

Эффективен ли скрининг дефицита витамина D?

Расширенный реферат статьи Minisola S., Colangelo L., Cipriani C., Pepe J., Cook D.P., Mathieu C. Screening for hypovitaminosis D: cost-effective or not? // European Journal of Endocrinology 2019; 180: D1–D7.

Реферат подготовлен Г.Е. Руновой.

Вопросы необходимости глобального скрининга и восполнения дефицита витамина D вызывают бурную дискуссию. Важность проблемы подчеркивается опубликованным USPSTF проектом исследования, задачей которого является обновление рекомендаций, касающихся витамина D. В данной работе обсуждаются две противоположные точки зрения на оценку статуса витамина D: за и против скрининга. По мнению авторов обзора, лучшим способом окончательно прояснить данный вопрос является проведение рандомизированного контролируемого исследования, оценивающего клинические исходы и нежелательные явления у лиц, прошедших скрининг витамина D, по сравнению с теми, у кого он не выполнялся. Тем не менее проведение подобного исследования проблематично в связи с неопределенностью референсного интервала витамина D и сложностью выбора конечных точек (например, улучшение минеральной плотности костной ткани, снижение риска падений и т.д.).

Введение

Тема скрининга статуса витамина D и повсеместного восполнения его дефицита вызывает наиболее активные дискуссии. Несмотря на эпидемиологические данные о роли дефицита витамина D в развитии ряда заболеваний и его возможные эффекты в плане снижения риска этих болезней, данные рандомизированных клинических исследований не внушают оптимизма, за исключением посвященных профилактике рахита и остеомалации [1].

Продолжаются споры относительно оптимального метода определения витамина D, а также отсутствует консенсус в отношении значения витамина D соответствующему достаточному уровню в организме. Согласно рекомендациям Института медицины США (Institutes of Medicine — IOM) уровень витамина D менее 12 нг/мл (< 30 нмоль/л) рассматривается как дефицит, 12–20 нг/мл (30–50 нмоль/л) — недостаточность и ≥ 20 нг/мл (≥ 50 нмоль/л) — достаточный [2, 3]. Однако те, кто верит в неклассические эффекты витамина D, предлагают использовать более высокие дискриминационные показатели для определения достаточного уровня 25(OH)D [4]. Например, для достижения иммунных эффектов витамина D

требуются уровни в сыворотке, значительно превышающие 40 нг/мл (100 нмоль/л) [5]. В этом обзоре обсуждаются позиции за и против проведения скрининга витамина D.

Скрининг статуса витамина D: за

Вопрос «Целесообразен ли универсальный скрининг дефицита витамина D?» порождает целый ряд других, которые заслуживают внимания и на которые нельзя ответить однозначно. Очевидно, что универсальный скрининг в значении «скрининг всех людей на протяжении всей их жизни» однозначно не оправдан. Но целевое обследование правильно отобранной популяции имеет право на существование.

1. Следует ли вообще определять уровень витамина D?

Нет никаких сомнений в ключевой роли витамина D в регуляции костно-минерального метаболизма, а также развитии рахита и остеомалации на фоне дефицита витамина D [6]. Назначение витамина D таким пациентам будет сопровождаться значительными улучшениями качества костной ткани. В редких случаях, когда причиной рахита является генетический дефект (например,

мутации в гене CYP27B1), требуется назначение активных форм витамина D [7]. Рахит по-прежнему остается актуальной медицинской проблемой во многих частях света с недостаточным питанием [8]. Необходима глобальная кампания по ликвидации рахита вследствие дефицита витамина D. В свою очередь, определение уровня витамина D в крови, вероятно, необходимо тем пациентам, у которых ликвидация дефицита витамина D не привела к ожидаемым клиническим улучшениям [9].

