

Витамин D: от профилактики рахита к общей профилактической медицине

Расширенный реферат статьи Grober U., Spitz J., Reichrath J., Kisters K., Holick M.F. Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare // *Dermatoendocrinol*, 2013, 5 (3), 331–347.

Подготовлен В.И. Кандрором

Введение

С 1920-х гг., когда был обнаружен противорахитический эффект «солнечного» витамина, рассматривалась в основном его роль в метаболизме кальция и костной ткани. Однако витамин D в его гормонально активной форме ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$, кальцитриол) не только регулирует обмен кальция и фосфата, но и действует на многие внескелетные органы и ткани [1, 2]. Разнообразные биологические эффекты $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ (эндокринные, аутокринные, паракринные) опосредуются его связыванием со специфическими рецепторами витамина D (VDR), присутствующими в клетках более чем 35 тканей, не участвующих в костном метаболизме (см. **рисунок**). К ним относятся эндотелий, островки поджелудочной железы, гематопоэтические клетки, сердечная и скелетные мышцы, моноциты, нейроны, плацента и Т-лимфоциты. Активированные VDR прямо и/или опосредованно влияют на функцию от 100 до 1250 генов (то есть на 0,5–5 % всего генома человека) [4].

От «солнечного» витамина к «солнечному» гормону

Витамин D — «солнечный» витамин — образуется в коже под действием солнечного излучения в ультрафиолетовом (УФ) диапазоне (290–315 нм): исходное соединение 7-дегидрохолекальциферол претерпевает фотоизомеризацию, превращаясь в превитамин D₃ и далее (при температуре тела) —

в витамин D₃ (холекальциферол). При чрезмерном солнечном облучении эти вещества разрушаются, что предотвращает образование избыточного количества «солнечного» витамина. В печени под действием фермента 25-гидроксилазы (CYP27A1, CYP2R1) витамин D превращается в 25(OH)D (кальцидиол). Митохондриальный CYP27A1 и микросомальный CYP2R1 — два основных фермента гидроксилирования по С-25, но существует еще несколько цитохромных ферментов, обладающих 25-гидроксилазной активностью, хотя и с более высокой K_m и низкой V_{max} . Именно по уровню 25(OH)D в сыворотке (1 нг/мл = 2,5 нмоль/л) оценивают насыщенность организма витамином D [1–3].

В почках 25(OH)D под действием фермента D-1 α -гидроксилазы (CYP27B1) превращается в метаболически активный гормон-витамин D — $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$. Этот фермент называют *почечной 1 α -гидроксилазой*, поскольку он впервые был обнаружен именно в почках. Синтез $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ в почках регулируется рядом факторов — уровнем фосфора и кальция в сыворотке, фактором роста фибробластов 23 (ФРФ-23), паратиреоидным гормоном (ПТГ), а также концентрацией самого $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ в сыворотке [3]. Во многих клетках и тканях (костях, плаценте, предстательной железе, кератиноцитах, макрофагах, Т-лимфоцитах, дендритных клетках, некоторых раковых клетках и клетках околощитовидных желез) присутствуют

местные 1 α -гидроксилазы, которые в зависимости от доступности 25(OH)D способны образовывать $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$, действующий ауто- и паракринным путем. Активный $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ структурно сходен со стероидными гормонами [2, 4, 5] и по механизму отрицательной обратной связи регулирует свой собственный синтез — отчасти за счет торможения синтеза и секреции паратиреоидного гормона (ПТГ), который активирует почечную 1 α -гидроксилазу (см. **рисунок**). Активируя 24-гидроксилазу (CYP24A1), которая катализирует многоступенчатый катаболизм как 25(OH)D, так и $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ с образованием биологически инертных водорастворимых соединений (включая кальцитроевую кислоту), гормон-витамин D индуцирует собственное разрушение [1, 3].

Индикатор обеспеченности витамином D: 25-гидроксивитамин D
В настоящее время безопасной считается концентрация 25(OH)D в сыворотке от 30 до 100 нг/мл. В идеале она должна находиться в пределах 40–60 нг/мл (100–150 нмоль/л) [3]. Уровни ниже 20 нг/мл отражают выраженный дефицит витамина D, а от 21 до 29 нг/мл — умеренный дефицит или недостаточность этого витамина. О витаминной интоксикации можно думать лишь при уровне 25(OH)D > 150 нг/мл [3, 6].

При дефиците витамина D обычно возрастает содержание ПТГ в сыворотке, что грозит снижением

сердечной сократимости, возрастанием коронарного риска и кальцификацией клапанов и сосудов. Высокий уровень ПТГ характерен также для метаболического синдрома и ассоциируется с повышением симпатической активности и эндотелиальной дисфункцией. Концентрация ПТГ — полезный диагностический и прогностический показатель при таких хронических состояниях, как сердечная и почечная недостаточность и рассеянный склероз [13]. Поддержание уровня 25(OH)D не ниже 40 нг/мл (100 нмоль/л), как правило, позволяет избежать повышения концентрации ПТГ [1, 3, 4, 6]. Однако при одновременном определении уровней ПТГ и 25(OH)D более чем в 312 962 пробах сыворотки не удалось обнаружить пороговую концентрацию витамина, превышение которой гарантированно устраняло бы возрастание уровня ПТГ (иногда он был повышен даже при концентрации 25(OH)D > 60 нг/мл) [1, 11]. Концентрация 1 α ,25(OH) $_2$ D не отражает обеспеченности организма витамином D, поскольку при витаминной недостаточности содержание 1 α ,25(OH) $_2$ D может оставаться нормальным или даже увеличиваться вследствие повышения секреции ПТГ [3, 6].

К северу от 35-й параллели в период с октября по март солнечное излучение недостаточно обеспечивает кожу необходимой УФ-радиацией (290–315 нм), поэтому очень большое число людей, особенно в зимние месяцы, испытывают дефицит витамина D. При УФ индексе менее 3 витамин D в коже не синтезируется [2, 3]. Результаты недавних исследований свидетельствуют о том, что дефицит витамина D (25(OH)D < 20 нг/мл) или его недостаточность (25(OH)D 21–29 нг/мл) на земном шаре имеет место примерно у миллиарда человек [3, 14].

Дефицит витамина D: угроза здоровью

Дефицит витамина D (25(OH)D < 20 нг/мл) играет важную роль в патогенезе многих хронических заболеваний. Длительные наблю-

При дефиците витамина D обычно возрастает содержание ПТГ в сыворотке, что грозит снижением сердечной сократимости, возрастанием коронарного риска и кальцификацией клапанов и сосудов. Высокий уровень ПТГ характерен также для метаболического синдрома и ассоциируется с повышением симпатической активности и эндотелиальной дисфункцией.

дения (медиана 9,5 лет) за 10 тыс. женщин и мужчин в возрасте от 50 до 74 лет показали, что дефицит витамина D значительно увеличивает сердечно-сосудистую смертность, смертность от рака и респираторных заболеваний. Риск общей смертности возрастает начиная с уровня 25(OH)D < 75 нмоль/л (30 нг/мл) [5–11].

Костный и мышечный метаболизм, состояние зубов: риск переломов, падений и кариеса

Витамину D принадлежит важнейшая роль в регуляции кальциево-фосфорного обмена; он обеспечивает необходимую минерализацию скелета. Взаимодействуя с VDR, гормон-витамин повышает экспрессию эпителиальных кальциевых каналов и кальций-связывающего белка. Эффективность всасывания кальция в кишечнике возрастает с 10–15 % до 30–40 %. В опытах на животных 1 α ,25(OH) $_2$ D увеличивает и всасывание фосфора в кишечнике с 50–60 % примерно до 80 % [1, 3]. Уровень витамина D — важнейший фактор, определяющий состояние костной ткани человека. Тяжелый дефицит витамина D (25(OH)D < 10 нг/мл) обуславливает развитие рахита у детей и остеопороза у взрослых. Нарушение минерализации костной ткани может сопровождаться болями в костях и переломами. Для вторичного гиперпаратиреоза, обусловленного недостаточностью витамина D, характерна активация остеокластов, которые разрушают костный матрикс и вызывают потерю минералов. Дефицит витамина D у пожилых людей ассоциируется с возрастанием риска функциональных нарушений, падений и переломов [14, 15].

Частые переломы при дефиците витамина D связаны прежде всего с нарушением минерализации коллагенового матрикса и деструкцией костной ткани под действием остеокластов. Устойчивость костей к переломам зависит от их структуры на нано- и микроуровнях. Характерное для дефицита витамина D увеличение остеонной поверхности кости препятствует ремоделированию сохранившейся минералы костной ткани. Дефицит витамина D увеличивает склонность к переломам на 22–31 % [16].

Согласно мета-анализу 11 рандомизированных исследований, проведенных двойным слепым методом и включавших в общей сложности 30 011 пациентов, у тех, кто получал наибольшие дозы витамина D (от 792 до 2000 МЕ в день; медиана 800 МЕ в день), переломы бедра возникали на 30 % реже, чем у пациентов контрольной группы. При приеме меньших доз витамина (< 792 МЕ в день) значимого снижения частоты переломов не выявлено. Аналогичная зависимость от дозы витамина имела место и в отношении любых других внепозвоночных переломов. Снижение частоты переломов при приеме наибольших доз витамина обнаружено во всех возрастных группах независимо от проживания в домашних условиях или в домах престарелых [17]. Результаты биопсии костей у 675 лиц, погибших в возрасте от 20 до 90 лет в автокатастрофах, показывают, что уровень 25(OH)D, необходимый для поддержания нормального костного метаболизма (то есть для профилактики остеопороза) должен превышать 75 нмоль/л (30 нг/мл) [22].

Витамин D улучшает состояние не только костной, но и мышечной ткани, что связано с повыше-

нием поступления кальция в мышечные клетки, равно как и со стимуляцией синтеза мышечных белков [18, 19]. Эти эффекты играют важную роль в снижении частоты переломов под действием витамина D, поскольку главным фактором риска переломов являются падения. Значительное снижение риска падений наблюдалось уже через 2–3 месяца после начала приема витамина D. Таким образом, мышцы достаточно быстро реагируют на прием этого витамина, тогда как снижение частоты переломов наблюдается лишь через 6 месяцев [20]. Мета-анализ 8 рандомизированных исследований, проведенных двойным слепым методом, подтвердил снижение частоты падений при приеме витамина D. При приеме высоких доз витамина (700–1000 МЕ в день) риск падений уменьшился на 34 %, тогда как при приеме меньших доз этого не наблюдалось [21].

