

Effetti extrascheletrici della vitamina D

Extraskeletal effects of vitamin D

Maurizio Rossini¹

¹ Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Verona

Abstract

In the last years we observed an increasing number of publications about the vitamin D, due to its recognised therapeutic actions and to the widespread hypovitaminosis D. In addition to the well known skeletal benefits, vitamin D can have multiple effects on other tissues.

Muscular apparatus: hypovitaminosis D is associated with myopathy, sarcopenia, muscular strength reduction and increased risk of falls. The vitamin D supplementation increases the muscle functionality indexes. **Cardiovascular system:** low levels of vitamin D are related to increased levels of cardiovascular risk factors, heart failure, stroke, and cardiovascular mortality, while a good vitamin D status is associated with a decreased incidence of cardiovascular diseases. **Diabetes and metabolic syndrome:** a good vitamin D status is related to a decreased incidence of type 2 diabetes and metabolic syndrome; a vitamin D supplementation in the early childhood reduces (nearly 30%) the risk of having type 1 diabetes. **Cancer:** vitamin D deficit is associated with breast, colorectal cancer and melanoma relapses. Low and high levels of 25-hydroxy-vitamin D (25(OH)D) are related to a higher neoplastic mortality. **Infectious diseases:** hypovitaminosis D is associated with higher incidence of upper respiratory tract infections and worse interferon response in chronic hepatitis C. Vitamin D supplementation decreases the risk of having type A influenza. **Rheumatic diseases:** in rheumatoid arthritis low serum levels of vitamin D metabolites are related to a higher disease activity, while a good vitamin D status is associated with a higher probability of remission or response to therapy and a lower degree of disability. **Neurologic diseases:** associations between vitamin D deficit and risk of multiple sclerosis, depression, cognitive deficits, and Parkinson's disease have been reported.

There is evidence of the extraskeletal effects of vitamin D, but most derive from observational studies: clinical trials are required the better to determine the therapeutic role of vitamin D.

Keywords

Extraskeletal effects; Vitamin D; Supplementation

Corresponding author

Dott. Maurizio Rossini
Prof. Aggregato di Reumatologia
E-mail: maurizio.rossini@univr.it

Disclosure

L'Autore dichiara di non avere conflitti di interesse in merito agli argomenti citati nel presente articolo

Introduzione

A testimonianza del grande interesse e delle numerose recenti acquisizioni sulla vitamina D vi è la evidente crescita esponenziale negli ultimi anni delle pubblicazioni che la riguardano. Selezionando le pubblicazioni in PubMed sulla base del termine “vitamin D” nel titolo, si passa dai circa 300 articoli annuali nei primi anni 2000 a più di 1.300 articoli del 2010 (Figura 1). In questa review si riassumono i risultati di tale ricerca selezionando le principali e più recenti evidenze relative ai potenziali effetti extrascheletrici della vitamina D.

La possibile rilevanza clinica di questi studi è amplificata dal persistere di diffuse condizioni carenziali di vitamina D, in modo particolare in Italia. Dopo le prime segnalazioni negli anni '90 [1], che rivelavano la significativa prevalenza di un severo deficit di vitamina D nel nostro Paese, soprattutto negli anziani e nei mesi invernali e non limitata ai lungodegenti, il problema è stato confermato anche recentemente [2,3] e può arrivare a interessare più del 70% delle donne anziane. Nonostante la latitudine, che favorirebbe la sintesi cutanea di vitamina D da esposizione solare, già nel 1995 [4] e anche recentemente [5] è stato riportato che l'Italia è tra i Paesi europei con i più bassi livelli sierici di 25-idrossi-vitamina D (25(OH)D), espressione di uno stato vitaminico D carente. Il problema non risparmia i maschi in età senile [6], anche se è più tardivo rispetto alle femmine [7].

La carenza di vitamina D non è tuttavia esclusiva degli anziani: è stata descritta anche in circa 1/3 delle donne italiane in età premenopausale, specialmente se obese e residenti nelle regioni del sud, associandosi significativamente anche a questa età a una ridotta densità minerale ossea [8].

Il significato clinico di tale carenza potrebbe essere più rilevante nell'ambito di determinate patologie. Una diffusa condizione di insufficienza di vitamina D è stata descritta recentemente anche in pazienti affetti da artrite reumatoide, sulla base di uno studio multicentrico italiano condotto su una casistica tra le maggiori al mondo [9]. In questo studio si è osservato che gran parte dei pazienti presenta livelli sierici ridotti di 25(OH)D e che gli attuali approcci supplementari con 400-800 UI/die sono insufficienti (Figura 2).

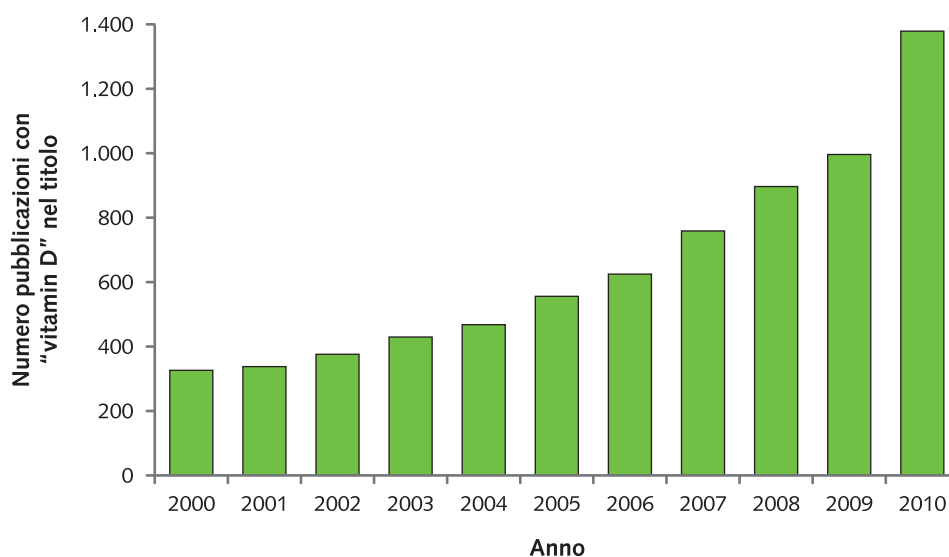


Figura 1. Istogramma relativo alla quantità di pubblicazioni presenti sul PubMed che contengono “vitamin D” nel titolo. È stato registrato un netto incremento negli ultimi 10 anni, con un picco rimarcabile nel 2010

