nephrectomized rats. *Kidney Int* 2003; 64: 414-20.
25. De Boer IH, Ioannou GN, Kestenbaum B, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 69-77.
26. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 429-35.
27. Barreto DV, Barret FC, Liabeuf S, et al. Vitamin D affects survival independently of vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1128-1135.
28. Mehrotra R, Kermah DA, Salusky IB, et al. Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. *Kidney Int* 2009; 76: 977-983.
29. Jassal SK, Chonchol M, von Mühlen D, et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular mortality in older adults: the Rancho Bernardo Study. *Am J Med* 2010; 123: 1114-20.
30. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in non-dialysis-dependent CKD. *Am J Kidney Dis* 2011; 58 (4): 536-43.
31. Nakano C, Hamano T, Fujii N, et al. Combined use of vitamin D status and FGF23 for risk stratification of renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 810-9.
32. Pilz S, Jodice S, Zittermann A, et al. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 374-82.
33. Ureña-Torres P, Metzger M, Haymann JP, et al. Association of kidney function, vitamin D deficiency, and circulating markers of mineral and bone disorders in CKD. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 544-553.
34. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730-7.
35. LaCroix AZ, Kotchen J, Anderson G, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative calcium-vitamin D randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64 (5): 559-67.
36. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010; 152: 307-14.
37. Hsia J, Heiss G, Ren H, et al. Calcium/vitamin D supplementa-



- tion and cardiovascular events. *Circulation* 2007; 115: 846-54.
38. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-3.
 39. 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.
 40. Kandula P, Dobre M, Schold JD, et al. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 50-62.
 41. Shroff R, Wan M, Gullett A, et al. Ergocalciferol supplementation in children with CKD delays the onset of secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 216-23.
 42. Markmann P, Agerskov H, Thineshkumar S, et al. Randomized controlled trial of cholecalciferol supplementation in chronic kidney disease patients with hypovitaminosis D. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3523-31.
 43. Kovcsdy CP, Lu JL, Malakauskas SM, et al. Paricalcitol versus ergocalciferol for secondary hyperparathyroidism in CKD stages 3 and 4: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 58-66.
 44. Stubbs JR, Idiculla A, Slusser J, et al. Cholecalciferol supplementation alters calcitriol-responsive monocyte proteins and decreases inflammatory cytokines in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 353-61.
 45. Matias PJ, Jorge C, Ferreira C, et al. Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: effects on mineral metabolism, inflammation, and cardiac dimension parameters. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 905-11.
 46. Neyestani TR, Nikooyeh B, Alavi-Majd H. Improvement of vitamin D status via daily intake of fortified yogurt drink either with or without extra calcium ameliorates systemic inflammatory biomarkers, including adipokines, in the subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2005-11.
 47. Drior Y, Giveon S, Hoshen M, et al. Vitamin D levels for preventing acute coronary syndrome and mortality: evidence of a non-linear association. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; doi: 10.1210/jc.2013-1185.