

In dieser Ausgabe

Vitamin D

Einleitung	1
Physiologische Wirkungen auf die Calcium- und Phosphat-Homöostase	2
Zufuhr und Bedarf	3
Krankheitsbilder mit Beziehungen zum Vitamin-D-Status	4
Zusammenfassung.....	6
Weiterführende Literatur	7

Einleitung

Die Bezeichnung "Vitamin D" ist ein historisch geprägter Gattungsbegriff für eine Gruppe von Secosteroiden, die die antirachitische biologische Wirkung von Cholecalciferol (CalcioI, Vitamin D₃) aufweisen (Abbildung 1). Obwohl Vitamin D historisch als ein essentieller Mikronährstoff entdeckt und in die Gruppe der fettlöslichen Vitamine eingereiht wurde, muss man Vitamin D heute als Prohormon bezeichnen, da es zu hochwirksamen Steroidhormonen metabolisiert werden kann.

Autor

Prof. Dr. Dr. Karlheinz Schmidt



Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Karlheinz Schmidt studierte Chemie und Humanmedizin. Seit 1978 ist er Facharzt für Labormedizin. 1985 wurde er als Professor für Experimentelle Medizin an die Universität Tübingen berufen. Als Autor bzw. Mitautor hat er zahlreiche wissenschaftliche Publikationen veröffentlicht. Er ist u.a. Vorstandsmitglied der Gesellschaft für angewandte Vitaminforschung e.V. Dieser Fokus ist in Anlehnung an das Kapitel *Vitamin D* in "Klinische Ernährungsmedizin" entstanden, welches von Herrn K. Schmidt und Herrn W. Bayer erarbeitet wurde. (Hrsg.: M. Ledochowski; Springer Verlag)

Eine der zentralen biologischen Funktionen des Vitamin D im menschlichen Organismus besteht in seiner Wirkung auf den Stoffwechsel von Calcium und Phosphat. Durch dieses endokrine System wird in komplexer Regulation die Stoffwechsel-Homöostase von Calcium und Phosphat sichergestellt. In jüngerer Zeit hat sich allerdings herausgestellt, dass die funktionelle Bedeutung des Vitamin D im menschlichen Organismus sich nicht nur auf die Regulation der Calcium- und Phosphat-Homöostase beschränkt, sondern dass entsprechende Rezeptoren für die stoffwechselaktiven hydroxylierten Metabolite des Vitamin D in einer Vielzahl von Organen und Geweben vorkommen, wie z. B. in der Muskulatur, im Gehirn, in der Haut, im Immunsystem, im Pankreas etc. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass Vitamin D bzw. seine aktiven Metabolite in die Zelldifferenzierung, die Insulinsekretion, die Immunabwehr und viele andere lebenswichtige Körperfunktionen als Regulatoren einbezogen sind.

Rachitis und Osteomalazie

Die ersten Beschreibungen der Rachitis als eigenständiges Krankheitsbild gehen auf die Mitte des 19. Jahrhunderts zurück als es im Rahmen der industriellen Revolution besonders in England wegen starker Luftverschmutzung zu einem massiven Auftreten dieses Krankheitsbildes bei Kindern und Jugendlichen kam. Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Rachitis und mangelnder Einwirkung von Sonnenlicht wurde in epidemiologischen Studien bereits 1890 erkannt. Den entscheidenden Durchbruch brachten die Arbeiten von Huldschinsky, der zeigen konnte, dass die Rachitis durch Bestrahlung der Haut mit UV-Licht geheilt bzw. verhindert wird.

Physiologische Wirkungen auf die Calcium- und Phosphat-Homöostase

Das aktive Vitamin D (1,25-Dihydroxyvitamin D₃) hat vier wesentliche Angriffspunkte bei der Regulation der Calcium- und Phosphat-Homöostase: (1) die intestinale Resorption, (2) die Mobilisierung aus dem Knochengewebe, (3) die renale tubuläre Rückresorption und (4) die Hemmung der Parathormon Wirkungen.

