

Sara Sajko¹, Marija Sollner Dolenc²

Vzroki in posledice pomanjkanja vitamina D

Causes and Consequences of Vitamin D Deficiency

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vitamin D, pomanjkanje, polimorfizmi, kosti, rak, imunski sistem, hipertenzija

Vitamin D je v maščobi topen vitamin, vpleten v regulacijo homeostaze kalcija, metabolične poti glukoze in ekspresije renina, sposoben pa je tudi imunomodulacije ter ima protirakavo delovanje. Na določenih geografskih širinah je preskrbljenost prebivalstva z vitaminom D zaradi omejene količine ultravijoličnih žarkov B neustrezna, zato se poraja vprašanje, katere koncentracije vitamina D lahko zadostijo osnovnim potrebam človeškega telesa, ter predvsem, kolikšni so primerni odmerki, da preprečimo njegovo pomanjkanje. Le-to naj bi nastopilo, ko koncentracija merjenega serumskega 25-hidroksivitamina D pade pod 75 nmol/l. Namen članka je opozoriti, kako preprosta je pot, da si zagotovimo ustrezno koncentracijo vitamina D v telesu, ter poleg znanih motenj v izgradnji kostnine (rahitis, osteoporoza), ki nastanejo zaradi njegovega pomanjkanja, osvetliti vlogo vitamina D v mehanizmi nastanka nekaterih drugih bolezni.

ABSTRACT

KEY WORDS: vitamin D, deficiency, polymorphisms, bones, cancer, immune system, hypertension

Vitamin D is a fat-soluble vitamin involved in the regulation of calcium homeostasis, glucose metabolic pathway and renin expression. It is also capable of immunomodulation and anticarcinogenic activity. Vitamin D status of inhabitants at some geographical latitudes is insufficient because of limited ultraviolet-B radiation. The question that arises from this is what the appropriate vitamin D concentration for maintaining health is and how much dosage is needed to prevent its deficiency. When measuring 25-hydroxyvitamin D, insufficiency starts at levels lower than 75 nmol/l. The purpose of this review is to inform how simple it is to provide the appropriate body amount of vitamin D as well as to elucidate vitamin D involvement in mechanisms of some other diseases besides its well-known roles in bone remodeling disorders (e.g. rickets, osteoporosis).

¹ Sara Sajko, štud., Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva cesta 5, 1000 Ljubljana

² Prof. dr. Marija Sollner Dolenc, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana; marija.sollner@ffa.uni-lj.si

UVOD

Vitamin D je v maščobi topen vitamin, nujno potreben za vzdrževanje normalne presnove kalcija in fosforja v telesu (1). Za njegov obstoj vemo od zgodnjega 20. stoletja, ko so odkrili protirahitično učinkovanje ribjega olja (1). Vitamin D je po kemijski zgradbi sekosteroid oz. ciklopentanoperhidrofenantren, ki ima dve obliki (2). To sta vitamin D₂ (ergokalciferol) in D₃ (holekalciferol), ki sta brez nadaljnje pretvorbe neaktivna (1, 3, 4). Vitamin D₃ nastaja pod vplivom ultravijoličnih žarkov B (UVB) v epidermisu, lahko pa ga zaužijemo tudi s hrano (sladkovodne in morske ribe, ribje olje, rumenjaki, jetra, z vitaminom D₃ obogatena hrana) (1–5). Vitamin D₂ nasprotno v telo vnašamo izključno z uživanjem rastlinske hrane ter z njim obogatene hrane (npr. mleka) (3, 6, 7). Ker je vitamina D v naravi relativno malo, je na voljo tudi v obliki prehranskih dopolnil. Najpogostejši odmerek je 400 internacionalnih enot (IE), kar pomeni 10 µg vitamina, ki pa lahko zaradi nekaterih stanj v telesu naraste tudi do 2.000 IE (3). Potreba po uživanju dodatnega vitamina D in pomembnost preživljanja prostega časa na soncu bosta obravnavani v nadaljevanju.

Sinteza vitamina D₃ v epidermisu

Sinteza vitamina D₃ v epidermisu je odvisna od intenzitete sevanja UVB-žarkov (dolžine 290–315 nm), intenziteta sevanja pa je odvisna od nadmorske višine, geografske lege, letnega časa, dela dneva, v katerem smo sevanju izpostavljeni, trajanja in površine izpostavljenosti, pa tudi od okoljskih dejavnikov, kot so onesnaženost ozračja, oblačnost in debelina ozonskega plašča nad nami (1, 5, 8). Izhodna spojina za nastanek vitamina D₃ v epidermisu je 7-dehidroholesterol, ki se pod vplivom UVB-sevanja pretvori v previtamin D₃, iz katerega nato pod vplivom toplote nastane vitamin D₃ (1, 4, 5). Sinteza v epidermisu je glavna pot, po kateri je naš organizem preskrbljen z vitaminom D₃, njena velika prednost pred uživanjem eksogenega vitamina D₃ pa je, da pri izpostavljenosti UVB-sevanju ne prihaja do prekomernega nastanka holekalciferola. Previtamin D₃, ki se ne porabi za nastanek vitamina D₃, namreč ne vstopa v krvni obtok,

ampak izomerizira v biološko neaktivne fotoizomere, kot sta npr. tahisterol in lumisterol (1, 9). Sinteza vitamina D₃ v epidermisu je okrnjena, kadar gre za posameznike z večjo vsebnostjo kožnega pigmenta melanina (npr. temnopolta rasa), kadar oseba uporablja sončno kremo z zaščitnim faktorjem ali pa je popolnoma zakrita (povezano z oblačnimi in verskimi navadami) (8, 10, 11).

Metabolizem in delovanje vitamina D

Obe obliki vitamina D sta podvrženi enaki metabolični poti. Kot že omenjeno, je zaužiti ali v epidermisu nastali vitamin D biološko neaktiven; aktivne oblike so njegovi presnovki. Presnova zajema dva glavna koraka, in sicer prvo hidroksilacijo v jetrih ter drugo hidroksilacijo v ledvicah (1–3, 5, 9, 12). Vitamin D₃, nastal v epidermisu, se sprostí iz celičnih membran in se veže na vitamin D-vezavni protein (angl. *vitamin D-binding protein*, DBP), na DBP pa se vezeta tudi zaužita in nato iz gastrointestinalnega trakta absorbirana vitamina D₃ ter D₂ (5, 9, 12). DBP predstavlja transportni protein vitamina D v serumu (5). Nanj vezani vitamin D potuje v jetra, lahko pa ga zaradi topnosti v maščobah privzamejo adipociti ter ga shranijo za daljši čas (1, 3, 5, 9). V primeru, da se vitamin D prenese v jetra, tam poteče hidroksilacija na atomu C 25 s pomočjo ene ali več vitamin D 25-hidroksilaz – CYP2R1, CYP2D11 in CYP2D25 (5). Gre za prvi korak v procesu aktivacije vitamina D, saj tako v jetrih nastane 25-hidroksivitamin D₃, imenovan tudi kalcidiol (v nadaljevanju 25(OH)D₃) (3, 5–7, 9, 13). To je najbolj zastopana oblika vitamina D v krvi, ki pa še ni biološko aktivna (9, 12). Tudi 25(OH)D₃ se veže na DBP in se tako prenese v ledvice. Drugi korak, tj. hidroksilacija na atomu C 1, poteče v celicah proksimalnih tubulov, kamor 25(OH)D₃ vstopi z endocitozo preko receptorja magalina (5). Za hidroksilacijo je odgovorna 1α-hidroksilaza (natančneje P450 monooksigenaza 25(OH)D₃ 1α-hidroksilaza, znana tudi kot CYP27B1), ki 25(OH)D₃ pretvori v kalcitriol (5, 11). Kalcitriol oz. 1,25-dihidroksivitamin D₃ (v nadaljevanju 1,25(OH)₂D₃) je biološko aktivna oblika vitamina D in je odgovoren za večino funkcij, ki pripadajo vitaminu D (1–3, 5, 9).

1,25(OH)₂D₃ deluje kot hormon, ki pospešuje absorpcijo kalcija v prebavilih ter stimulira diferenciacijo in aktivacijo osteoblastov in osteoklastov v kosteh, zavira pa delovanje paratiroidnega hormona (PTH) (3, 6, 7, 9, 11, 13). Poleg homeostaze kalcija in fosforja ter izgradnje, resorpcije in mineralizacije kosti igra vitamin D pomembno vlogo tudi pri vzdrževanju nevromuskularne vzdražnosti (11).

Delovanje 1,25(OH)₂D₃ je odvisno od njegove vezave na receptor za vitamin D, t.i. VDR (angl. *vitamin D receptor*) (1, 2, 11, 12). VDR so fosfoproteini iz družine jedrnih receptorjev, ki delujejo kot od liganda odvisni transkripcijski faktorji (2). Specifični so za 1,25(OH)₂D₃, ki ga vežejo z visoko afiniteto in se nahajajo na celicah distalnih tubulov, saj tam poteka reabsorpcija kalcija iz urina (11, 12). Ker je znanih več različnih vlog in načinov delovanja 1,25(OH)₂D₃, lahko iz tega sklepamo, da so tudi VDR razporejeni po različnih vrstah telesnih celic; poleg tarčnih organov, ki so kosti, tanko črevesje in ledvice, jih najdemo še v srčnomišičnih celicah, gladki žilni mišičnini, endotelijskih celicah, želodcu, trebušni slinavki, možganih, koži, spolnih žlezah in celicah imunskega sistema (1, 2, 11). Nivo izražanja VDR v celicah je nadzorovan preko glukokortikoidov, estrogenov, retinoidov, živahnosti celične proliferacije in celične transformacije (2). 1,25(OH)₂D₃ deluje tako, da ob tarčni celici disociira iz kompleksa DBP, nato vstopi v celico in se v njenem jedru veže na VDR. V naravi VDR je, da tvori heterodimere z retinoidnim receptorjem RXR (angl. *retinoid X receptor*), saj si tako zagotovi specifično in visoko afinitetno interakcijo z DNA. VDR in RXR tvorita dimer, na katerega je sedaj vezan tudi 1,25(OH)₂D₃, celoten kompleks pa se preko VDR-RXR veže na vitamin D – odzivni element na DNA (angl. *vitamin D-responsive element*, VDRE). Slednji lahko deluje bodisi pospeševalno bodisi zaviralno na transkripcijo tarčnega gena za vitamin D (2, 6, 12).

Vitamin D je močno povezan z delovanjem PTH. Naloga PTH je povečati ekskrecijo fosfata z urinom (oz. zmanjšati njegovo reabsorpcijo), spodbujati raztapljanje hidroksiapatita (in s tem sproščati kalcij, shranjen v kosteh, v obtok), zvečati absorpcijo kalcija in fosfata v prebavilih (slednje posredno pre-

ko učinkov vitamina D), zvečati reabsorpcijo kalcija in magnezija v distalnih tubulih in spodbujati aktivnost 1 α -hidroksilaze v ledvicah (pospešuje namreč njeno transkripcijo) (12, 14). 1 α -hidroksilazo, encim, ki katalizira nastanek najaktivnejše oblike vitamina D, spodbujajo nizke koncentracije serumskega kalcija, PTH in fosfata, zavira pa jo fibroblastni rastni faktor 23 (angl. *fibroblast growth factor* 23, FGF23), produkt osteocitov (3, 5). Ko raven 1,25(OH)₂D₃ ustrezno naraste, le-ta zavira PTH neposredno in posredno (11). Med PTH in vitaminom D torej obstaja negativna povratna zanka (12). Ko se na VDR v celicah obščitnic veže 1,25(OH)₂D₃, ti molekuli tvorita dimer, ki se veže na promotor gena za PTH, in sicer na njegov negativni odzivni del. Na ta način prisotnost 1,25(OH)₂D₃ neposredno omejuje izločanje PTH, saj zmanjšuje aktivnost obščitničnih žlez. Pri posrednem zaviranju PTH pa gre za povišano koncentracijo serumskega kalcija, ki jo zaznajo receptorji na glavnih celicah obščitničnih žlez. Tudi v tem primeru se sproži znotrajcelična kaskada signalov, ki privede do zmanjšane transkripcije gena za PTH in posledično zavrtja sinteze in izločanja PTH (5, 11, 12). Aktivnost osteoblastov, ki z odlaganjem kalcija in fosfata tvorijo kostnino, je uravnavana z nivojem PTH in vitamina D (12). Pri tem osteoblasti izločajo biokemične signale, ki osteoklaste, ki za razliko od osteoblastov, receptorjev za PTH ne vsebujejo, spodbudijo k resorpciji kostnine in sproščanju kalcija in fosfata v kri (11, 12).

