

Received: 2008.05.13
Accepted: 2008.09.04
Published: 2008.10.09

Właściwy poziom witaminy D warunkiem zachowania zdrowia

Adequate level of vitamin D is essential for maintaining good health

Cecylia Tukaj

Zakład Mikroskopii Elektronowej, Akademia Medyczna w Gdańsku

Streszczenie

Problem niedoboru witaminy D wynika z niedostatecznej syntezy tego związku w skórze oraz małej zawartości w pokarmie. Stężenie zawartego w osoczu 25-hydroksycholekalcyferolu [$25(\text{OH})\text{D}_3$] jest uznanym wskaźnikiem poziomu witaminy D w organizmie. Związek ten jest metabolizowany z udziałem 1α -hydroksylazy do aktywnego biologicznie 1,25 dihydroksycholekalcyferolu (kalcitriol), który może regulować transkrypcję określonych genów bądź też oddziaływać na organy docelowe poprzez układy transdukcji sygnału. Znakomita większość, bo aż 90% znajdujące się we krwi $25(\text{OH})\text{D}_3$ pochodzi z cholekalcyferolu syntetyzowanego w skórze pod wpływem promieni UVB. Tylko niewielka część $25(\text{OH})\text{D}_3$ (około 10%), ma swoje źródło w spożywanym produktach. Doniesienia epidemiologiczne wskazują na istotną zależność między niedoborem witaminy D (wartość stężenia $25(\text{OH})\text{D}_3$ poniżej 50 nmol/L) i wzrostem ryzyka wystąpienia chorób przewlekłych o odmiennej etiologii. Obecnie sądzi się, że utrzymanie stężenia $25(\text{OH})\text{D}_3$ na poziomie 80 nmol/L, lub wyższym działa prewencyjnie w stosunku do takich schorzeń jak osteoporoza, choroby układu sercowo-naczyniowego, różne postaci chorób autoimmunizacyjnych oraz nowotworowych. Umiarkowane korzystanie z kąpiei słonecznych, odpowiednia dieta i suplementy witaminowe pozwalają utrzymać stężenie $25(\text{OH})\text{D}_3$ na odpowiednim poziomie. Celem artykułu jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat globalnego problemu niedoboru witaminy D i wynikających z tego konsekwencji.

Słowa kluczowe:

witamina D • metabolizm • niedobór • choroby przewlekłe

Summary

The high prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in the human population results from its inadequate cutaneous production and low dietary intake. Vitamin D status in the organism is determined by circulating levels of 25-hydroxycholecalciferol [$25(\text{OH})\text{D}_3$]. $25(\text{OH})\text{D}_3$ is metabolized by a renal 25-hydroxyvitamin D- 1α -hydroxylase (CYP27B1) into the vitamin D hormone 1,25 dihydroxycholecalciferol (calcitriol), which generates a wide range of biological responses via both the regulation of gene transcription and nongenomic pathways. Most of the circulating metabolite originates from cholecalciferol, which is synthesized in the skin upon exposure to the UVB spectrum of sunlight. The dietary source of vitamin D is extraordinarily low (10%) compared with endogenous production (90%). Recent epidemiological data demonstrated a strong association between poor vitamin D status (i.e. serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ levels below 50 nmol/l) and increased risk for chronic illnesses of various etiology. It is now recognized that maintaining a serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ level of 80 nmol/l (32 ng/ml) or greater is beneficial in the prevention of osteoporosis, cardiovascular diseases, certain autoimmune diseases, and some forms of cancer. It seems that sensible sun exposure and the use of supplements are the most effective



ways of preventing vitamin D deficiency. The aim of the present article is to review new developments related to vitamin D deficiency and insufficiency and their consequences.

Key words: vitamin D • metabolism • deficiency • chronic diseases

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=870029>

Word count: 3532

Tables: –

Figures: 3

References: 79

Adres autorki: dr n. med. Cecylia Tukaj, Zakład Mikroskopii Elektronowej, Akademia Medyczna w Gdańsku, ul. Dębinki 1, 80-210 Gdańsk; e-mail: ctukaj@amg.gda.pl

WPROWADZENIE

Podstawową i niekwestionowaną funkcją witaminy D w organizmie człowieka jest regulacja gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz modelowanie i mineralizacja kości [7,13,33,34,35,45,47,70]. Na ugruntowanie powyższego poglądu miało wpływ zidentyfikowanie receptorów aktywnej postaci witaminy D (vitamin D receptor-VDR) w komórkach nabłonka jelita, kanalików nerkowych oraz w komórkach tkanki kostnej. Wymienione komórki zyskały miano klasycznych komórek docelowych dla witaminy D [28,61,79]. Odkrycie witaminy D i określenie jej wpływu na wymienione klasyczne organy docelowe miało ogromne znaczenie praktyczne w zwalczaniu krzywicy u dzieci i osteomalacji u dorosłych. Wieloletnie badania pozwoliły poznać etapy i miejsca syntezy metabolitów witaminy D, wśród których aktywnym biologicznie jest $1\alpha,25$ dihydroksycholekalcyferol [$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ = kalcytriol], powszechnie zwany hormonem witaminowym [15,58]. W znacznym stopniu wyjaśniono mechanizm działania hormonu witaminowego, który może generować odpowiedź na poziomie transkrypcji lub poprzez receptory błonowe [17,27,29,48,59]. Zainteresowanie witaminą D i jej działaniem wzrosło od czasu, gdy w większości tkanek ludzkiego organizmu zidentyfikowano receptory kalcytriolu i ujawniono zupełnie nowe aspekty jego działania [1,9,15,16,41,56,65,69]. Ponadto, odkrycie mitochondrialnej 1α -hydroksylazy w wielu różnych tkankach ludzkiego organizmu nadało badaniom nad witaminą D nowy kierunek i intensywność [1,2,15,41,68,78]. Niedobór witaminy D poważnie narusza równowagę fizjologiczną organizmu i zwiększa ryzyko wystąpienia wielu przewlekłych schorzeń [1,9,16,18,19,20,24,33,34,36,37,39,42,50,53,60,79]. Nie dziwi więc, iż przedmiotem intensywnych badań interdyscyplinarnych stały się głównie antyproliferacyjne oraz immunomodulacyjne właściwości kalcytriolu, ze względu na możliwość zastosowania jego analogów w terapii chorób nowotworowych i autoimmunizacyjnych.