Остеопороз является фактором риска периодонтальных заболеваний. Недавно установлено, что витамин D необходим для сохранения здоровых зубов и предотвращает кариес. Вероятно, это обусловлено не только прямым влиянием витамина на костный метаболизм, но и его противовоспалительным действием и способностью стимулировать продукцию антимикробных пептидов [24, 25].

Максимальное влияние на кости и на всасывание кальция в кишечнике достигается при уровне $25(\text{OH})\text{D} > 75$ нмоль/л (30 нг/мл). Это необходимо учитывать при лечении остеопороза бифосфонатами или другими препаратами.

Экологические исследования

За последние 100 лет проведено множество экологических исследований, доказавших связь проживания в высоких широтах с различными острыми и хроническими заболеваниями. Еще в 1889 г. Palm описал высокую частоту рахита среди детей, проживающих в Англии, тогда как у детей в Индии эта болезнь наблюдалась редко [26]. В 1921 г. Hess и Unger предло-

Таблица. Лекарственные средства, способные активировать прегнан-Х-рецепторы (PXR)

Лиганды PXR	Примеры
Антагонисты андрогенных рецепторов	Ципротерона ацетат
Антиэпилептические средства	Фенитоин, карбамазепин
Антиэстрогены	Тамоксифен
Гипотензивные средства	Нифедипин, спиронолактон
Противогрибковые средства	Клотримазол
Антиретровирусные препараты (ННИОТ/ингибиторы протеаз)	Эвафиренз, невирапин / ритонавир, саквинавир
Противотуберкулезные средства	Рифампицин
Глюкокортикоиды	Дексаметазон
Растительные лекарственные препараты	Кава-кава, гиперфорин
Цитостатики	Циклофосфамид, паклитаксел

жили солнечный загар в качестве эффективного способа лечения и профилактики рахита [27]. Связь между солнечным облучением, рахитом и витамином D была подтверждена Windaus, обнаружившим продукцию витамина D₃ в коже млекопитающих [28].

Одно из первых исследований, связывающих широту проживания с возникновением рака, было опубликовано Hoffman в 1916 г. [29]. Он обнаружил повышенную смертность от рака среди жителей высоких широт. Peller и Stephen-son, изучая частоту рака среди военных моряков США, нашли, что риск смерти от рака у тех, кто все время находился на открытом воздухе, на 60 % ниже, чем у гражданских лиц [30]. Apperly в 1941 г. опубликовал данные об общей смертности от рака среди фермеров Америки и Канады. Он пришел к выводу, что смертность от рака среди жителей самых северных территорий значительно выше, чем у тех, кто проживает южнее [31]. В 1980-х и начале 1990-х гг. появился ряд сообщений о повышенном риске рака толстой кишки, яичников, предстательной железы и рака многих других локализаций среди жителей высоких широт в Америке и Европе [32–37]. Была выявлена обратная зависимость между преждевременной смертью от рака и воздей-

ствием УФ-излучения [38]. Мета-анализ данных о частоте рака более чем в 100 странах, включая Австралию и Китай, подтвердил такую зависимость для более 15 видов рака, в том числе рака эндометрия, желудка, шейки матки, мочевого пузыря, поджелудочной железы, толстой и прямой кишки [39, 39a]. С недостаточным УФ-облучением связан не только риск возникновения раковых заболеваний, но и смертность от злокачественных заболеваний [40]. По данным канадского исследования, у женщин, которые в подростковом и раннем зрелом возрасте много времени проводили на солнце, риск рака молочных желез оказался на 60 % ниже, чем у женщин, проживающих там же, но в эти периоды жизни проводивших на солнце минимальное время [41]. Аналогичное исследование среди мужчин, работающих на открытом воздухе, показало, что рак предстательной железы у них развивался в среднем на три года позднее, чем у работающих в закрытых помещениях [42].

Garland [32] первым обнаружил сильную отрицательную корреляцию между частотой рака толстой кишки (и смертностью от него) и средним числом солнечных дней в США. В последующем проспективном исследовании, включавшем взрослых лиц, было показано,

При УФ индексе менее 3 витамин D в коже не синтезируется. Результаты недавних исследований свидетельствуют о том, что дефицит витамина D ($25(\text{OH})\text{D} < 20$ нг/мл) или его недостаточность ($25(\text{OH})\text{D} 21\text{--}29$ нг/мл) на земном шаре имеет место примерно у миллиарда человек.

Была выявлена обратная зависимость между преждевременной смертью от рака и воздействием УФ-излучения. Мета-анализ данных о частоте рака более чем в 100 странах, включая Австралию и Китай, подтвердил такую зависимость для более 15 видов рака. С недостаточным УФ-облучением связан не только риск возникновения раковых заболеваний, но и смертность от злокачественных заболеваний.

что при уровне 25(OH)D > 20 нг/мл риск рака толстой кишки снижается в три раза [33, 43].

Повышенное солнечное облучение, проживание в низких широтах и потребление витамина D связано со снижением риска и аутоиммунных заболеваний (сахарного диабета 1 типа, ревматоидного артрита и рассеянного склероза), неврологических расстройств (депрессии и шизофрении), инфекционных болезней (туберкулеза) и артериальной гипотонии. Проживание в течение первых 10 лет жизни ниже 350 северной и выше 350 южной широты снижает риск рассеянного склероза на 50 % [44, 45]. Рождение и проживание вблизи экватора снижает риск сахарного диабета 1 типа более чем в 10 раз по сравнению с жителями крайнего севера и крайнего юга [90]. У женщин, проживающих на севере США, повышен риск развития ревматоидного артрита [46]. Среди жителей Скандинавии чаще встречается шизофрения, чем среди проживающих вблизи экватора, а дети, родившиеся в конце зимы, чаще заболевают шизофренией, даже в Австралии [47, 48]. У жителей Альпийских гор, живущих на высоте более 1500 метров над уровнем моря, туберкулез встречается очень редко [49]. Наконец, показано, что с удалением места проживания от экватора в северном и южном полушарии возрастает частота повышенного артериального давления [50]. Многие из этих экологических наблюдений подтверждаются проспективными и ретроспективными исследованиями, доказывающими связь между уровнем витамина D с перечисленными хроническими заболеваниями [112].

Экспрессия генов: связь между витамином D и профилактикой заболеваний

В недавнем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном двойным слепым методом, оценивали влияние добавок витамина D₃ в дозе 400 МЕ или 2000 МЕ в день на экспрессию генов у здоровых людей. Повышение уровня 25(OH)D сопровождалось изменением экспрессии 291 гена (не менее чем в 1,5 раза). У лиц с исходным уровнем 25(OH)D ниже и выше 20 нг/мл различалась экспрессия 66 генов. После приема добавок витамина D₃ различия в экспрессии этих генов исчезали. Это исследование впервые обнаружило генетическую основу внескелетных эффектов «солнечного» витамина, что позволяет на молекулярном уровне понять роль этого витамина в профилактике многих заболеваний [4].

Сердечно-сосудистая система: артериальная гипертония и сердечная недостаточность

Дефицит витамина D [25(OH)D < 20 нг/мл (50 нмоль/л)] значительно увеличивает общую и сердечно-сосудистую смертность [25]. Рецепторы витамина D присутствуют в эндотелии, гладкой мускулатуре сосудов и кардиомиоцитах.

Остеопороз является фактором риска периодонтальных заболеваний. Недавно установлено, что витамин D необходим для сохранения здоровых зубов и предотвращает кариес. Вероятно, это обусловлено не только прямым влиянием витамина на костный метаболизм, но и его противовоспалительным действием и способностью стимулировать продукцию антимикробных пептидов.

Активация этих рецепторов способствует профилактике атеросклероза, так как угнетает поглощение холестерина макрофагами и образование пенистых клеток, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, снижает продукцию молекул адгезии эпителиальными клетками и ингибирует высвобождение цитокинов из лимфоцитов [51, 52]. В проспективном исследовании, включавшем 41 504 человека, недостаточность витамина D (25(OH)D < 30 нг/мл) была выявлена в 63,6 % случаев. При уровне 25(OH)D < 15 нг/мл (по сравнению с его уровнем выше 30 нг/мл) обнаружена большая распространенность сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертонии, дислипотеинемии, заболеваний периферических сосудов, ишемической болезни сердца, инфарктов миокарда, сердечной недостаточности и инсультов, равно как и увеличение общей смертности [53, 54]. Мета-анализ исследований, связывающих уровень витамина D с риском нарушений мозгового кровообращения (более 1200 случаев инсульта), показал, что при уровне 25(OH)D < 12,4 нг/мл риск инсульта оказывается на 53 % выше, чем при уровне 25(OH)D > 18,8 нг/мл [55].

У больных гипертонической болезнью прием витамина D снижал систолическое давление на 6,18, а диастолическое — на 3,1 мм рт. ст. При исходно нормальном артериальном давлении такого снижения не наблюдалось [56]. Среди темнокожего населения США распространенность артериальной гипертонии гораздо выше, чем среди белых. Это могло бы объясняться меньшим образованием витамина D в черной коже. Недавно в рандомизированном исследовании, включавшем 283 афроамерикан-

Повышенное солнечное облучение, проживание в низких широтах и потребление витамина D связано со снижением риска аутоиммунных заболеваний (сахарного диабета 1 типа, ревматоидного артрита и рассеянного склероза), неврологических расстройств (депрессии и шизофрении), инфекционных болезней (туберкулеза) и артериальной гипотонии. Проживание в течение первых 10 лет жизни ниже 350 северной и выше 350 южной широты снижает риск рассеянного склероза на 50 %.