Kljub temu da imajo v regulaciji sinteze in delovanja vitamina D zelo pomembno vlogo PTH ter serumski koncentraciji kalcija in fosfata, pa ima največji pomen pri tem hidroksilacija v ledvicah (12). V ledvicah poleg 1 α -hidroksilaze namreč obstaja tudi 24-hidroksilaza (CYP24), ki lahko hidroksilira tako 25(OH)D₃ kot tudi 1,25(OH)₂D₃ (5, 9). Kadar ima 24-hidroksilaza na voljo zadostno količino 25(OH)D₃, bo le-tega pretvarjala v 24,25-dihidroksivitamin D₃, ki je manj aktivna oblika vitamina D₃. Kadar pa bo 25(OH)D₃ na razpolago manj, bo delovala predvsem 1 α -hidroksilaza in nastajal bo 1,25(OH)₂D₃ (12). Eden izmed vidikov regulacije nastajanja najaktivnejše oblike vitamina D, 1,25(OH)₂D₃, s 24-hidroksilazo je tudi ta, da je njen favorizirani substrat prav 1,25(OH)₂D₃, kar pomeni, da z njegovo hidroks-

silacijo omejuje oskrbo tarčnih celic z le-tem. Produkt hidroksilacije $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ s 24-hidroksilazo je $1,24,25\text{-trihidroksivitamin D}_3$, ki se nato v procesu oksidacije in cepitve stranske verige pretvori v kalcitrojsko kislino, to pa izločimo (5).

Tudi afiniteta vezave različnih oblik vitamina D na DBP ima svoj doprinos k regulaciji aktivnosti $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Presnovki vitamina D se v plazmi vežejo na DBP in albumin. Aktivni ostanejo le tisti, ki se vezavi izognejo, pri čemer velja, da je presnovek, vezan na albumin, zaradi nizke afinitete vezave praktično enakovreden prosti (aktivni) frakciji (15). DBP lahko veže vse oblike oz. presnovke vitamina D, največjo afiniteto vezave pa ima do $25(\text{OH})\text{D}_3$. To po eni strani pomeni, da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ v veliki meri ostaja prost (aktiven) in tako dostopen receptorjem na tarčnih celicah, po drugi strani pa je ravno nizka afiniteta vezave $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na DBP lahko kriva za toksično delovanje presežnega $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (12, 15).

POMANJKANJE VITAMINA D

Merjenje, priporočene vrednosti in opredelitev pomanjkanja vitamina D

Za oceno statusa vitamina D je zaradi svoje stabilnosti in razpolovne dobe (približno tri tedne) najprimernejši $25(\text{OH})\text{D}$, ki ga merimo v serumu in na ta način dobimo vpogled v stanje preskrbljenosti telesa z vitaminom D. Metode, ki se pri tem uporabljajo, so radioimunski, kemiluminiscenčni in kompetitivni protein – vezavni testi, uporablja pa se tudi tekočinska kromatografija visoke ločljivosti (angl. *high-performance liquid chromatography*, HPLC) ter tekočinska kromatografija, sklopljena z masnim spektrometrom. Slednja je izmed naštetih metod edina, ki razlikuje $25(\text{OH})\text{D}_2$ in $25(\text{OH})\text{D}_3$. Status vitamina D v končni fazi tako predstavlja vsota obeh oblik $25(\text{OH})\text{D}$, pri čemer pa se moramo zavedati, da nekateri testi podajajo višje rezultate od ostalih (npr. kemiluminiscenčni in kompetitivni protein-vezavni testi) (3).

V grobem ločimo tri stanja preskrbljenosti, in sicer pomanjkanje, nezadostno in zadostno preskrbljenost. V literaturi pogostokrat naletimo na različne priporočene vrednosti, ki pa se kot optimalne povečini gibljejo oko-

li 75 nmol/l (30 ng/ml) in več; nekateri stanje ustreznosti opredelijo že pri 50 nmol/l (20 ng/ml) in več (1, 3, 8, 16–22). Merilo pri določevanju priporočene vrednosti je tista koncentracija vitamina D, ki še ne povzroči dviga PTH; ta pa se po tej »opredelitvi« naha-ja pri 80 nmol/l (19). Za nezadostno preskrbljenost smatramo koncentracije $25(\text{OH})\text{D}$ v območju 52–72 nmol/l oz. 50(55)–75 nmol/l (1, 21, 23). Pomanjkanje vitamina D se v splošnem začne pri koncentracijah, nižjih od 50 nmol/l oz. nižjih od 75–55 nmol/l (1, 21, 23–27). Kot je razvidno, natančna meja med fiziološko koncentracijo in pomanjkanjem še ni dorečena. Serumsko koncentracijo vitamina D po mednarodnem sistemu enot podajamo v nmol/l, pri preračunavanju iz ng/ml pa uporabimo faktor 2,496 (27).

Dejavniki, ki vplivajo na pomanjkanje vitamina D

Izpostavljenost soncu in posledično nastajanje vitamina D v epidermisu je veliko bolj učinkovito, kot pa vnos vitamina D po oralni poti, pri čemer pa pri obeh načinih prihaja do opaznih razlik med posamezniki, saj se razlikujejo po rasi, telesni teži, telesni aktivnosti, zdravstvenem stanju, starosti, spolu, izpostavljenosti soncu in navadah prehranjevanja. Pomemben vpliv imajo tudi polimorfizmi genov, ki so vključeni v metabolizem vitamina D (1, 3, 8–12, 20, 26, 28).

Vpliv sončne svetlobe, zaščitnih sredstev in kožne pigmentacije

Ustrezno količino vitamina D si najlažje zagotovimo tako, da del vsakdana preživimo na soncu (3, 22, 25). Epidermalna sinteza vitamina D se začne, ko smo izpostavljeni sončni svetlobi jakosti 200 J/m^2 , ki je potrebna za nastanek rahle rdečice (podatki variirajo glede na tip kože ter UV-indeks) (8, 22). Raziskave kažejo, da v praksi to pomeni dnevno izpostavljenost 16–20 minut v spomladanskem in poletnem času, medtem ko bi pozimi morali na soncu preživeti kar ves dan (8, 22). Če predpostavimo, da sodoben način življenja, sploh v zimskih mesecih, onemogoča tako obilno izpostavljenost sončni svetlobi, lahko sklepamo na znatno razliko v preskrbljenosti z vitaminom D glede na letni čas, kar

potrjujeta tudi študiji, opravljeni v Trømsu leta 1994 in 2008 (29). Poleg jakosti sončne svetlobe ima velik vpliv na sintezo vitamina D tudi odbojnost sončne svetlobe od kože, ki se med rasami bistveno razlikuje; najmanjšo odbojnost opazimo pri črnski rasi (8). Za ljudi afriškega porekla je značilno največje pomanjkanje vitamina D, vzrok za to pa predstavlja melanin, ki ga je v njihovi koži bistveno več kot pri ljudeh bele rase (1, 9–12). Melanin je problematičen zato, ker s 7-dehidroholesterolom tekmuje za absorpcijo UVB-sevanja (9, 12). Posledično je epidermalna sinteza pri večji pigmentaciji manjša (lahko celo za 99,9%), rešitev pa predstavlja od 10 do 50-kratna večja izpostavljenost soncu (1, 11). Podobne so posledice uporabe takšnih krem z zaščitnim faktorjem, ki prav tako učinkovito absorbirajo UVB-žarke; tako naj bi se pri redni uporabi sončne kreme z zaščitnim faktorjem 8 sinteza vitamina D v epidermisu zmanjšala za 95 %, pri faktorju 15 pa kar za 99 % (1, 9, 11). K uporabi sončnih krem in drugačnih oblik zaščite proti soncu (npr. senčnik) so še posebej nagnjene ženske, zato je pri njih prevalenca pomanjkanja vitamina D v primerjavi z moškimi višja (28). Tudi izbira tekstila ni zanemarljiva; bombažna in lanena oblačila prepuščajo mnogo več UV-sevanja, kot pa volnena, najlonska, poliestrska in svileni (9).

Vpliv starosti in debelosti

Starost je dejavnik, ki močno vpliva na upad vitamina D v telesu (29). V epidermisu starostnikov se zniža raven 7-dehidrosterola, poleg tega pa sta okrnjena njihova telesna aktivnost in z njo dostikrat povezano preživljanje časa na prostem (1). S starostjo slabi absorpcija kalcija iz gastrointestinalnega trakta, pa tudi aktivnost 1α -hidroksilaze, kar se kaže v manjši sposobnosti ledvic za pretvarjanje $25(\text{OH})\text{D}_3$ v $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (1, 5, 12). Nasprotno se poveča izražanje gena za 24-hidroksilazo, prav tako je povečano tudi izločanje $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (25). Kljub temu da je pomanjkanje vitamina D skoraj »rezervirano« za starejšo populacijo, pa je zaradi navade mlajših generacij, da dobršen del dneva preživijo pred televizijskimi in računalniškimi ekrani, generacijski razkorak čedalje manjši (12). Tudi debeli ljudje izkazujejo precejšnje mero pomanjkanja vitamina D (1, 9, 25, 29). Vitamin D se kot lipofilna

molekula skladišči v adipocitih z namenom, da se v času, ko je njegova epidermalna sinteza zmanjšana (pozimi), od tam sprošča v obtok. Zaradi večje vsebnosti podkožnega maščevja je pri debelih ljudeh sproščanje vitamina D ($25(\text{OH})\text{D}_3$) v obtok oteženo, z drugimi besedami, zmanjšana je njegova razpoložljivost in zato je serumska koncentracija $25(\text{OH})\text{D}_3$ kljub zadostnim zalogam prenizka (9).

Faktor genetske variabilnosti

V različnih študijah je bilo ugotovljeno, da na status vitamina D vplivajo številne mutacije genov, vpletenih v metabolizem vitamina D, ter tudi polimorfizmi posameznih nukleotidov (angl. *single-nucleotide polymorphisms*, SNP) v njihovi bližini. Primeri so naslednji: mutacije v genu za 1α -hidroksilazo, SNP-ji na lokusih, ki vsebujejo gene *CYP2R1*, *CYP24A1*, *GC* ali *DHCR7* (vključen v sintezo holesterola) in mutacije v genu *VDR* (5, 26, 30).

Mutacije genov, vključenih v hidroksilacijo vitamina D, ter polimorfizmi posameznih nukleotidov v njihovi bližini

Eden izmed možnih vzrokov za klasične znake pomanjkanja vitamina D je lahko homozigotna mutacija v genu za encim *CYP2R1* (tj. jetrni mikrosomalni encim, potreben za hidroksilacijo $\text{C}25$) oz. SNP, najden v lokusu, kjer se ta gen nahaja (5, 30). Mutiran je lahko tudi gen, ki kodira 1α -hidroksilazo (*CYP27B1*), pri čemer gre za heterogene mutacije, ki privedejo do zmanjšane aktivnosti ali neaktivnosti tega encima zaradi njegove spremenjene domene, ki veže hem. Govorimo o drugačnosmiselnih mutacijah, delecijah, duplikacijah in spremembah na mestih izrezovanja intronov. Posledica teh mutacij je onemogočena sinteza $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, bolezen (pomanjkanje 1α -hidroksilaze) pa imenujemo od vitamina D odvisni rahitis tip 1 (30). SNP so opazili tudi v bližini gena za 24-hidroksilazo (*CYP24A*) (26).

Polimorfizmi posameznih nukleotidov v bližini gena *GC*

GC je gen, ki kodira DBP. V lokusu, ki vsebuje *GC*, se lahko pojavijo SNP-ji, ki imajo za posledico kvantitativne in kvalitativne spremembe DBP-ja. Manjši nivo DBP-ja oz. njegova okrnjeno delovanje se po eni strani odraža

v manj učinkovitem transportu $25(\text{OH})\text{D}_3$ in $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ do tarčnih organov, po drugi strani pa se poveča nivo nevezanega $25(\text{OH})\text{D}_3$, kar predstavlja oviro za nastajanje $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (26).