ROZWÓJ BADAŃ NAD WITAMINĄ D

Chociaż pierwsze klinicznie potwierdzone obserwacje na temat krzywicy u dzieci zostały przedstawione przez Whistlera i Glissona już w połowie XVII w., to związek przyczynowo-skutkowy niedostatku promieniowania słonecznego i występowania krzywicy ostatecznie udowodnio-

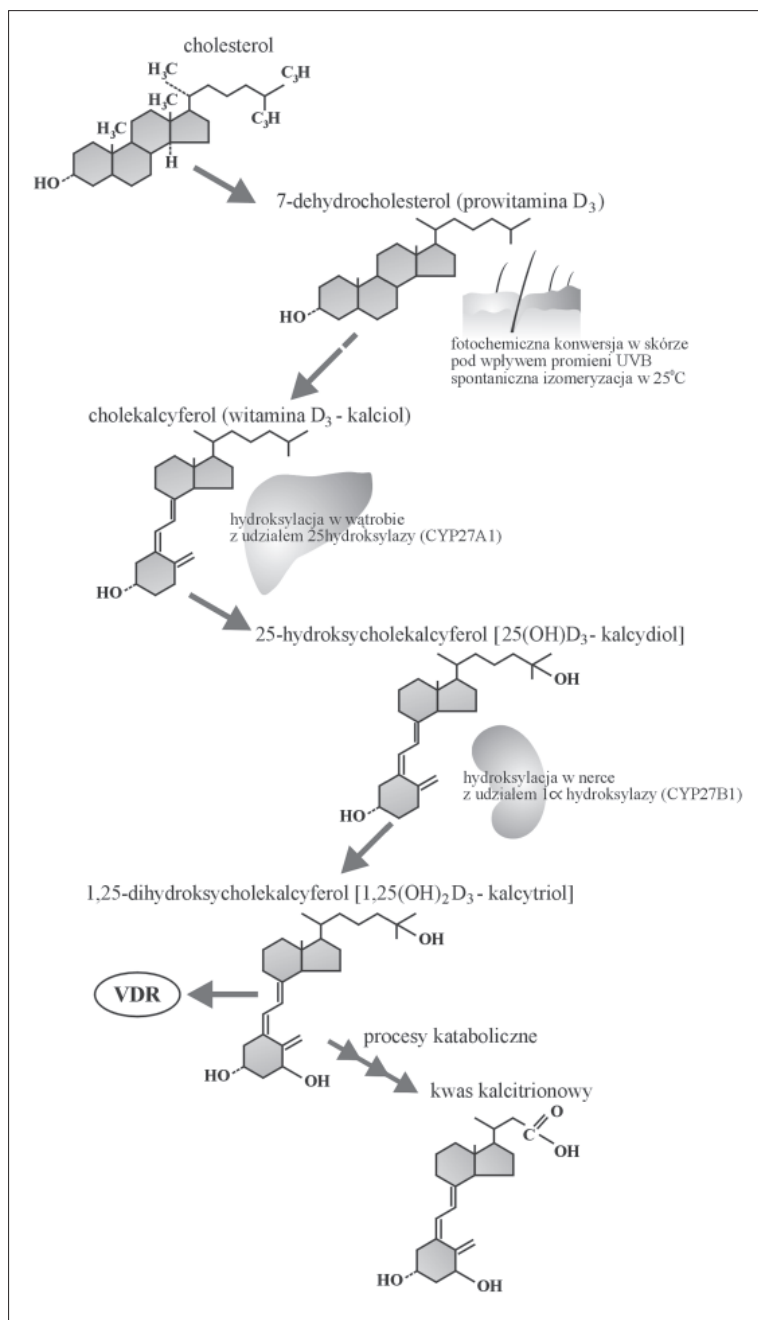
no i zaakceptowano dopiero w XX w. Warta przypomnienia jest postać Jędrzeja Śniadeckiego, który był niewątpliwie prekursorem badań epidemiologicznych. W 1822 roku opublikował, do tej pory cytowane, wyniki świadczące jednoznacznie o antyrachitycznym działaniu promieni słonecznych [34]. Przełomowe znaczenie dla rozwoju badań nad witaminą D miało empiryczne wykazanie przez Edwarda Mellanby w latach 1919–1921 [54] obecności czynnika przeciwwkrzywicznego w pożywieniu i nazwanie go „fat-soluble vitamin”. Wkrótce potem Mc Collum przypisał tej nowej substancji nazwę witamina D [52]. W 1930 r. dzięki pracom Windausa udało się poznać chemiczną strukturę witaminy D i na tej podstawie ostatecznie zaliczyć do związków steroidowych [76]. Lata 1968–1971 zaowocowały odkryciem aktywnego metabolitu witaminy D – kalcytriolu, nazywanego też hormonem steroidowym [58]. W tym czasie również zidentyfikowano receptor jądrowy kalcytriolu i poznano genomowy mechanizm działania aktywnego metabolitu witaminy D [28]. Rewolucyjnym okazało się doniesienie Stumpfa i wsp. w 1979 r. na temat obecności receptorów aktywnego metabolitu D_3 w organach i tkankach dotąd nie kojarzonych z gospodarką fosforanowo-wapniową [69]. Kolejne odkrycia utwierdziły badaczy w przekonaniu, że kalcytriol wykazuje działanie plejotropowe i może spełniać w organizmie wielorakie funkcje [1,9,15,16,41,46,56,65]. Pierwsze doniesienia o niegenomowym, szybkim działaniu kalcytriolu na organy docelowe pojawiły się w 1984 r. [57]. W 1994 r. zidentyfikowano receptor błonowy, ale dopiero w obecnym dziesięcioleciu szczegółowo poznano i opisano mechanizmy transdukcji sygnału oraz związki między działaniem genomowym i niegenomowym [48,57,59].

SYNTEZA I STRUKTURA CHEMICZNA WITAMINY D

Biogenetycznie witamina D (cholekalcyferol) wywodzi się z cholesterolu i jest niewątpliwie substancją bardzo starą filogenetycznie. Dowodem na to są dane o prymitywnych, roślinnych organizmach planktonicznych (*Emiliani huxleii*) występujących obecnie w Oceanie Atlantyckim, które umiejętność syntezy witaminy D pod wpływem promieniowania słonecznego nabyły ponad 750 milionów lat temu [34].

Należy podkreślić, że witamina D jest terminem ogólnym dla cząsteczki zbudowanej z 4 pierścieni (A, B, C, D) oraz

Ryc. 1. Synteza witaminy D



łańcucha bocznego, a ze względu na zerwany pierścień B została włączona do grupy związków sekosteroidowych.

W pierwszym etapie biosyntezy witaminy D dokonuje się fotolityczna konwersja 7-dehydrocholesterolu do cholekalcyferolu. 7-dehydrocholesterol zwany prowitaminą D znajduje się w błonach komórkowych keratynocytów, budujących warstwę podstawną i koczystą naskórka, oraz w fibroblastach skóry właściwej. Wspomniany proces transformacji trwa około 30 min i zachodzi u człowieka podobnie jak u większości kręgowców pod wpływem promieni słonecznych z udziałem odpowiedniej reduktazy. Absorpcja promieniowania UVB (290–315 nm) powoduje zerwanie podwójnego wiązania w pozycji węgla 9 i 10 i otwarcie pierścienia B. Powstały związek zwa-

ny prowitaminą D prawie natychmiast ulega izomeryzacji w temperaturze skóry, czyli w 25°C. Tworzony jest cholekalcyferol (kalciferol), czyli cząsteczka witaminy D, o strukturze stabilnej pod względem zasad termodynamiki. W tej właśnie postaci witaminy D jest uwalniana z błon do przestrzeni międzykomórkowych, a następnie do krwi. Kolejne przemiany metaboliczne polegające na syntezie związków biologicznie aktywnych witaminy D₃ zachodzą dwuetapowo. W pierwszym etapie, po przetransportowaniu z prądem krwi do wątroby, we frakcji mitochondrialnej hepatocytów cholekalcyferol podlega hydroksylacji z udziałem 25-hydroksylazy (CYP27A1 – monooksydaza zależna od cytochromu P-450) [33]. W procesie hydroksylacji uczestniczą ponadto enzymy frakcji mikrosomalnej CYP2J3, CYP2R1, CYP3A4. Powstały 25-hydroksy-