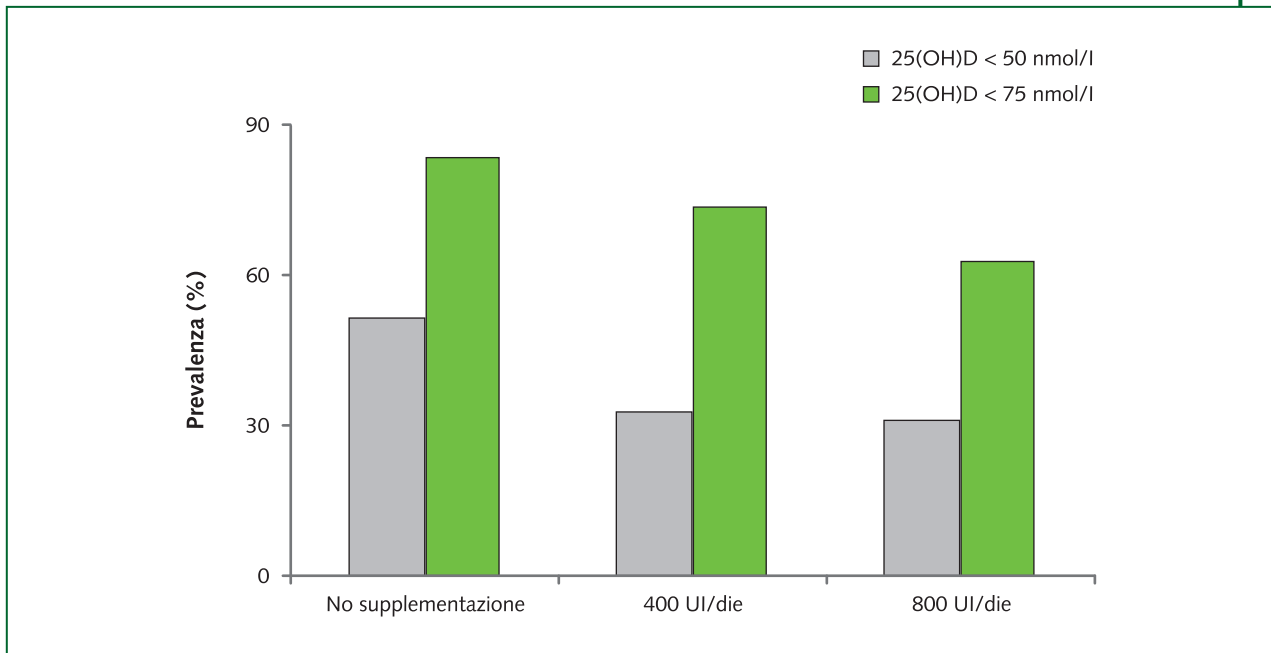


Figura 2. Prevalenza dell'insufficienza di vitamina D in pazienti affetti da artrite reumatoide. Modificata da [9]

Gli effetti extrascheletrici della vitamina D

Oltre ai noti effetti scheletrici della vitamina D, anche di recente confermati in termini di capacità di ridurre il rischio di frattura in condizioni carenziali, di adeguato introito di calcio e a dosaggi superiori a 700-800 UI/die [10,11], non è sorprendente che la carenza di vitamina D possa avere effetti extrascheletrici sistemici. Vi sono almeno quattro buoni motivi per ritenerlo:

- recettori per la vitamina D sono presenti in numerosi tessuti;
- la vitamina D controlla la trascrizione di numerosi geni;
- la vitamina D ha effetti endocrini non solo calciotropi;
- l'attivazione della vitamina D non avviene solo a livello renale e ha effetti anche intracrinici e paracrinici.

La fisiologia, infatti, ci insegna che recettori della vitamina D sono presenti in numerosi tessuti extrascheletrici (Tabella I) [12].

| | | |
|----------------------------------|-----------------------------|-----------|
| Adipe | Intestino | Ipofisi |
| Surrene | Rene | Placenta |
| Osso | Fegato | Prostata |
| Midollo osseo | Polmone | Retina |
| Cervello | Linfociti B e T | Cute |
| Mammella | Muscolatura striata | Stomaco |
| Cellule neoplastiche (eventuali) | Muscolatura liscia | Testicolo |
| Cartilagine | Ovaio | Timo |
| Colon | Cellula β pancreatica | Tiroide |
| Epididimo | Paratiroide | Utero |
| Follicolo pilifero | Parotide | |