Mutacije gena VDR

Zaradi mutacij spremenjena DNA-vezavna domena VDR onemogoča vezavo VDR na DNA, pri čemer pa se $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ normalno veže na VDR. Motnja v tem primeru ni neposredno vezana na vitamin D, zato govorimo o hereditarnem vitamin D rezistentnem rahitisu, ki je posledica takšne mutacije. Mutacija v genu VDR se lahko odrazi tudi drugače, in sicer lahko prizadene vezavo liganda (zmanjšana afiniteta vezave $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na VDR), heterodimerizacijo z RXR ali pa prepreči vezavo koaktivatorjev na VDR, kar privede do delne ali popolne neodzivnosti na $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (30).

Mutacije gena PHEX

Gre za pred kratkim odkrite mutacije gena, ki kodira od cinka odvisno endopeptidazo, vključeno v proces mineralizacije kosti in reabsorpcije fosfata v ledvicah. Kadar je ta encim spremenjen, v serumu najdemo povišano koncentracijo FGF23, za katerega je znano, da zavira sintezo 1α -hidroksilaze (s tem pa tudi nastanek $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$). Pojavi se ena izmed oblik hipofosfatemičnega rahitisa (31).

BOLEZNI, POVEZANE S POMANJKANJEM VITAMINA D

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ učinkuje na mnogo fizioloških procesov v človeškem telesu, njegovo pomanjkanje pa privede do tveganja razvoja oz. do konkretnih bolezni. Tako ima $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ pomembno vlogo v regulaciji celičnega cikla in celične proliferacije, v absorpciji kalcija iz prebavil in preoblikovanju kostnine (torej v homeostazi kalcija), v aktivnosti prirojenega in pridobljenega imunskega sistema, v izločanju inzulina iz β -celic trebušne slinavke, v srčno-žilnem sistemu, vpliva pa tudi na mišično moč in pravičen razvoj skeletne mišičnine (32). Ali gre morda tudi za vpliv na možgane, v smislu razpoloženskih motenj, je še vedno pred-

met proučevanja več raziskav (2, 32). Bolezni, ki so neposredna posledica pomanjkanja vitamina D ali pa so s takšnim stanjem povezane, so naslednje: rahitis, osteomalacija in osteoporoza, miopatije in povečano tveganje padcev, spremenjena toleranca za glukozo (npr. sladkorna bolezen, povezana s pomanjkanjem vitamina D), rak (rak debelega črevesa, prostate, dojke), povečana incidenca okužb (npr. tuberkuloze), astme, alergij in avtoimunskih bolezni (npr. sladkorne bolezni tipa 1, multiple skleroze (MS), vnetnih črevesnih bolezni, psoriaze) ter hipertenzija in povečano tveganje za razvoj kardiovaskularnih bolezni in trombogeneze (1, 3, 10, 11, 18, 22, 25, 30, 32, 33).

Rahitis, osteomalacija, osteoporotični zlomi in osteoartritis

Vitamin D je izjemnega pomena za normalno rast kosti in njihovo kvaliteto (32). To potrjuje podatek, da bi človek brez vitamina D iz zaužite hrane absorbiral le 10–15 % kalcija ter 60 % fosforja (34). Najbolj klasična manifestacija pomanjkanja vitamina D je rahitis, ki nastopi kot posledica neustrezne mineralizacije še rastočih kosti; iz tega razloga je rahitis bolezen majhnih otrok (3). Pri odraslih stanje pomanjkanja vitamina D povezujemo z osteomalacijo in osteoporozo (3, 34).

Rahitis (nutricijski rahitis zaradi pomanjkanja vitamina D)

Kljub temu da so na začetku 20. stoletja odkrili vitamin D ter njegove učinke v človeškem telesu in s pomočjo teh dognanj rahitis nekoliko zaježili, je bolezen v zadnjem času v porastu. Še posebno prisotna je v manj razvitih državah, zaradi številnih migrantov iz manj razvitih držav v razvitejša pa incidenca narašča tudi v Evropi in Severni Ameriki. Poleg prehrane, siromašne z vitaminom D, imata pomemben vpliv na pomanjkanje vitamina D tudi visoka vsebnost kožnega pigmenta ter premajhna dnevna izpostavljenost sončni svetlobi, ki ima vzrok v oblačilnih navadah, povezanih z religijo. Tako matere v nosečnosti razvijejo stanje pomanjkanja vitamina D, kasneje pa novorojenčke dojijo z mlekom, ki vsebuje le malo vitamina D. Rezultat je rahi-

tis otrok, ki nastopi, ko je koncentracija vitamina D ($25(\text{OH})\text{D}_3$) nižja od 25 nmol/l (35). Poleg naštetih dejavnikov tveganja za pomanjkanje vitamina D, ki prideve v rahitis, lahko pri otrocih omenimo še antikonvulzivno terapijo in kronične bolezni, povezane z malabsorpcijo (32). Bistveni problem rahitisa je, da zaradi pomanjkanja vitamina D nastopi hipokalcemija, poleg tega pa se močno poveča sekrecija PTH, kar povzroči hiperparatiroidizem (34–36). Eden od učinkov povišane ravni PTH je povečano izločanje fosfata, brez zadostne količine fosfata in kalcija pa je mineralizacija kolagenskega matriksa neustrezna (34). Posledica povišanega PTH je tudi intenzivnejše izplavljanje kalcija iz kosti, kar se v določenem časovnem roku pokaže v pojavu rahitisa (36). Rastne površine kosti postanejo mehke, zaradi teže telesne mase in gravitacije pa se kosti ukrivijo – to je pojav, ki je rahitis opredelil že v 16. stoletju (37). Povečajo se tudi rastne površine zapestnih sklepov ter gležnjev, na rebrih pa se pojavijo okrogli izrastki, kar je prav tako značilnost te bolezni (3, 37). Novorojenčkom se lobanjske mečave zaprejo kasneje (37). Prizadeti otroci čutijo bolečine v kosteh spodnjih okončin, kasneje shodijo, pogosto padajo, njihova rast je zaostala, zobje jim zrastejo po daljšem času kot pri zdravih otrocih (3, 37). Če pri otroku z deformacijo spodnjih udov potrdimo tri od naslednjih dejstev – starost manj od petih let, nizka postava, ob hoji prisotna bolečina v nogah, razširjena zapestja, rebri izrastki – lahko v večini primerov z gotovostjo potrdimo aktivni rahitis (37).

Diagnostika rahitisa sestoji iz laboratorijskih preiskav in uporabe slikovnih metod (37). Biokemični parametri, kot so serumski kalcij, fosfor in vitamin D, se znižajo pod normalne vrednosti, medtem ko alkalna fosfataza in PTH porasteta (37, 38). Kostna gostota je manjša, vendar prihaja do nestrinjanj glede njene korelacije s koncentracijo $25(\text{OH})\text{D}_3$ (38, 39). Rentgenska slika nam dobro pokaže deformacije kosti, zato to radiološko metodo uporabimo za potrditev diagnoze (39). Zdravljenje rahitisa, ki se razvije zaradi pomanjkanja vitamina D, poteka z odmerki $10 \mu\text{g}$ (400 IE) vitamina D dnevno, če gre za otroke, za nosečnice pa je predpisan odmerek $15 \mu\text{g}$ (600 IE) dnevno (36, 39, 40). Mati v času nosečnosti pred-

stavlja edini vir vitamina D za plod, zato je novorojenčkov status vitamina D popolnoma odvisen od materinega. Vitamin D iz materinega obtoka prehaja placento, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ pa takšnega prehoda ni sposoben, zato ga placenta s pomočjo tamkajšnje ekstrarenalne 1α -hidroksilaze sintetizira sama (5, 39). Iz tega je razvidno, da je preskrbljenost nosečnice z vitaminom D izjemnega pomena, pomemben pa je tudi zadosten nivo vitamina D pri materi, ki hrani svojega otroka izključno z dojenjem. Ker novorojenček do šestega meseca naj ne bi bil izpostavljen soncu, je zanj priporočljivo, da dnevno prejema že omenjeni pripravek z vsebnostjo 400 IE vitamina D (39). Problematika rahitisa pa ni vezana zgolj na kosti, saj rahitis znatno poveča tudi tveganje za razvoj pljučnice, ki je ena izmed glavnih dejavnikov smrtnosti otrok po svetu (37). Poleg rahitisa zaradi pomanjkanja vitamina D opazamo, še zlasti v tropskih deželah, kjer je sonca na pretek, tudi pojavljanje rahitisa zaradi pomanjkanja kalcija. V tem primeru gre za pomanjkanje kalcija v prehrani, kar telo kompenzira s forsiranjem vitamina D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$). Povišanje serumskega $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ tako poskrbi za maksimalno absorpcijo kalcija. Gre torej za dve različni obliki nutricejskega rahitisa (41).

Osteomalacija

Osteomalacija je za razliko od rahitisa bolezen odraslih, saj prizadene zrele, dokončno zrasle kosti. Zaradi primanjkljaja vitamina D primanjkuje tudi kalcija in fosforja, zato je mineralizacija osteoidov motena, prihaja pa do hidratacije nemineralizirane kostnine pod periostom (3). Tako hidratirano tkivo pritiska na periost in povzroča izolirane ali generalizirane bolečine, predvsem na področjih med sklepi, po čemer osteomalacijo lahko ločimo od npr. artitisa (3, 33, 34). Laboratorijska biokemična slika je enaka kot pri rahitisu (3).

Osteoporoza

Osteoporoza je bolezen, katere incidenca močno narašča s starostjo; ocenjujejo, da kar 33 % žensk med 60. in 70. letom in 66 % starosti 80 let ali več razvije osteoporozo (34). V postmenopavzalni osteoporozi glavni problem predstavlja neravnovesje med resorpcijo kostnine s strani osteoklastov ter formacijo novega

kostnega tkiva. Rezultat neravnovesja je tako izguba kostnine, prizadeta oseba pa tvega osteoporotični zlom (34, 42). Vzrok nastanka osteoporoze ni enoznačen, vendar sekundarni hiperparatiroidizem kot posledico pomanjkanja vitamina D smatramo za precej vpliven dejavnik, še posebej pri razvoju postmenopavzalne osteoporoze (38, 42). Nevarnost osteoporotičnih zlomov lahko zmanjšamo z uživanjem 700–800 IE (tj. 17,5–20 µg) vitamina D dnevno (34, 42).

Osteoartritis

Vitamin D je vključen tudi v homeostazo hrustanca. Študija, opravljena z namenom dokazati povezavo med pomanjkanjem vitamina D in pomanjkanjem sončne svetlobe z zmanjšanim volumnom hrustanca, je to povezavo potrdila na kolenskem sklepem hrustancu. Volumska izguba sklepnega hrustanca je eden izmed glavnih znakov osteoartritisa, pri čemer pa mehanizem vpliva vitamina D še vedno ni pojasnjen. Dejstvo je, da se receptorji VDR nahajajo tudi v hrustancu in spodbujajo hondroците k sintezi proteoglikanov ter uravnavajo metaloproteinazno razgradnjo hrustanca (43).

Rak

Poleg učinka vitamina D na homeostazo kosti je zadnje čase vitamin D aktualen tudi v povezavi z razvojem raka. Številni viri navajajo, da je koncentracija $25(\text{OH})\text{D}_3$ pod 20 ng/ml oz. pod približno 30 ng/ml eden izmed dejavnikov tveganja za nastanek raka debelega črevesa in danke, raka prostate, jajčnikov, dojke, pa tudi ledvic in levkemije (1–3, 22, 32, 34, 44–47). Pomanjkanje vitamina D ($25(\text{OH})\text{D}_3$) in z njim povezani incidenti pljučnega raka ter raka trebušne slinavke še ni dokončno potrjeno, po drugi strani pa lahko najdemo podatke, ki pomanjkanje vitamina D povezujejo s še mnogimi drugimi oblikami raka (3, 48, 49). Mednarodna agencija za raziskovanje raka (angl. *International Agency for Research on Cancer*, IARC) je glede vpletenosti vitamina D v kancerogenezo nekoliko bolj skeptična: vitamin D naj na incidenco raka prostate ne bi imel vpliva (enak pomislek je zapisan v viru 3); njegovo vzročno povezavo z rakom debelega črevesa je zaradi prehramb-

nih navad in življenjskega sloga težko opredeliti, vendar epidemiološki podatki prepričljivo govorijo povezavi v prid; pri raku dojke pa je bila recipročna povezava med incidenco in vitaminom D sicer potrjena, vendar so potrebne še dodatne raziskave (50). Problematika ugotavljanja, ali pomanjkanje vitamina D res vpliva na incidenco različnih rakov, izvira predvsem iz dejstva, da v mnogih do sedaj opravljenih študijah status vitamina D predhodno ni bil določen (22). Problematičen pa je tudi sam vidik prehrane, ki vsebuje tako kalcij kot vitamin D. Kljub temu je bil pozitiven učinek vitamina D na blažji potek že razvitega raka dokazan na podlagi uživanja morskih rib, ki vsebujejo malo kalcija, a veliko vitamina D (44). Kot že nekajkrat omenjeno, je sončna svetloba oz. UV-sevanje glavni akter v fotosintezi vitamina D v človeškem epidermisu, po drugi strani pa predstavlja dvorezen meč kot glavni dejavnik tveganja za nastanek kožnega raka (1, 22). Zakaj večja izpostavljenost sončni svetlobi zmanjšuje tveganje raka s smrtnim izidom, navajamo v nadaljevanju.