cholekalcyferol (kalcydiol) jest główną postacią witaminy D obecną w krwiobiegu, ale jego aktywność biologiczna jest niewielka, bo jedynie 1,5-krotnie wyższa od cholekalcyferolu, a okres połowicznego rozpadu jest szacowany na 20–35 dni. Kolejnym ważnym miejscem aktywacji witaminy D w organizmie jest nerka. W mitochondriach kanalików proksymalnych nefronu następuje hydroksylacja w pozycji 1 pierścienia A kalcydiolu z udziałem 1α -hydroksylazy (CYP27B1). Szacuje się, że aktywność biologiczna powstałego $1\alpha,25$ dihydroksycholekalcyferolu [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ = kalcytriol] jest nawet 1000-krotnie wyższa niż kalcydiolu, natomiast okres połowicznego rozpadu jest znacznie krótszy i wynosi zaledwie 4–6 godzin [1, 15, 35, 46, 49, 51, 64, 71]. Znana jest także inna hydroksylowana postać witaminy D $1\alpha,24,25$ dihydroksycholekalcyferol, niemająca jednak większego znaczenia biologicznego. Hydroksylacja w pozycji 24 jest początkiem jednego ze szlaków katabolicznych witaminy D, gdzie w następstwie oksydacyjnego rozszczepienia łańcucha bocznego powstaje kwas kalcytrionowy, związek dobrze rozpuszczalny w wodzie i dlatego łatwo usuwalny z organizmu. Czynnikiem indukującym ekspresję 24OH -azy (CYP24A1) jest kalcytriol, co sprawia, iż jego poziom w organizmie jest regulowany na zasadzie sprzężenia zwrotnego [41].

Niezwykle istotnym z biologicznego punktu widzenia jest to, iż hydroksylacja w kanalikach nerkowych nie jest jedynym źródłem aktywnego metabolitu witaminy D. Stwierdzono bowiem aktywność mitochondrialnej 1α -hydroksylazy w wielu różnych tkankach ludzkiego organizmu, takich jak makrofagi, keratynocyty, łożysko, przytarczyce, a także komórki nowotworowe i komórki mięśniówki gładkiej naczyń. Jak dotąd, nie stwierdzono obecności tego enzymu jedynie w mięśniu sercowym, wątrobie i korze nadnerczy. Pozanerkowo, lokalnie syntetyzowana $1,25$ dihydroksywitamina D_3 reguluje auto- i parakrynie ważne funkcje fizjologiczne wymienionych tkanek [1, 2, 15, 41, 68, 78].

MECHANIZM DZIAŁANIA $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

Aktywna biologicznie, podwójnie hydroksylowana postać witaminy D, kalcytriol, a także jego analogi oddziałują na komórki docelowe poprzez VDR [15, 16, 17, 27, 28, 29, 46, 59]. VDR (55–56 kDa) jest aktywatorem liganda w procesie regulacji transkrypcji genów i wspólnie z receptorami glukokortykoidów, retinoidów, tyroksyny, steroidów płciowych, kwasów tłuszczowych i eikozanoidów zaliczono go do nadrodziny receptorów hormonów steroidowych [27, 29, 61]. Wysoce konserwatywna domena receptora wiążąca DNA zawiera 60–80 aminokwasów, spośród których 20 tworzy struktury zwane palcami cynkowymi. O rozpoznaniu swoistej sekwencji w regionie promotora genu docelowego VDRE (vitamin D-responsive element – VDRE) decydują 3 aminokwasy położone u nasady 1 palca. Na domenę wiążącą ligand składa się około 210 aminokwasów, a zmiany strukturalne w tym regionie mogą powodować „odporność” na hormon. W pobliżu domeny wiążącej ligand znajduje się obszar zwany domeną dimeryzacyjną. Połączenie ligand-receptor indukuje we wspomnianej domenie zmiany konformacyjne umożliwiające swoistą interakcję z RXR (retinoid x receptor – RXR). Powstały w ten sposób kompleks liganda z heterodimerem VDR-RXR jest funkcjonalnie aktywnym czynnikiem transkrypcyj-

nym o dużym powinowactwie do VDRE. Istotny wpływ na przebieg transkrypcji mają także kompleksy aktywujące receptorów steroidowych, zazwyczaj wykazujące aktywność acetylotransferazy histonowej zdolnej do „remodelowania chromatyny”. Liczne doniesienia wskazują na znaczenie kalcytriolu w procesie kontrolowania ekspresji ponad 200 genów, przy czym pełna odpowiedź na poziomie genomu (genomic response – GR) wymaga czasu liczonego w godzinach, a nawet dniach.

Kalcytriol może oddziaływać na organy docelowe również według odmiennego niż wyżej opisany mechanizm za pośrednictwem receptorów umiejscowionych w kawolach błony komórkowej. Znaczenie tych szybkich niegenomowych odpowiedzi (rapid response – RR) jest różne dla konkretnych organów docelowych, ponieważ dotyczy aktywacji odmiennych szlaków sygnałowych [48]. Czas niegenomowej odpowiedzi jest znacznie krótszy niż w przypadku oddziaływania na genom i może być liczony w sekundach (np. otwarcie kanałów jonowych) lub minutach (np. aktywacja kinazy IP_3). Jednakże najnowsze badania [59] sugerują, iż zarówno cząsteczki receptora zlokalizowane w różnych miejscach komórki, jak i molekuly liganda (izoformy: *6-s-cis* i *6-s-trans*) wykazują zmienność konformacyjną i dlatego są zdolne w sposób selektywny wywoływać zarówno GR jak i RR.