Наблюдается тенденция к увеличению распространенности остеомалации и других костно-минеральных нарушений, развивающихся вследствие дефицита витамина D, в связи с изменениями в образе жизни (большая часть времени проводится в помещении) и ряда медицинских вмешательств (например, в связи с появлением и развитием бариатрической хирургии) [10]. Социальные изменения, заключающиеся в замене подвижных игр на открытом воздухе на компьютерные игры, привели к увеличению распространенности дефицита витамина D у детей и подростков. Еще одной растущей группой риска являются немощные пожилые люди, в особенности те, кто живет в специализированных учреждениях. Наконец, большое

количество темнокожих людей живут в районах с недостаточным количеством солнца или в местах со слишком жарким климатом, где невозможно пребывание на открытом воздухе в течение длительного времени. Эти люди подвергаются большому риску развития дефицита витамина D. В подобных группах оправдано назначение витамина D согласно национальным рекомендациям [3]. Среди таких популяций также целесообразно исследование уровня витамина D для оценки эффективности стандартных доз препарата.

2. Как необходимо оценивать статус витамина D?

Витамин D является жирорастворимым, встречается в некоторых продуктах питания, например в жирной рыбе. Тем не менее большинство людей получают витамин D за счет его синтеза под влиянием солнечных лучей UVB из 7-дегидрохолестерола в коже [11]. Далее происходит гидроксилирование, как правило, в 25-м положении ферментами CYP (например, CYP2R1, CYP2D11, CYP2D25 и CYP3A4). Большая часть 25-гидроксивитамина D₃ образуется в печени. Этот процесс субстрат-зависимый: чем больше витамина D синтезируется в коже или поступает с пищей/биодобавками/препаратами, тем больше будет образовано гидроксилированного продукта. В связи с тем что 25(OH)D₃ напрямую отражает поступление витамина в организм, он является надежным способом оценки статуса витамина D в организме. 25-гидроксивитамин D₃ является жирорастворимым и связан с белком-переносчиком, витамин D связывающим белком, для транспортировки в крови. Окончательная активация витамина D путем гидроксилирования в положении 1α происходит под действием фермента CYP27B1 в почках, после этого кальцитриол может взаимодействовать с высокой аффинностью со своими ядерными рецепторами (PBD), присутствующими в большинстве тканей. Фермент CYP27B1 присутствует в почках, где его экспрессия жестко контролируется паратиреоидным

гормоном (ПТГ) и самим 1,25-дигидроксиловитамин D₃ (по принципу отрицательной обратной связи). CYP27B1 (как и многие ферменты, способные к гидроксилированию в 25-м положении) присутствует в других органах и тканях, таких как кожа и иммунные клетки [12]. В некоторых из них экспрессия этих ферментов не контролируется ПТГ, а регулируется непосредственными потребностями данного вида ткани или органа [12]. Дегградация 25-гидроксивитамина D₃ и 1,25-дигидроксиловитамина D₃ происходит по-разному, наиболее типичным путем является гидроксилирование в 24-м положении ферментом CYP24, присутствующим в большинстве клеток. Существование других метаболических путей приводит к большому (и все еще растущему) разнообразию метаболитов витамина D в крови [13]. Продолжается дискуссия о роли множества метаболитов витамина D, которые могут быть идентифицированы высокочувствительными методами, такими как LC-MS/MS, а также их ценность для оценки статуса витамина D [14, 15].

На сегодняшний день стандартный способ оценки статуса витамина D заключается в исследовании уровня 25(OH)D₃. Этот метаболит измеряется в нг/мл или нмоль/л, и, таким образом, для его измерения используются иммунометрические методы, доступные в большинстве коммерческих и клинических лабораторий. Более точный метод LC-MS/MS в настоящее время применяется только специализированными лабораториями. Использование менее чувствительного метода в повседневной клинической практике достаточно, чтобы оценить общий статус витамина D. Одной из основных проблем является определение дискриминационных показателей. В случае 25(OH)D₃, как и в случае других биомаркеров, дискриминационные показатели, используемые для оценки статуса витамина D, весьма условны [16]. Референсные значения 25(OH)D₃ были выбраны на основе данных из ограниченного числа исследований и, таким образом, могут быть оспорены. Однако они могут дать

врачу-клиницисту приблизительное представление о состоянии витамина D и, таким образом, способствовать принятию решения о необходимости назначения препаратов [17].