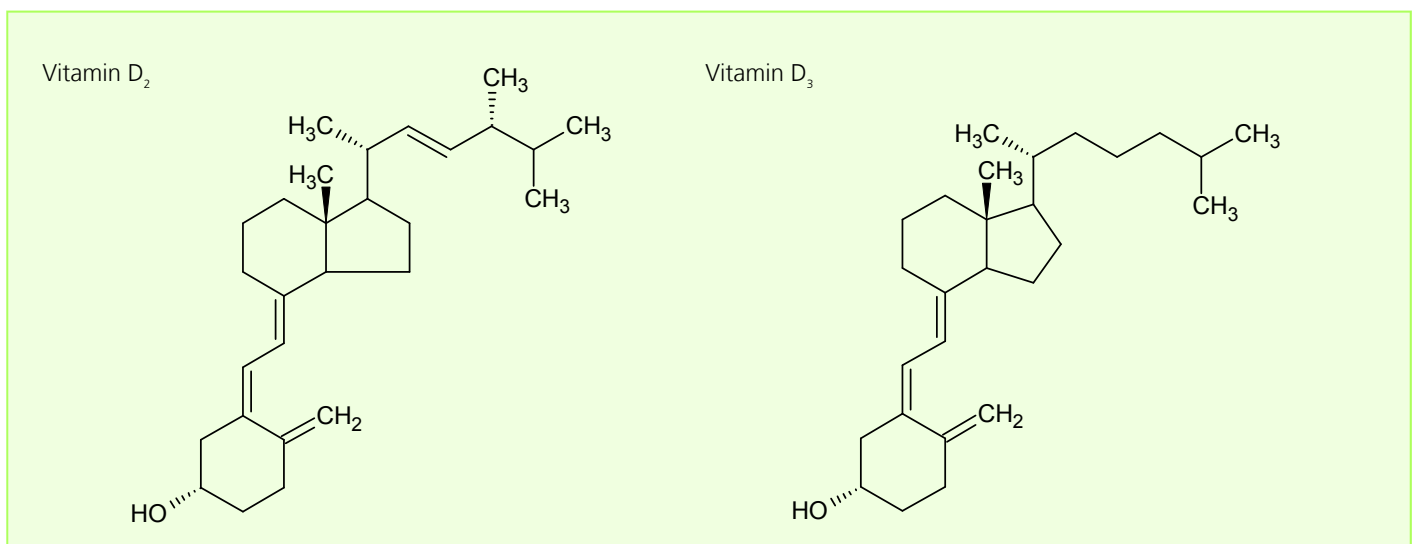


Abbildung 1. Strukturformeln für Vitamin D₂ (Ergocalciferol) und Vitamin D₃ (Cholecalciferol)
Vitamin D₂ wird bei UV-Bestrahlung von Pflanzen aus Ergosterol gebildet. Vitamin D₃ ist das physiologisch in Mensch und Tier vorkommende Vitamin D.

Zufuhr und Bedarf

Die natürlichen Quellen für Vitamin D in der menschlichen Ernährung sind sehr gering und betreffen nahezu ausschließlich tierische Lebensmittel. Obst und Gemüse enthalten so gut wie kein Vitamin D, sodass insbesondere bei Vegetariern ein hohes gesundheitliches Risiko besteht, wenn die Sonnenbestrahlung für die endogene Vitamin-D-Synthese nicht ausreicht. Die Synthesekapazität der menschlichen Haut für Vitamin D ist hoch, sodass bereits eine Sonnenbestrahlung von wenigen Minuten je nach Tageszeit, Jahreszeit, geographischer Breite und Hauttyp unterhalb einer Erythem verursachenden Dosis einer oralen Aufnahme von bis zu 20.000 I.E. Vitamin D entsprechen kann. In Mitteleuropa reicht insbesondere im Winter die durch die endogene Synthese gebildete Menge an Vitamin D nicht aus, um den Bedarf zu decken, sodass der nutritiven Zufuhr große Bedeutung zukommt. Nur regelmäßiger Verzehr von fettem Seefisch ist unter diesen Bedingungen geeignet, den Vitamin-D-Bedarf durch die normale Ernährung zu decken. Um dieser Problematik zu begegnen, werden in einigen Ländern, wie z.B. den USA, Grundnahrungsmittel wie Milch, Butter, Margarine, Zerealien, Schokolade etc. mit Vitamin D angereichert. Da in Deutschland keine Vitamin-D-Anreicherung von Lebensmitteln erfolgt und der Verzehr von fettem Seefisch nicht bedarfsdeckend ist, kommt es zumindest im Winter regelmäßig zu einem endemischen Vitamin-D-Mangel.

Diagnostik und Referenzbereiche

25-Hydroxyvitamin D₃ unterliegt keiner spezifischen Regulation und stellt den Hauptpool der Vitamin-D-Metabolite im Plasma dar. Es eignet sich zur Feststellung eines Mangels infolge unzureichender Zufuhr und/oder niedriger UV-Exposition sowie zur Erkennung einer Intoxikation.

