

Serum 25(OH) D vitamini düzeyinin hemogram parametreleri üzerine etkisi

The effect of serum 25(OH) vitamin D on hemogram parameters

Gülfer Öztürk¹, Erdem Bulut¹, Sümeyya Akyol^{2,3}, Mine Yavuz Taşlıpınar¹, Zeynep Giniş¹, Fatma Uçar¹, Gönül Erden¹

ÖZET

Amaç: D vitamini pleiotropik hormon özellikleri olan yağda çözünen bir vitamindir. Genel anlamda rikets ile beraber anılır ancak yapılan araştırmalar D vitamininin kemik dışı dokularda da etkin olduğunu göstermektedir. Biz de bu çalışmada serum D vitamini düzeyinin hemogram parametrelerine etkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Bu retrospektif çalışma, 243 kadın 59 erkek toplam 302 hastanın verileri değerlendirilerek gerçekleştirildi. Hastaların D vitamini düzeyi ve hemogram [eritrosit sayısı (RBC), hemoglobin (Hb), beyaz küre sayısı (WBC), trombosit sayısı (PLT), ortalama trombosit volümü (MPV) ve eritrosit dağılım genişliği (RDW)] parametreleri elde edildi. Hastalar D vitamini düzeylerine göre 4 gruba ayrıldı: Grup 1: < 10 ng/mL; Grup 2: 10-19 ng/mL; Grup 3: 20-29 ng/mL ve Grup 4: 30-60 ng/mL.

Bulgular: Gruplar arası RBC, Hb, WBC, PLT, MPV ve RDW değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Ayrıca, D vitamini ile hemogram parametreleri arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmedi.

Sonuçlar: Literatüre bakıldığında D vitamini ile WBC, RBC ve PLT arasında ilişki olduğunu gösteren çok sayıda yayın bulunmaktadır. Ancak, bizim çalışmamızda literatürün aksine D vitamini ile hemogram parametreleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilemedi. Bu sonuçlar D vitamininin hematopoietik sistem üzerindeki etkilerinin deneysel ve klinik olarak daha iyi araştırılması gerektiği fikrini vermektedir.

Anahtar kelimeler: D vitamini, WBC, RBC, PLT, hemoglobin.

ABSTRACT

Objective: Vitamin D that has pleiotropic hormone characteristics is a fat soluble vitamin. In general, vitamin D is known to be associated with rickets, but the studies show that vitamin D also acts on tissues and cells other than bone itself. In this study, we aimed to investigate if vitamin D has any effects on hemogram parameters or not.

Methods: This retrospective study was done with the data obtained from 243 female and 59, totally 302 patients. Vitamin D level and hemogram parameters [(red blood cell (RBC), hemoglobin (Hb), white blood cell (WBC), platelet (PLT), mean platelet volume (MPV), and red cell distribution width (RDW)] of patients were obtained. Patients were divided into 4 groups according to their levels of vitamin D: Group 1: < 10 ng/mL; Group 2: 10-19 ng/mL; Group 3: 20-29 ng/mL, and Group 4: 30-60 ng/mL.

Results: There were no significant differences in RBC, Hb, WBC, PLT, MPV, and RDW between the groups ($p>0.05$). Also, there was no correlation between the hemogram parameters and vitamin D.

Conclusion: According to the literature, there are a lot of studies that show the relationship between vitamin D and WBC, RBC, and PLT. However, contrary to the previous studies, we were unable to find any significant relationship between vitamin D and hemogram parameters. These results serve the idea that the effects of vitamin D on the hematopoietic system should be further investigated experimentally and clinically.

Key words: Vitamin D, WBC, RBC, PLT, Hemoglobin.

¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Biyokimya Bölümü, Ankara, Türkiye

² Turgut Özal Üniversitesi Sağlık Bilimleri MYO, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Bölümü, Ankara, Türkiye

³ Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Sümeyya Akyol,

Turgut Özal Üniv. Sağlık Bilimleri MYO, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Bölümü, Ankara, Türkiye Email: sumey-yaak@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 03.03.2014, Kabul Tarihi / Accepted: 26.03.2014

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2014, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

D vitamini pleiotropik hormon özellikleri olan yağda çözünen bir vitamindir. D2 ve D3 olmak üzere iki ana formu vardır. D2 vitamini sadece diyetle alınırken, D3 vitamini hem diyetle alınmakta hem de vücudumuzda üretilmektedir. D3, karaciğer ve böbreklerde sırasıyla 25-hidroksikolekalsiferol [25(OH)D3] ve 1,25-dihidroksikolekalsiferol [1,25(OH)2D3]'e çevrilir [1] ve etkisini vitamin D reseptörleri (VDR) aracılığıyla gösterir [2,3].