Существует мнение, что для оценки статуса витамина D необходимо оценивать уровень 1,25(OH)₂D₃, так как именно эта активная форма связывается с PBD и реализует все эффекты витамина D. Однако 1,25(OH)₂D₃ в крови находится в очень небольших концентрациях (диапазон измерений пг/мл), в связи с чем его сложнее определить и требуется применение LC-MS/MS. Аргументом за является тот факт, что активный метаболит, образованный в почках под действием ПТГ, реализует костные эффекты витамина D. Околощитовидные железы, кишечник и костная ткань в первую очередь зависят от 1,25-дигидроксиловитамина D₃ [18]. Однако накапливаются доказательства того, что локальный синтез 1,25-дигидроксиловитамина D₃ в органах-мишенях так же необходим для костного метаболизма, как и для «неклассических» эффектов витамина D [19]. Локальный синтез активного метаболита витамина D в клетках иммунной системы происходит независимо от действия ПТГ, необходимого для гидроксилирования 25(OH)D в почках и обеспечения «классических» эффектов витамина D. В макрофагах присутствует 25-гидроксилаза и CYP27B1, в особенности CYP27B1, ответственная за финальное гидроксилирование в положении 1α. Активность CYP27B1 в макрофагах контролируется не ПТГ, а иммунными сигналами, такими как воспаление (например, бактериальные компоненты стенки (ЛПС)) или цитокинами (например, ИЛ-1, ИФα). Таким образом, «неклассические» эффекты витамина D реализуются через локальный синтез 1,25(OH)D, при этом субстратом для этого будет служить всё тот же 25(OH)D [20]. Получается, что 25(OH)D будет являться оптимальным маркером оценки статуса витамина D, в том числе с точки зрения его «неклассических» эффектов.

Что касается роли BDCB, белка-переносчика 25(OH)D, то изначально он был описан как молекула-носитель. Позже стало понятно, что в почках этот белок сам определяет поступление 25(OH)D в клетки тканей посредством своего аналога мегалина [21]. Роль BDCB и мегалина остается невыясненной в других органах-мишенях, таких как клетки иммунной системы.

Необходимо признать недостаток знаний о роли других метаболитов витамина D в контроле его статуса. Например, для 24,25-дигидроксивитамина D₃ (как и для других метаболитов), длительное время считавшегося просто продуктом метаболизма, описаны самостоятельные эффекты [14].

3. Почему бы просто не обеспечить всё население витамином D?

Эпидемиологические данные зависимости статуса витамина D со здоровьем в самом широком его смысле впечатляют. Дефицит витамина D ассоциирован со многими заболеваниями и состояниями, включая сахарный диабет, рак и проблемы репродукции [22–24]. Тем не менее открытым остается вопрос, является ли дефицит витамина D непосредственной причиной болезни или лишь маркером нарушения здоровья (эпифеноменом). На данный момент большинство контролируемых интервенционных исследований не смогли продемонстрировать очевидные преимущества назначения витамина D [25–27].

Критические замечания, касающиеся результатов интервенционных исследований, заключаются в следующем: назначаемые дозы витамина D были недостаточны, для контроля использовались неправильные метаболиты, а вмешательства начинались слишком поздно и были непродолжительными по времени. Тем не менее эти исследования демонстрируют, что применение витамина D в дозах, соответствующих рекомендациям института медицины США и, следовательно, отвечающих требованиям безопасности и используемых для восполнения дефицита

витамина D, не смогли привести к улучшениям в состоянии здоровья населения. Даже в работах с использованием более высоких доз препарата не было продемонстрировано преимуществ назначения витамина D. Это создает серьезную проблему для идеи «повсеместного назначения витамина D», так как низкие и безопасные дозы не приводят к улучшениям, а большие дозы потенциально могут привести к развитию побочных эффектов, таких как гиперкальциемия или нефролитиаз. Несмотря на редкость подобных осложнений, в масштабе целой популяции эти нежелательные эффекты могут причинить ощутимый вред и увеличить стоимость медицинского обслуживания.