Tabella I. Distribuzione pressoché ubiquitaria dei recettori per la vitamina D

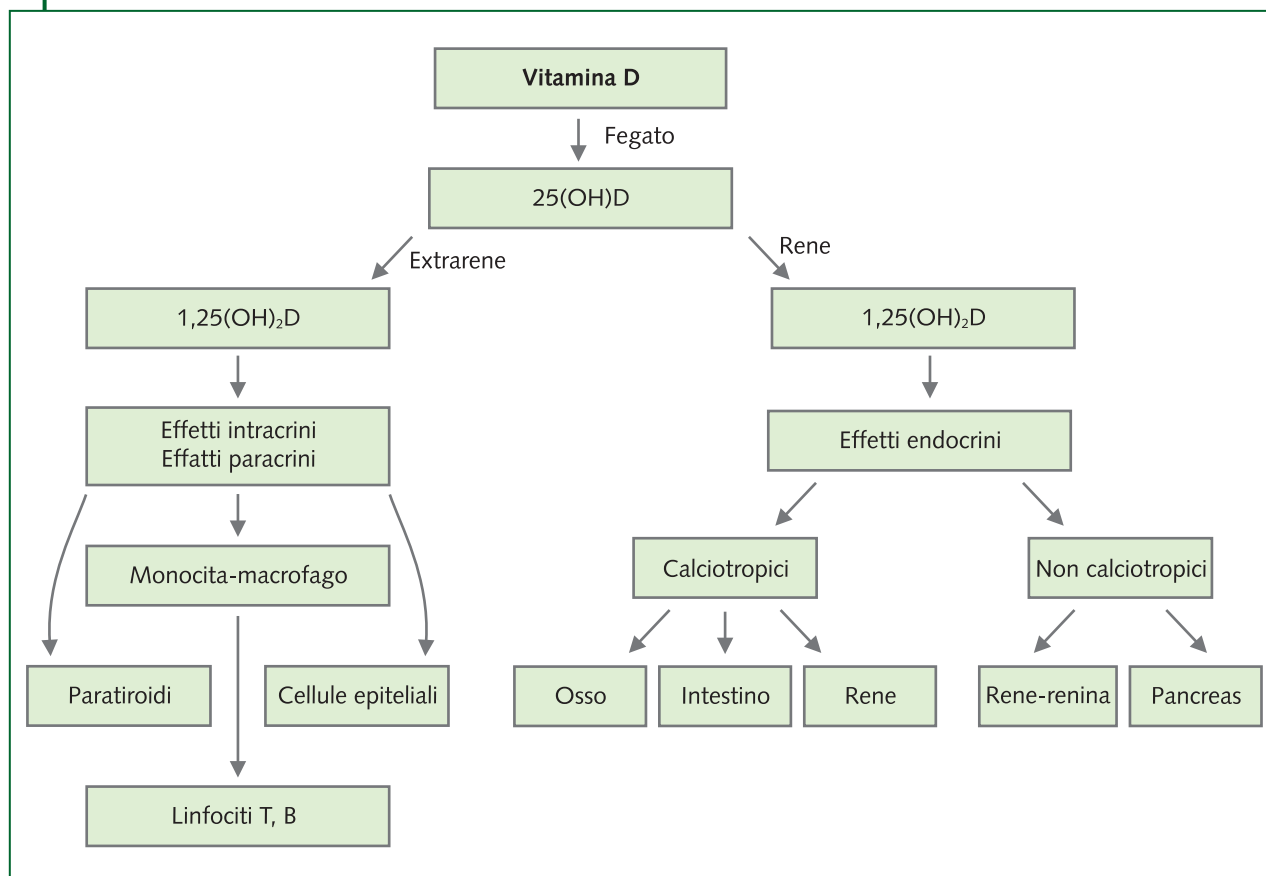


Figura 3. Attivazione renale ed extrarenale ed effetti intracrinici, paracrinici ed endocrini della vitamina D

In secondo luogo vanno considerate le funzioni endocrine non calcitropiche della vitamina D attivata a livello renale [13]. In particolare l'attività endocrina dell'1,25(OH)₂D prodotta a livello renale non si esplica solo a livello scheletrico ma controlla anche il sistema renina-angiotensina e la secrezione insulinica (Figura 3) [14].

In terzo luogo è nota un'attivazione extrarenale della vitamina D [12]. In particolare è stata documentata un'attività 1-alfa-idrossilasica anche in cellule della linea monocito-macrofagica ed epiteliali [14], da cui derivano funzioni intracrine e paracrine (Figura 3). Nelle cellule della linea monocito-macrofagica l'attivazione 1-alfa-idrossilasica della vitamina D determina la produzione di una proteina battericida chiamata catelicidina e funzioni paracrine di modulazione dei linfociti T e B. In alcune cellule epiteliali l'esistenza di un'attività 1-alfa-idrossilasica consente la produzione autonoma di 1,25(OH)₂D o calcitriolo, il quale induce la sintesi di proteine che inibiscono l'angiogenesi e inducono apoptosi, regolando così la proliferazione cellulare. A conferma della rilevanza delle funzioni intracrine e paracrine della vitamina D è stato stimato che vi sia dedicato l'80-95% del consumo metabolico giornaliero di vitamina D [13]. All'interno delle cellule con attività 1-alfa-idrossilasica è prevista anche un'attività 24-idrossilasica al fine di regolare l'eventuale iperproduzione endogena di calcitriolo, mediante la produzione di un metabolita inattivo della vitamina D, detto acido calcitroico [14]. Si comprende pertanto, anche da questo punto di vista, come appaia preferibile ricorrere primariamente alla supplementazione con vitamina D anziché con i suoi metaboliti attivi, al fine di sfruttare tutte le sue funzioni fisiologicamente predisposte e regolate.

Infine, a ulteriore dimostrazione dei potenziali effetti extrascheletrici, è stato recentemente riportato che la vitamina D regola l'espressione di più di 200 geni e in particolare di alcuni correlati a malattie autoimmuni o neoplastiche [15].

Apparato muscolare

Per quanto riguarda i possibili effetti della vitamina D sull'apparato muscolare, va ricordato che i recettori per la vitamina D sono presenti sulle cellule muscolari e che la loro espressione tende a diminuire con l'avanzare dell'età [16]. È noto da tempo che la vitamina D è in grado di stimolare la produzione di proteine muscolari, ma soprattutto è in grado di attivare alcuni meccanismi di trasporto del calcio a livello del reticolo sarcoplasmatico essenziali nella contrazione muscolare. In condizioni di ipovitaminosi D sono stati spesso descritti quadri di miopatia dei muscoli prossimali degli arti (per es. difficoltà ad alzarsi dalla sedia, impotenza funzionale nel portare le braccia sopra la testa), di sarcopenia e di riduzione della forza muscolare, con disturbi dell'equilibrio e con conseguente aumento del rischio di cadute e quindi di fratture, soprattutto in età senile.

Recentemente è stato osservato che lo stato vitaminico D condiziona anche il recupero funzionale nel periodo post-frattura di femore [17]: i pazienti con livelli sierici di 25(OH)D superiori a 25 nmol/l (o 9 ng/ml) presentavano una performance fisica migliore e un minor rischio di cadute.

Un'associazione tra ipovitaminosi D e successivo scadimento fisico valutato sulla base di alcuni test di performance fisica è stata documentata in particolare nelle donne [18]: i tempi necessari per alzarsi 5 volte da una sedia o per alzarsi, percorrere 3 metri e tornare a sedersi sono risultati significativamente peggiorati dopo 2 anni e mezzo, in particolare nei soggetti di sesso femminile con livelli basali di 25(OH)D nel quartile più basso.

È stata inoltre dimostrata un'associazione tra alcuni polimorfismi genetici del recettore per la vitamina D e il rischio di cadere: in particolare è stato osservato un significativo aumento del rischio in soggetti portatori dell'allele B per il polimorfismo Bsm1 del recettore per la vitamina D [19]. L'aumentato rischio di cadute potrebbe essere attribuito a peggiori condizioni di equilibrio e di forza muscolare, effettivamente documentate in questi soggetti [20].