D vitamini genel anlamda rikets ile beraber anılır ancak yapılan araştırmalar D vitamininin kemik dışı dokularda da etkin olduğunu göstermektedir [4]. Bunlardan üzerinde en çok durulan ve çalışılan doku ve organlar; beyinde üstlendiği rol ve nörolojik hastalıklar [5], yaygın kas-iskelet ağrıları ve bunların risk faktörleri [6] ile fibromiyalji hastalığı [7] olarak sıralanabilir. D vitamini ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar literatürde yer almaktadır [8,9]. Bir derleme makalesinde D vitamininin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi detaylı olarak incelenmiş; miyokard üzerine antihipertrofik etkiler, renin süpresyonu ve hücre dışı matriks döngüsünün modülasyon, damarlar üzerine ise antiaterosklerotik etki, vasküler kalsifikasyonun inhibisyonu ve endotel fonksiyonunun iyileşmesi gibi etkilerinin olduğu ifade edilmiştir [10]. Hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve diabetes mellitus prevalansı 1,25(OH)2D3 eksikliği olanlarda oldukça yüksektir [11]. D vitamini verilmesiyle insülin direncinde azalma izlenmektedir [12]. Literatüre bakıldığında, hematopoetik sistemde de VDR olduğu ve D vitamini'nin değişik etkilerinin olduğu görülmektedir [13,14]. Yapılan bir çalışmada, lipopolisakkarit (LPS) ile stimüle edilen HUVEC hücrelerinin 1,25(OH)2D3 ile inkübasyonu endotelial yüzey markırları olan damar hücresi adezyon molekülü (VCAM)-1 ile membran tip 1 metalloproteaz (MT1-MMP) miktarlarında azalmaya neden olmuştur. Ayrıca, endotelial hücreler ile ilişkili olan trombositlerin 1,25(OH)2D3 ile inkübasyonu trombosit yüzeyinde bulunan CD62P ekspresyonunda azalmaya neden olmuştur. Bu çalışma, 1,25(OH)2D3'ün endotel hücre kültüründe proinflamatuvar koşullarda endotel ve trombosit yüzeyinde bulunan proaterojenik markırların ekspresyonunda azaltıcı etkisinin olduğunu göstermektedir [15]. Bir diğer çalışmada, LPS ile stimüle edilen insan mononükleer hücrele-

rinde 1,25(OH)2D3 verildiğinde IL-6 üretimi inhibe olmuştur. Aynı çalışmada, timosit hücre kültüründe 1,25(OH)2D3 verildiğinde IL-6 ve IL-2 yapımında azalma izlenmiştir [16]. Farelerde yapılan bir başka çalışmada, 1,25(OH)2D3'ün TGF-β1 ve IL-4 üretimini arttırdığı ve bu artışın lenfosit sayısında azalmaya neden olduğu ifade edilmiştir [17]. D vitamini eksikliğinde hepsidin sentezinde artış görülmekte ve bu artış demir kullanımında azalmaya ve anemiye neden olmaktadır [18]. Görüldüğü gibi, literatüre bakıldığında birçok dokuda VDR olduğu ve D vitamini düzeyindeki değişikliklerin dokuların fonksiyonlarını değiştirebileceği görülmektedir.

Yukarıda kısaca bahsedildiği üzere, bazı hastalıklarda D vitamini ile bazı hemogram parametrelerinin düzeyi arasında ilişki olduğu iddia edilmiş ancak yapılan araştırma sayısının az olması ve konunun çok spesifik hastalık gruplarında araştırılmış olması nedeniyle konuyu izah etmek üzere ileri sürülen hipotezler zayıf kalmıştır. Bu konu bireylerin hastalığına bakılmaksızın salt D vitamini düzeyi ile hemogram parametreleri arasındaki ilişki şeklinde araştırılmamıştır. Biz bu çalışmada herhangi bir hastalığa sahip olup olmaması esas alınmadan hastanemize herhangi bir gerekçe ile başvuran hasta/sağlam bireylerin serum D vitamini düzeyleri ile yine bu hastalarda ölçülen hemogram parametreleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

YÖNTEMLER

Bu retrospektif çalışma, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran 243 kadın 59 erkek toplam 302 hastanın verileri değerlendirilerek gerçekleştirildi. Hastaların dosyalarından 25OH D Vitamini düzeyi ve hemogram [eritrosit sayısı (RBC), hemoglobin (Hb), beyaz küre sayısı (WBC), trombosit sayısı (PLT), ortalama trombosit volümü (MPV) ve eritrosit dağılım genişliği (RDW)] parametreleri elde edildi. Hastalar D vitamini düzeylerine göre 4 gruba ayrıldı: Grup 1: < 10 ng/mL; Grup 2: 10-19 ng/mL; Grup 3: 20-29 ng/mL ve Grup 4: 30-60 ng/mL. Serum 25OH D Vitamini düzeyi kemiluminesan immünoölçüm yöntem kiti (DiaSorin Inc., Saluggia, Italy) kullanılarak Liasion cihazında, tam kan sayımı LH 750 hematoloji analizörü (Beckman Coulter, CA, USA) ile ölçüldü.