Nach aktuellen Literaturangaben gelten für das 25-Hydroxyvitamin D₃ folgende Normalbereichsangaben:

< 50 Jahre:	20 bis 70 µg/l	(50 bis 175 nmol/l)
≥ 50 Jahre:	25,2 bis 70 µg/l	(63 bis 175 nmol/l).

Vitamin-D-Mangel

Nach neueren Untersuchungen ist von einem relativen Mangel an Vitamin D auszugehen, wenn die Plasmaspiegel von 25-Hydroxyvitamin D₃ unterhalb von 30 µg/l liegen. Bei Werten unterhalb von 20 µg/l besteht ein absoluter Mangel. Geht man von dieser Definition des Vitamin-D-Mangels aus, so kommt man auf eine weltweite Inzidenz von relativem und absolutem Mangel in einer Größenordnung von einer Milliarde Menschen. Noch gravierender sind die Zahlen für die ältere aber nicht in Heimen lebende Bevölkerung in Europa und den USA, wo die Studien zeigen, dass mehr als die Hälfte von einem Vitamin-D-Mangel betroffen ist. Aber auch bei Kindern, Jugendlichen und Schwangeren werden die erforderlichen Plasmaspiegel für 25-Hydroxyvitamin D₃ zu einem hohen Prozentsatz nicht erreicht. Eine Übersicht möglicher Ursachen eines Vitamin-D-Mangels ist in Tabelle 1 zusammengefasst.

Prävention und Therapie eines Vitamin-D-Mangels

Die Empfehlungen gehen derzeit von einer erforderlichen nutritiven Zufuhr von 400 bis 2.000 I.E. pro Tag (10 bis 50 µg/Tag) an Cholecalciferol (Vitamin D₃, Calciol) aus. Die für eine optimale Prävention empfohlene Zielgröße von 70 bis 100 nmol/l des Metaboliten 25-Hydroxyvitamin D₃ im Serum wird allerdings erst bei einer täglichen Zufuhr von 2.000 I.E. (50 µg/Tag) erreicht.

Tabelle 1. Mögliche Ursachen eines Vitamin-D-Mangels

- Sonnenschutzmittel ab Lichtschutzfaktor 15 reduzieren die Vitamin-D-Synthese um 99%
- Ein stark pigmentierter Hauttyp kann zu einer reduzierten Vitamin-D-Synthese um 99% führen
- Im Alter steht weniger 7-Dehydrocholesterin zur Verfügung, Vitamin-D-Synthese kann bis zu 75% reduziert sein
- Im Winter nördlich des 35. Breitengrades (Gibraltar) ist die Vitamin-D-Synthese stark eingeschränkt
- Hauterkrankungen können die Vitamin-D-Synthese stark vermindern
- Malabsorption und Maldigestion vermindern die Verfügbarkeit von Vitamin D
- Adipositas führt zu vermehrter Speicherung und verminderter Verfügbarkeit von Vitamin D
- Verschiedenste Medikamente führen zu einem verstärkten Abbau von Vitamin D
- Leber-Galle-Störungen führen zu verminderter Resorption und Hydroxylierung von Vitamin D
- Nierenerkrankungen führen zu verstärktem renalen Verlust von Vitamin D
- Niereninsuffizienz führt zu einer verminderten Bildung von 1,25-Dihydroxyvitamin D₃
- Verschiedenste genetische Störungen beeinträchtigen die Metabolisierung von Vitamin D
- Tumoren können durch Cytokin-Sekretion den Vitamin-D-Stoffwechsel verändern
- Granulomatöse Erkrankungen gehen mit einer verstärkten Bildung und Metabolisierung von Vitamin D einher
- Erkrankungen der Nebenschilddrüsen beeinflussen die Vitamin-D-Metabolisierung

Toxizität

Das *Food and Nutrition Board* der USA sowie auch die D-A-CH-Arbeitsgruppe nennen übereinstimmend eine tägliche Zufuhr von 50 µg Vitamin D in Form von Cholecalciferol (2.000 I.E./Tag) als unbedenklich. In einer gut dokumentierten neueren Studie führten 100 µg Cholecalciferol pro Tag für zwei bis fünf Monate weder zu einer Hypercalcämie noch zu einer Hypercalcurie. Längere Sonnenexposition oder Ganzkörper-UVB-Bestrahlung können zu einer endogenen Produktion von 200 bis 250 µg Cholecalciferol pro Tag führen.