Vi sono dimostrazioni del fatto che la somministrazione di vitamina D sia in grado di migliorare la forza muscolare? In un recente trial clinico randomizzato e controllato è stato osservato che la somministrazione giornaliera di 1.000 UI di vitamina D in donne anziane migliora la funzione muscolare nel sottogruppo di pazienti più deboli e lente [21]. Una recente metanalisi ha mostrato un trend ai limiti della significatività per quanto riguarda il rapporto tra supplementazione di vitamina D e indici funzionali, in particolare a livello dei muscoli prossimali degli arti inferiori [22]; come prevedibile, la significatività viene largamente raggiunta quando si vanno a supplementare i soggetti più carenti e cioè con livelli sierici basali di 25(OH)D inferiori alle 25 nmol/l.

L'importanza ricoperta dalla miopatia da carenza di vitamina D nel determinismo delle cadute nell'anziano è stata confermata dalla dimostrazione della riduzione del rischio di cadute in seguito alla somministrazione di adeguate dosi di vitamina D, documentata in tre recenti meta-analisi indipendenti [23-25]. Una specifica meta-analisi della *Cochrane Collaboration* ha confermato che la somministrazione di vitamina D, in associazione con il calcio, riduce del 29% l'incidenza di cadute [23]. La mancata significatività del risultato con la sola vitamina D può essere attribuita al tipo di vitamina D impiegato (ergocalciferolo o D₂ anziché colecalciferolo o D₃) e all'insufficiente dosaggio. Infatti è stato osservato in un'altra meta-analisi che per ottenere una significativa riduzione del rischio di cadute occorre somministrare almeno 800 UI di vitamina D al giorno (o equivalenti dosaggi settimanali o mensili) e raggiungere livelli di 25(OH)D sierici superiori alle 60 nmol/l, meglio ottenibili, com'è noto, ricorrendo alla D₃ [26].

Di recente è stato sorprendentemente riportato un aumento dell'incidenza di cadute e di fratture in particolare nei primi 3 mesi dalla somministrazione in un unico giorno di 500.000 UI di vitamina D a donne ultrasettantenni [27]. Si trattava tuttavia di soggetti generalmente non carenti e pertanto i risultati di questo studio non sono applicabili a realtà, come quella della popolazione anziana italiana, nelle quale è invece nota una consistente carenza di vitamina D. Un'altra possibile interpretazione dell'inatteso aumento dell'incidenza di cadute osservata in questo studio può essere paradossalmente trovata

nei potenziali benefici extrascheletrici della vitamina D i quali, potendo incrementare la vita attiva dell'anziano, finirebbero per esporlo maggiormente a insidie traumatiche. Tuttavia rimangono attualmente alcune incertezze sui livelli massimi auspicabili di vitamina D: recentemente è stato riportato un aumento del rischio di sindrome dell'anziano fragile (sarcopenia, debolezza, scarsa energia, lentezza, ridotta attività fisica) in condizioni sia di bassi sia di elevati livelli sierici di 25(OH)D [28].

Apparato cardiovascolare

Sono molteplici i meccanismi patogenetici attraverso i quali il deficit di vitamina D potrebbe comportare un aumento di problemi cardiovascolari [29] (Figura 4).

In presenza di bassi livelli di vitamina D sono stati osservati livelli mediamente più elevati di pressione sistolica, così come in presenza di altri, più noti, fattori di rischio per ipertensione arteriosa [30]. Il rischio di ipertensione arteriosa aumenta al diminuire dei livelli di 25(OH)D [31]. Nonostante ciò una meta-analisi degli studi attualmente disponibili relativi agli effetti della somministrazione di vitamina D sulla pressione arteriosa mostra una tendenza alla riduzione, sebbene non significativa, indipendentemente dai dosaggi o dall'associazione con calcio [31]. È possibile che ciò derivi dall'inadeguatezza dei dosaggi e delle casistiche sin qui indagate. Anche nei confronti della frequenza cardiaca, indicatore indiretto di scompenso cardiaco, bassi livelli sierici di 25(OH)D si comportano come i più noti fattori di rischio cardiovascolare, cioè sovrappeso, scarsa attività fisica e fumo [30]. È stato riportato che i livelli sierici di 25(OH)D potrebbero rappresentare un marker o modulatore importante di diversi parametri funzionali in pazienti affetti da scompenso cardiaco [32]. In pazienti ipertesi, livelli di 25(OH)D inferiori a 15 ng/ml si sono associati a un rischio più che doppio di malattie cardiovascolari [33] e uomini con tale carenza di vitamina D hanno avuto un rischio doppio di infarto miocardico nei dieci anni successivi rispetto a coloro che avevano livelli normali di 25(OH)D [34]. Rischi 3-5 volte superiori di morire per scompenso cardiaco o per morte cardiaca improvvisa sono stati riportati in pazienti con