İstatistiksel analiz olarak; gruplar arası RBC, Hb, WBC, PLT ve MPV düzeylerinin karşılaştırılmasında ANOVA, RDW karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. D vitamini ile hemogram parametreleri arasında korelasyon olup olmadığı Spearman Correlation analizi ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Benzer şekilde, gruplar arası RBC, Hb, WBC, PLT, MPV ve RDW değerleri arasında da anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Hastalara ait D vitamini düzeyleri ve kan parametre verileri

Parametre	Grup 1 (n= 106)	Grup 2 (n=65)	Grup 3 (n=63)	Grup 4 (n= 49)	p
Yaş	50,9 ± 15,8	50,4 ± 17,5	52,2 ± 17,3	52,5 ± 14,7	>0,05
25OH D vitamini (ng/mL)	6,8± 1,6	14,1± 2,9	24,1± 2,3	41,7± 8,7	>0,05
RBC ($10^6/\mu\text{L}$)	4,6± 0,45	4,7 ±0,4	4,6± 0,3	4,6 ±0,46	>0,05
Hb (g/dL)	13,4± 1,6	13,9 ±1,8	13,6 ±1,1	13,5± 1,0	>0,05
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	7,2±2,0	8,3 ±7,5	7,4 ±1,7	7,1 ±1,8	>0,05
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	254±68,2	241,6 ±61,1	255,0 ± 62,5	247,6 ±55,9	>0,05
MPV (fL)	8,8±1,0	8,7 ±0,9	8,9± 1,1	8,8±1,16	>0,05
RDW (%)	14,5±2,0	13,9±1,8	13,8± 1,0	14,1± 1,4	>0,05

RBC: Eritrosit sayısı; Hb: Hemoglobün; WBC: Beyaz küre sayısı; PLT: Trombosit sayısı; MPV: Ortalama trombosit volumü; RDW: Eritrosit dağılım genişliği.

D vitamini ile hemogram parametreleri arasında bir korelasyon olup olmadığı değerlendirildi ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi ($p > 0,05$).

TARTIŞMA

D vitamini düzeyleri ile hemogram parametreleri arasında ilişki olup olmadığı tarafımızca araştırıldı. Literatürde, D vitamini ile hemogram parametreleri arasında ilişki olduğunu iddia eden çok sayıda yazı mevcuttur. Ancak, bizim çalışmamızda genel literatürün aksine herhangi bir ilişki tespit edilemedi.

D vitamini etkisini VDR aracılığıyla gösterir. VDR kromozom 12 tarafından kodlanmakta ve polimorfizmden dolayı bireyler arasında oldukça farklılık göstermektedir [2]. VDR, klasik olarak bulunduğu bağırsak, böbrek ve kemik dokusu dışında hematopoietik sistemde, monositlerde, aktive T ve B lenfositlerde, timositlerde ve değişik prekürsör hücrelerde bulunmaktadır [19]. VDR knock-out (KO) farelerde, T ve B lenfosit normal sayılarda bulunurken, T-helper (Th) hücrelerinin immün yanıtında değişiklikler izlenmektedir. Ayrıca, invariant natural killer (iNK) hücrelerin sayısında da azalma söz

konusudur (20-22). Bütün bu bilgilerin ışığı altında D vitamininin hematopoietik sistem dahil olmak üzere vücutta çok farklı dokularda etki yapabileceği düşünülmektedir. Biz de D vitamini miktarları ile hematopoietik sistemin göstergeleri olan hemogram parametreleri arasındaki ilişkiyi irdeledik. Kebapçılar ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, D vitamini ile MPV, D-Dimer ve aPTT düzeyleri arasında negatif bir korelasyon tespit edilirken, D vitamini ile WBC arasında herhangi bir ilişki tespit edilememiştir [23]. Yıldırım ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise, böbrek yetmezliği olmayan D vitamini normal ve yetersiz bireyler karşılaştırıldığında albümin, C-Reaktif Protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve WBC düzeyleri açısından anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Aynı çalışmada, renal yetmezlikli D vitamini normal ve yetersiz bireylerde karşılaştırılmış, albümin ve ESH D vitamini yetersiz olanlarda anlamlı miktarda daha düşük iken CRP ve WBC açısından anlamlı bir fark tespit edilememiştir [24]. Literatürde belirtilen ilişkinin aksine bizim çalışmamızda D vitamini düzeylerinin ne MPV ile ne de WBC ile herhangi bir ilişkisi tespit edilemedi.