4. Проводить ли целенаправленный скрининг дефицита витамина D?

Обсуждая скрининг витамина D, следует воспользоваться положительным опытом из других областей, например СД 2 типа: скрининг среди тех, кто находится в группе риска, и информирование населения о здоровом образе жизни (при сахарном диабете это означает физические упражнения и рациональное питание). Для достаточного получения витамина D необходимо пребывание на солнце, сбалансированное питание и прием дополнительных препаратов (в случае невозможности выполнения первых двух условий).

По аналогии с СД, несмотря на продолжающуюся дискуссию об оптимальном методе его скрининга (HbA_{1c}, ПГТТ, гликемия натощак, гликемия в любое время дня), где гликемия натощак является эффективным методом диагностики СД, 25(OH)D, измеренный с помощью РИА, является достаточно достоверным способом оценки статуса витамина D.

Наиболее оправдано исследование 25(OH)D среди лиц с высоким риском развития дефицита витамина D: недостаточное воздействие УФ-лучей, нарушение всасывания витамина D (стеаторея, бариатрическая хирургия, другие мальабсорбтивные состояния), несба-

лансированное питание или более высокие потребности в витамине D (вегетарианцы, беременные), прием лекарств, нарушающих метаболизм витамина D (например, противосудорожные препараты), и наличие факторов риска развития дефицита витамина D (остеопороз или остеопения). Именно этой категории лиц оправдано назначение витамина D в терапевтических дозах, превышающих среднесуточную потребность, после исследования уровня 25(OH)D. Повторное определение 25(OH)D через 3–6 месяцев позволит оценить эффективность терапевтических мероприятий или необходимость увеличения дозы препарата.

Скрининг статуса витамина D: против

Целью скрининга является идентификация лиц с низким уровнем витамина D, которые теоретически получают преимущества от восполнения его дефицита [28]. В результате ожидается улучшение некоторых параметров здоровья (например, улучшение минеральной плотности костной ткани, снижения риска падений и т.д.). Подразумевается, что, как и в любой другой программе скрининга, скрининг дефицита витамина D и его последующее лечение не несет в себе никакого вреда [28, 29].

В контексте скрининга дефицита витамина D имеется ряд проблем, препятствующих достижению желаемого результата. Прежде всего, необходимо определение порога диагностики дефицита и недостаточности витамина D [30]. Действительно, несмотря на то что достигнут консенсус о том, что уровень 25(OH)D не должен снижаться менее 10 нг/мл (25 нмоль/мл), продолжают споры о пороговом значении для определения достаточного уровня 25(OH)D (20 vs 30 нг/мл) [31–35]. Еще один важный момент заключается в отсутствии рандомизированных контролируемых исследований, которые сравнили бы клинические исходы и нежелательные явления у обследованных лиц по сравнению с теми, кто не прошел скри-

нинг на дефицит витамина D [28]. Проблема скрининга витамина D была недавно рассмотрена U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), проанализированы преимущества и недостатки скрининга витамина D у взрослых без клинических проявлений [28]. В результате не было выявлено различий в клинических исходах у лиц, у которых был выполнен скрининг, по сравнению с теми, у кого он не проводился. Эксперты также пришли к выводу, что лечение дефицита витамина D у бессимптомных пациентов может приводить к снижению смертности (в учреждениях для престарелых) и частоты падений, но не влиять на риск переломов. Целый ряд организаций высказали свои опасения относительно повсеместного скрининга дефицита витамина D из-за недостаточных доказательств его эффективности. Среди них — Американская академия семейных врачей, Итальянское общество остеопороза, минерального обмена и болезней костей (SIOMMMS) [36]. Европейское эндокринологическое общество рекомендует проведение скрининга дефицита витамина D у лиц из групп риска (афроамериканцы и латиноамериканцы, беременные и кормящие женщины, пожилые люди с падениями в анамнезе или низкотравматичными переломами и пациенты с заболеваниями костной системы). Некоторые организации, такие как Национальная академия медицины (ранее — Институт медицины), не выпустили официальных рекомендаций по скринингу дефицита витамина D. Важность скрининга дефицита витамина D у взрослых была недавно еще раз подчеркнута USPSTF. 25 октября 2018 г. на сайте USPSTF опубликован проект плана исследования с целью обновления рекомендаций.