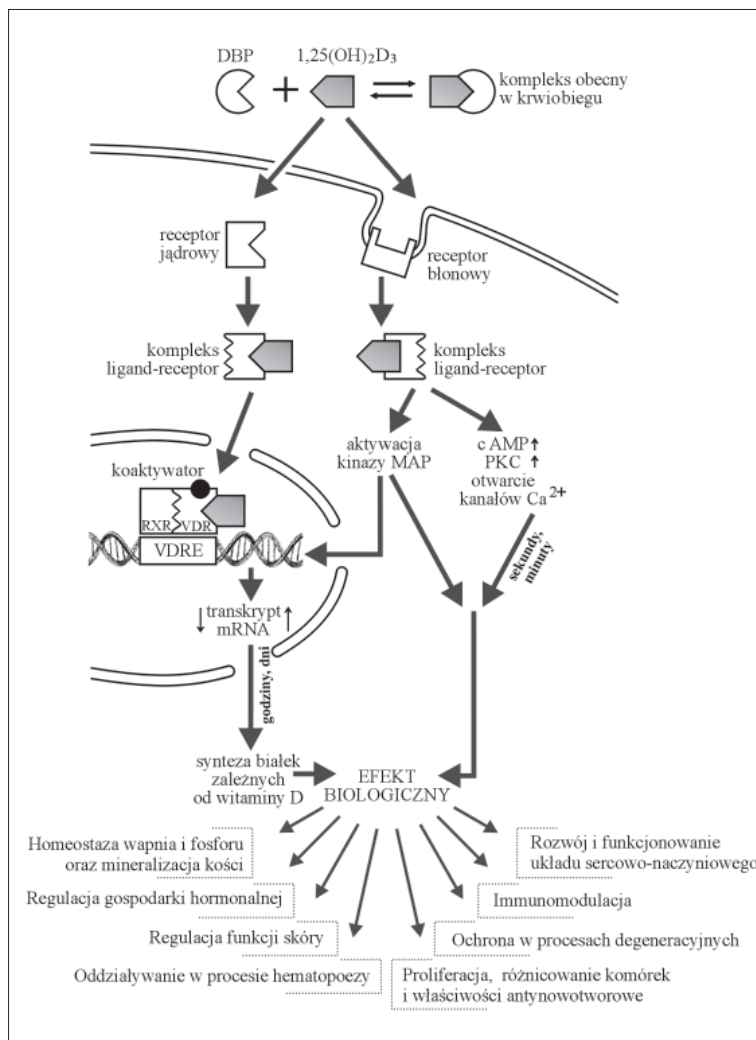
ŹRÓDŁA WITAMINY D

Exogenne źródło

Stosunkowo niewielkie ilości witaminy D_3 (cholekalcyferolu) zawierają produkty spożywcze. Najbogatszym naturalnym źródłem witaminy D są tłuste ryby morskie, wśród nich łosoś, makrela i śledź, a także tran oraz suszone w słońcu grzyby. Produkty te zawierają 16–27 μg witaminy D w 100 g masy, co sprawia, że jednorazowo możemy jej dostarczyć organizmowi około 400–500 IU [31, 34, 36, 37, 75]. To rzeczywiście niewiele, zważywszy, że podczas krótkiej ekspozycji (15') na promieniowanie słoneczne uzyskujemy taki poziom kalcydiolu we krwi, jaki byłby osiągalny po spożyciu 10000–20000 IU cholekalcyferolu [38]. Poza witaminą D_3 , inna postać witaminy D, ergokalcyferol (D_2) znajduje się w organizmach pewnych gatunków roślin i grzybów. Ma mniejsze znaczenie biologiczne z powodu mniejszej aktywności, krótszego oddziaływania oraz odmiennego profilu toksykologicznego [4].

Endogenne źródło

90% obecnej w organizmie witaminy D ma pochodzenie endogenne, a jej poziom w osoczu zależy od tego jak sprawnie zachodzi synteza w skórze pod wpływem promieniowania słonecznego [2, 3, 11, 12, 15, 25, 49, 70]. Ma to swoje poważne ewolucyjne uzasadnienie, jako że w trakcie filogenezy człowiek nabył zdolność do syntezy znacznych ilości witaminy i właściwie mógłby nie korzystać z witaminy D zawartej w pożywieniu [21, 34, 71]. Można zaryzykować stwierdzenie, że skóra jest istotnym elementem układu endokrynnego, a sama witamina D jest prehormonem. Wspomniano wcześniej, że aby zaszła fotochemiczna konwersja prekursora witaminy D obecnego w skórze, czyli 7-dehydrocholesterolu, związek ten musi być poddany działaniu promieni ultrafioletowych o odpowiedniej dłu-



Ryc. 2. Mechanizm działania 1,25-dihydroksycholekalcyferolu na komórki docelowe

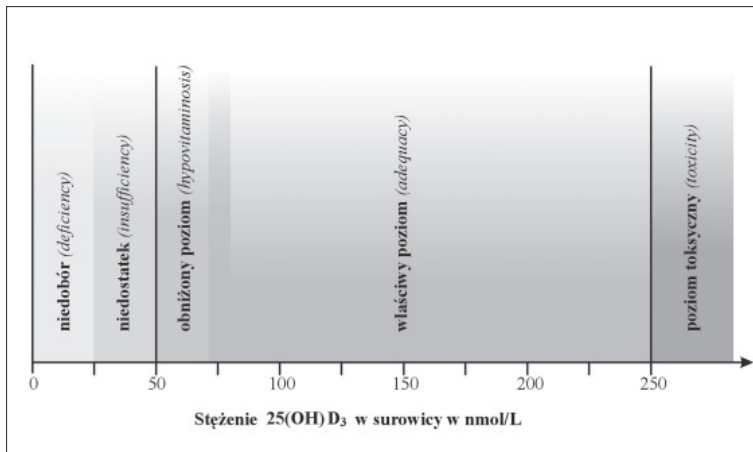
gości fali (UVB, 290–315 nm). Natężenie tego promieniowania, niezbędne do zainicjowania syntezy witaminy D₃, powinno mieć wartość 20 mJ/cm² [51]. Zwiększanie energii promieniowania wzmacnia intensywność syntezy w sposób wykładniczy, natomiast przedłużająca się w czasie insolacja skutkuje włączeniem procesów degradacyjnych i powstaniem nieaktywnych związków (lumisterol, tachysterol) [36]. Dlatego nie są znane przypadki intoksykacji witaminą D na skutek ekstremalnego korzystania z kąpieli słonecznych. Ewentualny nadmiar witaminy D jest magazynowany w postaci kalcydiolu w tkance tłuszczowej i może być uwalniany do obiegu w ciągu jednego do dwóch miesięcy, kiedy witamina nie jest syntetyzowana, np. zimą [36,37,77]. Aby doświadczalnie rozstrzygnąć kwestię dotyczącą ilości witaminy D, która może być syntetyzowana w skórze wprowadzono pojęcie minimalnej dawki promieniowania UVB powodującej zaróżowienie skóry (minimal erythemic dose – MED). Ostatecznie ustalono, że po ekspozycji całego ciała na MED następuje w ciągu 24 godzin uwolnienie do krwiobiegu 10000–20000 IU 25(OH)D₃ [38]. Należy jednak uwzględnić, że MED jest zależna od pigmentacji skóry i można ją osiągnąć zaledwie po 10 min w przypadku osobników o białej karnacji, a po 120 min w ciemnoskórych Afroamerykanów [3,12,49]. Efektywne wytwarzanie witaminy D jest możliwe nie tyl-

ko pod wpływem naturalnego promieniowania, lecz także można je indukować w sposób sztuczny za pomocą lamp emitujących promieniowanie UV o odpowiedniej długości fali [22,70].