Bockow ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada, İmmün trombositopenik purpura (ITP)

hastalarında steroid ve hydroxychloroquine ile beraber verilen D vitamini trombosit sayısında artmaya neden olmuştur. Tedavinin ilerleyen zamanlarında D vitamininin tedaviden çıkarılmasıyla trombosit sayısı düşmüş, ancak D vitamininin tedaviye eklenmesiyle tekrar bir artış izlenmiştir. Yazarlar trombosit sayısındaki bu artışı D vitamininin immünmodülasyon yeteneğine bağlamışlardır. D vitamininin neden olduğu CD4+ hücre proliferasyonunda azalma ve T reguluar hücrelerdeki artışın otoantikor miktarında azalmaya sebep olarak trombosit sayısında artışa neden olduğunu ileri sürmüşlerdir [25]. Bizim çalışmamızda ise literatürün aksine D vitamini düzeyleri ile PLT sayısı arasında herhangi bir ilişki tespit edilemedi.

Literatüre bakıldığında D vitamini ile anemi ilişkisini irdeleyen yazılar da görülmektedir. Vitamin D'nin hemoglobin düzeylerinde artışa neden olmasının muhtemel nedenlerinden birisi kemik iliğinde bulunan VDR'dir ve bu reseptörler aracılığıyla eritroid serinin progenitor hücrelerinde stimülasyona neden olmaktadır [26]. Erken böbrek yetmezliği olan hastalarda Patel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 25(OH)D3 ve 1,25(OH)2D3 eksikliği ile Hb değerleri arasında bağımsız ilişki tespit edilmiştir. Tek formun eksik olduğu durumlarda kıyaslandığında her iki vitamin formunun eksik olduğu durumlarda anemi prevalansı daha yüksek bulunmuştur [27]. Shin ve ark.'ları, D vitamini eksikliği olan bireylerde cinsiyete bağlı olarak farklı türde anemilerin görülebileceğini vurgulamışlardır [28]. Goicoechea ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, hemodiyaliz hastalarında intravenöz verilen D vitamini Hb düzeylerinde iyileşmeye ve gerekli EPO miktarında azalmaya neden olmuştur [29]. D vitamini eksikliği hepsidin miktarında artış ve böylelikle hemoglobin yıkımında artışa neden olarak anemiye neden olabilir [30]. Bir başka çalışmada, sekiz hafta demir ve D vitamini alan grupta sadece demir alan gruba göre hemoglobin, eritrosit ve hematokrit düzeyleri daha yüksek bulunmuştur [31]. D vitamininin anemi türleri ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, düşük D vitamini düzeylerine sahip premenopozal kadınlarda en sık görülen anemi çeşidi D vitamini eksikliği anemisi olarak bulunurken, postmenopozal kadınlarda ve erkeklerde ise inflamasyona bağlı anemiler daha sık tespit edilmiştir. Aynı çalışmada kadınlarda ve erkeklerde D

vitamini ile hemoglobin konsantrasyonları arasında korelasyonda tespit edilmiştir [28]. Bizim yaptığımız çalışmada ise D vitamini ile anemi göstergesi parametreler olan RBC, RDW ve Hb arasında literatürün aksine herhangi bir ilişki tespit edilemedi. DVR geninin genetik polimorfizmi düşünüldüğünde, hemogram parametreleri ile D vitamini arasında herhangi bir ilişkinin tespit edilememesi D vitamini ile reseptör arasındaki etkileşimin tam olmamasından kaynaklanabilir.