цев (средний возраст около 51 года), оценивали влияние витамина D₃ в дозах 1000, 2000 и 4000 МЕ в день на артериальное давление. Исследование продолжалось три месяца. Артериальное давление и уровень 25(OH)D регистрировали исходно и через 3 и 6 месяцев. Разница в систолическом давлении исходно и через три месяца в группе плацебо составила +17 мм рт. ст., -0,66 мм рт. ст. при приеме витамина D₃ в дозе 1000 МЕ в день, -3,44 мм рт. ст. при приеме 2000 МЕ в день, -4,0 мм рт. ст. при приеме 4000 МЕ в день. При увеличении уровня 25(OH)D на каждый 1 нг/мл систолическое давление снижалось на 0,2 мм рт. ст. Диастолическое давление не менялось [57]. В другом 16-недельном исследовании, в котором участвовали черные мальчики и девочки с нормальным артериальным давлением, было показано, что прием витамина D в дозе 2000 МЕ в день, оптимизируя концентрацию 25(OH)D, противодействует увеличению артериальной жесткости и снижает содержание жира в организме темнокожих детей [58].

Важную роль играет ингибирующее влияние витамина D на секрецию ПТГ, который является основным фактором риска артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. При гиперпаратиреозе возрастает сократимость миокарда, что приводит к гипертрофии левого желудочка, и индуцируется кальцификация сердечной мышцы. Витамин D противодействует этим процессам, в частности за счет стимуляции синтеза противовоспалительных цитокинов и соединений, снижающих кальцификацию сосудов (матриксного Gla-протеина). Кроме того,

витамин D блокирует повреждающее влияние «конечных продуктов гликозилирования» на эндотелий [59]. Согласно результатам недавнего плацебо-контролируемого исследования, включавшего 80 младенцев с сердечной недостаточностью, ежедневные добавки 1200 МЕ витамина D₃ в течение 12 недель значительно повышали фракцию выброса левого желудочка и снижали факторы риска сердечно-сосудистой патологии (ПТГ, ИЛ-6, ФНО α); уровень 25(OH)D при этом значительно возрастал (с 13,4 до 32,9 нг/мл) [60]. В еще одном исследовании оценивали влияние недостаточности витамина D на эпикардальный коронарный кровоток, субклинический атеросклероз и функцию эндотелия у 222 последовательных пациентов, коронарография у которых (по поводу подозреваемой ишемической болезни сердца) обнаружила нормальные или почти нормальные коронарные артерии. Средний уровень 25(OH)D составлял 31,8 нг/мл, и у 47 % пациентов (n = 106) имела место недостаточность этого витамина (менее 30 нг/мл). Частота обнаружения низкого коронарного кровотока при недостаточности витамина D была значительно выше, чем при нормальном его уровне. Линейный регрессионный анализ показал, что недостаточность витамина D независимо коррелирует с процентом поток-опосредованного расширения сосудов и толщиной комплекса интимы-медии сонных артерий [61]. Таким образом, при таких сердечно-сосудистых заболеваниях, как гипертоническая болезнь и сердечная недостаточность, всегда необходимо проверять уровень 25(OH)D и

в случаях его снижения добавлять витамин D₂ или D₃. Нормализация уровня 25(OH)D может снижать потребность в гипотензивных и сердечных препаратах (диуретиках, ингибиторах АПФ, антагонистах кальция).

Диабетология

Сахарный диабет 1 типа (СД1)

Многие данные указывают на связь между ростом заболеваемости СД1 и распространенностью дефицита витамина D. Добавки витамина D на ранних стадиях жизни препятствуют развитию СД1. Введение 1 α 25(OH)₂D или его аналогов мышам линии NOD предотвращало или, по меньшей мере, задерживало развитие диабета [62–65].

В Финляндии в течение более 30 лет наблюдали за 12 058 детьми, получавшими добавки витамина D в первый год жизни. Было установлено, что ежедневное введение новорожденным по 2000 МЕ витамина D₃ (для профилактики рахита) снижает риск СД1 на 88 % (по сравнению с получавшими меньшие дозы витамина). У детей, заболевших рахитом на первом году жизни, риск СД1 втрое превышал таковой для детей без рахита [66]. По данным мета-анализа 4 исследований, риск СД1 у младенцев, получавших добавки витамина D, был на 29 % ниже, чем у детей, не получавших этот витамин [67]. В норвежском когортном исследовании, включавшем 20 072 женщины, оценивали влияние уровня 25(OH)D у матери на развитие СД1 у новорожденных. При низкой концентрации 25(OH)D в сыворотке женщин во время беременности (< 54 нмоль/л [21,6 нг/мл]) риск развития СД1 у потомства более чем вдвое превышал таковой у потомства матерей с более высоким уровнем 25(OH)D [> 89 нмоль/л (или 35,6 нг/мл)] [68].

Сахарный диабет 2 типа (СД2)

и метаболический синдром (МС)

Дефицит витамина D способствует снижению секреции инсулина и развитию инсулинорезистентности — двух отличительных особенностей СД2. Исследования, в

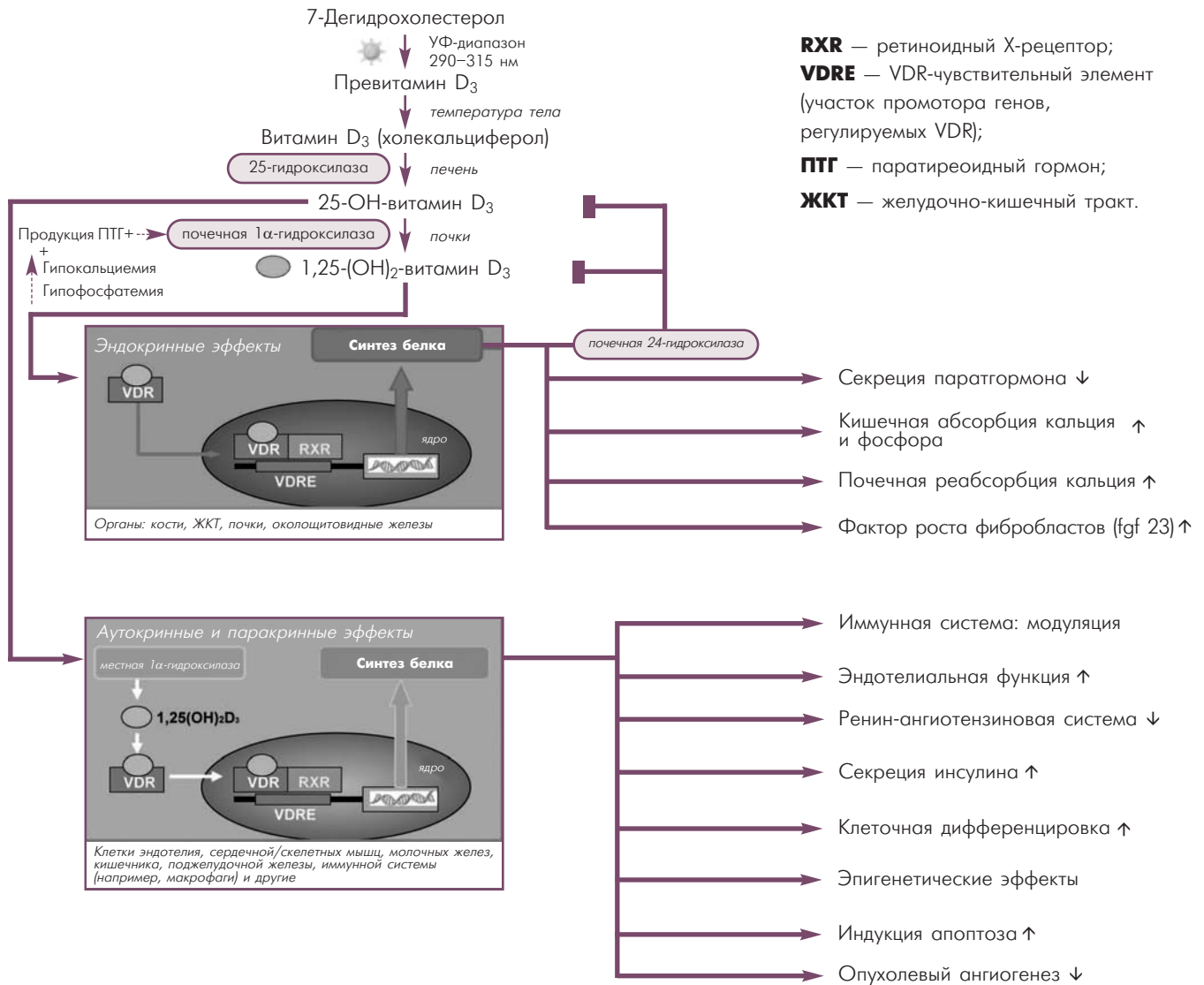


Рисунок. Гормонально активная форма витамина D (1α,25-дигидроксивитамин D) не только регулирует кальциевый и фосфатный гомеостаз, но и обладает множеством внескелетных эффектов. Разнообразные биологические эффекты 1α,25(OH)₂D (эндокринные, аутокринные, паракринные) опосредуются его связыванием с рецепторами витамина D (VDR), обнаруженными в большинстве клеток организма. Активированные VDR прямо и/или косвенно регулируют экспрессию более 200 генов, в том числе ответственных за пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток, а также ангиогенез [135, 136]

которых у 810 из 9841 участника за период в 29 лет развился СД2, лишний раз подтвердили связь низкого уровня 25(OH)D в сыворотке с повышенным риском СД2. Чем ниже была концентрация 25(OH)D, тем выше оказывалась кумулятивная частота СД2 [69]. У жительниц Южной Азии в возрасте от 23 до 68 лет, у которых медиана исходного уровня 25(OH)D в сыворотке составляла менее 10 нг/мл, ежедневный прием 4000 МЕ витамина D₃ обусловил значительное (по сравнению с плацебо) снижение инсулинорезистентности. Инсулинорезистентность уменьшалась особенно от-

четливо в тех случаях, когда уровень 25(OH)D превышал 32 нг/мл (80 нмоль/л). Оптимальная концентрация 25(OH)D для снижения инсулинорезистентности колебалась от 32 до 47,6 нг/мл (80–119 нмоль/л) [70].