Eine Hypercalcämie ist eine strenge Kontraindikation für eine Vitamin-D-Gabe. Besondere Vorsichtsmaßnahmen gelten für Dialysepatienten, bei denen häufig zusätzlich eine Hyperphosphatämie vorliegt.

Krankheitsbilder mit Beziehungen zum Vitamin-D-Status

Angesichts der funktionellen Vielfalt des Vitamin-D-Systems mit seinen aktiven Metaboliten ist es nicht verwunderlich, dass zahlreiche Krankheitsbilder Beziehungen zum Vitamin-D-Status aufweisen. Dies erklärt sich auch aus der Tatsache, dass der Rezeptor für 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ in fast allen Organsystemen nachgewiesen werden konnte. Umgekehrt wird auch der Vitamin-D-Status durch verschiedene Erkrankungen beeinflusst.

Vitamin D und Immunsystem

Das Vorkommen des Vitamin-D-Rezeptors in Immunzellen sowie der Nachweis einer Produktion von 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ durch aktivierte Makrophagen zeigt beispielhaft die Bedeutung von Vitamin D für die Immunfunktionen.

Chronisch-entzündliche und Autoimmunerkrankungen

Multiple Sklerose

In der *Nurses'-Health-Study* konnten inverse Beziehungen zwischen der Vitamin-D-Versorgung und dem Auftreten einer Multiplen Sklerose festgestellt werden.

Rheumatoide Arthritis

Daten aus der *Iowa Women's Health Study* (Merlino et al., 2004) zeigen eine inverse Beziehung zwischen der Vitamin-D-Aufnahme und dem Risiko an einer rheumatoiden Arthritis zu erkranken. Nach Untersuchungen von Aguado weisen 60 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis Konzentrationen von 25-Hydroxyvitamin D₃ unter 20 µg/l (50 nmol/l) auf.

Unter adjuvanter Gabe von *alpha*-Calcidiol zusätzlich zu einer Standardtherapie wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eine Absenkung von C-reaktivem Protein (CRP) sowie ein Rückgang der Krankheitsaktivität nachgewiesen.

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Untersuchungen des Vitamin-D-Rezeptors (VDR) zeigen eine erhöhte Häufigkeit bestimmter Polymorphismen bei Patienten mit Morbus Crohn ebenso sind ausgeprägte Vitamin-D-Defizite bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen häufig nachweisbar.

Typ-1-Diabetes

Patienten mit bestimmten VDR-Polymorphismen weisen ein erhöhtes Risiko für Typ-1-Diabetes auf. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe haben junge Männer zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Typ-1-Diabetes deutlich niedrigere Plasmakonzentrationen von 25-Hydroxyvitamin D₃. Aktuelle Empfehlungen schlagen eine zusätzliche Gabe von 400 bis 2.000 I.E. Vitamin D bei Neugeborenen mit bestimmten genetischen Risiken zur Prävention des Typ-1-Diabetes vor.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Hypertonie

Vitamin D greift in die Regulation des Renin-Angiotensin-Systems ein, indem es die Reninsynthese vermindert und damit die Bildung von Angiotensin limitiert.

Bereits in älteren Arbeiten aus den Jahren 1988/1989 wurde über eine blutdrucksenkende Wirkung unter Gabe von 0,75 bis 1,0 µg *alpha*-Calcidiol berichtet. Auch neuere Studien zeigen eine signifikante Blutdruckabsenkung unter der kombinierten Gabe von 1.200 mg Calcium plus 800 I.E. Vitamin D₃ in Form von Cholecalciferol.

Herzinsuffizienz

Bei der Herzinsuffizienz sind die linksventrikuläre systolische, diastolische oder beide Funktionen beeinträchtigt und die Auswurfleistung des Herzens ist herabgesetzt. Es kommt zu einer vermehrten Freisetzung natriuretischer Peptide, die dem erhöhten Dehnungsreiz entgegenwirken. Diese Peptide stellen einen antagonistischen Faktor zum Renin-Angiotensin-Aldosteron-System dar, dessen Aktivität wiederum durch Vitamin D limitierend beeinflusst wird. Untersuchungen an Herzinsuffizienz-Patienten gemäß NYHA -Kriterien¹ (Stadium II und größer) haben im Vergleich zu einer Kontrollgruppe statistisch signifikant niedrigere Werte für 25-Hydroxyvitamin D₃ und 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ gezeigt.