Pri protirakavem delovanju vitamina D imajo ključno vlogo receptorji VDR, ki se nahajajo tudi v epitelijskih celicah debelega črevesa, dojke in prostate (1, 44). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ z vezavo na VDR v rakavih celicah te receptorje aktivira in deluje antiproliferativno ter prodiferencijsko (1, 22, 51). Proliferacijo onemogoča z zaviranjem tumorske angiogeneze, stimulacijo celične adhezije in medcelične komunikacije preko presledkovnih stikov – z drugimi besedami – s kontaktno inhibicijo (44). Diferenciaciji v prid deluje tako, da ojača sproščanje ioniziranega kalcija iz endoplazemskega retikuluma; na enak način spodbuja tudi apoptozo (44). Učinkovanje $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ v rakavih celicah je torej pleiotropno, in sicer sodeluje v celičnem ciklu, apoptozi, celični adheziji, oksidativnem stresu, imunski funkciji in metabolizmu steroidov (51). V primeru, ko celica preide v maligno stanje, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ spodbudi apoptozo, zavre angiogenezo in zmanjša možnost preživetja maligne celice, po opravljeni nalogi pa se razgradi v neaktivno kalcitrojsko kislino in tako ne vpliva na metabolizem kalcija. Gre za predvideno razlago, zakaj večja izpostavljenost soncu in povišana koncentracija $25(\text{OH})\text{D}_3$ v obtoku

zmanjšujeta tveganje smrtnih rakov (34). Razlaga je podprta tudi z dejstvom, da se 1 α -hidroksilaza ne nahaja le v ledvicah, temveč tudi v vsaj desetih drugih tkivih, vključno z debelim črevesom, prostato in dojko, kjer po avtonomnem mehanizmu, neodvisnem od PTH, poteka sinteza 1,25(OH) $_2$ D $_3$ (32, 44). Večja izpostavljenost soncu omenjenemu encimu omogoči večjo razpoložljivost s 25(OH)D $_3$, iz česar sledi, da so prebivalci bolj sončnih predelov (približno v področju med 37° severne in južne zemljepisne širine) manj nagnjeni k razvoju raka debelega črevesa in danke, raka prostate in raka dojke (44). V primeru, da vsak dan zaužijemo najmanj 1.500 IE (tj. 37,5 μ g vitamina D in več), se celokupno tveganje incidence raka zmanjša za 17 %, natančneje pa se pri raku debelega črevesa in danke ob zaužitih 2.000 IE dnevno (tj. 50 μ g) njegova pojavnost zmanjša za 27 % (podatek velja za Severno Ameriko) (2, 32). Kadar gre za debele rakave bolnike, imajo ti zaradi večje sekvestracije vitamina D v maščobnem tkivu še posebno nizko koncentracijo 25(OH)D $_3$, zato zanje velja bistveno večji dnevni odmerek 8.000 IE (52). Na večjo dojemljivost posameznika za razvoj določene oblike raka pa vendarle ne vplivajo samo prehrabne navade in življenjski slog, temveč tudi genetski dejavniki, večinoma vezani na receptorje za vitamin D (44). Mnenja o vlogi VDR s stališča genetike so deljena, raziskave s tega področja pa večinoma še nedokončane. Opažanja v zvezi z rakom debelega črevesa in danke, rakom prostate in dojke bodo na kratko povzeta v nadaljevanju.

Rak debelega črevesa in danke

Celice tumorja debelega črevesa izražajo bistveno več VDR kot tamkajšnje nespremenjene celice. Obstaja več VDR-polimorfizmov, ki vplivajo na vezavo 1,25(OH) $_2$ D $_3$ na receptorje (2). Med njimi naj bi bil za incidenco raka debelega črevesa najbolj usoden SNP *Bsm I* v alelski varianti *bb*. Pri ljudeh z različico *bb*, ki jo povezujemo z nižjo koncentracijo serumskega 1,25(OH) $_2$ D $_3$, je namreč tveganje za razvoj tumorja debelega črevesa dvakrat večje kot pri osebah z različico *BB* (44). Po drugih podatkih iz raziskav, ki so preiskovale različne genotipe VDR v smislu SNP-jev *TaqI*, *ApaI*, *FokI*, že omenjenega *BsmI* in *Cdx-2*, odločilne vloge SNP-jev v povezavi s kancerogene-

zo debelega črevesa in danke niso bile opažene. Ravno nasprotno pa velja za RXR, s katerimi VDR dimerizirajo; spremembe na genski ravni RXR naj bi odločilno vplivale na zgodnejše oblike raka debelega črevesa in danke (53). Študija, ki je bila opravljena z namenom odkriti vzročno povezavo med kalcijem, vitaminom D, genotipi VDR in rektalnimi tumorji, zopet navaja drugačna odkritja: varianti *Ff* ali *ff* polimorfizma *FokI* ter *GA* ali *AA* polimorfizma *Cdx-2* povečajo možnost točkovnih mutacij v genu *TP53* za tumor supresorski protein p53 (54). Vitamin D naj bi zaviral proliferacijo celic danke, če pa ga v celicah primanjkuje (neustrezna prehrana, pomanjkanje sončne svetlobe ali zaradi polimorfizma spremenjena vezavna sposobnost VDR za 1,25(OH) $_2$ D $_3$), je pot kancerogenezi takorekoč »odprta« (54).

Rak prostate

Tudi glede genetskega ozadja raka prostate v dostopnih virih naletimo na različne podatke. Opravljenih je bilo kar nekaj študij, ki so poskušale dokazati vpletenost polimorfizmov *BsmI*, *ApaI* in *TaqI*, pa tudi *Cdx-2* in *FokI* v razvoj raka prostate; po nekaterih podatkih naj bi določeni genotipi polimorfizmov imeli tako rekoč etnološko vrednost za omenjeno bolezen, po drugih pa so le povezani s hitrejšim napredovanjem bolezni (2, 55–58). Za nosilce haplotipa *BAT* velja, da so v bistveno manjši nevarnosti za pojav raka prostate kot imetniki haplotipa *baT*, namreč – pri haplotipu *BAT* ima VDR kar 140 % večjo aktivnost kot pri *baT*, ki med drugim prednjači pri Kavkazijcih (55, 57). Prisotnost alela *f* pri polimorfizmu *FokI* povzroči manjšo aktivnost VDR-ja (56). Polimorfizem *Cdx-2* zaenkrat nima dokazane vloge v razvoju raka prostate (56).

Rak dojke

Pri raku dojke sta predmet opazovanja predvsem polimorfizma *FokI* in *BsmI* (59). Genotip *ff FokI* se, tako kot pri raku debelega črevesa in danke ter raku prostate, kaže v transkripcijsko manj aktivni izoobliki VDR-ja, različni viri pa mu pripisujejo različno stopnjo tveganja za raka dojke (59, 60). Osebe z genotipom *FF* bodo na zdravljenje z vitaminom D odgovorile boljše (60). Genotip *BB*

polimorfizma *BsmI* ima napovedno ugodnejši pomen od *bb*, ki ga povezujemo z agresivnejšimi oblikami raka dojke, poleg tega pa naj bi osebe z genotipom *bb* tvegale kar dva-krat večjo možnost raka dojke od tistih z genotipom *BB* (44, 59). V metastaziranje raka dojke je vključen polimorfizem *TaqI*, in sicer so metastaze v limfatičnem tkivu pogostejše pri genotipu *TT* (44).

Vpletenost vitamina D v imunski sistem

Še pred odkritjem antibiotikov je vitamin D veljal za zdravilo proti bakterijskim okužbam (61). Vitamin D ima namreč poleg že obravnavanega vlog v človeški fiziologiji tudi vlogo imunskega modulatorja, kar potrjuje dejstvo, da mnogi tipi imunskih celic izražajo VDR (19, 32, 62, 63). To so dendritične celice, monociti in makrofagi, naravne celice ubijalke (angl. *natural killer cells*, NK), limfociti T in B ter epiteljske celice epidermisa, dlesni, prebavil, nožnice, mehurja in pljuč oz. dihalnih poti (19, 48, 62, 63). V naštetih celicah poteka ekotopična sinteza $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, ki različno učinkuje na prirojeni in pridobljeni imunski sistem; prvega spodbuja, drugega zavira (19).

Zaviralna narava $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na humoralni imunski sistem ima podlago v njegovem antiproliferativnem učinkovanju in zaviranju sinteze imunoglobulinov ter omejevanju diferenciacije prekurzorjev limfocitov B v plazmatke in spomske celice B, poleg tega pa $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ spodbuja apoptozo aktiviranih limfocitov B (48, 62). Na proliferacijo limfocitov T ima prav tako negativen učinek; še zlasti zavira proliferacijo celic fenotipa Th1 in Th17, zaradi česar pride do zmanjšane sinteze interferona γ (IFN γ), interleukina-2 (IL-2), interleukina-17 (IL-17) in interleukina-22 (IL-22), hkrati pa se okrepi proizvodnja interleukina-4 (IL-4), interleukina-5 (IL-5) in interleukina-10 (IL-10), ki povzroči prevlado fenotipa Th2 (19, 48, 62). IL-10 proizvajajo regulatorne T-celice fenotipa CD4⁺/CD25⁺, na katere $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ deluje spodbujevalno, višja koncentracija IL-10, do katere pa posledično pride, zaviralno učinkuje na proliferacijo celic Th1 in Th17 (62). Posledice vpliva $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na T-celice dalje vplivajo na dendritične celice, vendar le na tiste mieloidne

vrste (48). Tudi tukaj gre za zaviranje diferenciacije, natančneje dozorevanja, ter spodbujanje sinteze IL-10 (48, 62). Zmožnost dendritičnih celic, da predstavljajo antigene, se pod vplivom $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in dogodkov v T-celični liniji zmanjša, saj $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ zavre izražanje molekul pglavitnega histokompatibilnostnega kompleksa razreda II (angl. *major histocompatibility complex class II*, MHC II) in kostimulatornih molekul CD40, CD80 ter CD86 (19, 62).

Na celice prirojenega imunskega sistema (v nadaljevanju bodo obravnavane NK-celice in že zgoraj naštetje epiteljske celice) $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ deluje drugače, in sicer spodbujevalno. NK-celice stimulira tako *in vivo* kot *in vitro* (48). V epitelnih, pa tudi mieloidnih celicah (npr. nevtrofilih), ki so oboje sposobne sinteze $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, ker izražajo 1α -hidroksilazo, spodbuja izražanje antimikrobnega peptida katelicidina (48, 62, 64). Ljudje imamo zanj le en gen, tj. *CAMP* oz. *hCAP18/LL-37/FALL39*, zato katelicidin označimo tudi s *hCAP18* (64, 65). Katelicidin nastaja kot prepropeptid, sestavljen iz N-terminalnega signalnega peptida, katelinske domene in C-terminalnega peptida (65). C-terminalni peptid proteaze odrežejo od katelicidina (propeptida), nato pa v prosti obliki, imenovani tudi LL-37, deluje antimikrobno. Geni za VDR se nahajajo blizu genov za katelicidin in β -defenzin-2 (ki je prav tako antimikrobni peptid) (64). Ko receptorji TLR (angl. *toll-like receptors*) pridejo v stik s sestavinami bakterijske celične stene, v odgovor sprožijo sintezo VDR, poleg tega pa povečajo raven 1α -hidroksilaze. Ta substrat $25(\text{OH})\text{D}_3$ pretvori v $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, ki interagira s promotorjem gena za katelicidin in na tak način spodbuja izražanje oz. sintezo katelicidina (62, 64). Katelicidin je molekula z amfipatičnimi lastnostmi, zaradi česar je sposobna porušiti integriteto celične membrane patogene (65). Vanjo namreč zvrta poro in tako povzroči njegovo smrt (64, 65). Antimikrobno učinkovanje katelicidina ni omejeno zgolj na bakterije, ampak poleg tega organizem ubrani tudi pred virusi in glivami (48, 64). Aktivacija sinteze katelicidina je možna le, če koncentracija $25(\text{OH})\text{D}_3$ dosega 100 nmol/l (64). Osebe, ki jim primanjkujejo $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, VDR ali 1α -hidroksilaze, so zato bolj nagnjene k okužbam zgornjih in

spodnjih dihal, pa tudi okužbam na splošno (48, 64, 65). Dokaz za to je nizka koncentracija vitamina D pri bolnikih s tuberkulozo, kar bomo opisali v nadaljevanju.