В ряде исследований обнаружена обратная корреляция концентрации 25(OH)D с риском МС или с частотой и тяжестью его компонентов [71, 72]. В недавнем проспективном исследовании анализировали связь уровня 25(OH)D с частотой МС среди 4184 взрослых жителей Австралии (средний возраст около 50 лет). Регистрировали окружность талии и классические

факторы риска МС. Через 5 лет наблюдения отмечено значительное увеличение вероятности развития МС у лиц с уровнем 25(OH)D < 18 нг/мл и 18–23 нг/мл по сравнению с теми, у кого уровень 25(OH)D превышал 34 нг/мл. Авторы заключили, что среди взрослых жителей Австралии дефицит витамина D (25(OH)D < 20 нг/мл) и его недостаточность (21–29 нг/мл) сопровождаются значительным возрастанием риска МС, инсулинорезистентности, увеличения окружности талии, а также повышения уровня глюкозы и триглицеридов в сыворотке [73]. Дефицит витамина D ускоряет и переход

У больных гипертонической болезнью прием витамина D снижал систолическое давление на 6,18, а диастолическое — на 3,1 мм рт. ст. При исходно нормальном артериальном давлении такого снижения не наблюдалось.

предиабета в манифестный СД2. У 980 женщин и 1398 мужчин 35–56 лет, до начала исследования не страдавших СД2, определяли толерантность к глюкозе и уровень 25(OH)D. Через 8–10 лет наблюдения сравнили лиц с исходным предиабетом с теми, у кого толерантность к глюкозе была нормальной (группы были сопоставимы по возрасту и полу). После поправки на возможные приводящие факторы оказалось, что риск перерождения предиабета в СД2 среди мужчин с наибольшим уровнем 25(OH)D был на 48 % ниже, чем среди мужчин с наименьшим уровнем витамина D. У мужчин и женщин с исходным предиабетом частота СД2 снижалась на 25 % при повышении уровня 25(OH)D на каждые 4 нг/мл (10 нмоль/л) [74]. Согласно современным данным, дефицит витамина D (25(OH)D < 20 нг/мл) увеличивает не только переход предиабета в манифестный СД2, но и смертность от МС. В исследовании LURIC, включавшем 1801 пациента с МС, было установлено, что при уровне 25(OH)D > 30 нг/мл сердечно-сосудистая смертность снижается на 66 %, а общая смертность — на 75 % по сравнению с тем, что имело место при тяжелом дефиците витамина D (25(OH)D < 10 нг/мл). У пациентов с уровнем 25(OH)D > 30 нг/мл риск внезапной сердечной смерти был уменьшен на 85 %, а риск смерти от сердечной недостаточности — на 76 %. Даже при исключении из анализа пациентов с СД2 общая смертность среди лиц с оптимальным уровнем витамина D была на 64 % ниже, чем среди пациентов с тяжелым дефицитом этого витамина [75].

Недавнее исследование, включавшее 100 пациентов с СД2 (возраст 54,11 ± 11 лет), показало, что прием витамина D₃ по 50 000 МЕ в неделю в течение 8 недель, повышая концентрацию 25(OH)D с

43,03 ± 19,38 до 60,12 ± 17,2, значительно снижал индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR), уровень инсулина и уровень глюкозы натощак [76]. Таким образом, согласно имеющимся данным, добавки витамина D при сахарном диабете, инсулинорезистентности и МС способствуют улучшению гликемического контроля, снижению сопутствующей заболеваемости и смертности.

Иммунная система

Помимо своих эндокринных эффектов, гормон-витамин D (1,25(OH)₂D) обладает также аутокринным и паракринным действием. Многие клетки организма, включая иммунокомпетентные — дендритные клетки, макрофаги и В- и Т-лимфоциты, содержат рецепторы витамина D и способны синтезировать 1,25(OH)₂D, который является мощным модулятором приобретенного иммунитета и соотношения Т-хелперов (Th1 и Th2). Местно или системно продуцируемый гормон-витамин D тормозит созревание дендритных клеток, снижает секрецию провоспалительных цитокинов (таких, как ФНОα), стимулирует дифференцировку моноцитов в макрофаги и макрофагальный фагоцитоз, а также активирует лизосомные ферменты макрофагов [1–3].

Заболевания органов дыхания

Недавний мета-анализ 11 рандомизированных контролируемых исследований, включавших в общей сложности 5660 пациентов, показал, что добавки витамина D снижают частоту инфекций верхних дыхательных путей. При ежедневном введении витамина защитный эффект проявлялся отчетливее, чем при однократном [77]. В исследовании, проведенном в США и включавшем 18 883 пациентов, была выявлена обратная

зависимость между концентрацией 25(OH)D и частотой таких инфекций. При низком уровне 25(OH)D (10–30 нг/мл) их частота была в 1,24 раза, а при тяжелом дефиците витамина D (< 10 нг/мл) — в 1,35 раза выше, чем при уровне 25(OH)D > 30 нг/мл [78]. В рандомизированном исследовании, включавшем 247 монгольских школьников, двойным слепым методом оценивали эффект ежедневного потребления молока, обогащенного 300 МЕ витамина D. Исходная концентрация 25(OH)D в среднем составляла 7 нг/мл. К концу исследования уровень 25(OH)D у потреблявших обогащенное молоко повысился в среднем до 19 нг/мл, а в контрольной группе не изменился. Дети основной группы гораздо реже сообщали об острых респираторных инфекциях. Витамин D вдвое снижал риск таких заболеваний среди монгольских детей в зимнее время [79].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 334 японских школьника, оценивали влияние добавок витамина D₃ на заболеваемость гриппом А и бронхиальной астмой. Дети получали либо плацебо, либо 1200 МЕ витамина D₃ ежедневно с декабря 2008 по март 2009 г. При приеме витамина D₃ риск гриппа А был на 42 % ниже, чем в контрольной группе. В отношении приступов бронхиальной астмы результаты оказались еще более впечатляющими: в группе получавших витамин D частота приступов была на 83 % ниже, чем в контрольной группе [80]. По данным интервенционных исследований с участием взрослых лиц, добавка витамина D также значительно снижала частоту сезонных простудных заболеваний [81].

Таким образом, нормализация уровня витамина D снижает частоту инфекционных респираторных заболеваний. Для оценки влияния добавок витамина D на заболеваемость бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, а также на эффективность медикаментозных средств, применяемых в терапии этих забо-

леваний, необходимы дополнительные исследования.

Атопический дерматит, псориаз, другие дерматозы
Способность витамина D регулировать локальные иммунные и воспалительные реакции обусловила все более широкое его применение в терапии атопического дерматита, псориаза, витилиго и розацеа [82]. Гормон-витамин D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) оказывает выраженное модулирующее влияние на баланс между Th1- и Th2-клетками. Нарушение их соотношения — важный фактор патогенеза не только аутоиммунных заболеваний (таких, как рассеянный склероз), но и атопических процессов [2]. По данным двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, добавки только витамина D (по 1600 МЕ в день) или его сочетания с витамином E (600 МЕ в день) в течение 60 дней значительно ослабляли кожные проявления у пациентов 13–45 лет с легким, умеренным и тяжелым атопическим дерматитом. Не только витамин E, но и витамин D уменьшал окислительный стресс и увеличивал активность эритроцитарной супероксиддисмутазы и каталазы [83–85].

Аутоиммунные заболевания: ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника и рассеянный склероз

Экспериментальные данные свидетельствуют о способности витамина D влиять на продукцию хемокинов, противодействующих аутоиммунному воспалению, и индуцировать пролиферацию иммунных клеток, обеспечивающих аутоотолерантность. Увеличивая количество Th2-лимфоцитов и индуцируя пролиферацию дендритных клеток с аутоотолерантными свойствами, витамин D оказывает противовоспалительное и иммунорегуляторное действие [86].

Среди населения северных территорий чаще выявляются случаи рассеянного склероза [86, 87], воспалительных заболеваний кишечника [88], ревматоидного артрита

(РА) [89] и СД1 [86, 87, 90]. Влияние витамина D на систему врожденного иммунитета осуществляется преимущественно через Толл-подобные рецепторы, а на адаптивную иммунную систему — через стимуляцию дифференцировки Т-клеток с образованием Th17-клеток. Именно этим клеткам принадлежит ключевая роль в патогенезе РА [91]. При оценке динамики здоровья женщин штата Айова (39 368 женщин в возрасте 55–69 лет), у которых РА исходно отсутствовал, выявлена обратная зависимость между потреблением больших доз витамина D и риском РА [92]. В то же время при наблюдении за более крупной когортой (186 389 женщин) корреляции между уровнем витамина D и последующим развитием РА обнаружено не было [93]. В опытах *in vitro* добавление $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в культуру макрофагов больных РА дозозависимо снижало продукцию ФНО α и RANKL; макрофаги здоровых людей реагировали только на максимальную концентрацию витамина. Высокие концентрации $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ снижали уровни ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 в среде культивирования и тех, и других клеток [94]. В Японии обнаружена высокая распространенность дефицита витамина D (< 20 нг/мл) и его тяжелого дефицита (< 10 нг/мл) среди больных РА (71,8 и 11,5 % соответственно) [95].

Повсеместно возрастает распространенность воспалительных заболеваний кишечника. Установлено, что местная активация продукции витамина D способствует осуществлению барьерной функции кишечного эпителия [96]. При оценке эффектов добавок витамина D₃ у 108 больных с ремиссией болезни Крона выяснилось, что рецидивы заболевания у получавших витамин D₃ (1200 МЕ в день) встречались значительно реже (13 % vs 29 %) [97]. По данным

других авторов, добавки витамина D₃ значительно снижают индекс активности болезни Крона. Интересно, что у мышей с нокаутом рецептора витамина D или с дефицитом этого витамина резко возрастает число Т-клеток, ответственных за развитие воспалительной болезни кишечника. Эти данные позволяют рассчитывать на эффективность витамина D в терапии воспалительной болезни кишечника [98].

Что касается рассеянного склероза, то увеличение концентрации $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке на каждые 10 нмоль/л (4 нг/мл) снижало риск рецидива этого заболевания на 12 % [101–103]. Однако многие вопросы в этой области остаются нерешенными [104, 105].