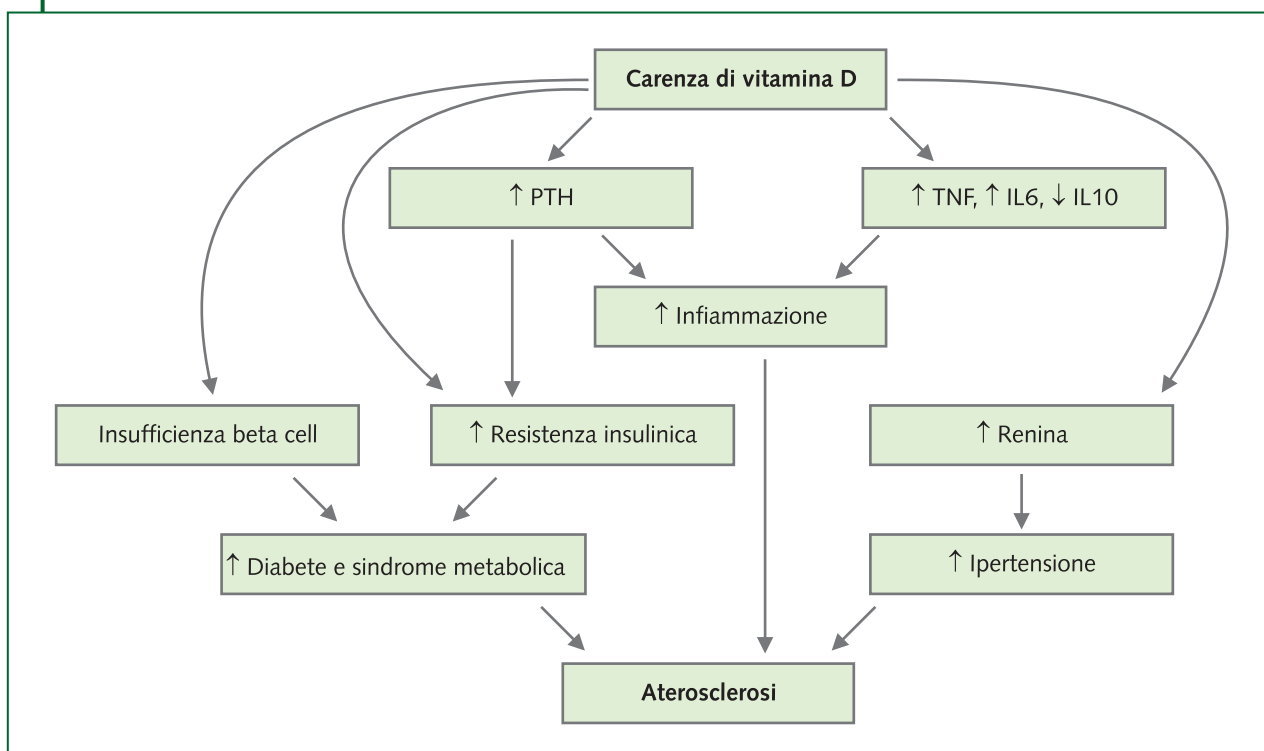


Figura 4. Possibile patogenesi dell'associazione tra deficit di vitamina D e rischio cardiovascolare

25(OH)D inferiori a 25 nmol/l rispetto a quelli con livelli sierici superiori a 75 nmol/l, ovviamente dopo correzione per tutti gli altri fattori di rischio cardiovascolari noti [35]. Anche l'incidenza di stroke è risultata inferiore del 33% in soggetti con livelli di 25(OH)D superiori alla media [36].

Si ricorda che è stata osservata un'associazione tra bassi livelli sierici di vitamina D e mortalità [37-40], soprattutto cardiovascolare [38-40], e che tali livelli erano associati anche ad alterazioni laboratoristiche indicative di flogosi, alterata adesività cellulare e stress ossidativo [38]. Una meta-analisi ha peraltro dimostrato che la somministrazione di vitamina D è in grado di ridurre significativamente la mortalità generale [41]. Recenti meta-analisi confermano una significativa riduzione di più del 30% dell'incidenza di malattie cardiovascolari in soggetti con un buono stato vitaminico D [42], con un evidente correlazione negativa tra rischio relativo e livelli sierici di 25(OH)D [31]. Tuttavia la meta-analisi attualmente fattibile evidenzia solo un trend non significativo nell'effetto preventivo della supplementazione vitaminica D nei confronti degli eventi cardiovascolari, anche se ciò può essere chiaramente imputabile alla scarsità degli studi sino ad ora disponibili e all'inadeguatezza dei dosaggi impiegati [43]. Nel gennaio 2010 è stato finalmente avviato un trial (VITAL, *VITamin D and omega-3 trial*), sponsorizzato dal *National Institutes of Health*, con lo scopo di valutare se la somministrazione di 2.000 UI/die di vitamina D e/o 1 g di olio di pesce (acidi grassi polinsaturi omega-3) sono effettivamente in grado di ridurre il rischio di patologie cardiache e di stroke. La concomitante supplementazione calcica non sembra poter fornire un contributo positivo in tal senso [43]; anzi è stato recentemente riportato che la supplementazione calcica, in assenza di vitamina D, aumenterebbe il rischio di infarto miocardico [44].

Diabete e sindrome metabolica

Due meta-analisi concordano nell'indicare che un buono stato vitaminico D, valutato sia come introito di vitamina D [45] sia come livelli sierici di 25(OH)D [42], si associa a una riduzione dell'incidenza di diabete di tipo 2 e di sindrome metabolica.

Non vi sono d'altra parte sino ad ora evidenze certe dell'utilità della supplementazione con vitamina D nel diabete di tipo 2 [31]: pur essendo disponibili 8 trial che hanno valutato gli effetti della supplementazione con vitamina D su alcuni parametri glicemici, solo 2 sono stati classificati di buona qualità, i dosaggi impiegati erano probabilmente troppo bassi, la compliance era spesso scadente e solo in piccoli sottogruppi erano stati indagati i livelli sierici di 25(OH)D. Tuttavia in pazienti con scompenso glicemico a digiuno, la supplementazione giornaliera con 700 UI di vitamina D₃ e 500 mg di calcio ha attenuato il previsto peggioramento con l'età della glicemia a digiuno e di un indice di resistenza insulinica [46]. È in programma un trial (*Thiazolidinedione Intervention with vitamin D Evaluation*, TIDE) condotto su 16.000 pazienti affetti da diabete di tipo 2 che ha tra gli obiettivi anche quello di valutare gli effetti della somministrazione in questi pazienti di 1.000 UI/die di vitamina D₃.

Per quanto riguarda il diabete di tipo 1 è disponibile una meta-analisi che indica una riduzione di quasi il 30% del rischio di incorrere in questa malattia se si assumono supplementi di vitamina D nella prima infanzia [47].

Neoplasie

La possibilità di alcune cellule epiteliali di attivare la vitamina D, cui consegue la regolazione intracrina di meccanismi implicati nella replicazione e apoptosi cellulare, rende ragione di numerose associazioni tra carenza di vitamina D e alcuni tipi di tumore. In particolare da meta-analisi di studi casi-controllo appare evidente la correlazione negativa tra livelli sierici di vitamina D e rischio di tumore al seno [48,49], anche se non si raggiunge la significatività per gli studi *nested case-control* [49]. L'aumento del rischio in una casistica di donne in postmenopausa è risultato evidente soprattutto per valori di 25(OH)D inferiori a 50 nmol/l [50]. Analoghe osservazioni sono disponibili per i tumori del colon-retto [51], per i quali è stata stimata una riduzione di incidenza di almeno il 50% per valori sierici di

25(OH)D superiori a 34 ng/ml [52]. Recentemente nella popolazione europea è stata confermata una minor incidenza di quasi il 30% di carcinomi del colon-retto in soggetti con adeguato introito calcico che presentano buoni valori prediagnostici di 25(OH)D [53]. Inoltre in pazienti affetti da melanoma, quelli con livelli sierici di 25(OH)D superiori a circa 60 nmol/l recidivano di meno [54].