Okužba z *Mycobacterium tuberculosis* in pomanjkanje vitamina D

Kljub nekaterim pomislekom, ki izhajajo iz nepoznavanja življenjskega sloga ter izpostavljenosti sončni svetlobi bolnikov s tuberkulozo, v strokovnih člankih naletimo na več in več domnev o povezavi med pomanjkanjem vitamina D ter okužbami z *Mycobacterium tuberculosis* oz. njeno aktivacijo (66–68). Večinoma gre za epidemiološke študije, ki so podprte z dejstvom, da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ v zadostni koncentraciji (tj. nad 30 ng/ml oz. nad 75 nmol/l) regulira ekspresijo katelicidina oz. LL-37 z antituberkulozno aktivnostjo (66–68). Bolniki s tuberkulozo imajo v primerjavi z zdravimi osebami znatno nižje serumske koncentracije vitamina D, sezonsko nihanje le-tega pa je pri njih manj opazno (66–68). Izključena je tudi povezava med pomanjkanjem vitamina D in temnejšo pigmentacijo (68). Vir celo navaja, da pomanjkanje vitamina D predstavlja dejavnik tveganja le pri moški populaciji, saj naj bi ženske pred okužbo z *M. tuberculosis* varoval estrogen (66). Spet drugi vir trdi obratno, in sicer večje tveganje za okužbo pripisuje ženskam, na podlagi njihovega vsesplošno bolj prisotnega pomanjkanja vitamina D (67).

Poleg učinka na katelicidin naj bi vitamin D pri okužbi z *M. tuberculosis* posredoval preko ojačanja makrofagne sposobnosti in s tem omejil znotrajcelično rast bakterije (66). Ugotovljeno je bilo tudi, da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ zavira zaradi *M. tuberculosis* sicer povečano izražanje, izločanje in aktivnost metaloproteinaz (angl. *matrix metalloproteinases*, MMP). Gre za družino od cinka ter kalcija odvisnih endopeptidaz, ki so zmožne razgraditi vse komponente pljučnega zunajceličnega matriksa. V odgovor na okužbo z *M. tuberculosis* se njihova aktivnost močno zviša, kar posledično vodi v pljučne kavitacije. Izmed 24 sesalčjih metaloproteinaz so za tuberkulozo pomembne MMP-1, MMP-7 in MMP-10 (vse naštetje izločajo makrofagi) ter tudi MMP-9 (ekspresijo le-te so poleg MMP-1 in MMP-7 odkrili v celicah, izoliranih iz pljuč bolnika s tuber-

kulozo). Vpliv $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na tkivne inhibitorje metaloproteinaz (angl. *tissue inhibitors of metalloproteinases*, TIMP) je majhen in različen. Nasprotno je vpliv $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na IL-10 in prostaglandin E2 (PGE2), ki sta oba inhibitorja izražanja in izločanja metaloproteinaz, spodbujevalen, saj poveča njuno izločanje. Prav zato se predvideva, da je učinek $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na izražanje metaloproteinaz pravzaprav pogojen z IL-10 in PGE2. Torej je delovanje vitamina D v primeru okužbe z *M. tuberculosis* usmerjeno predvsem v zmanjšano raven transkripcije metaloproteinaz v okuženih levkocitih, rezultat le-tega pa je omejevanje razgradnje zunajceličnega matriksa in kavitacij, ohranjanje pljučne funkcije in zmanjševanje možnosti okužbe (69). Z vidika genetike je bila potrjena pozitivna povezava med polimorfizmi VDR ter dovzetnostjo za okužbo z *M. tuberculosis* (70). V raziskavi, namenjeni opredelitvi možnih polimorfizmov, povezanih z ekstrapulmonarno tuberkulozo, so bili kot taki ugotovljeni SNP *Fok I* A/G v genu VDR, SNP *IL-1 β* +3953 (C→T), mikrosatelit v TLR2 ter SNP v dejavniku tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α* , TNF- α) (71). V istem viru je navedeno tudi mnogo drugih, že v preteklosti s tuberkulozo povezanih polimorfizmov.

Paradoks, ki se pojavlja in pod vprašaj postavlja predvideni pozitivni učinek vitamina D na okužbo z *M. tuberculosis*, je, da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ pravzaprav zavira Th1/Th17 posredovani imunski odgovor, ki je pomemben za odpornost na bakterijske okužbe. *In vitro* študije na človeških makrofagih so pokazale, da le-ti ob prisotnosti *M. tuberculosis* in spodbujeni s strani TLR proizvajajo 1α -hidroksilazo, ki nadalje omogoča nastajanje $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (70). Resda je ta potreben za antituberkulozno učinkovanje katelicidina, vendar je vprašljiv zaradi zaviranja delovanja celic Th1 in Th17. V mešanih kulturah celic bolnikov s tuberkulozo so tudi ugotovili, da je $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ zmanjšal produkcijo IFN- γ , TNF- α in interleukina-12 (IL-12), kar predstavlja povečano tveganje pri omenjeni okužbi. Glede na to, da so bile raziskave na tem področju izključno *in vitro* narave, je torej težko opredeliti, ali vitamin D z vplivom na imunski sistem poveča ali zmanjša okužbo z *M. tuberculosis* (70). Mešana so tudi mnenja

o uporabi vitamina D kot terapevtskega dodatka v primeru tuberkuloze (68–70).

Avtoimunske bolezni

Vitamin D je kot imunomodulator seveda vpleten tudi v avtoimunost (19). Za zaščitno vlogo pred nastankom avtoimunskih bolezni smatramo njegovo sposobnost ohranjanja ravnovesja med celicami Th1 in Th2; prevladujoči imunski odziv celic Th1 nad odzivom celic Th2 je namreč eden izmed vzrokov pojava avtoimunske bolezni, vitamin D pa v tem primeru deluje kot imunosupresor (1, 72). V virih pogosto obravnavane avtoimunske bolezni v povezavi z vitaminom D in njegovim pomanjkanjem so revmatoidni artritis (RA), sistemski lupus eritematozus (SLE), MS, sladkorna bolezen tipa 1 in vnetna črevesna bolezen – ulcerozni kolitis ter Chronova bolezen (1, 2, 18, 19, 21, 32, 73–90). Večina navedenih podatkov temelji na opažanjih, pridobljenih s pomočjo živalskih modelov.

Revmatoidni artritis

Pomanjkanje vitamina D je pri bolnikih z RA pogosto (73, 76). Študije, opravljene na živalskih modelih, so pokazale, da dodatki vitamina D to bolezen zaustavijo oz. preprečijo njen vznik (73). Drugi vir navaja podatek, da dodatek 1 µg vitamina D na sam potek bolezni sicer ne vpliva, nasprotno pa omili bolečine v sklepih ter zniža nivo C-reaktivnega proteina (CRP) (77). VDR se namreč nahajajo tudi v sinovciilih revmatoidnega sinovija in hondrocitih erodiranega hrustanca (73, 75). Pri RA problematični in poleg tega pogosti so osteoporoza in z njo povezani zlomi zaradi izgubljanja kostnine; večja, kot je aktivnost RA, intenzivnejša je resorpcija kostnine (73, 75, 77). Poleg nespecifičnih dejavnikov tveganja osteoporotičnega zloma (višja starost, nizka kostna gostota, pretekli zlomi, nizka telesna teža, ženski spol in menopavzalni status) imamo pri bolnikih (sicer tistih z vnetnim poliartritisom) tudi specifične dejavnike tveganja zlomov. To so prisotnost vnetja, nezmožnost premikanja in uživanje steroidov, z resorpcijo kosti, zlomi in RA pa so povezani tudi VDR-polimorfizmi (19, 73, 75). Za genotip *bb* polimorfizma *BsmI* velja, da je povezan z milejšo obliko RA, pri bolnikih z ge-

notipom *BB* ali *Bb* pa so raziskave s pomočjo vprašalnikov nasprotno odkrile večje tveganje za bolezen (91). Pri obeh genotipih je bila povečana tudi sedimentacija eritrocitov ter ugotovljena večja potreba po kortikosteroidih in antirevmatičnih zdravilih (19, 73). Nasprotno trdi nemška študija, ki povezuje med VDR-polimorfizmi in večje dovzetnosti za RA ni odkrila (92). Katera je ciljna koncentracija 25(OH)D₃, s katero bi morda lahko zaustavili aktivnost RA, še ni dorečena. Vemo pa, da naj bi z več kot 80 nmol/l zaustavili izgubo kostnine zaradi sekundarnega hipeparatiroidizma (73). Eden izmed vidikov pomanjkanja vitamina D pri teh bolnikih je tudi ta, da so zaradi manjše okretnosti manj izpostavljeni sončni svetlobi (76). Kljub vsemu v virih naletimo tudi na določen dvom glede dejstva, da naj bi večji odmerki vitamina D preprečili pojav RA (93).

Sistemski lupus eritematozus

Nezadostna preskrbljenost z vitaminom D oz. pomanjkanje vitamina D ima pri bolnikih s SLE izredno prevalenco, izmerjene koncentracije 25(OH)D₃ pa so še nižje od tistih, izmerjenih pri RA (79, 80, 94–96). Dva izmed vzrokov pomanjkanja 25(OH)D₃ sta fotosenzitivnost bolnikov s SLE ter prisotnost anti-vitamin D-proteiteles v njihovem serumu (19, 80, 81, 96). Nekatere študije so glede obratne povezave med hudim pomanjkanjem vitamina D in visoko aktivnostjo ter trajanjem bolezni skeptične, mnoge pa govorijo povežavi v prid (80, 96, 97). Strokovnjaki se vsekakor strinjajo, da je močna utrujenost pri bolnikih s SLE povezana s kritično nizko koncentracijo 25(OH)D₃, tj. manjšo od 10 ng/ml (80). Vitamin D je pri takšnih bolnikih resnično nujno nadomeščati, saj so posledice njegovega pomanjkanja večja ogroženost za razvoj osteoporoze in osteoporotičnih zlomov in večja ogroženost za razvoj kardiovaskularnih bolezni pri bistveno nižji starosti, pa tudi samo pomanjkanje 25(OH)D₃ je velik dejavnik tveganja za razvoj SLE (79, 81, 95, 96). Kadar težave s kostno gostoto pri bolnikih s SLE zdravimo z antimalariki, kot je npr. hidroksiklo-rokin, je stanje vitamina D nekoliko drugačno; ta učinkovina namreč blokira 1α-hidroksilacijo, zato se koncentracija 25(OH)D₃ v tem primeru pravzaprav poviša, zaradi blokade

encima pa se $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ zniža (80). Nizka koncentracija vitamina D pa ni vezana le na težave s skeletom; na celični ravni je vitamin D namreč vpleten v mehanizme, ki naj bi igrali ključno vlogo v patogenezi SLE. Glavni mehanizem bolezni predstavlja prekomerna aktivacija plazmacitoidnih dendritičnih celic, saj le-te v aktiviranem stanju proizvajajo interferon- α ($\text{IFN}\alpha$), interferonski signal pa se po plazmi bolnika s SLE prenese na normalne, neavtoimune mononuklearne celice periferne krvi (78, 96). Naloga $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ je, da zavre z $\text{IFN}\alpha$ posredovano diferenciacijo monocitov v dendritične celice. To se zgodi tako, da se $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ veže na VDR, vezan v promotorski regiji transkripcijskega faktorja *RelB*, transkripcijo *RelB* tako ustavi, posledično pa blokira tudi diferenciacijo in dozorevanje monocitov v dendritične celice. Za bolnike s SLE je namreč značilna povišana koncentracija $\text{IFN}\alpha$, pa tudi prekomerno izražanje od $\text{IFN}\alpha$ odvisnih genov, saj v njihovem organizmu ni zadostne koncentracije vitamina D, ki bi ta dva pojava ustrezno urejal (96). Tudi pri SLE pa isti vir, ki navaja pomislek glede povezave ustrezne koncentracije vitamina D z manjšo incidenco RA, dvomi v zmanjšanje tveganja za nastanek SLE ob dodatnem uživanju vitamina D (93).