CZYNNIKI OGRANICZAJĄCE SYNTĘZĘ WITAMINY D

Istotnymi czynnikami wpływającymi na intensywność syntezy witaminy D w organizmie jest szerokość geograficzna, pora roku, a także pora dnia [11,25,74,34,36,37,49,51,63]. W okresie zimowym, między listopadem i lutym na terenach położonych powyżej 400 szerokości geograficznej wartość natężenia promieniowania nie przekracza 20 mJ/cm², zatem nie osiąga wartości niezbędnej do zaindukowania syntezy witaminy D. Synteza witaminy D jest najbardziej efektywna między godziną 10 i 15, w okresie letnim, u ludzi białych zamieszkujących tereny położone poniżej 400 szerokości geograficznej w obszarach nieurbanizowanych. Innymi naturalnymi czynnikami regulującymi bądź limitującymi syntezę witaminy D w skórze jest pigmentacja skóry, wiek, a także odzienie i używanie filtrów przeciwsłonecznych [11,12,15,17,36,40,51]. Melanina skutecznie blokuje wytwarzanie witaminy D u osób ciemnoskórych. Dlatego też nie dziwi, iż ciemnoskórzy Afroamerykanie wymagają 5–10-krotnie dłuższej





Ryc. 3. Poziom zawartości 25-hydroksycholekalcyferolu w osoczu z uwzględnieniem zapotrzebowania organizmu

ekspozycji na promieniowanie niż biali dla syntezy odpowiedniej ilości cholekalcyferolu. Czynnikiem poważnie ograniczającym syntezę cholekalcyferolu jest proces starzenia się organizmu. Ilość 7-dehydrocholesterolu w skórze wyraźnie spada, nawet o 75% u osób po 70 roku życia [2,22,37,49,73]. Omawiając znaczenie różnych czynników ograniczających syntezę witaminy D nie sposób pominąć preparaty SPF (sun protection factor – SPF) powszechnie stosowane w celu zabezpieczenia skóry przed oparzeniem słonecznym i przed rozwojem nowotworów skóry. Zastosowanie preparatu SPF z numerem 8 redukuje syntezę cholekalcyferolu w 95%, a preparatu z numerem 15 nawet w 99% [2,51]. Obecnie szeroko propaguje się styl życia bez ekspozycji na promieniowanie słoneczne w obawie przed nowotworami skóry, co zdaniem wielu autorów wyraźnie zwiększa ryzyko niedoboru witaminy D w organizmie.

ZAPOTRZEBOWANIE ORGANIZMU NA WITAMINĘ D

Najlepszym wskaźnikiem poziomu witaminy D w organizmie jest stężenie 25(OH)D (kalcydiol) w osoczu [6, 9,14,15,20,23,25,26,38,41,45,47,60]. Jest istotne, że kalcydiol pochodzący ze źródła endogennego i egzogenne, nie podlega mechanizmowi regulującym [6,15,37,38]. Natomiast stężenie cyrkulującego aktywnego metabolitu witaminy D – $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (kalcytriol) zdecydowanie nie jest dobrym wskaźnikiem aktualnego poziomu witaminy D w organizmie, jako że związek ten pozostaje pod kontrolą PTH (parathormon) i zależy od stężenia wapnia i fosforu [13,15]. Synteza kalcytriolu jest ponadto regulowana przez czynnik wzrostowy fibroblastów (fibroblast growth factor – FGF-23) wytwarzany przez tkankę kostną [37,67]. Nadmierne stężenie kalcytriolu we krwi indukuje ekspresję enzymu D-24-hydroksylasy (CYP24), która katabolizuje kalcytriol do biologicznie nieaktywnego kwasu kalcytrionowego [37].

Ponad trzy dekady minęły, gdy po raz pierwszy Haddad i wsp. oznaczyli stężenie cyrkulującego metabolitu witaminy D, 25-hydroksycholekalcyferolu u osób zdrowych, aby na podstawie gaussowskiego rozkładu wartości określić jego fizjologiczny poziom w organizmie [38]. Obecnie wykorzystuje się również biologiczne wskaźniki funkcjonalne, wśród których najistotniejsze to poziom PTH, stopień absorpcji wapnia oraz stopień mineralizacji kości BMD (bone

mineral density – BMD) [38]. Jeszcze kilka lat temu szacowano, że optymalne stężenie 25(OH)D₃ wynosi około 50 nmol/L [45], obecnie jednak sądzi się, że powinno być wyższe niż poprzednio zakładano i kształtować się na poziomie równym lub wyższym niż 80 nmol/L [8,14,37,47].

Na niedobór witaminy D (deficiency) bezwzględnie cierpią osoby, u których wartość stężenia tego markerowego metabolitu witaminy D jest mniejsza od 25 nmol/L. O niedostatku (insufficiency) mówi się, gdy wartości wynoszą 25–50 nmol/L, zaś obniżony poziom (hypovitaminosis) występuje przy wartościach stężenia 50–70 nmol/L, a w niektórych przypadkach nawet przy 100 nmol/L. Zdecydowanie trudniej było wyznaczyć dla kalcydiolu granice normy fizjologicznej (adequacy). Ostatecznie określa ją stosunkowo szeroki zakres stężeń, bo 70–100 nmol/L, a nawet do 250 nmol/L. Bardzo wysokie, ale „normalne” stężenia kalcydiolu mają bowiem zdrowi robotnicy przebywający stale na słońcu, z odsłoniętą skórą i bez zabezpieczeń SPF [38]. Jeszcze trudniej jest określić wartość progową stężenia kalcydiolu, powyżej której mówimy o toksyczności (toxicity). Chociaż niektórzy badacze do niedawna jeszcze sugerowali postawienie tej granicy przy wartości 200 nmol/L, to ostatecznie jednak 250 nmol/L uznano za najwyższą wartość stężenia, która jest tolerowana przez organizm (tolerable uptake upper level) [26]. Należy jednak zaznaczyć, że dotąd nie obserwowano przypadku zatrucia witaminą D z objawami hiperkalcemii, gdy poziom 25(OH)D był niższy od 375 nmol/L (150 µg/L), a Vieth [72] twierdzi nawet, że toksyczne działanie witaminy D może wystąpić dopiero po przekroczeniu koncentracji 500 nmol/L (200 µg/L). Dlatego też, jeżeli nawet po ekstremalnej stymulacji UV mamy wysoką podaż endogennej witaminy D i dodatkowo przyjmujemy pokarm naturalny, wzbogacony w witaminę D, a także suplementy diety, które ją zawierają, to i tak nie osiągniemy wartości stężenia kalcydiolu, który będzie zagrażał hiperkalcemią. Przypadki hiperwitaminozy spotykamy zdecydowanie incydentalnie, natomiast niedobór lub niedostatek witaminy D ze względu na powszechność występowania i konsekwencje są poważnym problemem społecznym.