При выполнении массового скрининга витамина D возникает ряд сложностей, которые имеет смысл учитывать. Первая проблема заключается непосредственно в наборах для оценки 25(OH)D. Она в основном связана (но не ограничена) с различиями в методах исследования, с определением биодоступного по

сравнению с определением общего 25(OH)D [14].

Также необходимо иметь в виду, что в случае внедрения массового скрининга подавляющее большинство анализов будет осуществляться не в специализированных или референсальных центрах, участвующих в программе стандартизации, а в лабораториях, чей контроль качества может быть неоптимальным [14, 30]. Также необходимо учитывать, что дефицит витамина D чрезвычайно распространен [4], особенно у пожилых людей [37]. Следовательно, исследование 25(OH)D экономически не оправдано, особенно принимая во внимание тот факт, что **стоимость самого исследования в некоторых странах как минимум в десять раз превышает годовую стоимость лечения** [38]. При этом если не рассматривать риск нежелательных явлений при назначении супрафизиологических доз витамина D [39, 40], физиологические дозы витамина D при ежедневном, еженедельном или ежемесячном приеме безопасны [41].

Еще одним потенциальным преимуществом скрининга может быть определение исходного показателя витамина D у тех, кому в последующем будет назначен препарат. Однако с этой точки зрения авторы предлагают исследовать 25(OH)D после проведенного лечения с целью увеличения приверженности терапии и из соображений большей экономической целесообразности. Подобный подход оправдан с точки зрения варибельности ответов на терапию, проводимую по принципу «универсальных доз». Назначение «универсальных доз» не гарантирует достижение оптимального уровня 25(OH)D [42] до тех пор, пока не используются чрезвычайно высокие дозировки препаратов [43–45]. Согласно данным Американского гериатрического общества, только половина пациентов, получавших 1000 МЕ витамина D, достигли уровня 30 нг/мл [46]. Кроме того, недавнее ретроспективное исследование показало, что исследование 25(OH)D помогает достичь целевого уровня витамина D только малой части пациентов в среднесрочной перспективе [47].

Наконец, в настоящее время доступен ряд опросников, позволяющих приблизительно оценить ожидаемый уровень 25(OH)D как у населения в целом, так и в конкретной популяции, обесценивая всеобщий лабораторный скрининг 25(OH)D [38, 48]. С точки зрения экономической эффективности, возможно, гораздо больше смысла в обогащении продуктов питания витамином D [49], поощрении дополнительного приема витамина D [50–52], рационального пребывания на открытом солнце [53]. Подобный подход представляет собой уникальную возможность снизить финансовые затраты здравоохранения.

Заключение

Дискуссия о необходимости скрининга дефицита витамина D обречена на продолжение, так как оба мнения, за и против, формально имеют достаточное число аргументов. Решением проблемы могло бы стать получение результатов рандомизированного контролируемого исследования по изучению влияния скрининга витамина D на клинические исходы и нежелательные явления. Основной проблемой при выполнении подобного исследования является отсутствие универсального референсного интервала и неопределенности конечных точек.

Литература

1. Giustina A, Adler RA, Binkley N, et al. Controversies in vitamin D: summary statement from an international conference // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2018; 104: 234–240.
2. Bouillon R & Carmeliet G. Vitamin D insufficiency: definition, diagnosis and management // *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* 2018; 32: 669–684.
3. In Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Eds AC Ross, CL Taylor, AL Yaktine & HB Del Valle. Washington (DC), 2011.
4. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2017; 18: 153–165.
5. Roy S, Shrinivas K & Bagchi B. A stochastic chemical dynamic approach to correlate autoimmunity and optimal vitamin-D range // *PLoS ONE* 2014; 9 e100635.
6. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and extra-skeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions // *Endocrine Reviews* 2018 Epub.