Multipla skleroza

Če bi ljudje v svojem otroštvu in adolescenci dosegali serumsko koncentracijo vitamina D enako ali večjo od 100 nmol/l, bi lahko preprečili približno tri četrtine vseh primerov z MS (98). Pri večini bolnikov z MS je bila opažena neprimerno nižja serumska koncentracija vitamina D, opaženo pa je bilo tudi, da s pomanjkanjem vitamina D narašča stopnja nepokretnosti (1, 77, 99, 100). Hipovitaminoza D je prisotna skozi celoten potek bolezni, z njenim napredovanjem pa se tudi sama stopnjuje, saj bolnik postaja čedalje bolj občutljiv na svetlobo (t.i. Uhthoffov fenomen), čedalje bolj je nepokreten (in posledično manj izpostavljen sončni svetlobi), poleg tega pa tudi sama sinteza vitamina D s starostjo začne slabeti (18). Vsak dvig serumskega $25(\text{OH})\text{D}_3$ za 10 nmol/l pri ženskah zmanjša možnost nastanka MS za 19 % (100). Pri ponovitvah MS koncentracija vitamina D pade (100).

V literaturi zasledimo dve veliki skupini dejavnikov tveganja za MS: skupino genetskih ter skupino okoljskih dejavnikov (99, 101). Genetski so številni, vendar zaenkrat še v dobru meri neraziskani, gotovo pa je, da je prisotnost alela *HLA DRB1*1501* povezana s patogenezo in večjo dovzetnostjo za MS pri Kavkazijcih (84, 99, 102). V njegovem promotorju je bil namreč odkrit VDRE (101–103). Med okoljske dejavnike tveganja prištevamo kajenje, preteklo okužbo z virusom Epstein-Barr (EBV) in hipovitaminozo D, ki je izmed naštetih najbolj preučevana (99). Kljub temu da izsledki kliničnih študij še ne dosegajo relevantnosti epidemioloških in eksperimentalnih dognanj, pa vpletenost vitamina D v patogenezo MS potrjujejo tako izrazita geografska prevalenca MS kot tudi rezultati eksperimentalno izzvanega avtoimunskega encefalitisa (EAE) (99). MS je očitno pogostejša v področjih zmerne klime oz. njena prevalenca narašča proti poloma, okoli ekvatorja pa je njena pojavnost neobičajna (1, 3, 77, 99, 103). Vzrok temu sta manjša intenziteta UVB-sevanja in manjša izpostavljenost sončni svetlobi (3, 84, 99, 102). Izpostavljenost soncu se meri na hrbtni dlani, opazovani parameter pa je aktinska aktivnost; večja kot je, manjše je tveganje za nastanek MS (18). Dokazano je bilo, da izpostavljenost soncu v zgodnjem otroštvu, pa tudi mladosti, močno zmanjša tveganje za nastanek MS, kar je bilo podprto tudi z raziskavo, opravljeno na enojajčnih dvojčkih, pri katerih gre za enak genetski material ter isti način prehranjevanja in gibanja (18, 99, 100). Okoljski dejavnik, kot je izpostavljenost soncu (in s tem povezan nivo vitamina D v organizmu), lahko na nastanek MS pri otroku vpliva že v času nosečnosti. V virih zasledimo podatke, da je novembra rojenih otrok za MS zbolelo manj, kot pa v primerjavi s tistimi, rojenimi meseca maja. Razlika izvira iz dejstva, da so bile matere novembrskih otrok v času nosečnosti bistveno več izpostavljene soncu (18, 102). Zanimiv je tudi vidik migracij do starosti 15–20 let. Še posebej tisti, ki se preselijo pred svojim 15. letom, pridobijo tveganje za MS v novem okolju (85). Ugotovljeno je bilo, da človek, ki se preseli po svojem 15.–20. letu iz področja z nizko prevalenco MS v področje z visoko prevalenco, v novem okolju svojo (izvirno) nizko preva-

lenco obdrži, kar pa ne velja tudi za njegove otroke. Če pa se človek seli iz območja visoke prevalence v področje nizke, bo tam nizko prevalenco pridobil (99). Poleg navedenih epidemioloških argumentov, ki govorijo v prid vpletenosti vitamina D v patogenezo MS, so na voljo tudi dognanja eksperimentalnih študij, v katerih so miškam vbrizgali homogenate hrbtenjače ali celo čisti mielin in na ta način povzročili avtoimunsko paralizo (77). Če so miškam malo pred indukcijo paralize dodali $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, do EAE ni prišlo, če pa je bil vitamin D dodan po vbrizganem mielinu, je nastalo bolezensko stanje izboljšal (77, 82, 99, 101). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ namreč vpliva na sintezo citokinov (82). Povišal naj bi serumski transformirajoči rastni faktor β -1 (angl. *transforming growth factor β -1*, TGF β -1), tj. protivnetni citokin pri MS, vplival na apoptozo inflamatornih celic ter zmanjšal število makrofagov (1, 82, 99). Njegovi učinki naj bi bili povezani tudi z aktivnostjo IL-10 (82). Delovanje vitamina D je pri EAE podobno delovanju interferonu β (IFN β); gre torej za imunomodulacijo (18). Vitamin D pri EAE deluje zaščitno na mielin, saj aktivira oligodendrocite, poleg tega pa tudi zavira razvoj celic Th1, poviša število Th2 in povrne število T-regulatornih celic v normalno stanje (99). Vse to nakazuje na njegovo zaščitno in preprečevalno vlogo v EAE, ki jo strokovnjaki poskušajo ekstrapolirati tudi na »pravo« MS pri človeku (18, 99). Vendar pa so blagodejni učinki vitamina D omejeni. Pri poskusih na miškah je bilo učinkovanje vitamina D uspešno le pri tistih ženskega spola, miške moškega spola pa so ga potrebovale več (85, 99, 104). Do razlik med spoloma naj bi prihajalo zaradi povezave vitamina D z estrogenom, saj naj bi estrogen zaviral izražanje gena za CYP24A1 in s tem omogočal kopičenje $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ v hrbtenjači mišk ženskega spola (104). Nekoliko nasprotujoče se zdi dejstvo, da so za nastanek MS sicer dojemljivejše ženske (104). Razlike pa obstajajo tudi med rasami; epidemiološke študije so pokazale, da pomanjkanje vitamina D poveča tveganje za nastanek MS le pri belcih (105). Vsekakor vloga vitamina D v patogenezi MS ni zanemarljiva, saj nam iztočnico lahko predstavljajo že VDR, prisotni v osrednjem živčevju. Kljub manjšemu številu relapsov zdravljenje MS z vi-

taminom D še ni potrjeno, prav tako ni določen odmerek, ki bi bil za to primeren (99).

Sladkorna bolezen

Živalske in človeške študije kažejo, da je pomanjkanje vitamina D potencialni dejavnik tveganja za sladkorno bolezen tipa 1 ter tipa 2, sam vitamin pa naj bi tudi upočasnil napredovanje glukozne intolerance v sladkorno bolezen pri odraslih (77, 82, 106). Še posebno preučevana je morebitna povezava med vitaminom D kot imunomodulatorjem ter sladkorno boleznijo tipa I – avtoimunsko boleznijo (89). Ena izmed študij namreč navaja, da so pri adolescentih v času postavitve diagnoze sladkorne bolezni tipa 1 dosledno opažali nizke koncentracije vitamina D, druga pa le-tej ugotovitvi dodaja še znižano koncentracijo 1α -hidroksilaze (82, 88). Podobno kot pri MS so tudi pri sladkorni bolezni tipa 1 odkrili geografsko raznolikost v incidenci. Manjše kot je UVB-sevanje, večje je tveganje za razvoj te bolezni (1, 78, 34). Vpliv sonca se kaže že *in utero*, zato je zelo pomembno, da je nosečnica ustrezno preskrbljena z vitaminom D, saj le-ta zmanjša možnost nastanka avtoprotiteles pri potomstvu (34, 106). Prav tako mnogi predvidevajo, da zgodnje nadomeščanje vitamina D pri dojenčkih in otrocih lahko deluje zaščitno (34, 77, 78, 106). Razlog se skriva v dejstvu, da se prva avtoprotitelesa lahko pojavijo že pred tretjim mesecem starosti, nato pa otroci z očitno sladkorno boleznijo tipa 1 v prvih dveh letih serokonvertirajo, kar je dokaz za izjemno občutljivost na eksogene dejavnike, povezane z vitaminom D (89).

Predvidevanja, da je vitamin D vključen v metabolično pot glukoze, izhajajo iz VDR, najdenih na β -celicah trebušne slinavke, na katere se veže cirkulirajoči $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (2, 89). Alternativno se lahko v β -celicah aktivira tudi sam $25(\text{OH})\text{D}_3$, in sicer s pomočjo v njih prisotne 1α -hidroksilaze (2, 89). Vitamin D vpliva na sekrecijo inzulina iz trebušne slinavke, in sicer na posredni in neposredni način (2, 106). Neposredno delovanje je takšno, da vitamin D spodbudi ekspresijo inzulinskih receptorjev v perifernem tarčnem tkivu (in s tem okrepi občutljivost na inzulin) ter/ali aktivira s peroksisomskim proliferatorjem aktivirane receptorje receptorje δ (angl. *peroxisome proliferator-activated receptor δ* , PPAR- δ), ki so vključeni

v regulacijo metabolizma maščobnih kislin v skeletni mišičnini in maščobnem tkivu (2, 106). Posredni vpliv na izločanje inzulina pa deluje preko vključenosti vitamina D v regulacijo koncentracije zunajceličnega kalcija in njegovega prehajanja membran β -celic ter membran celic periferne inzulinskega tarčnega tkiva (62, 106). V splošnem je sprejeto dejstvo, da stanje pomanjkanja vitamina D zavira sekrecijo inzulina (1, 2). V prid povezavi med vitaminom D, glukozo in inzulinom govori tudi podatek iz klinične študije, kjer je bila izmerjena koncentracija glukoze v krvi po času 60 minut od obremenitve s 75 g glukoze obratno sorazmerna krvni koncentraciji $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (28).

Pri vprašanju, ali polimorfizmi VDR-gena kakorkoli vplivajo na sladkorno bolezen tipa 1, naletimo na dvoumne odgovore, le-ti pa se bolj nagibajo k temu, da takšnega vpliva ni (82, 88, 89). Nasprotno je bila ugotovljena močna povezava med polimorfizmoma gena *CYP27B1* (tj. gen za 1α -hidroksilazo), to sta *CYP27B1-1260C>A* (rs10877012, v regiji 5') in *CYP27B1+2838T>C* (rs4646536, v intronu 6). Pri polimorfizmu »-1260« predstavja predispozicijo za sladkorno bolezen tipa 1 alel C, pri »+2838« pa alel T. Njuna prisotnost naj bi znižala nivo *CYP27B1* mRNA v mononukleranih celicah periferne krvi in posledično tudi nivo aktivne 1α -hidroksilaze. Omenjena polimorfizma z ostalimi znanimi, za sladkorno bolezen tipa 1 dovzetnimi lokusi ne interagirata, prav tako ne s polimorfizmi gena *VDR*. Za polimorfizme gena *CYP24A1* (tj. za 24 -hidroksilazo) vpliva na razvoj sladkorne bolezni tipa 1 niso dokazali (88). Kljub vsem dognanjem je v dostopnih virih moč opaziti dvome okoli vpliva vitamina D na sladkorno bolezen tipa 1 in tipa 2 ter enotnost v prepričanju, da je na tem področju treba opraviti še več raziskav (2, 28, 62, 88, 106).