D vitamini ile WBC, RBC ve PLT arasında ilişki olduğunu gösteren çok sayıda yayın bulunmaktadır. Ancak, bizim çalışmamızda literatürün aksine D vitamini ile hemogram parametreleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilemedi. Bu sonuçlar D vitamininin hematopoietik sistem üzerindeki etkilerinin deneysel ve klinik olarak daha iyi araştırılması gerektiğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:4-8.
2. Bogunia-Kubik K, Middleton P, Norden J, et al. Association of vitamin D receptor polymorphisms with the outcome of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Int J Immunogenet* 2008;35:207-213.
3. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science* 1983;221:1181-1183.
4. Baeke F, Gysemans C, Korff H, et al. Vitamin D insufficiency: implications for the immune system. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1597-1606.
5. Yılmaz M, Yılmaz N. D vitamini beyindeki rolü ve ilişkili nörolojik hastalıklar. *J Clin Exp Invest* 2013; 4:411-415.
6. Çidem M, Kara S, Sarı H, et al. Yaygın kas-iskelet ağrısı olan hastalarda D vitamini eksikliği prevalansı ve risk faktörleri. *J Clin Exp Invest* 2013; 4:488-491.
7. Köse N. Fibromiyalji hastalarında kan vitamin D düzeyleri ve D vitamini tedavisinin etkinliği. *Dicle Med J* 2013; 40:583-588.
8. Wallis DE, Penckofer S, Sizemore GW. The "sunshine deficit" and cardiovascular disease. *Circulation* 2008;118:1476-1485.
9. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br J Nutr* 2005;94:483-492.
10. Kıdır V. D vitamininin kardiyovasküler ve metabolik etkileri. *J Clin Exp Invest* 2013; 4:398-404.
11. Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National

- Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007;167:1159-1165.
12. von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient - a randomized, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2010;103:549-555.
 13. Bunce CM, Brown G, Hewison M. Vitamin D and hematopoiesis. *Trends Endocrinol Metab* 1997;8:245-251.
 14. Grande A, Montanari M, Tagliafico E, et al. Physiological levels of 1 α , 25 dihydroxyvitamin D₃ induce the monocytic commitment of CD34⁺ hematopoietic progenitors. *J Leukoc Biol* 2002;71:641-651.
 15. Stach K, Kalsch AI, Nguyen XD, et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ attenuates platelet activation and the expression of VCAM-1 and MT1-MMP in human endothelial cells. *Cardiology*. 2011;118:107-115.
 16. Muller K, Diamant M, Bendtzen K. Inhibition of production and function of interleukin-6 by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Immunol Lett* 1991;28:115-120.
 17. Cantorna MT, Woodward WD, Hayes CE. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a positive regulator for the two anti-encephalitogenic cytokines TGF- β 1 and IL-4. *J Immunol* 1998;160:5314-5319.
 18. Icardi A, Paoletti E, De Nicola L, et al. Renal anaemia and EPO hyporesponsiveness associated with vitamin D deficiency: the potential role of inflammation. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1672-1679.
 19. Luong QT, Koeffler HP. Vitamin D compounds in leukemia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:195-202.
 20. O'Kelly J, Hisatake J, Hisatake Y, et al. Normal myelopoiesis but abnormal T lymphocyte responses in vitamin D receptor knockout mice. *J Clin Invest* 2002;109:1091-1099.
 21. Yu S, Cantorna MT. Epigenetic reduction in invariant NKT cells following in utero vitamin D deficiency in mice. *J Immunol* 2011;186:1384-1390.
 22. Yu S, Zhao J, Cantorna MT. Invariant NKT cell defects in vitamin D receptor knockout mice prevents experimental lung inflammation. *J Immunol* 2011;187:4907-4912.
 23. Kebapcilar AG, Kulaksizoglu M, Ipekci SH, et al. Relationship between mean platelet volume and low-grade systemic coagulation with vitamin D deficiency in primary ovarian insufficiency. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288:207-212.
 24. Yildirim I, Hur E, Kokturk F. Inflammatory markers: C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and leukocyte count in vitamin D deficient patients with and without chronic kidney disease. *Int J Endocrinol* 2013;2013:802165.
 25. Bockow B, Kaplan TB. Refractory immune thrombocytopenia successfully treated with high-dose vitamin D supplementation and hydroxychloroquine: two case reports. *J Med Case Rep* 2013;7:91.
 25. Norman AW. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology* 2006;147:5542-5548.
 27. Patel NM, Gutierrez OM, Address DL, et al. Vitamin D deficiency and anemia in early chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010;77:715-720.
 28. Shin JY, Shim JY. Low vitamin D levels increase anemia risk in Korean women. *Clin Chim Acta* 2013;421:177-180.
 29. Goicoechea M, Vazquez MI, Ruiz MA, et al. Intravenous calcitriol improves anaemia and reduces the need for erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephron* 1998;78:23-27.
 30. Carvalho C, Isakova T, Collierone G, et al. Hepcidin and disordered mineral metabolism in chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2011;76:90-98.
 31. Toxqui L, Perez-Granados AM, Blanco-Rojo R, et al. Effects of an iron or iron and vitamin D-fortified flavored skim milk on iron metabolism: a randomized controlled double-blind trial in iron-deficient women. *J Am Coll Nutr* 2013;32:312-320.