Sul rapporto tra stato vitaminico D e rischio neoplastico non mancano tuttavia segnalazioni in senso opposto. Una recente meta-analisi non solo non ha mostrato alcun rapporto tra ipovitaminosi D e rischio di carcinoma del pancreas, ma ha segnalato un aumento del rischio per elevati livelli di 25(OH)D, superiori a 100 nmol/l [55]. Analogamente è stato riportato un aumento della mortalità, e in particolare di quella neoplastica, sia per livelli sierici bassi sia per livelli elevati di 25(OH)D [40]. A tutt'oggi è disponibile un solo trial clinico randomizzato che abbia valutato gli effetti della supplementazione

| Autore, anno [rif] | Tipo studio | N partecipanti | Outcome | Risultati |
|-----------------------|------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ginde, 2009 [57] | Analisi secondaria | 18.883 | Misurazione dell'associazione tra livelli di 25(OH)D e URTI | I livelli di 25(OH)D sono inversamente associati con URTI recenti ($p < 0,001$), riscontrati in percentuale pari a: <ul style="list-style-type: none"> • 24% per 25(OH)D < 10 ng/ml • 20% per $10 \text{ ng/ml} \leq 25(\text{OH})\text{D} < 30$ ng/ml • 17% per 25(OH)D ≥ 30 ng/ml |
| Sutherland, 2010 [58] | Trial randomizzato in doppio cieco | 54 | Determinare l'effetto dei livelli di vitamina D sul fenotipo e la risposta ai GC nell'asma | Nell'asma ridotti livelli di vitamina D sono associati a una ridotta funzionalità polmonare (22,7 ml di aumento nella FEV1 per ogni ng/ml di aumento della vitamina D; $p = 0,02$), a un'aumentata iperresponsività delle vie respiratorie (necessari 1,03 vs 1,92 mg/ml di metacolina per indurre una riduzione di FEV1 del 20%; $p = 0,01$) e a una ridotta risposta ai GC (0,05 volte incremento di MKP-1 per ogni ng/ml di aumento della vitamina D; $p = 0,02$) |
| Urashima, 2010 [60] | Trial randomizzato in doppio cieco | 334 | Determinare l'effetto della supplementazione in vitamina D sull'incidenza dell'influenza A stagionale nei bambini in età scolare | La supplementazione in vitamina D ₃ durante l'inverno riduce l'incidenza dell'influenza A nei bambini in età scolare (10,8% vs 18,6%; $p = 0,04$) e l'incidenza degli attacchi d'asma nei bambini asmatici (2/167 vs 12/167; $p = 0,006$) |
| Petta, 2010 [61] | Trial clinico | 246 | Indagare il ruolo della 25(OH)D nella progressione dell'epatite cronica C e nella risposta virologica alla terapia basata su interferone | I pazienti con il genotipo 1 di HCV hanno livelli sierici di 25(OH)D bassi (forse per ridotta espressione di CYP27A1) ($p < 0,001$). Bassi livelli di vitamina D correlano con fibrosi severa e con bassi tassi di risposta virologica alla terapia basata su interferone |

Tabella II. Riassunto dei principali recenti studi che hanno indagato il ruolo della vitamina D nelle patologie infettive e nell'asma

25(OH)D = 25-idrossivitamina D; FEV1 = *Forced Expiratory Volume in the 1st second*; GC = glucocorticoidi; HCV = Hepatitis C Virus; MKP-1 = *Mitogen-activated protein Kinase Phosphatase-1*; URTI = *Upper Respiratory Tract Infections*

vitaminica D sul rischio neoplastico: è stata riportata una significativa riduzione del rischio in soggetti trattati giornalmente con 1.100 UI di vitamina D in associazione con calcio, rispetto al solo calcio o al placebo [56].

Patologie infettive

La potente azione battericida della catelicidina monocito-macrofagica, indotta dall'attivazione della vitamina D, oltre a giustificare lo storico beneficio dell'irradiazione ultravioletta o solare nei confronti della malattia tubercolare, ha indotto la valutazione di eventuali correlazioni tra stato vitaminico D e diverse condizioni infettive, sia batteriche sia virali. In una grande casistica americana è stata effettivamente osservata una correlazione inversa tra l'incidenza di infezioni delle prime vie respiratorie e i livelli sierici di 25(OH)D [57]. L'associazione era particolarmente evidente nei pazienti con broncopneumopatie croniche ostruttive o asma, nei quali tra l'altro è stata recentemente osservata una correlazione positiva tra livelli sierici di vitamina D, funzione respiratoria e risposta ai corticosteroidi [58]. Secondo una recente review le maggiori evidenze indicanti un potenziale ruolo preventivo o terapeutico della supplementazione con vitamina D riguardano la tubercolosi, le malattie virali delle prime vie respiratorie e l'influenza [59]. Recentemente in un trial clinico randomizzato e in doppio cieco verso placebo è stato osservato che la somministrazione di sole 1.200 UI di vitamina D₃ in bambini in età scolare può ridurre di oltre il 40% il rischio di ammalarsi di influenza A [60]. In condizioni di ipovitaminosi D è stata anche riportata nell'epatite cronica C una ridotta risposta al trattamento con interferone [61] (Tabella II).

Patologie reumatiche

I pazienti con patologie autoimmuni, tra cui molte, ma non solo, di natura reumatica, presentano spesso livelli sierici di 25(OH)D indicativi di grave carenza e inferiori a quelli mediamente riscontrabili in controlli sani [62]. È stato osservato che soggetti con maggior introito alimentare di vitamina D sono meno esposti al rischio di ammalarsi di una patologia autoimmune come l'artrite reumatoide [63], ma ciò non è stato confermato in uno studio successivo [64]. La discrepanza è attribuibile alla scarsa accuratezza nel valutare lo stato vitaminico D, stimato per entrambi gli studi sulla base dell'introito alimentare che rappresenta, come noto, solo il 10-20% della quota endogena di vitamina D. Altri studi hanno osservato una correlazione inversa tra i livelli sierici di 1,25(OH)₂D [65] o 25(OH)D [66] e l'attività di malattia in corso di artrite reumatoide. Non è chiaro tuttavia se una condizione di ipovitaminosi D in corso di artrite reumatoide particolarmente attiva possa essere semplicemente la conseguenza di uno stato di disabilità associato, con compromissione in particolare dell'esposizione solare, o essere una concausa della flogosi e della disabilità. In uno studio multicentrico italiano condotto su pazienti con artrite reumatoide abbiamo osservato una correlazione positiva tra stato vitaminico D e probabilità di remissione o di risposta alla terapia e una correlazione negativa con il grado di disabilità [9]. Tali correlazioni rimanevano significative anche dopo correzione per i maggiori determinanti dei livelli sierici di 25(OH)D (esposizione solare, indice di massa corporea ed età). Ciò fa ritenere che effettivamente la vitamina D possa svolgere un ruolo nel controllo dell'attività di malattia in corso di artrite reumatoide e nell'attenuare le conseguenti condizioni di disabilità.