Hipertenzija

Poleg do sedaj obravnavanih bolezenskih stanj je pomanjkanje vitamina D vpleteno tudi v razvoj hipertenzije; mnogo epidemioloških študij namreč opaža obratno korelacijo med koncentracijo serumskega $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ter krvnim tlakom (107–109). Tudi pri pojavnosti hipertenzije lahko opazimo trend, vezan na UVB-sevanje: ugotovljeno je bilo, da z vsa-

kim odmikom za 10° južno ali severno od ekvatorja krvni tlak naraste za 2,5 mmHg (107). Prav tako je vpliv pomanjkanja vitamina D na krvni tlak potrdilo več raziskav, opravljenih na miškah. Na miškah z izbitim genom za VDR (*VDR-/VDR-*) so dokazali opazno povišan nivo mRNA renina in samega hormona v ledvicah ter povišano koncentracijo angiotenzina II v plazmi, medtem ko je izražanje angiotenzinogena v jetrih ostalo enako tistemu pri normalnih miškah. Do povečane ekspresije renina je prišlo tudi v sicer normalnih miškah, katerim so s pomočjo stroncija zavrl biosintezo $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, pri zdravljenju z le-tem pa se je ekspresija renina zmanjšala. Pomembno spoznanje pri *VDR-/VDR*-miškah je bilo predvsem to, da je ekspresija renina porasla še pred pojavom hipokalcemije, iz česar sledi, da vitamin D regulira ekspresijo renina neodvisno od kalcija. Nadaljnje raziskave na celicah As4.1 so pokazale, da gre za neposredno in negativno regulacijo ekspresije renina preko VDR posredovanega mehanizma, ki bo opisan v nadaljevanju (110). Glavni znotrajcelični signal, ki vzpodbudi produkcijo renina v celicah jukstaglomerularnega aparata, je ciklični AMP (cAMP). Promotor gena za renin *Ren-1^c* vsebuje na cAMP odzivni element (angl. *cAMP response element*, CRE). Ko cAMP povzroči cepitev katalitične podenote protein kinaze A, le-ta vstopi v jedro in sproži fosforilacijo elementa CRE. Pridružijo se še koaktivatorji transkripcije, t. i. CBP/p300 (CREB-vezavni proteini) in transkripcija renina se prične. Ta torej poteka v odsotnosti $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, ko je CRE vezan v DNA-proteinskem kompleksu s proteini CREB (vezavni proteini odzivnega elementa za cAMP), CREM (modulator odzivnega elementa za cAMP) in CBP, ne pa tudi z VDR. Nasprotno se v prisotnosti $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ transkripcija ustavi, saj se $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ veže na VDR, ta pa dalje na CREB, zaradi česar se CREB ne more vezati na CRE (111). Pomanjkanje vitamina D je kritično tudi zaradi nekaterih drugih učinkov presežnega angiotenzina II, kot je povečana aktivnost NAD(P)H oksidaze (angl. *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase*) v žilnih endotelijskih in gladkomišičnih celicah, kar preko nastalih reaktivnih kisikovih vrst posledično poveča izražanje proinflammatoryh faktorjev: transformirajočega rastnega

faktorja β (angl. *transforming growth factor beta*, TGF β) in jedrnega faktorja kapa B (angl. *nuclear factor kappa B*, NF- κ B), ki poškodujeta žilno steno. Poleg tega pomanjkanje vitamina D povzroči porast PTH, za katerega je znano, da po daljši izpostavitvi povzroči visok krvni tlak (107). S stališča zdravljenja je zniževanje visokega krvnega tlaka, doseženo s pomočjo vitamina D, primerljivo tistemu, doseženemu z inhibitorjem angiotenzinske konvertaze (angl. *angiotensin converting enzyme*, ACE) in z antagonistom receptorjev za angiotenzin II (111). V primeru 1,25(OH) $_2$ D $_3$ poročajo celo o dejanskem, čeprav kratkotrajnem izboljšanju (torej znižanju) krvnega tlaka (109). Kljub temu da študija iz Trømsa ne potrjuje korelacije med spremembo serumskega 25(OH)D $_3$ in spremembo krvnega tlaka ter zanika tudi napovedno vrednost nivoja 25(OH)D $_3$ za morebiten bodoč razvoj hipertenzije (potrjuje pa povezavo med serumskim 25(OH)D $_3$ ter sistoličnim tlakom), pa dognanja na področju genetike govorijo epidemiološkim podatkom v prid (112, 113).

ZAKLJUČEK

Vitamin D je za zdravje posameznika izrednega pomena, kar potrjuje nemajhno število vlog, ki jih opravlja v človeški homeostazi. Med temi je seveda najbolj znana njegova funkcija hormona, ki uravnava ravnotežje kalcija. Kot hormon deluje nasprotno od PTH, negativen pa je tudi njegov učinek na ekspresijo renina, zato se poraja več in več zanimanja v zvezi s povezavo med vitaminom D ter hipertenzijo. Najbolj raziskano področje z vidika pomanjkanja vitamina D je zagotovo tisto, vezano na motnje v remodelaciji kostnine. Tako rahitis še skoraj zgodovinsko povezuje mo s pomanjkanjem vitamina D, raziskave zadnjih let pa so se začele osredotočati tudi na bolezn, kot sta osteoporoza in osteomalacija. Zanimanje in vedenje o pomanjkanju vitamina D se v Sloveniji v precejšnji meri vrti

le okoli slednjih dveh, nekoliko manj znane (ali upoštevane) pa so druge vloge vitamina D v razvoju in lajšanju bolezni, kot so npr. rak, sladkorna bolezen, okužbe zgornjih in spodnjih dihal, MS, SLE. Učinkovanje vitamina D je namreč izredno pleiotropno in tako zajema tudi imunomodulacijo, regulacijo peptida katelicidina z baktericidno aktivnostjo, protikancerogeno delovanje in regulacijo izločanja inzulina. Kljub temu, da je v virih moč zaslediti določene dvome okoli vseh naštetih učinkov in vpletenosti njegovega pomanjkanja v patogenezo zgoraj navedenih bolezni, pa se strokovnjaki na podlagi svetovnih epidemioloških podatkov strinjajo, da je ustrezen status vitamina D izredno pomemben za ohranjanje splošnega dobrega počutja posameznika. Vse jasneje postaja tudi dejstvo, prav tako podprto z epidemiološkimi dognanji, da na status vitamina D v največji meri vpliva posameznikova izpostavljenost soncu oz. UVB-sevanju, ki je bodisi zaradi načina življenja bodisi zaradi oddaljenosti od ekvatorja nezadostna pri ljudeh v velikem delu sveta. Ali na pomanjkanje vitamina D vplivajo tudi polimorfizmi genov, kot je npr. gen za VDR, še ni povsem gotovo, seveda pa vprašanje še zdaleč ni zanemarljivo. Pomanjkanje vitamina D je tudi pri nas vsesplošen pojav, zato ni nič čudnega, da so se do sedaj priporočene količine za dnevni vnos vitamina D po slovenskih smernicah dvignile s 400–800 IE na 800–1.000 IE dnevno, bodisi za zdrave bodisi za osebe z osteoporozo. Največja dilema, ki je morda v tem trenutku tudi najpomembnejša, je poenotiti mnenje strokovnjakov in doreči tiste koncentracije vitamina D, ki bi preprečevale razvoj določene bolezni, oz. tiste, ki bi že prisotno bolezen uspešno zaustavile ali vsaj omilile. Izpostavitev sončni svetlobi za približno 20 minut dnevno je enostaven in hkrati prijeten način, kako vsaj v spomladanskih ter poletnih mesecih ohraniti ustrezen status vitamina D in s tem preprečevati zgoraj omenjene bolezni.

LITERATURA

1. Zhang R, Naughton DP. Vitamin D in health and disease: Current perspectives. *Nutr J*. 2010; 9 (65).
2. Muszkat P, Camargo MBR, Griz MLH, et al. Evidence-based non-skeletal actions of vitamin D. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010; 54 (2): 110–7.
3. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D Insufficiency. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86 (1): 50–60.
4. Boyer RF. Temelji biokemije. Ljubljana: Študentska založba; 2005.
5. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, et al. Vitamin D: Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39 (2): 243–53.
6. LPI OSU Micronutrient Information Center: Vitamin D [internet]. Corvallis: Linus Pauling Institute; c2000-2012 [citirano 2011 Apr 4]. Dosegljivo na: <http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/vitamins/vitaminD/>
7. The Merck Manual: Vitamin D [internet]. Whitehouse Station: Merck Sharp & Dohme Corp.; c2010-2011 [citirano 2011 Apr 4]. Dosegljivo na: http://www.merckmanuals.com/professional/nutritional_disorders/vitamin_deficiency_dependency_and_toxicity/vitamin_d.html
8. Hall LM, Kimlin MG, Aronov PA, et al. Vitamin D intake needed to maintain target serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in participants with low sun exposure and dark skin pigmentation is substantially higher than current recommendations. *J Nutr*. 2010; 140 (3): 542–50.
9. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol*. 2011; 91 (2): 115–24.
10. Reis JP, Michos ED, von Mühlen D, et al. Differences in vitamin D status as a possible contributor to the racial disparity in peripheral arterial disease. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88 (6): 1469–77.
11. Ullah MI, Uwaifo GI, Nicholas WC, et al. Does vitamin D deficiency cause hypertension? Current evidence from clinical studies and potential mechanisms. *Int J Endocrinol*. 2010; 2010: 579640.
12. Landry CS, Ruppe MD, Grubbs EG. Vitamin D receptors and parathyroid glands. *Endocr Pract*. 2011; 17 Suppl 1: 63–8.
13. Bricker I, Douglas J. Principles of clinical toxicology. London: Taylor & Francis; 2001.
14. Boron WF. The Parathyroid Glands and Vitamin D. In: Boron WF, Boulpaep EL. Medical physiology: a cellular and molecular approach. 1st ed. Philadelphia: W. B. Saunders; c2003. p. 1094.
15. Vieth R. The mechanisms of vitamin D toxicity. Bone and Mineral [internet]. 1990 [citirano 2011 Apr 4]; 11: 267–72. Dosegljivo na: <http://www.direct-ms.org/pdf/VitDVieth/Vieth1990%20Mechanisms%20of%20vit%20D%20toxicity.pdf>
16. Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective [nagovor uredništva]. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85 (3): 649–50.
17. Mosalli R, Yasser E, Ali AM, et al. Congenital vitamin D deficiency: a rare etiology of an acute life threatening event in early infancy. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2010; 21 (3): 511–4.
18. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain*. 2010; 133 (7): 1869–88.
19. Marques CDL, Dantas AT, Fragoso TS, et al. The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases. *Rev Bras Revmatol*. 2010; 50 (1): 67–80.
20. Binkley N, Novotny R, Krueger D, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92 (6): 2130–5.
21. Janner M, Ballinari P, Mullis PE, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *Swiss Med Wkly*. 2010; 140: w13091.
22. Zeeb H, Greinert R. The role of vitamin D in cancer prevention: does UV protection conflict with the need to raise low levels of vitamin D? *Dtsch Arztebl Int*. 2010; 107 (37): 638–43.
23. Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, et al. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: 995–1000.
24. Oltmann SC, Maalouf NM, Holt S. Significance of elevated parathyroid hormone after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract*. 2011; 17 Suppl 1: 57–62.
25. Cheng S, Massaro JM, Fox CS, et al. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study. *Diabetes*. 2010; 59 (1): 242–8.
26. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, et al. Common genetics determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet*. 2010; 376 (9736): 180–8.
27. SBDR: SI Unit Conversion Calculator [internet]. Duisburg: Society for Biomedical Diabetes Research; c2002-2012 [citirano 2011 Avg 25]. Dosegljivo na: http://www.soc-bdr.org/content/rds/authors/unit_tables_conversions_and_genetic_dictionaries/conversion_in_si_units/index_en.html?raw=IU%20to%20nmol/l
28. Hidayat R, Setiati S, Soewondo P. The association between vitamin D deficiency and type 2 diabetes mellitus in elderly patients. *Acta Med Indones*. 2010; 42 (3): 123–9.
29. Jorde R, Sneve M, Hutchinson M, et al. Tracking of serum 25-hydroxyvitamin D levels during 14 years in a population-based study and during 12 months in an intervention study. *Am J Epidemiol*. 2010; 171 (8): 903–8.