Дегенеративные заболевания и травмы головного мозга

Данные, полученные *in vitro*, *ex vivo* и на животных, убедительно свидетельствуют о важной роли витамина D в процессах пролиферации, дифференцировки нейротрофакции, нейротрансмиссии и нейропластичности [107]. В 2010 г. Knekt и соавт. проанализировали частоту развития болезни Паркинсона среди 3173 жителей Финляндии в возрасте 50–79 лет. У лиц с более высоким уровнем $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке риск этой болезни был снижен. Разница между людьми с максимальными и минимальными уровнями $25(\text{OH})\text{D}$ сохранялась при учете пола, возраста, семейного положения, образования, потребления алкоголя, физической активности, курения, индекса массы тела и других факторов [108]. Добавки витамина D₃ (1200 МЕ в день) значительно увеличивали долю больных с болезнью Паркинсона, у которых не наблюдалось ухудшения состояния в течение 12 месяцев [109].

Использование витамина D в сочетании с прогестероном после тяжелых травм головного мозга обеспечивает восстановление большего процента больных, чем применение одного только прогестерона.

Применение средств, обладающих нейропротекторным действием, особенно важно при травмах головного мозга. Подобно прогестерону, $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ является нейростероидом, обладающим таким действием [110, 111]. Недавно было показано, что на фоне дефицита витамина D травматические повреждения мозга протекают более тяжело, а специфические медикаментозные средства действуют менее эффективно [112]. Использование витамина D в сочетании с прогестероном после тяжелых травм головного мозга обеспечивает восстановление большего процента больных, чем применение одного только прогестерона [113].

Рак

Результаты многих исследований подтверждают гипотезу о роли УФ-облучения и витамина D в профилактике рака и свидетельствуют о необоснованности страхов перед хроническим солнечным облучением [114, 115]. У больных раком часто обнаруживается дефицит витамина D, который нарастает с прогрессией заболевания. В обсервационных исследованиях дефицит витамина D ассоциировался с повышенной частотой рака молочных желез и толстой кишки, равно как и с неблагоприятным течением неходжкинской лимфомы [116–120]. При наблюдении за 1179 женщинами старше 55 лет (период менопаузы) выяснилось, что ежедневный прием 1400 мг кальция в сочетании с витамином D₃ (1100 МЕ) в течение 4 лет на 60 % снижает риск развития рака. Прием только кальция оказывал более слабый эффект [121]. Для снижения риска рака необходимо потребление витамина D в дозах 1100–4000 МЕ в день, что обеспечивает концентрацию $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке 60–80 нг/мл [122].

В проспективном когортном исследовании в Канаде с 1997 по 2008 г. наблюдали за течением рака молочной железы у 512 женщин (средний возраст к моменту установления диагноза — 50,4 лет). У 37,5 % женщин имел место дефицит витамина D [$25(\text{OH})\text{D} <$

20 нг/мл (50 нмоль/л)]. Относительно нормальный уровень $25(\text{OH})\text{D}$ [> 29 нг/мл (72 нмоль/л)] был обнаружен только у 24 % больных. Дефицит витамина D ассоциировался с частотой более агрессивных форм рака. Через 12 лет риск метастазов при дефиците витамина D на 84 % превышал таковой среди женщин с нормальным уровнем $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке. Вероятность преждевременной смерти от рака при дефиците витамина D увеличивалась на 73 % [123].

Полихимиотерапия рака молочной железы сопровождается значительным снижением уровня $25(\text{OH})\text{D}$ [124]. Некоторые цитостатики (например, циклофосфамид, паклитаксел) являются лигандами прегнан-Х-рецептора и тем самым ускоряют ферментативную деградацию $25(\text{OH})\text{D}$ и $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$, индуцируя синтез 24-гидроксилазы [112, 132]. Дефицит витамина D может способствовать развитию мукозита и дисгевзии при химиотерапии. Описаны случаи успешного лечения стоматита, развивающегося на фоне химиотерапии, добавками витамина D [126]. Подобно этому, прием витамина D₃ (50000 МЕ в неделю на протяжении 12 недель) значительно тормозил нарастание слабости и артралгии у больных раком молочной железы, получавших ингибитор ароматазы летрозол [127, 128]. При достаточном содержании витамина D ($25(\text{OH})\text{D} > 33$ нг/мл) усиливается костный эффект бифосфонатов. Это может объясняться тем, что секреция ПТГ не прекращается до тех пор, пока уровень $25(\text{OH})\text{D}$ не достигнет 40 нг/мл и выше [2, 5, 129]. Предполагается, что дефицит витамина D играет роль и в патогенезе остеонекроза верхней челюсти, развивающегося при применении бифосфонатов [138]. В недавнем исследовании, включавшем 43 больных, бифосфонатный остеонекроз челюсти наблюдался у 77 % пациентов с остеопорозом. Таким образом, остеопороз является фактором риска бифосфонатного остеонекроза верхней челюсти [146]. До устранения дефицита витамина

D не следует назначать прием бифосфонатов [139, 140].

Медикаментозные препараты и витамин D

Еще в 1967 г. было описано учащение случаев остеопороза среди лиц, получающих антиэпилептические препараты. В дальнейшем многократно сообщалось о нарушении метаболизма кальция, витамина D и костного обмена при хроническом использовании не только антиэпилептических средств, но и кортикостероидов, рифампицина и антиретровирусных препаратов [130, 131]. Одним из возможных механизмов нарушения костного обмена при действии лекарственных препаратов является активация ими прегнан-Х-рецепторов (PXR) (см. таблицу), что может ускорять катаболизм витамина D за счет активации CYP3A4 и CYP24A1. PXR называют также стероидным рецептором, или рецептором ксенобиотиков. CYP24 — это многофункциональная 24-гидроксилаза и главный фермент катаболизма витамина D. Таким образом, прием веществ, активирующих PXR, мог бы приводить ко всем отрицательным последствиям хронического дефицита витамина D. Однако лекарственная остеопороз может иметь гораздо более сложный механизм [132–134].

Лечебные стратегии

Солнечное облучение в разумных пределах — наименее дорогой и наиболее эффективный путь обеспечения организма достаточным количеством витамина D. Для здорового взрослого человека минимальная эритематозная доза солнечного излучения эквивалентна приему 20000 МЕ витамина D [3, 52]. Поскольку продукция витамина D в коже зависит от времени суток, сезона года и пигментации кожи, рекомендации относительно необходимого времени пребывания на солнце дать трудно.

Добавки витамина D₂ или D₃ принимают на пустой желудок или во время еды. Оба соединения в физиологических дозах эффективно повышают уровень $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке [141]. Для всасывания

жирорастворимого витамина обязательно потреблять жирную пищу. Витамин D можно принимать как ежедневно, так и раз в неделю или даже раз в месяц. Дозы 3000 МЕ в день, 21 000 МЕ в неделю или 90 000 МЕ в месяц равно эффективно поддерживают уровень 25(OH)D в сыворотке в нужных границах — 40–60 нг/мл. Для профилактики рецидива дефицита витамина D назначают по 50 000 МЕ витамина 1 раз в 2 недели (что эквивалентно 3300 МЕ в день) [142]. У маленьких детей дефицит витамина D можно устранить, вводя по 50 000 МЕ ежедневно в течение 6 недель или по 2000 МЕ в день [143].

Заключительные замечания
Дефициту витамина D следует уделять большее внимание в медицинской и фармацевтической практике, чем это делалось до сих пор. Данные экспериментальных, экологических, ретроспективных и проспективных, а также интервенционных исследований подтверждают важнейшую роль «солнечного» витамина в разнообразных физиологических процессах. Результаты этих исследований оправдывают рекомендации по улучшению общего статуса витамина D у детей и взрослых путем разумного подхода к солнечному облучению, потреблению витаминсодержащих продуктов и использованию добавок витаминных препаратов. В настоящее время проводятся контролируемые и рандомизированные интервенционные исследования с применением достаточно высоких доз витамина D; публикация их результатов ожидается в ближайшие годы [1, 2, 135–137].

Литература

- Wacker M, Holick MF. Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation // *Nutrients* 2013; 5: 111–48; PMID: 23306192; <http://dx.doi.org/10.3390/nu5010111>.
- Grober U, Holick MF, Vitamin D. Die Heilkraft des Sonnenvitamins. 2. Auflage, 304 S., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2013.
- Holick MF. Vitamin D deficiency // *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81; PMID: 17634462; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra070553>.
- Hosseini-nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial // *PLoS One* 2013; 8: e58725; PMID: 23527013; <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0058725>.
- Grober U, Mucke R, Adamietz IA, et al. Komplementärer Einsatz von Antioxidanzien und Mikronährstoffen in der Onkologie – Update 2013 // *Onkologie* 2013; 19: 136–43; <http://dx.doi.org/10.1007/s00761-012-2385-9>.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911–30; PMID: 21646368; <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-0385>.
- Grant WB, Tangpricha V, Vitamin D. Vitamin D: Its role in disease prevention // *Dermatoendocrinol* 2012; 4: 81–3; PMID: 22928061; <http://dx.doi.org/10.4161/derm.20435>.
- Mohr SB, Gorham ED, Alcaraz JE, Kane CI, Macera CA, Parsons JK, Wingard DL, Garland CF. Does the evidence for an inverse relationship between serum vitamin D status and breast cancer risk satisfy the Hill criteria? // *Dermatoendocrinol* 2012; 4: 152–7; PMID: 22928071; <http://dx.doi.org/10.4161/derm.20449>.
- Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies // *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 91–100; PMID: 22170374; <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.111.014779>.
- Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, Shoenfeld Y, Lerchbaum E, Llewellyn DJ, Kienreich K, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality – a review of recent evidence // *Autoimmun Rev* 2013; 12: 976–89; PMID: 23542507; <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2013.02.004>.
- Schottker B, Haug U, Schomburg L, Kohrle J, Perna L, Müller H, Holleczeck B, Brenner H. Strong associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer, and respiratory disease mortality in a large cohort study // *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 782–93; PMID: 23446902; <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.112.047712>.
- Valcour A, Blocki F, Hawkins DM, Rao SD. Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels // *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3989–95; PMID: 22933544; <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-2276>.
- Peiris AN, Youssef D, Grant WB. Secondary hyperparathyroidism: benign bystander or culpable contributor to adverse health outcomes? // *South Med J* 2012; 105: 36–42; PMID: 22189665; <http://dx.doi.org/10.1097/SMJ.0b013e31823c4155>.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited // *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1153–8; PMID: 22442274; <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-2601>.
- Sohl E, van Schoor NM, de Jongh RT, Visser M, Deeg DJ, Lips P. Vitamin D status is associated with functional limitations and functional decline in older individuals // *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E1483–90; PMID: 23864700; <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-1698>.
- Busse B, Bale HA, Zimmermann EA, Panganiban B, Barth HD, Carriero A, Vettorazzi E, Zustin J, Hahn M, Ager JW 3rd, et al. Vitamin D deficiency induces early signs of aging in human bone, increasing the risk of fracture // *Sci Transl Med* 2013; 5: 93ra88; PMID: 23843449; <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3006286>.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, Flicker L, Wark J, Jackson RD, Cauley JA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention // *N Engl J Med* 2012; 367: 40–9; PMID: 22762317; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1109617>.
- Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Durmuller U, Stahelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age // *J Bone Miner Res* 2004; 19: 265–9; PMID: 14969396; <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2004.19.2.265>.
- Ceglia L, da Silva Morais M, Park LK, Morris E, Harris SS, Bischoff-Ferrari HA, Fielding RA, Dawson-Hughes B. Multi-step immunofluorescent analysis of vitamin D receptor loci and myosin heavy chain isoforms in human skeletal muscle // *J Mol Histol* 2010; 41: 137–42; PMID: 20549314; <http://dx.doi.org/10.1007/s10735-010-9270-x>.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowski J. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ* 2009; 339: b3692; PMID: 19797342; <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b3692>.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. Re: Fall prevention with Vitamin D. Clarifications needed. <http://www.bmj.com/content/339/bmj.b3692?tab=responses> (access: Feb132012), 2011.
- Priemel M, von Domarus C, Klattke TO, Kessler S, Schlie J, Meier S, Proksch N, Pastor F, Netter C, Streichert T, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients // *J Bone Miner Res* 2010; 25: 305–12; PMID: 19594303; <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.090728>.
- Stein SH, Tipton DA. Vitamin D and its impact on oral health – an update // *J Tenn Dent Assoc* 2011; 91: 30–3, quiz 34–5; PMID: 21748977.