Già in passato bassi livelli sierici di 25(OH)D sono stati visti associarsi anche con il peggioramento di coxartrosi e gonartrosi, anche se non sempre. Recentemente è stato confermato che i maschi con deficit di vitamina D hanno un rischio doppio di avere segni radiografici di osteoartrosi dell'anca [67] ed è stato documentato con risonanza magnetica nucleare che il volume cartilagineo in donne con gonartrosi è positivamente associato con i livelli sierici di 25(OH)D, sia al basale sia longitudinalmente [68]. Si ricorda che recettori per la vitamina D sono presenti nei condrociti articolari umani e che l'insufficienza di vitamina D potrebbe compromettere la capacità dell'osso subcondrale di resistere agli insulti traumatici.

In alcuni studi è stato inoltre osservato che bassi livelli di vitamina D, nonostante la correzione per le numerose covariate possibili, si associano a un significativo aumento del rischio di dolore cronico lombare [69] o diffuso [70], in particolare nelle donne, per motivi per il momento non chiari.

Infine, anche nel lupus eritematoso sistemico [71,72] e nella sclerosi sistemica [73] lo stato vitaminico D sembra condizionare alcune manifestazioni cliniche.

Patologie neurologiche

In ambito neurologico di estremo interesse, anche se ancora di incerto significato clinico, sono inoltre le segnalazioni di un'associazione del deficit di vitamina D con rischio di sclerosi multipla, depressione, deficit cognitivi e morbo di Parkinson [74-77].

Conclusioni

In conclusione sono numerose le evidenze disponibili relative a potenziali effetti clinici extrascheletrici della vitamina D. Tuttavia si noterà che molte delle osservazioni, derivando da studi osservazionali, indicano associazioni tra stato vitaminico D e patologie nelle quali non è possibile ancora definirne il

ruolo di causa o effetto. Appare inoltre evidente la necessità di trial clinici che valutino specificamente gli effetti sistemici della supplementazione con vitamina D. Comunque, considerata la grave condizione carenziale italiana, specie in età senile, risulta secondo me doveroso prestare una maggiore attenzione alla prevenzione del deficit di vitamina D, tenendo conto del favorevole rapporto costi/potenziali benefici e del noto profilo di sicurezza. Il riscontro di un'elevata prevalenza di ipovitaminosi D anche nei più recenti dati epidemiologici dimostra l'insufficienza o l'inadeguatezza dei trattamenti preventivi sino ad ora intrapresi in questo senso.

Implicazioni per ulteriori ricerche

Appare evidente la necessità di trial clinici che valutino specificamente gli effetti sistemici della supplementazione con vitamina D in condizioni carenziali. Non sarà tuttavia facile condurli per motivi etici e interpretarne i risultati, perché sin da ora appare opportuno evitare condizioni di insufficienza di vitamina D, considerato anche il basso costo e il buon profilo di sicurezza di un intervento preventivo.

La review in breve

| | |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Quesito clinico | Analizzare i più recenti dati disponibili sugli effetti extrascheletrici della vitamina D, argomento di crescente interesse in ambito clinico |
| Tipo di revisione | Narrativa |
| Ricerca della letteratura | PubMed; keyword: "vitamin D"; articoli in lingua inglese, ultimi 10 anni, privilegiando i più recenti |
| Conclusioni | Sono numerose le motivazioni e le evidenze disponibili relative a potenziali effetti clinici extrascheletrici della vitamina D. Uno stato carenziale di vitamina D sembra associarsi a un aumento del rischio per alcune patologie muscolari, cardiovascolari, metaboliche, autoimmuni, reumatiche, infettive, neurologiche e neoplastiche. Tuttavia gli attuali dati disponibili, derivando in gran parte da studi osservazionali, indicano associazioni nelle quali non è possibile ancora definirne il ruolo di causa o effetto dello stato vitaminico D. Per motivi fisiopatologici ci si attendono effetti della supplementazione con vitamina D solo in condizioni carenziali |
| Aree grigie | Le meta-analisi attualmente disponibili relative agli effetti extrascheletrici della supplementazione con vitamina D sono generalmente insufficienti |

Bibliografia

1. Rossini M, Perbellini S, Lazzarin M, Adami S, Bertoldo F, Lo Cascio V. Incidenza di ipovitaminosi D nel Nord Italia. *It J Min Elect Metab* 1990; 4: 13-7
2. Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int* 2003; 14: 577-82
3. Rossini M. Vitamin D inadequacy: the Italian picture. *Clin Cases Min Bone Metab* 2006; 3: 43-9
4. Van der Wielen RP, Lowik MR, van den Berg H, de Groot LC, Haller J, Moreiras O, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346: 207-10
5. Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, Chines A, Lips P. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 693-701
6. Orwoll E, Nielson CM, Marshall LM, Lambert L, Holton KE, Hoffman AR, et al. Vitamin D deficiency in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1214-22
7. Maggio D, Cherubini A, Lauretani F, Russo RC, Bartali B, Pierandrei M, et al. 25(OH)D serum levels decline with age earlier in women than in men and less efficiently prevent compensatory hyperparathyroidism in older adults. *J Gerontol* 2005; 60A: 1414-9
8. Adami S, Bertoldo F, Braga V, Fracassi E, Gatti D, Gandolini G, et al. 25-hydroxy vitamin D levels in healthy premenopausal women: association with bone turnover markers and bone mineral density. *Bone* 2009; 45: 423-6
9. Rossini M, Maddali Bongi S, La Montagna G, Minisola G, Malavolta N, Bernini L, et al. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R216 [Epub ahead of print]
10. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009; 169: 551-61
11. DIPART Group. Patient level pooled analysis of 68500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 2010; 340: b5463
12. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 491S-499S
13. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 204-10
14. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New Engl J Med* 2007; 357: 266-81
15. Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, Maugeri NJ, Lincoln MR, Burrell A, et al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. *Genome Res* 2010; 20: 1352-60
16. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Durmuller U, Staehelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 265-9
17. LeBoff MS, Hawkes WG, Glowacki J, Yu-Yahiro J, Hurwitz S, Magaziner J. Vitamin D-deficiency and post-fracture changes in lower extremity function and falls in women with hip fractures. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1283-90
18. Dam T-TL, von Muhlen D, Barrett-Connor EL. Sex-specific association of serum vitamin D levels with physical function in older adults. *Osteoporos Int* 2009; 20: 751-60
19. Onder G, Capoluongo E, Danese P, Settanni S, Russo A, Concolino P, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and falls among older adults living in the community: results from the ilSIRENTE study. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1031-6
20. Barr R, Macdonald H, Stewart A, McGuigan F, Rogers A, Eastell R, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms, falls, balance and muscle power: results from two independent studies (APOSS and OPUS). *Osteoporos Int* 2010; 21: 457-66