PRZYCZYNY NIEDOBORU WITAMINY D

Głównym powodem niedoboru witaminy D w organizmie jest jej ograniczona synteza w skórze. Problem ten został

szczegółowo przedyskutowany w jednym z poprzednich podrozdziałów niniejszej pracy. Istnieją także inne, poważne, aczkolwiek stosunkowo rzadkie przyczyny niedoboru witaminy D, o których w tej pracy należy wspomnieć. Przyczyną niedoboru witaminy D może być obniżona biodostępność z przewodu pokarmowego w przypadku zaburzonego wchłaniania (malabsorption) lub niemożność korzystania z zapasów zgromadzonych w tkance tłuszczowej u osób otyłych (sequestration) [36,77]. Niedobór witaminy D może także wystąpić u osób stosujących specjalne diety żywieniowe przy jednocześnie ograniczonym korzystaniu z działania promieni słonecznych. Stwierdzono i opisano przypadki niedoboru witaminy D u wegetarian, vegan oraz osób odżywiających się makrobiotycznie [2]. W swojej obszernej pracy przeglądowej Holick [37] przedstawił szczegółowe zestawienie chorób metabolicznych, często uwarunkowanych genetycznie, w następstwie których dochodzi niejednokrotnie do poważnego niedoboru witaminy D. I tak, w przypadku dysfunkcji wątroby upośledzona może być synteza kalcydiolu, w chronicznych schorzeniach nerek synteza kalcytriolu, także utrata z moczem kalcydiolu niezwiązanego z białkiem. Choroby nowotworowe bywają przyczyną zwiększonej podaży FGF23, który z kolei hamuje ekspresję 1α -hydroksylazy, powodując obniżenie stężenia kalcytriolu. Niektóre zaś leki stosowane w terapii AIDS intensyfikują katabolizm kalcydiolu i kalcytriolu do kwasu kalcytrionowego. Wśród przyczyn niedoboru ważną grupę stanowią zaburzenia powstałe na skutek mutacji określonych genów. Opisano mutacje genu 1α -hydroksylazy (CYP27B1), genu FGF23 oraz genu receptora witaminy D.

SKUTKI NIEDOBORU WITAMINY D

Szacuje się, że miliard ludzi na świecie, a wśród nich głównie starsi mieszkańcy miast USA i Europy, przejawia niedobór witaminy D [22,23,25,36,47]. Problem niedoboru witaminy D dotyczy również ludzi młodych, o czym świadczą badania epidemiologiczne przeprowadzone na amerykańskich uniwersytetach. Wynika z nich, że u około 50% młodzieży stężenie kalcydiolu nie przekraczało 50 nmol/L [5,10,23]. Poziom kalcydiolu jest za niski (stężenie poniżej 50 nmol/L) nawet u 30–50% mieszkańców regionów o wysokim stopniu nasłonecznienia, takich jak Zjednoczone Emiraty Arabskie, Turcja czy Indie [37]. Mieszkańcy tych rejonów mają zwyczaj osłaniania ciała, tym samym ograniczając syntezę witaminy D.

Skutkiem długotrwałego niedoboru witaminy D (na poziomie 25 nmol/L) jest krzywica u dzieci, a u dorosłych osteomalacja i osteoporoza [2,5,34,46]. W wymienionych chorobach zaburzeniu ulega regulacja gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz modelowanie i mineralizacja kości. Mogłoby się wydawać, że przez dziesięciolecia „efekt wapniowy” witaminy D został dostatecznie rozpoznany i zbadany, a ryzyko wspomnianych chorób zażegnane. O tym, że problem jest nadal aktualny świadczą podsumowania badań epidemiologicznych wskazujące, że około 33% kobiet w wieku 60–70 lat, i 66% w wieku 80 lat cierpi na osteoporozę, a ryzyko złamania szyjki kości udowej wynosi u tych osób około 50% [7,45,47].

Obecnie wiadomo, że bezpośrednio lub pośrednio $1,25$ -dihydroksywitamina D_3 wpływa na ekspresję ponad 200 róż-

nych genów, w tym genów regulujących proces proliferacji, różnicowania, apoptozy i angiogenezy [56]. Uwzględniając to, że zakres działania witaminy D jest bardzo szeroki, jej niedobór wynikający z niedostatecznej syntezy w skórze zwiększa ryzyko występowania przewlekłych chorób o odmiennej etiologii. Plotnikoff [62] przytacza w swojej pracy interesujące spostrzeżenia dotyczące pacjentów korzystających ze szpitalnej pomocy medycznej z objawami bólu kości i mięśni. Mimo że badanym przedstawiono tak odmienne diagnozy jak fibromialgia, syndrom ciągłego zmęczenia, depresja, to wspólną cechą, bo dotyczącą aż 93% przypadków był niedobór witaminy D. Dostrzeżono też wyraźny związek między zwiększoną częstotliwością występowania różnego typu nowotworów, cukrzycy typu 1, reumatoidalnego zapalenia stawów, stwardnienia rozsianego i schizofrenii u osób zamieszkujących tereny o małej ekspozycji na promieniowanie słoneczne (powyżej 35° szer. geograficznej) [2,16,33,34,39,60,79]. Szczegółowe badania u mieszkańców wspomnianej strefy klimatycznej wykazały wzrost ryzyka zachorowania na nowotwór jelita grubego, trzustki, prostaty, piersi, jajnika i niektóre postaci białaczek. Prospektywne i retrospektywne studia epidemiologiczne ujawniają, że poziom $25(OH)D_3$ poniżej 50 nmol/L zwiększa niebezpieczeństwo zachorowania na wymienione nowotwory nawet o 50% [18,19,20,36,37,42]. Z badań Rostlanda [66] i Zittermana [79] wynika, że strefa klimatyczna oraz przynależność do określonej rasy ma wpływ na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego w tym choroby nadciśnieniowej. Spostrzeżenia te pozostają w zgodzie z wcześniej poznany działaniem regulacyjnym witaminy D w układzie renina-angiotensyna [44]. Poziom kalcydiolu ma wyraźny związek z rozwojem, a także stopniem nasilenia różnych postaci chorób autoimmunizacyjnych, a zwłaszcza stwardnienia rozsianego, reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby Crohna oraz cukrzycy typu 1 [9,63]. Istnieje wiele udokumentowanych danych na temat korzystnego oddziaływania kalcytriolu w procesie modulacji odpowiedzi immunologicznej [2].

Niewiele wiadomo na temat zależności między niedoborem witaminy D w dzieciństwie i wieku młodzieńczym, a ryzykiem występowania chronicznych chorób w wieku dojrzałym [43]. W jednej ze swoich ostatnich prac przeglądowych Holick [36] przytacza dane świadczące o tym, że u osób, które spędzają pierwsze 10 lat życia w obszarze powyżej 35° szerokości geograficznej ryzyko zachorowalności na stwardnienie rozsiane i inne choroby autoimmunizacyjne wzrasta o 100%. Od pewnego też czasu pojawiają się doniesienia wskazujące na związek między niedoborem witaminy D w okresie płodowym i wczesnym dzieciństwie, ze zwiększoną częstotliwością występowania schizofrenii i depresji w okresie późniejszym [37,53].