24. Hujuel PP. Vitamin D and dental caries in controlled clinical trials: systematic review and meta-analysis // *Nutr Rev* 2013; 71: 88–97; PMID: 23356636; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00544.x>.
25. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, Kinkeldei J, Boehm BO, Weihrauch G, Maerz W. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality // *Arch Intern Med* 2008; 168: 1340–9; PMID: 18574092; <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.168.12.1340>.
26. Palm TA. The geographical distribution and aetiology of rickets. *Practitioner* 1890; XLV: 270–342.
27. Hess AF, Unger LJ. The cure of infantile rickets by sunlight // *J Am Med Assoc* 1921; 77: 39–41; <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1921.02630270037013>.
28. Havinga E. Vitamin D, example and challenge // *Experientia* 1973; 29: 1181–93; PMID: 4758912; <http://dx.doi.org/10.1007/BF01935064>.
29. Hoffman FL. The mortality from cancer throughout the world: Prudential Press; 1916.
30. Peller S, Stephenson CS. Skin Irritation and Cancer in the US Navy // *Am J Med Sci* 1937; 194: 326–33; <http://dx.doi.org/10.1097/0000441-193709000-00004>.
31. Apperly FL. The Relation of Solar Radiation to Cancer Mortality in North America // *Cancer Res* 1941; 1: 191–5.
32. Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? // *Int J Epidemiol* 1980; 9: 227–31; PMID: 7440046; <http://dx.doi.org/10.1093/ije/9.3.227>.
33. Garland CF, Comstock GW, Garland FC, Helsing KJ, Shaw EK, Gorham ED. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study // *Lancet* 1989; 2: 1176–8; PMID: 2572900; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)91789-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(89)91789-3).
34. Lefkowitz ES, Garland CF. Sunlight, vitamin D, and ovarian cancer mortality rates in US women // *Int J Epidemiol* 1994; 23: 1133–6; PMID: 7721513; <http://dx.doi.org/10.1093/ije/23.6.1133>.
35. Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation // *Prev Med* 1990; 19: 614–22; PMID: 2263572; [http://dx.doi.org/10.1016/0091-7435\(90\)90058-R](http://dx.doi.org/10.1016/0091-7435(90)90058-R).
36. Mizoue T. Ecological study of solar radiation and cancer mortality in Japan // *Health Phys* 2004; 87: 532–8; PMID: 15551791; <http://dx.doi.org/10.1097/01.HP.0000137179.03423.0b>.
37. Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation // *Cancer* 1992; 70: 2861–9; PMID: 1451068; [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19921215\)70:12<2861::AID-CNCR2820701224>3.0.CO;2-G](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19921215)70:12<2861::AID-CNCR2820701224>3.0.CO;2-G).
38. Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation // *Cancer* 2002; 94: 1867–75; PMID: 11920550; <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.10427>.
39. Grant WB. Ecological studies of the UVB-vitamin D-cancer hypothesis // *Anticancer Res* 2012; 32: 223–36; PMID: 22213311.
- 39a. Grant WB. Update on evidence that support a role of solar ultraviolet-B irradiance in reducing cancer risk // *Anticancer Agents Med Chem* 2013; 13: 140–6; PMID: 23094927; <http://dx.doi.org/10.2174/187152013804487425>.
40. Boscoe FP, Schymura MJ. Solar ultraviolet-B exposure and cancer incidence and mortality in the United States, 1993–2002 // *BMC Cancer* 2006; 6: 264; PMID: 17096841; <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-6-264>.
41. Knight JA, Lesosky M, Barnett H, Raboud JM, Vieth R. Vitamin D and reduced risk of breast cancer: a population-based case-control study // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 422–9; PMID: 17372236; <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0865>.
42. Luscombe CJ, Fryer AA, French ME, Liu S, Saxby MF, Jones PW, Strange RC. Exposure to ultraviolet radiation: association with susceptibility and age at presentation with prostate cancer // *Lancet* 2001; 358: 641–2; PMID: 11530156; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05788-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05788-9).
43. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, Willett WC. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men // *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 451–9; PMID: 16595781; <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djj101>.
44. Ponsoy AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research // *Toxicology* 2002; 181–182: 71–8; PMID: 12505287; [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-483X\(02\)00257-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-483X(02)00257-3).
45. Grant WB. The prevalence of multiple sclerosis in 3 US communities: the role of vitamin D // *Prev Chronic Dis* 2010; 7: A89, author reply A90; PMID: 20550847.
46. Vieira VM, Hart JE, Webster TF, Weinberg J, Puett R, Laden F, Costenbader KH, Karlson EW. Association between residences in U.S. northern latitudes and rheumatoid arthritis: A spatial analysis of the Nurses' Health Study // *Environ Health Perspect* 2010; 118: 957–61; PMID: 20338859; <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.0901861>.
47. Kinney DK, Teixeira P, Hsu D, Napoleon SC, Crowley DJ, Miller A, Hyman W, Huang E. Relation of schizophrenia prevalence to latitude, climate, fish consumption, infant mortality, and skin color: a role for prenatal vitamin d deficiency and infections? // *Schizophr Bull* 2009; 35: 582–95; PMID: 19357239; <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbp023>.
48. O'Callaghan E, Gibson T, Colohan HA, Walshe D, Buckley P, Larkin C, Waddington JL. Season of birth in schizophrenia. Evidence for confinement of an excess of winter births to patients without a family history of mental disorder // *Br J Psychiatry* 1991; 158: 764–9; PMID: 1873629; <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.158.6.764>.
49. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1903 // Niels Ryberg Finsen. 2012–09–08. URL: http://www.nobel-prize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1903/. Accessed: 2012–09 08 (Archived by WebCiteR at <http://www.webcitation.org/6AWpWACU0>). 1903.
50. Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences // *Hypertension* 1997; 30: 150–6; PMID: 9260973; <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.30.2.150>.
51. Reid IR, Bolland MJ. Role of vitamin D deficiency in cardiovascular disease // *Heart* 2012; 98: 609–14; PMID: 22373722; <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2011-301356>.
52. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasani RS. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease // *Circulation* 2008; 117: 503–11; PMID: 18180395; <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127>.
53. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, Lappe DL, Muhlestein JB; Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population // *Am J Cardiol* 2010; 106: 963–8; PMID: 20854958; <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.05.027>.
54. Mullie P, Autier P. Relation of vitamin d deficiency to cardiovascular disease // *Am J Cardiol* 2011; 107: 956, author reply 956–7; PMID: 21376931; <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.10.079>.
55. Sun Q, Pan A, Hu FB, Manson JE, Rexrode KM. 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of stroke: a prospective study and meta-analysis // *Stroke* 2012; 43: 1470–7; PMID: 22442173; <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.636910>.
56. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis // *J Hypertens* 2009; 27: 1948–54; PMID: 19587609; <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283207f5b>.
57. Forman JP, Scott JB, Ng K, Drake BF, Suarez EG, Hayden DL, Bennett GG, Chandler PD, Hollis BW, Emmons KM, et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks // *Hypertension* 2013; 61: 779–85; PMID: 23487599; <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00659>.
58. Dong Y, Stallmann-Jorgensen IS, Pollock NK, Harris RA, Keeton D, Huang Y, Li K, Bassali R, Guo DH, Thomas J, et al. A 16-week randomized clinical trial of 2000 international units daily vitamin D3 supplementation in black youth: 25-hydroxyvitamin D, adiposity, and arterial stiffness // *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4584–91; PMID: 20660028; <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-0606>.
59. Salum E, Kals J, Kampus P, Salum T, Zilmer K, Aunapu M, Arend A, Eha J, Zilmer M. Vitamin D reduces