7. Edouard T, Alos N, Chabot G, et al. Short- and long-term outcome of patients with pseudo-vitamin D deficiency rickets treated with calcitriol // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011; 96: 82–89.
8. Creo AL, Thacher TD, Pettifor JM, et al. Nutritional rickets around the world: an update // *Paediatrics and International Child Health* 2017; 37: 84–98.
9. Roth DE, Abrams SA, Aloia J, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries // *Annals of the New York Academy of Sciences* 2018; 1430: 44–79.
10. Cashman KD, Dowling KG, Skrabakova Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? // *American Journal of Clinical Nutrition* 2016; 103: 1033–1044.
11. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice // *Endocrine Reviews* 2008; 29: 726–776.
12. Vanherwegen AS, Gysemans C & Mathieu C. Vitamin D endocrinology on the cross-road between immunity and metabolism // *Molecular and Cellular Endocrinology* 2017; 453: 52–67.
13. Jones G & Kaufmann M. Vitamin D metabolite profiling using liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2016; 164: 110–114.
14. Sempos CT, Heijboer AC, Bikle DD, et al. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D // *British Journal of Clinical Pharmacology* 2018; 84: 2194–2207.
15. Bikle D, Bouillon R, Thadhani R & Schoenmakers I. Vitamin D metabolites in captivity? Should we measure free or total 25(OH) D to assess vitamin D status? // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2017; 173: 105–116.
16. Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ & Taylor CL. Vitamin D deficiency — is there really a pandemic? // *New England Journal of Medicine* 2016; 375: 1817–1820.
17. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012; 97: 1146–1152.
18. Bouillon R, Lieben L, Mathieu C, Verstuyf A & Carmeliet G. Vitamin D action: lessons from VDR and Cyp27b1 null mice // *Pediatric Endocrinology Reviews* 2013; 10: (Supplement 2) 354–366.
19. Eisman JA & Bouillon R. Vitamin D: direct effects of vitamin D metabolites on bone: lessons from genetically modified mice // *Bonekey Reports* 2014; 3: 499.
20. Vanherwegen AS, Gysemans C & Mathieu C. Regulation of immune function by vitamin D and its use in diseases of immunity // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2017; 46: 1061–1094.
21. Chesney RW. Interactions of vitamin D and the proximal tubule // *Pediatric Nephrology* 2016; 31: 7–14.
22. Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, et al. Vitamin D and type 2 diabetes // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2017; 173: 280–285.
23. Verstuyf A & Bouillon R. Vitamin D and cancer // *Cell Cycle* 2013; 12: 1018.
24. Wei SQ. Vitamin D and pregnancy outcomes // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2014; 26: 438–447.
25. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease // *New England Journal of Medicine* 2018; 380: 33–44.
26. Roth DE, Morris SK, Zlotkin S, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy and lactation and infant growth // *New England Journal of Medicine* 2018; 379: 535–546.
27. Baron JA, Barry EL, Mott LA, et al. A trial of calcium and vitamin D for the prevention of colorectal adenomas // *New England Journal of Medicine* 2015 373 1519–1530.
28. LeBlanc ES, Chou R & Pappas M. Screening for vitamin D deficiency // *Annals of Internal Medicine* 2015; 162: 738.
29. Libman H, Malabanan AO, Strewler GJ & Reynolds EE. Should we screen for vitamin D deficiency? Grand rounds discussion from Beth Israel deaconess medical center // *Annals of Internal Medicine* 2016; 165: 800–807.
30. Romagnoli E, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C & Minisola S. Management of endocrine disease: value and limitations of assessing vitamin D nutritional status and advised levels of vitamin D supplementation // *European Journal of Endocrinology* 2013; 169: R59–R69.