30. Malloy P, Feldman D. Genetic disorders and defects in vitamin D action. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010; 39 (2): 333–46.
31. Jap TS, Chiu CY, Niu DM, et al. Three novel mutations in the PHEX gene in Chinese subjects with hypophosphatemic rickets extends genotypic variability. *Calcif Tissue Int.* 2011; 88 (5): 370–7.
32. Norman AW, Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Exp Biol Med (Maywood).* 2010; 235 (9): 1034–45.
33. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87 (4): 1080S–6S.
34. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357 (3): 266–81.
35. Pettifor JM. Vitamin D &/or calcium deficiency rickets in infants & children: a global perspective. *Indian J Med Res.* 2008; 127 (3): 245–9.
36. Casey CF, Slawson DC, Neal LR. Vitamin D supplementation in infants, children, and adolescents. *Am Fam Physician.* 2010; 81 (6): 745–8.
37. Craviari T, Pettifor JM, Thacher TD, et al. Rickets: an overview and future directions, with special reference to Bangladesh. A summary of the Rickets Convergence Group meeting, Dhaka, 26–27 January 2006. *J Health Popul Nutr.* 2008; 26 (1): 112–21.
38. Cashman KD. Vitamin D in childhood and adolescence. *Postgrad Med J.* 2007; 83 (978): 230–5.
39. Greer FR. 25-Hydroxyvitamin D: functional outcomes in infants and young children. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88 (2): 529S–33S.
40. Office of dietary supplements NIH: Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin D [internet]. Bethesda [citirano 2011 Oct 12]. Dosegljivo na: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>
41. Thacher TD, Obadofin MO, O'Brien KO, et al. The effect of vitamin D₂ and vitamin D₃ on intestinal calcium absorption in Nigerian children with rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (9): 3314–21.
42. Schoback D. Update in osteoporosis and metabolic bone disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 (3): 747–53.
43. Ding C, Cicuttini F, Parameswaran V. Serum levels of vitamin D, sunlight exposure, and knee cartilage loss in older adults. *Arthritis Rheum.* 2009; 60 (5): 1381–9.
44. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health.* 2006; 96 (2): 252–61.
45. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13 (9): 1502–8.
46. Fang F, Kasperzyk JL, Shui I, et al. Prediagnostic plasma vitamin D metabolites and mortality among patients with prostate cancer. *PloS One.* 2011; 6 (4): e18625.
47. Kim HJ, Lee YM, Ko BS, et al. Vitamin D deficiency is correlated with poor outcomes in patients with luminal-type breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18 (7): 1830–6.
48. Herr C, Greulich T, Koczulla R, et al. The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer. *Respir Res.* 2011; 12: 31.
49. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2008; 85 (6): 1586–91.
50. Barry JM, De Vries E, English D, et al. Vitamin D and cancer [internet]. Lyon: IARC; c2008 [citirano 2011 Oct 18]. Dostopno na: http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk5/Report_VitD.pdf
51. Kriebitzsch C, Verlinden L, Eelen G. The impact of 1,25(OH)2D3 and its structural analogs on gene expression in cancer cells – a microarray approach [izvleček]. *Anticancer Res.* 2009; 29 (9): 3471–83.
52. Vashi PG, Lammersfeld CA, Braun DP, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D is inversely associated with body mass index in cancer. *Nutr J.* 2011; 10: 51.
53. Egan JB, Thompson JB, Ashbeck EL. Genetic polymorphisms in vitamin D receptor VDR/RXRA influence the likelihood of colon adenoma recurrence. *Cancer Res.* 2010; 70 (4): 1496–504.
54. Slattery ML, Wolff RK, Herrick JS, et al. Calcium, vitamin D, VDR genotypes, and epigenetic and genetic changes in rectal tumors. *Nutr Cancer.* 2010; 62 (4): 436–42.
55. Huang SP, Chou YH, Chang WSW, et al. Association between vitamin D receptor polymorphisms and prostate cancer risk in a Taiwanese population. *Cancer Lett.* 2004; 207 (1): 69–77.
56. Cicek MS, Liu X, Schumacher FR, et al. Vitamin D receptor genotypes/haplotypes and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15 (12): 2549–52.
57. Chen L, Davey Smith G, Evans DM, et al. Genetic variants in the vitamin D receptor are associated with advanced prostate cancer at diagnosis: findings from the prostate testing for cancer and treatment study and a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18 (11): 2874–81.
58. Onen IH, Ekmekci A, Eroglu M, et al. Association of genetic polymorphisms in vitamin D receptor gene and susceptibility to sporadic prostate cancer. *Exp Biol Med (Maywood).* 2008; 233 (12): 1608–14.
59. McKay JD, McCullough ML, Ziegler RG, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and breast cancer risk: results from the National Cancer Institute Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18 (1): 297–305.

60. Alimirah F, Peng X, Murillo G, et al. Functional significance of vitamin D receptor FokI polymorphism in human breast cancer cells. *PLoS One*. 2011; 6 (1): e16024.
61. Conrado T, Miranda-Filho Dde B, Bandeira F. Vitamin D deficiency in HIV-infected individuals: one more risk factor for bone loss and cardiovascular disease? *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010; 54 (2): 118–22.
62. Bikle DD. Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. *Trends Endocrinol Metab*. 2010; 21 (6): 375–84.
63. Toubi E, Schoenfeld Y. The role of vitamin D in regulating immune responses. *Isr Med Assoc J*. 2010; 12 (3): 174–5.
64. Bartley J. Vitamin D, innate immunity and upper respiratory tract infection. *J Laryngol Otol*. 2010; 124 (5): 465–9.
65. Gombart AF. The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future Microbiol*. 2009; 4 (9): 1151–65.
66. Ho-Pham LT, Nguyen ND, Nguyen TT, et al. Association between vitamin D insufficiency and tuberculosis in a Vietnamese population. *BMC Infect Dis*. 2010; 10: 306.
67. Talat N, Perry S, Parsonnet J, et al. Vitamin D deficiency and tuberculosis progression. *Emerg Infect Dis*. 2010; 16 (5): 853–5.
68. Yamshchikov AV, Kurbatova EV, Kumari M, et al. Vitamin D status and antimicrobial peptide cathelicidin (LL-37) concentrations in patients with active pulmonary tuberculosis. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92 (3): 603–11.
69. Coussens A, Timms PM, Boucher BJ, et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits matrix metalloproteinases induced by *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Immunology*. 2009; 127 (4): 539–48.
70. Bruce D, Ooi JH, Yu S, et al. Vitamin D and host resistance to infection? Putting the cart in front of the horse. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2010; 235 (8): 921–7.
71. Motsinger-Reif AA, Antas PR, Oki NO, et al. Polymorphisms in IL-1 β , vitamin D receptor FokI, and Toll-like receptor 2 are associated with extrapulmonary tuberculosis. *BMC Med Genet*. 2010; 11: 37.
72. Ginanjar E, Sumariyono, Setiati S, et al. Vitamin D and autoimmune disease. *Acta Med Indones*. 2007; 39 (3): 133–41.
73. Leventis P, Patel S. Clinical aspects of vitamin D in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47 (11): 1617–21.
74. Broder AR, Tobin JN, Putterman C. Disease-specific definitions of vitamin D deficiency need to be established in autoimmune and non-autoimmune chronic diseases: a retrospective comparison of three chronic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12 (5): R191.
75. Ranganathan P. Genetics of bone loss in rheumatoid arthritis-role of vitamin D receptor polymorphisms. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48 (4): 342–6.
76. Rossini M, Maddali Bonghi S, La Montagna G, et al. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12 (6): R216.
77. Arnson Y, Amital H, Schoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66 (9): 1137–42.
78. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med (Berl)*. 2010; 88 (5): 441–50.
79. Lane NE. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: bones, muscles, and joints. *Curr Rheumatol Rep*. 2010; 12 (4): 259–63.
80. Ruiz-Irastorza G, Eqrubide MV, Olivares N, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47 (6): 920–3.
81. Kamen DL. Vitamin D in lupus – new kid on the block? *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2010; 68 (3): 218–22.
82. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39 (2): 365–79.
83. Correale J, Ysraaelit MC, Gaitán MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain*. 2009; 132 (Pt 5): 1146–60.
84. Orton SM, Morris AP, Herrera BM, et al. Evidence for genetic regulation of vitamin D status in twins with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88 (2): 441–7.
85. Raguwanshi A, Joshi SS, Christakos S. Vitamin D and multiple sclerosis. *J Cell Biochem*. 2008; 105 (2): 338–43.
86. Yildiz M, Tettenborn B, Putzki N. Vitamin D levels in Swiss multiple sclerosis patients. *Swiss Med Wkly*. 2011; 141: w13192.
87. Joergensen C, Hovind P, Schmedes A, et al. Vitamin D levels, microvascular complications, and mortality in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34 (5): 1081–5.
88. Bailey R, Cooper JD, Zeitels L, et al. Association of the vitamin D metabolism gene CYP27B1 with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2007; 56 (10): 2616–21.
89. Knip M, Virtanen SM, Akerblom HK. Infant feeding and the risk of type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91 (5): 1506S–1513S.

90. Svoren BM, Volkeneing LK, Wood JR, et al. Significant vitamin D deficiency in youth with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2009; 154 (1): 132–4.
91. Gómez-Vaquero C, Fiter J, Enjuanes A, et al. Influence of the BsmI polymorphism of the vitamin D receptor gene on rheumatoid arthritis clinical activity [izvleček]. *J Rheumatol*. 2007; 34 (9): 18236.
92. Goertz B, Fassbender WJ, Williams JC, et al. Vitamin D receptor genotypes are not associated with rheumatoid arthritis or biochemical parameters of bone turnover in German RA patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2003; 21 (3): 333–9.
93. Costenbader KH, Feskanich D, Holmes M, et al. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67 (4): 530–5.
94. Toloza SM, Cole DE, Gladman DD, et al. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus*. 2010; 19 (1): 13–9.
95. Borba VZ, Vieira JG, Kasamatsu T, et al. Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int*. 2009; 20 (3): 427–33.
96. Ben-Zvi I, Aranow C, Mackay M, et al. The impact of vitamin D on dendritic cell function in patients with systemic lupus erythematosus. *PLoS One*. 2010; 5 (2): e9193.
97. Amital H, Szekanecz Z, Szűcs G, et al. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (6): 1155–7.
98. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol*. 2007; 61 (6): 504–13.
99. Pierrot-Deseilligny C. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2009; 256 (9): 1468–79.
100. Kulie T, Groff A, Redmer J, et al. Vitamin D: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med*. 2009; 22 (6): 698–706.
101. Stewart G. Multiple sclerosis and vitamin D: don't (yet) blame it on the sunshine. *Brain*. 2009; 132 (Pt 5): 1126–7.
102. Goodin DS. The causal cascade to multiple sclerosis: a model for MS pathogenesis. *PLoS One*. 2009; 4 (2): e4565.
103. Orton SM, Wald L, Confavreux C, et al. Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France. *Neurology*. 2011; 76 (5): 425–31.
104. Spach KM, Hayes CE. Vitamin D3 confers protection from autoimmune encephalomyelitis only in female mice. *J Immunol*. 2005; 175 (6): 4119–26.
105. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006; 296 (23): 2832–8.
106. Pittas AG, Dawson-Hughes B. Vitamin D and diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010; 121 (1–2): 425–9.
107. Rostand SG. Vitamin D, blood pressure, and African Americans: toward a unifying hypothesis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5 (9): 1697–703.
108. Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension*. 2010; 55 (5): 1283–8.
109. Judd SE, Raiser SN, Kumari M, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 reduces systolic blood pressure in hypertensive adults: a pilot feasibility study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010; 121 (1–2): 445–7.
110. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem*. 2003; 88 (2): 327–31.
111. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system: mechanism and implication. CIN '2007 – 4th Congress of nephrology in internet [internet]. 2007 [citirano 2012 Mar 25]. Dosegljivo na: <http://cin2007.uninet.edu/en/trabajos/fulltext/14.pdf>
112. Jorde R, Figenschau Y, Emaus N, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are strongly related to systolic blood pressure but do not predict future hypertension. *Hypertension*. 2010; 55 (3): 792–8.
113. Wilke RA, Simpson RU, Mukesh BN, et al. Genetic variation in CYP27B1 is associated with congestive heart failure in patients with hypertension. *Pharmacogenomics*. 2009; 10 (11): 1789–97.