- deposition of advanced glycation end-products in the aortic wall and systemic oxidative stress in diabetic rats // *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 100: 243–9; PMID: 23522919; <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2013.03.008>.
60. Shedeed SA. Vitamin D supplementation in infants with chronic congestive heart failure // *Pediatr Cardiol* 2012; 33: 713–9; PMID: 22349668; <http://dx.doi.org/10.1007/s00246-012-0199-6>.
 61. Oz F, Cizgici AY, Oflaz H, Elitok A, Karaayvaz EB, Mercanoglu F, Bugra Z, Omer B, Adalet K, Oncul A. Impact of vitamin D insufficiency on the epicardial coronary flow velocity and endothelial function // *Coron Artery Dis* 2013; 24: 392–7; PMID: 23695367; <http://dx.doi.org/10.1097/MCA.0b013e328362b2c8>.
 62. Hypponen E. Vitamin D and increasing incidence of type 1 diabetes-evidence for an association? // *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 737–43; PMID: 20649624; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01211.x>.
 63. Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D and diabetes // *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 419–46; PMID: 20511061; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2010.02.013>.
 64. Driver JP, Foreman O, Mathieu C, van Etten E, Serreze DV. Comparative therapeutic effects of orally administered 1,25-dihydroxyvitamin D(3) and 1 α -hydroxyvitamin D(3) on type-1 diabetes in nonobese diabetic mice fed a normal-calcaemic diet // *Clin Exp Immunol* 2008; 151: 76–85; PMID: 17983444; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2007.03537.x>.
 65. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function // *Nutrients* 2013; 5: 2502–21; PMID: 23857223; <http://dx.doi.org/10.3390/nu5072502>.
 66. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study // *Lancet* 2001; 358: 1500–3; PMID: 11705562; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06580-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06580-1).
 67. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Arch Dis Child* 2008; 93: 512–7; PMID: 18339654; <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2007.128579>.
 68. Sorensen IM, Joner G, Jenum PA, Eskild A, Torjensen PA, Stene LC. Maternal serum levels of 25-hydroxyvitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring // *Diabetes* 2012; 61: 175–8; PMID: 22124461; <http://dx.doi.org/10.2337/db11-0875>.
 69. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and meta-analysis // *Clin Chem* 2013; 59: 381–91; PMID: 23232064; <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2012.193003>.
 70. von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient – a randomised, placebo-controlled trial // *Br J Nutr* 2010; 103: 549–55; PMID: 19781131; <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114509992017>.
 71. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction // *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 820–5; PMID: 15113720.
 72. Boucher BJ. Is vitamin D status relevant to metabolic syndrome? // *Dermatoendocrinol* 2012; 4: 212–24; PMID: 22928079; <http://dx.doi.org/10.4161/derm.20012>.
 73. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, Sikaris K, Ebeling PR, Daly RM. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national, population-based prospective study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab) // *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1953–61; PMID: 22442263; <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-3187>.
 74. Deleskog A, Hilding A, Brismar K, Hamsten A, Efenedic S, Ostenson CG. Low serum 25-hydroxyvitamin D level predicts progression to type 2 diabetes in individuals with prediabetes but not with normal glucose tolerance // *Diabetologia* 2012; 55: 1668–78; PMID: 22426800; <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2529-x>.
 75. Thomas GN, o Hartaigh B, Bosch JA, Pilz S, Loerbroks A, Kleber ME, Fischer JE, Grammer TB, Bohm BO, Marz W. Vitamin D levels predict allcause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study // *Diabetes Care* 2012; 35: 1158–64; PMID: 22399697; <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-1714>.
 76. Talaei A, Mohamadi M, Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes // *Diabetol Metab Syndr* 2013; 5: 8; PMID: 23443033; <http://dx.doi.org/10.1186/1758-5996-5-8>.
 77. Bergman P, Lindh AU, Bjorkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *PLoS One* 2013; 8: e65835; PMID: 23840373; <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0065835>.
 78. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Arch Intern Med* 2009; 169: 384–90; PMID: 19237723; <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2008.560>.
 79. Camargo CA Jr., Ganmaa D, Frazier AL, Kircheng FF, Stuart JJ, Kleinman K, Sumberzul N, Rich-Edwards JW. Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia // *Pediatrics* 2012; 130: e561–7; PMID: 22908115; <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2011-3029>.
 80. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren // *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1255–60; PMID: 20219962; <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.2009.29094>.
 81. Aloia JF, Li-Ng M. Re: epidemic influenza and vitamin D // *Epidemiol Infect* 2007; 135: 1095–6, author reply 1097–8; PMID: 17352842.
 82. Youssef DA, Miller CW, El-Abbassi AM, Cutchins DC, Cutchins C, Grant WB, Peiris AN. Antimicrobial implications of vitamin D // *Dermatoendocrinol* 2011; 3: 220–9; PMID: 22259647; <http://dx.doi.org/10.4161/derm.3.4.15027>.
 83. Amestajani M, Salehi BS, Vasigh M, Sobhkhiz A, Karami M, Alinia H, Kamrava SK, Shamspour N, Ghalehbaghi B, Behzadi AH. Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study // *J Drugs Dermatol* 2012; 11: 327–30; PMID: 22395583.
 84. Javanbakht MH, Keshavarz SA, Djalali M, Siassi F, Eshraghian MR, Firooz A, Seirafi H, Ehsani AH, Chamari M, Mirshafiey A. Randomized controlled trial using vitamins E and D supplementation in atopic dermatitis // *J Dermatolog Treat* 2011; 22: 144–50; PMID: 20653487; <http://dx.doi.org/10.3109/09546630903578566>.
 85. Javanbakht M, Keshavarz S, Mirshafiey A, Djalali M, Siassi F, Eshraghian M, Firooz A, Seirafi H, Ehsani A, Chamari M. The effects of vitamins e and d supplementation on erythrocyte superoxide dismutase and catalase in atopic dermatitis // *Iran J Public Health* 2010; 39: 57–63; PMID: 23112990.
 86. Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature // *Autoimmun Rev* 2012; 12: 127–36; PMID: 22776787; <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.07.007>.
 87. Ponsonby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research // *Toxicology* 2002; 181–182: 71–8; PMID: 12505287; [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-483X\(02\)00257-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-483X(02)00257-3).
 88. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Bigard MA. Crohn's disease: the hot hypothesis // *Med Hypotheses* 2009; 73: 94–6; PMID: 19269107; <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2009.01.022>.
 89. Vieira VM, Hart JE, Webster TF, Weinberg J, Puett R, Laden F, Costenbader KH, Karlson EW. Association between residences in U.S. northern latitudes and rheumatoid arthritis: A spatial analysis of the Nurses' Health Study // *Environ Health Perspect* 2010; 118: 957–61; PMID: 20338859; <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.0901861>.
 90. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Garland FC. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide // *Diabetologia* 2008; 51: 1391–8; PMID: 18548227; <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-008-1061-5>.
 91. Sen D, Ranganathan P. Vitamin D in rheumatoid arthritis: panacea or placebo? // *Discov Med* 2012; 14: 311–9; PMID: 23200062.
 92. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG; Iowa Women's Health Study. Vita-