31. Ebeling P, Adler R, Jones G, et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Therapeutics of Vitamin D // *European Journal of Endocrinology* 2018; 179: R239–R259.
32. Minisola S, Pepe J, Donato P, et al. Replenishment of vitamin D status: theoretical and practical considerations // *Hormones* 2018 Epub.
33. Giannini S, Mazzaferro S, Minisola S, et al. Raising awareness on the therapeutic role of cholecalciferol in CKD: a multidisciplinary-based opinion // *Endocrine* 2018; 59: 242–259.
34. Cavalier E & Souberbielle JC. Vitamin D and its metabolites: from now and beyond // *EJIFCC* 2018; 29: 105–110.
35. Cipriani C, Pepe J, Colangelo L & Minisola S. Vitamin D and secondary hyperparathyroid states // *Frontiers of Hormone Research* 2018; 50: 138–148.
36. Nuti R, Brandi ML, Checchia G, et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures // *Internal and Emergency Medicine* 2018 Epub.
37. Romagnoli E, Caravella P, Scarnecchia L, et al. Hypovitaminosis D in an Italian population of healthy subjects and hospitalized patients // *British Journal of Nutrition* 1999 81 133–137.
38. Annweiler C, Kabeshova A, Callens A, et al. Self-administered vitamin D status predictor: older adults are able to use a self-questionnaire for evaluating their vitamin D status // *PLoS ONE* 2017; 12: e0186578.
39. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial // *JAMA* 2010; 303: 1815–1822.
40. Minisola S, Colangelo L, Cilli M, et al. Intermittent high doses of vitamin D: a need for further studies? // *Calcified Tissue International* 2013; 92: 487–488.
41. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D // *Nature Reviews Endocrinology* 2017; 13: 466–479.
42. Binkley N, Lappe J, Singh RJ, et al. Can vitamin D metabolite measurements facilitate a 'treat-to-target' paradigm to guide vitamin D supplementation? // *Osteoporosis International* 2015; 26: 1655–1660.
43. Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, et al. Short and long-term variations in serum calcitropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008; 93: 3015–3020.
44. Cipriani C, Romagnoli E, Scillitani A et al. Effect of a single oral dose of 600,000 IU of cholecalciferol on serum calcitropic hormones in young subjects with vitamin D deficiency: a prospective intervention study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95: 4771–4777.
45. Cipriani C, Romagnoli E, Pepe J, et al. Long-term bioavailability after a single oral or intramuscular administration of 600,000 IU of ergocalciferol or cholecalciferol: implications for treatment and prophylaxis // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013; 98: 2709–2715.
46. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences // *Journal of the American Geriatrics Society* 2014; 62: 147–152.
47. Wei M, Yu R & Deutsch SC. Insignificant medium-term vitamin D status change after 25-hydroxyvitamin D testing in a large managed care population // *PLoS ONE* 2014; 9: e105571.
48. Nabak AC, Johnson RE, Keuler NS & Hansen KE. Can a questionnaire predict vitamin D status in postmenopausal women? // *Public Health Nutrition* 2014; 17: 739–746.
49. Cashman KD, van den Heuvel EG, Schoemaker RJ, et al. 25-Hydroxyvitamin D as a biomarker of vitamin D status and its modeling to inform strategies for prevention of vitamin D deficiency within the population // *Advances in Nutrition* 2017; 8: 947–957.
50. Minisola S, Cipriani C, Piemonte S, et al. Vitamin D: not all is bad // *Journal of Endocrinological Investigation* 2014; 37: 1015–1016.
51. Romagnoli E, Carnevale V, Biondi P & Minisola S. Vitamin D supplementation: when and how? // *Journal of Endocrinological Investigation* 2014; 37: 603–607.
52. Minisola S, Pepe J, Cipriani C, Scillitani A & Piemonte S. Vitamin D: is evidence of absence, absence of evidence? // *Osteoporosis International* 2014; 25: 2499–2500.
53. Hoel DG, Berwick M, de Gruijil FR & Holick MF. The risks and benefits of sun exposure 2016 // *Dermatoendocrinology* 2016; 8: e1248325.