ZALECANE DAWKI

Odpowiedni poziom metabolitu witaminy D, $25(OH)D$ we krwi ma podstawowe znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania wszystkich układów naszego organizmu, jest zatem czynnikiem warunkującym utrzymanie zdrowia. Nie ulega wątpliwości, że obecnie niedobór witaminy D jest poważnym problemem o charakterze globalnym, jako że dotyczy osób różnej rasy, płci i wieku. Nie ma wątpliwości, że zbyt mała podaż fotosyntetyzowanej witaminy D powinna być uzupełniana preparatami witaminy D_3 lub D_2 . Kwestią nierozstrzygniętą pozostaje jednak nadal



wartość dziennej dawki zalecanej pacjentom, niezbędnej do zachowania optymalnego stężenia kalcydiolu we krwi. Nie sposób przytoczyć ogromnej liczby prac, które ukazały się w ostatnim dziesięcioleciu na temat skuteczności terapii witaminowej. Przykładem mogą być doniesienia Heaney [31] wykazujące, że wzrost stężenia kalcydiolu w surowicy z 20 do 32 ng/ml (50–80 nmol/L) poprawia aż o 45–65% efektywność transportu wapnia w jelicie. Gromadzone zaś w ciągu 31 lat przez Hyponnena [39] dane monitorujące skutki suplementacji witaminą D w ilości 50 µg/d (począwszy od urodzenia) przedstawiają zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy typu 1 o 80%. Z kolei Holick w pracy przeglądowej z 2007 r. [37] przytacza własne obserwacje dotyczące kobiet w czasie laktacji. Dzienna dawka witaminy D₃ wynosząca 4000 U nie tylko spowodowała u matek wzrost stężenia 25(OH)D₃ do poziomu powyżej 80 nmol/L, ale też podniosła zawartość

tego metabolitu w mleku spełniając tym samym zapotrzebowanie dziecka. Szczegółowe badania przeprowadzone w wielu zespołach wykazały dobitnie, że rekomendowane od 1989 r. dawki witaminy D wynoszące 200–600 IU/d są zdecydowanie za małe [8,30,38,73]. Hollis postuluje weryfikację dotychczasowych zaleceń i sugeruje podniesienie dawki dla dorosłych do nie mniejszej niż 2000 IU/d [38]. W najświeższym opracowaniu tego autora i wsp. [8], zawierającym praktyczne wskazówki dotyczące zwalczania niedoboru witaminy D, zweryfikowano, tym razem własne zalecenia i zaproponowano zdrowym osobom (lecz z niedoborem witaminy D) spożywanie preparatów zawierających 2000–7000 IU witaminy D. Istnieje natomiast pełna zgodność wśród badaczy, co do zaleceń uzupełniania niedoborów witaminy D w sytuacji, gdy stężenie kalcydiolu w surowicy jest niższe od 50 nmol/L (20 µg/L) [6,14,26,37,41,46,79].

PIŚMIENNICTWO

- [1] Adorini L.: Immunomodulatory effects of vitamin D receptor ligands in autoimmune diseases. *Int. Immunopharmacol.*, 2002; 2: 1017–1028
- [2] Alpert P.T., Shaikh U.: The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine systems. *Biol. Res. Nurs.*, 2007; 9: 117–129
- [3] Armas L.A., Dowell S., Akhter M., Duthuluru S., Huerter C., Hollis B.W., Lund R., Heaney R.P.: Ultraviolet-B radiation increases serum 25-hydroxyvitamin D levels: the effect of UVB dose and skin color. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2007; 57: 588–593
- [4] Armas L.A., Hollis B., Heaney R.P.: Vitamin D₂ is much less effective than vitamin D₃ in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 5387–5391
- [5] Bischoff-Ferrari H.A., Dietrich T., Orav E., Dawson-Hughes B.: Positive association between 25(OH)D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am. J. Med.*, 2004; 116: 634–639
- [6] Bischoff-Ferrari H.A., Giovannucci E., Willett W.C., 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
- [7] Boonen S., Bischoff-Ferrari H.A., Cooper C., Lips P., Ljunggren O., Meunier P.J., Reginster J.Y.: Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D: a review of the evidence. *Calcif. Tissue Int.* 2006; 78: 257–270
- [8] Cannell J.J., Hollis B.W.: Use of vitamin D in clinical practice. *Altern. Med. Rev.*, 2008, 13: 6–20
- [9] Cantorna M.T., Zhu Y., Froicu M., Wittke A.: Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004; 8: 1717S–1720S
- [10] Cashman K.D.: Vitamin D in childhood and adolescence. *Postgrad. Med. J.*, 2007, 83: 230–235
- [11] Chen T.C., Chimeh F., Lu Z., Mathieu J., Person K.S., Zhang A., Kohn N., Martinello S., Berkowitz R., Holick M.F.: Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2007; 460: 213–217
- [12] Clemens T.L., Adams J.S., Henderson S.L., Holick M.F.: Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesize vitamin D₃. *Lancet*, 1982; 9: 74–76
- [13] Dawson-Hughes B., Harris S.S., Krall E.A., Dallal G.E.: Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N. Engl. J. Med.*, 1997; 337: 670–676
- [14] Dawson-Hughes B., Heaney R.P., Holick M.F., Lips P., Meunier P.J., Vieth R.: Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos. Int.*, 2005; 16: 713–716
- [15] DeLuca H.F.: Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004; 80: 1689S–1696S
- [16] DeLuca H.F., Cantorna M.: Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J.*, 2001; 15: 2579–2585
- [17] Dusso A.S., Brown A.J., Slatopolsky E.: Vitamin D. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2005; 289: F8–F28
- [18] Garland C.F., Garland F.C., Gorham E.D., Grant W., Garland F.: The role of vitamin D in cancer prevention. *Am. J. Public Health*, 2006; 96: 252–561
- [19] Garland C.F., Gorham E.D., Mohr S., Grant W., Giovannucci E., Lipkin M., Newmark H., Holick M., Garland F.: Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2007, 103: 708–711
- [20] Giovannucci E.: Vitamin D status and cancer incidence and mortality. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2008; 624: 31–42
- [21] Glerup H., Mikkelsen K., Poulsen L., Hass E., Overbeck S., Thomsen J., Charles P., Eriksen E.F.: Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J. Intern. Med.*, 2000; 247: 260–268
- [22] Gloth F.M., Gundberg C., Hollis B., Haddad J.G. Jr, Tobin J.: Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA*, 1995; 274: 1683–1686
- [23] Gordon C.M., DePeter K.C., Feldman H.A., Grace E., Emans S.J.: Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 2004; 158: 531–537
- [24] Gorham E.D., Garland C.F., Garland F.C., Grant W.B., Mohr S.B., Lipkin M., Newmark H.L., Giovannucci E., Wei M., Holick M.F.: Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am. J. Prev. Med.*, 2007, 32: 210–216
- [25] Guillemant J., Le H.T., Maria A., Allemandu A., Peres G., Guillemant S.: Wintertime vitamin D deficiency in male adolescents: effect on parathyroid function and response to vitamin D₃ supplements. *Osteoporos. Int.*, 2001, 12: 875–879
- [26] Hathcock J.N., Shao A., Vieth R., Heaney R.: Risk assessment for vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007; 85: 6–18
- [27] Haussler M.R., Jurutka P.W., Hsieh J.C., Thompson P.D., Selznick S.H., Haussler C.A., Whitfield G.K.: New understanding of the molecular mechanism of receptor-mediated genomic actions of the vitamin D hormone. *Bone*, 1995; 17: 33S–38S
- [28] Haussler M.R., Norman A.: Chromosomal receptor for a vitamin D metabolite. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1969; 62: 155–162
- [29] Haussler M.R., Whitfield G.K., Haussler C., Hsieh J.C., Thompson P.D., Selznick S.H., Dominguez C.E., Jurutka P.W.: The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J. Bone Miner. Res.*, 1998; 13: 325–349
- [30] Heaney R.P.: The Vitamin D requirement in health and disease. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2005; 97: 13–19
- [31] Heaney R.P., Davies K., Chen T., Holick M.F., Barger-Lux M.: Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2003; 77: 204–210
- [32] Heaney R.P., Dowell M.S., Hale C.A., Bendich A.: Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J. Am. Coll. Nutr.*, 2003; 22: 142–146
- [33] Holick M.F.: Vitamin D: a millenium perspective. *J. Cell Biochem.*, 2003; 88: 296–307