- min D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study // *Arthritis Rheum* 2004; 50: 72–7; PMID: 14730601; <http://dx.doi.org/10.1002/art.11434>.
93. Nielen MM, van Schaardenburg D, Lems WF, van de Stadt RJ, de Koning MH, Reesink HW, Habibuw MR, van der Horst-Bruinsma IE, Twisk JW, Dijkmans BA. Vitamin D deficiency does not increase the risk of rheumatoid arthritis: comment on the article by Merlino et al. // *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3719–20; PMID: 17075887; <http://dx.doi.org/10.1002/art.22191>.
 94. Neve A, Corrado A, Cantatore FP. Immunomodulatory effects of vitamin D in peripheral blood monocyte-derived macrophages from patients with rheumatoid arthritis [Epub ahead of print] // *Clin Exp Med* 2013; PMID: 23824148; <http://dx.doi.org/10.1007/s10238-013-0249-2>.
 95. Furuya T, Hosoi T, Tanaka E, Nakajima A, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H. Prevalence of and factors associated with vitamin D deficiency in 4,793 Japanese patients with rheumatoid arthritis // *Clin Rheumatol* 2013; 32: 1081–7; PMID: 23423442; <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-013-2216-4>.
 96. Palmer MT, Weaver CT. Linking vitamin d deficiency to inflammatory bowel disease // *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2245–56; PMID: 23591600; <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0b013e31828a3b6f>.
 97. Jorgensen SP, Agnholt J, Glerup H, Lyhne S, Villadsen GE, Hvas CL, Bartels LE, Kelsen J, Christensen LA, Dahlerup JF. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease – a randomized double-blind placebo-controlled study // *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 377–83; PMID: 20491740; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04355.x>.
 98. Cantorna MT. Vitamin D. Vitamin D, multiple sclerosis and inflammatory bowel disease // *Arch Biochem Biophys* 2012; 523: 103–6; PMID: 22085500; <http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2011.11.001>.
 99. Ho SL, Alappat L, Awad AB. Vitamin D and multiple sclerosis // *Crit Rev Food Sci Nutr* 2012; 52: 980–7; PMID: 22823346; <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2010.516034>.
 100. Karmon Y, Ramanathan M, Minagar A, Zivadinov R, Weinstein-Guttman B. Arterial, venous and other vascular risk factors in multiple sclerosis // *Neurol Res* 2012; 34: 754–60; PMID: 22971465; <http://dx.doi.org/10.1179/1743132812Y.0000000077>.
 101. Simpson S Jr., Taylor B, Blizzard L, Ponsonby AL, Pittas F, Tremlett H, Dwyer T, Gies P, van der Mei I. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis // *Ann Neurol* 2010; 68: 193–203; PMID: 20695012.
 102. Burton JM, Kimball S, Vieth R, Bar-Or A, Dosch HM, Cheung R, Gagne D, D'Souza C, Ursell M, O'Connor P. A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis // *Neurology* 2010; 74: 1852–9; PMID: 20427749; <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e1cec2>.
 103. Pierrot-Deseilligny C, Rivaud-Pechoux S, Clerson P, de Paz R, Souberbielle JC. Relationship between 25-OH-D serum level and relapse rate in multiple sclerosis patients before and after vitamin D supplementation // *Ther Adv Neurol Disord* 2012; 5: 187–98; PMID: 22783368; <http://dx.doi.org/10.1177/1756285612447090>.
 104. Pozuelo-Moyano B, Benito-Leon J, Mitchell AJ, Hernandez-Gallego J. A systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled trials examining the clinical efficacy of vitamin D in multiple sclerosis // *Neuroepidemiology* 2013; 40: 147–53; PMID: 23257784; <http://dx.doi.org/10.1159/000345122>.
 105. Dorr J, Doring A, Paul F. Can we prevent or treat multiple sclerosis by individualised vitamin D supply? // *EPMA J* 2013; 4: 4; PMID: 23356351; <http://dx.doi.org/10.1186/1878-5085-4-4>.
 106. DeLuca GC, Kimball SM, Kolasinski J, Ramagopalan SV, Ebers GC. Review: the role of vitamin D in nervous system health and disease // *Neuropathol Appl Neurobiol* 2013; 39: 458–84; PMID: 23336971; <http://dx.doi.org/10.1111/nan.12020>.
 107. Cui X, Groves NJ, Burne TH, Eyles DW, McGrath JJ. Low vitamin D concentration exacerbates adult brain dysfunction // *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 907–8; PMID: 23535106; <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.113.061176>.
 108. Knekt P, Kilkkinen A, Rissanen H, Marniemi J, Saak-sjarvi K, Heliovaara M. Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease // *Arch Neurol* 2010; 67: 808–11; PMID: 20625085; <http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2010.120>.
 109. Suzuki M, Yoshioka M, Hashimoto M, Murakami M, Noya M, Takahashi D, Urashima M. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in Parkinson disease // *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 1004–13; PMID: 23485413; <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.112.051664>.
 110. Atif F, Sayeed I, Ishrat T, Stein DG. Progesterone with vitamin D affords better neuroprotection against excitotoxicity in cultured cortical neurons than progesterone alone // *Mol Med* 2009; 15: 328–36; PMID: 19603099; <http://dx.doi.org/10.2119/molmed.2009.00016>.
 111. Cohen-Lahav M, Douvdevani A, Chaimovitz C, Shany S. The anti-inflammatory activity of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in macrophages // *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 558–62; PMID: 17267205; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsmb.2006.12.093>.
 112. Balden R, Selvamani A, Sohrabji F. Vitamin D deficiency exacerbates experimental stroke injury and dysregulates ischemia-induced inflammation in adult rats // *Endocrinology* 2012; 153: 2420–35; PMID: 22408173; <http://dx.doi.org/10.1210/en.2011-1783>.
 113. Aminmansour B, Nikbakht H, Ghorbani A, Rezvani M, Rahmani P, Torkashvand M, Nourian M, Moradi M. Comparison of the administration of progesterone versus progesterone and vitamin D in improvement of outcomes in patients with traumatic brain injury: A randomized clinical trial with placebo group // *Adv Biomed Res* 2012; 1: 58; PMID: 23326789; <http://dx.doi.org/10.4103/2277-9175.100176>.
 114. Grant WB. Role of solar UVB irradiance and smoking in cancer as inferred from cancer incidence rates by occupation in Nordic countries // *Dermatoendocrinol* 2012; 4: 203–11; PMID: 22928078; <http://dx.doi.org/10.4161/derm.20965>.
 115. Lin SW, Wheeler DC, Park Y, Cahoon EK, Hollenbeck AR, Freedman DM, Abnet CC. Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States // *Int J Cancer* 2012; 131: E1015–23; PMID: 22539073; <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27619>.
 116. Abbas S, Linseisen J, Slinger T, Kropp S, Mutschel-nauss EJ, Flesch-Janys D, Chang-Claude J. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of postmenopausal breast cancer – results of a large case-control study // *Carcinogenesis* 2008; 29: 93–9; PMID: 17974532; <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgm240>.
 117. Churilla TM, Brereton HD, Klem M, Peters CA. Vitamin D deficiency is widespread in cancer patients and correlates with advanced stage disease: a community oncology experience // *Nutr Cancer* 2012; 64: 521–5; PMID: 22452722; <http://dx.doi.org/10.1080/01635581.2012.661515>.
 118. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, Newmark HL, Giovannucci E, Wei M, Holick MF. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta-analysis // *Am J Prev Med* 2007; 32: 210–6; PMID: 17296473; <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2006.11.004>.
 119. Drake MT, Maurer MJ, Link BK, Habermann TM, Ansell SM, Micallef IN, Kelly JL, Macon WR, Nowakowski GS, Inwards DJ, et al. Vitamin D insufficiency and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma // *J Clin Oncol* 2010; 28: 4191–8; PMID: 20713849; <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.28.6674>.
 120. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk // *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 113–25; PMID: 19392870; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04022.x>.
 121. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial // *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1586–91; PMID: 17556697.
 122. Garland CF, French CB, Baggerly LL, Heaney RP. Vitamin D supplement doses and serum 25-hydroxyvitamin D in the range associated with cancer prevention // *Anticancer Res* 2011; 31: 607–11; PMID: 21378345.
 123. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Koo J, Hood N. Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in early breast cancer // *J Clin Oncol* 2009; 27: 3757–63; PMID: 19451439; <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.20.0725>.
 124. Santini D, Galluzzo S, Vincenzi B, Zoccoli A, Ferraro E, Lippi C, Altomare V, Tonini G, Bertoldo F. Longitudinal evaluation of vitamin D plasma levels during anthracycline – and docetaxel-based adjuvant

- chemotherapy in early-stage breast cancer patients // *Ann Oncol* 2010; 21: 185–6; PMID: 19892747; <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdp497>.
125. Fink M. Vitamin D deficiency is a cofactor of chemotherapy-induced mucocutaneous toxicity and dysgeusia // *J Clin Oncol* 2011; 29: e81–2; PMID: 21060025; <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.31.5317>.
126. Prieto-Alhambra D, Javaid MK, Servitja S, Arden NK, Martinez-Garcia M, Diez-Perez A, Albanell J, Tusquets I, Nogues X. Vitamin D threshold to prevent aromatase inhibitor-induced arthralgia: a prospective cohort study // *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125: 869–78; PMID: 20665105; <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-010-1075-9>.
127. Khan QJ, Reddy PS, Kimler BF, Sharma P, Baxa SE, O'Dea AP, Klemp JR, Fabian CJ. Effect of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy vitamin D levels, joint pain, and fatigue in women starting adjuvant letrozole treatment for breast cancer // *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119: 111–8; PMID: 19655244; <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-009-0495-x>.
128. Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is 33 ng/ml // *Osteoporos Int* 2012; 23: 2479–87; PMID: 22237813; <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-011-1868-7>.
129. Berruti A, Cook R, Saad F, Buttigliero C, Lipton A, Tampellini M, Lee KA, Coleman RE, Smith MR. Prognostic role of serum parathyroid hormone levels in advanced prostate cancer patients undergoing zoledronic acid administration // *Oncologist* 2012; 17: 645–52; PMID: 22523198; <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0448>.
130. Schmid F. Osteopathien bei antiepileptischer Dauerbehandlung // *Fortschr Med* 1967; 38: 381–2.
131. Holick MF. Stay tuned to PXR: an orphan actor that may not be D-structive only to bone // *J Clin Invest* 2005; 115: 32–4; PMID: 15630441.
132. Zhang B, Xie W, Krasowski MD. PXR: a xenobiotic receptor of diverse function implicated in pharmacogenetics // *Pharmacogenomics* 2008; 9: 1695–709; PMID: 19018724; <http://dx.doi.org/10.2217/14622416.9.11.1695>.
133. Zhou C, Assem M, Tay JC, Watkins PB, Blumberg B, Schuetz EG, Thummel KE. Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia // *J Clin Invest* 2006; 116: 1703–12; PMID: 16691293; <http://dx.doi.org/10.1172/JCI27793>.
134. Grober U, Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism // *Dermatoendocrinol* 2012; 4: 158–66; PMID: 22928072; <http://dx.doi.org/10.4161/derm.20731>.
135. Grober U. Arzneimittel und Mikronährstoffe. 3., korrigierte Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2014.
136. Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin d for health: a global perspective // *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 720–55; PMID: 23790560; <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.05.011>.
137. Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. Vitamin D. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease // *Front Neuroendocrinol* 2013; 34: 47–64; PMID: 22796576; <http://dx.doi.org/10.1016/j.yfrne.2012.07.001>.
138. Hokugo A, Christensen R, Chung EM, Sung EC, Felsenfeld AL, Sayre JW, Garrett N, Adams JS, Nishimura I. Increased prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with vitamin D deficiency in rats // *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1337–49; PMID: 20200938; <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.23>.
139. Favus MJ. Bisphosphonates for osteoporosis // *N Engl J Med* 2010; 363: 2027–35; PMID: 21083387; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMct1004903>.
140. Fink M. Pathophysiologie der Kiefernekrose: multifaktoriell und letztlich unklar // *InFo Onkologie* 2013; 16: 23–5; <http://dx.doi.org/10.1007/s15004-013-0557-4>.
141. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, Reitz R, Salameh W, Ameri A, Tannenbaum AD. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D // *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 677–81; PMID: 18089691; <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-2308>.
142. Pietras SM, Obayan BK, Cai MH, Holick MF. Vitamin D2 treatment for vitamin D deficiency and insufficiency for up to 6 years // *Arch Intern Med* 2009; 169: 1806–8; PMID: 19858440; <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2009.361>.
143. Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, May J, Sinclair L, Vasquez A, Cox JE. Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers // *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2716–21; PMID: 18413426; <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-2790>.
144. Yang L, Weaver V, Smith JP, Bingaman S, Hartman TJ, Cantorna MT. Therapeutic effect of vitamin d supplementation in a pilot study of Crohn's patients // *Clin Transl Gastroenterol* 2013; 4: e33; <http://dx.doi.org/10.1038/ctg.2013.1>; PMID: 23594800.
145. Gunville CF, Mourani PM, Ginde AA. The role of vitamin D in prevention and treatment of infection // *Inflamm Allergy Drug Targets* 2013; 12: 239–45; PMID: 23782205; <http://dx.doi.org/10.2174/18715281113129990046>.
146. Bedogni A, Saia G, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, Tregnago P, Valenti MT, Bertoldo F, Ferronato G, et al. Osteomalacia: the missing link in the pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? // *Oncologist* 2012; 17: 1114–9; PMID: 22723507; <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0141>.