21. Zhu K, Austin N, Devine A, Bruce D, Prince RL. A randomized controlled trial of the effects of vitamin D on muscle strength and mobility in older women with vitamin D insufficiency. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 2063-8
22. Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, Kandiah D, Bennell KL. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2011; 22: 859-71
23. Cameron ID, Murray GR, Gillespie LD, Robertson MC, Hill KD, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people in nursing care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD005465
24. Kalyani RR, Stein B, Valiyl R, Manno R, Maynard JW, Crews DC. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *JAGS* 2010; 58: 1299-310
25. Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, Fu R, O'Connor EA, Gold R. Primary Care-Relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2010; 153: 815-25
26. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b3692
27. Sanders KM, Stuart AL, Elizabeth JW, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women. *JAMA* 2010; 303: 1815-22
28. Ensrud KE, Ewing SK, Fredman L, Hochberg C, Cauley JA, Hillier TA, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty status in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5266-73
29. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1949-56
30. 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: 122-8
31. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010; 152: 327-9
32. Boxer RS, Kenny AM, Cheruvu VK, Vest M, Fiutem JJ, Pina II. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration is associated with functional capacity in older adults with heart failure. *Am Heart J* 2010; 160: 893-9
33. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503-11
34. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-Hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1174-80
35. Pilz S, Marz W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP, et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3927-35
36. Pilz S, Dobnig H, Fisher JE, Wellnitz B, Seelhorst U, Boehm BO, et al. Low vitamin D levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. *Stroke* 2008; 39: 2611-3
37. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1629-37
38. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-Dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1340-9
39. Pilz S, Dobnig H, Nijpels G, Heine RJ, Stehouwer CDA, Snijders MB, et al. Vitamin D and mortality in older men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 71: 666-72
40. Miichaelsson K, Baron JA, Snellman G, Gedeberg R, Byberg L, Sundstrom J, et al. Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 841-8

41. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730-7
42. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala NB, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010; 65: 225-36
43. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* 2010; 152: 327-9
44. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c3691
45. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. Review: the role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Metab* 2007; 92: 2017-29
46. Pittas AG, Stark PC, Harris SS, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care* 2007; 30: 980-6
47. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes : a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008; 93: 512-7
48. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Grant WB, Giovannucci EL, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 708-11
49. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: serum vitamin D and breast cancer risk. *European J Cancer* 2010; 46: 2196-205
50. Abbas S, Linseisen J, Slinger T, Kropp S, Mutschelknauss EJ, Flesch-Janys D, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of post-menopausal breast cancer-results of a large case-control study. *Carcinogenesis* 2008; 29: 93-9
51. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18-28
52. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* 2007; 32: 210-6
53. Jenab M, Bueno-de Mesquita HB, Ferrari P, van Duijnhoven FJ, Norat T, Pischon T, et al. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ* 2010; 340: b5500
54. Newton-Bishop JA, Beswick S, Randerson-Moor J, Chang YM, Affleck P, Elliott F, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D3 levels are associated with breslow thickness at presentation and survival from melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5439-44
55. Stolzenberg-Solomon RZ, Jacobs EJ, Arslan AA, Qi D, Patel AV, Helzlsouer KJ, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer. *Am J Epidemiol* 2010; 172: 81-93
56. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney R. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1586-91
57. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo Jr CA. Association between serum 25-Hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the third national health and nutrition examination survey. *Arch Intern Med* 2009; 169: 384-90
58. Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, Stevens AD, Leung DY. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 699-704
59. Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM, Ziegler TR, Tangpricha V. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials. *Endocr Pract* 2009; 15: 438-49
60. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1255-60

61. Petta S, Cammà C, Scazzone C, Tripodo C, Di Marco V, Bono A, et al. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010; 51: 1158-67
62. Orbach H, Zandman-Goddard G, Amital H, Barak V, Szekanecz Z, Szucs G, et al. Novel biomarkers in autoimmune diseases: prolactin, ferritin, vitamin D, and TPA levels in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1109: 385-400
63. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 72-7
64. Costenbader KH, Feskanich D, Holmes M, Karlson EW, Benito-Garcia E. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 530-5
65. Oelzner P, Muller A, Deschner F, Huller M, Abandroth K, Hein G, et al. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 1998; 62: 193-8
66. Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2143-9
67. Chaganti RK, Parimi N, Cawthon P, Dam TL, Nevitt MC, Lane NE. Association of 25-hydroxyvitamin D with prevalent osteoarthritis of the hip in elderly men: the osteoporotic fractures in men study. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 511-4
68. Ding C, Cicuttini F, Parameswaran V, Burgess J, Quinn S, Jones G. Serum levels of vitamin D, sunlight exposure, and knee cartilage loss in older adults. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1381-9
69. Hicks GE, Shardell M, Miller RR, Bandinelli S, Guralnik J, Cherubini A, et al. Associations between vitamin D status and pain in older adults: the Invecchiare in Chianti study. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 785-91
70. Atherton K, Berry DJ, Parsons T, Macfarlane GJ, Power C, Hypponen E. Vitamin D and chronic widespread pain in a white middle-aged British population: evidence from a cross-sectional population survey. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 817-22
71. Amital H, Szekanecz Z, Szucs G, Dankò K, Nagy E, Csèpány T, et al. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1155-7
72. Ruiz-Irastorza G, Gordo S, Olivares N, Egurbide MV, Aguirre C. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: effects on fatigue, disease activity, and damage. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 1160-5
73. Braun-Moscovici Y, Furst DE, Markovits D, Rozin A, Clements PJ, Nahir AM, et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and acroosteolysis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2008; 35: 2201-5
74. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 599-612
75. Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG, Deeg DJ, Beekman AT, Penninx BW. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 508-12
76. Annweiler C, Schott AM, Allali G, Bridenbaugh SA, Kressig RW, Allain P, et al. Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women: cross-sectional study. *Neurology* 2010; 74: 27-32
77. Knekt P, Kilkkinen A, Rissanen H, Marniemi J, Sääksjärvi K, Heliövaara M. Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010; 67: 808-11