- [34] Holick M.F.: Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004; 80: 1678S–1688S
- [35] Holick M.F.: Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J. Clin. Invest.*, 2006; 116: 2062–2072
- [36] Holick M.F.: High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin. Proc.*, 2006; 81: 353–373
- [37] Holick M.F.: Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 357: 266–281
- [38] Hollis B.W.: Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J. Nutr.*, 2005; 135: 317–322
- [39] Hyponen E., Laara E., Reunanen A., Jarvelin M.R., Virtanen S.M.: Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*, 2001; 358: 1500–1503
- [40] Jablonski N.G., Chaplin G.: The evolution of human skin coloration. *J. Hum. Evol.*, 2000; 39: 57–106
- [41] Jones G.: Expanding role for vitamin D in chronic kidney disease: importance of blood 25-OH-D levels and extra-renal 1 α -hydroxylase in the classical and nonclassical actions of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3). *Semin. Dial.*, 2007; 20: 316–324
- [42] Lappe J.M., Travers-Gustafson D., Davies K.M., Recker R.P., Heaney R.P.: Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007; 85: 1586–1591
- [43] Lee J.M., Smith J.R., Philipp B.L., Chen T.C., Mathieu J., Holick M.F.: Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin. Pediatr. (Phila)*, 2007; 46: 42–44
- [44] Li Y.C.: Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J. Cell Biochem.*, 2003; 88: 327–331
- [45] Lips P.: Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr. Rev.*, 2001; 22: 477–501
- [46] Lips P.: Vitamin D physiology. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 2006; 92: 4–8
- [47] Lips P., Hosking D., Lippuner K., Norgquist J.M., Wehren L., Maalouf G., Ragi-Eis S., Chandler J.: The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J. Intern. Med.*, 2006; 260: 245–254
- [48] Losel R.M., Falkenstein E., Feuring M., Schultz A., Tillmann H., Rossol-Haseroth K., Wehling M.: Nongenomic steroid action: controversies, questions, and answers. *Physiol. Rev.*, 2003; 83: 965–1016
- [49] MacLaughlin J.A., Anderson R.R., Holick M.F.: Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D₃ and its photoisomers in human skin. *Science*, 1982; 216: 1001–1004
- [50] Mathieu C., Adorini L.: The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol. Med.*, 2002; 8: 174–179
- [51] Matsuoka L.Y., Wortsman J., Haddad J.G., Hollis B.W.: *In vivo* threshold for cutaneous synthesis of vitamin D₃. *J. Lab. Clin. Med.*, 1989; 114: 301–305
- [52] McCollum E.V., Simmonds N., Becker J.E., Shipley P.G.: Studies on experimental rickets; and experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J. Biol. Chem.*, 1922; 53: 293–312
- [53] McGrath J., Selten J.P., Chant D.: Long term trends in sunshine duration and its association with schizophrenia birth rates and age at first registration – data from Australia and the Netherlands. *Schizophr. Res.*, 2002; 54: 199–212
- [54] Mellanby T.: The part played by an “accessory factor” in the production of experimental rickets. *J. Physiol.*, 1918; 52: 11–14
- [55] Mohr S.B., Garland C.F., Gorham E.D., Grant W.B., Garland F.C.: Could ultraviolet B irradiance and vitamin D be associated with lower incidence rates of lung cancer? *J. Epidemiol. Community Health*, 2008; 62: 69–74
- [56] Nagpal S., Na S., Rathnachalam R.: Noncalcemic action of vitamin D receptor ligands. *Endocr. Rev.*, 2005; 26: 662–687
- [57] Nemere I., Yoshimoto Y., Norman A.W.: Calcium transport in perfused duodena from normal chicks: enhancement within fourteen minutes of exposure to 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Endocrinology*, 1984; 115: 1476–1483
- [58] Norman A.W.: Evidence for a new kidney-produced hormone, 1,25-dihydroxycholecalciferol, the proposed biologically active form of vitamin D. *Am J Clin Nutr.*, 1971; 24: 1346–1351
- [59] Norman A.W.: Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology*, 2006; 147: 5542–5548
- [60] Peterlik M., Cross H.S.: Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2005; 35: 290–304
- [61] Pike J.W.: Vitamin D₃ receptors: structure and function in transcription. *Annu. Rev. Nutr.*, 1991; 11: 189–216
- [62] Plotnikoff G.A., Quigley J.M.: Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin. Proc.*, 2003; 78: 1463–1470
- [63] Ponsoy A.L., McMichael A., van der Mei I.: Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology*, 2002; 181–182: 71–78
- [64] Prosser D.E., Jones G.: Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem. Sci.*, 2004; 29: 664–673
- [65] Reichel H., Koeffler H.P., Norman A.W.: The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N. Engl. J. Med.*, 1989; 320: 980–991
- [66] Rostand SG.: Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension*, 1997; 30: 150–156
- [67] Shimada T., Hasegawa H., Yamazaki Y., Muto T., Hino R., Fujita T., Nakahara K., Fukumoto S., Yamashita T.: FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J. Bone Miner. Res.*, 2004; 19: 429–435
- [68] Somjen D., Weisman Y., Kohen F., Gayer B., Limor R., Sharon O., Jaccard N., Knoll E., Stern N.: 25-Hydroxyvitamin D₃-1 α hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is up regulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation*, 2005; 111: 1666–1672
- [69] Stumpf W.E., Sar M., Reid F.A., Tanaka Y., DeLuca H.F.: Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science*, 1979; 206: 1188–1190
- [70] Tangpricha V., Turner A., Spina C., Decastro S., Chen T.C., Holick M.F.: Tanning is associated with optimal vitamin D status (serum 25-hydroxyvitamin D concentration) and higher bone mineral density. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004; 80: 1645–1649
- [71] Taskapan H., Wei M., Oreopoulos D.G.: 25(OH) vitamin D₃ in patients with chronic kidney disease and those on dialysis: rediscovering its importance. *Int. Urol. Nephrol.*, 2006; 38: 323–329
- [72] Vieth R.: Why the optimal requirement for vitamin D₃ is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2004; 89–90: 575–579
- [73] Vieth R., Ladak Y., Walfish P.G.: Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88: 185–191
- [74] Webb A.R., Kline L., Holick M.F.: Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃ synthesis in human skin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1988; 67: 373–378
- [75] Whiting S.J., Calvo M.S.: Dietary recommendations for vitamin D: a critical need for functional end points to establish an estimated average requirement. *J. Nutr.*, 2005; 135: 304–309
- [76] Wolf G.: The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus. *J. Nutr.*, 2004; 134: 1299–1302
- [77] Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C., Lu Z., Holick M.F.: Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000; 72: 690–693
- [78] Zehnder D., Bland R., Williams M.C., McNinch R.W., Howie A.J., Stewart P.M., Hewison M.: Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86: 888–894
- [79] Zittermann A.: Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 2006; 92: 39–48