Herzmuskelzellen können VDR exprimieren und Veränderungen der intrazellulären Metabolisierung des ionisierten Calciums dürften eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit der eingeschränkten Kontraktilität des Herzmuskels spielen.

¹ Die **New York Heart Association**-Klassifikation ist ein Schema zur Einteilung der Herzinsuffizienz.

Muskuläre Funktionen

Vitamin D ist erforderlich für die Aufrechterhaltung der Muskelfunktionen und der Skelettmuskel exprimiert einen Vitamin-D-Rezeptor. Vitamin-D-Mangel resultiert in Muskelschwäche, was ein erhöhtes Risiko für Stürze und Frakturen nach sich zieht. In einer Metaanalyse auf der Basis von fünf kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass durch die Gabe von Vitamin D das Sturzrisiko um zirka 22 %, verglichen mit Calcium allein oder Placebo, sinkt.

Tumorerkrankungen

Zahlreiche experimentelle Arbeiten zeigen antitumorale Wirkungen von Vitamin D, insbesondere des Metaboliten 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ im Sinne einer Angiogenesehemmung, einer Differenzierung von Colon-Carcinomzellen oder einer Wachstumshemmung auf Prostata-Tumorzellen mit androgenabhängigen und androgenunabhängigen Wirkungen.

Die Ergebnisse epidemiologischer Studien belegen inverse Beziehungen zwischen der Vitamin-D-Aufnahme und Rektum- beziehungsweise Colon-Carcinomen, Prostata-Carcinom oder Mamma-Carcinomen.

Hinsichtlich der tumorprotektiven Wirkung gegenüber kolorektalen Carcinomen wurde eine "optimale" Serumkonzentration von 25-Hydroxyvitamin D₃ $\geq 36 \mu\text{g/l}$ ($\geq 90 \text{ nmol/l}$) abgeleitet.

Eine wichtige Rolle dürften dabei auch VDR-Polymorphismen spielen. So wurde bei Patienten mit kolorektalen Tumoren gezeigt, dass der TT-Genotyp mit den niedrigsten Serumkonzentrationen von 25-Hydroxyvitamin D₃ einherging. Möglicherweise profitieren Patienten in Abhängigkeit von ihrem VDR-Genotyp in unterschiedlichem Maße von einer Optimierung ihrer Vitamin-D-Versorgung.

Zusammenfassung

Im Folgenden eine kurze Zusammenfassung des aktuellen Forschungsstandes:

1. Vitamin D muss als Prohormon betrachtet werden, da es zu hochaktiven Steroidhormonen metabolisiert werden kann.
2. Durch die Einwirkung von ultraviolettem Licht auf die Haut ist eine endogene Synthese möglich, vielfach aber nicht ausreichend, sodass Vitamin D ein fakultativ essentieller Mikronährstoff ist.
3. Die bekannten Wirkungen von Vitamin D auf den Calcium- und Phosphatstoffwechsel stellen nur einen Teil des vielfältigen Wirkungsspektrums von Vitamin D dar.
4. Durch die Wechselwirkung von Vitamin D mit seinem Rezeptor wird die Expression von mehr als zweihundert Genen beeinflusst.
5. Gemessen am Bedarf ist die Versorgungslage an Vitamin D weltweit bei mehr als einer Milliarde Menschen unzureichend.
6. Die Bestimmung von 25-Hydroxyvitamin D₃ ist sehr wichtig zur Ermittlung der Versorgungslage.
7. Vitamin D hat ein großes Potential in der Prävention zahlreicher Erkrankungen.
8. Die Sicherstellung einer ausreichenden Vitamin-D-Versorgung über die tägliche Ernährung ist schwierig, aufgrund des geringen Verzehrs Vitamin-D-haltiger Lebensmittel, vor allem von fetten Seefischen.
9. Eine Zufuhr bis 2000 I.E. pro Tag über längere Zeiträume ist unbedenklich.

Weiterführende Literatur

- Ahonen M, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P (2000): Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control* 11: 847-852
- Aguado P et al. (2000) Low vitamin D levels in outpatient post-menopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: their relationship with bone mineral density. *Osteoporosis Int* 11: 739-744
- Andjelkovic Z et al. (1999) Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1-alpha-(OH)-D₃ in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 17(4): 453-456
- Bayer W, Schmidt K (2004) Besteht in Mitteleuropa ein endemischer Vitamin D-Mangel? *Erfahrungsheilkunde* 53: 610-614
- Bischoff-Ferrari H, Dawson-Huges B, Willett C et al. (2004): Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 291:1999-2006
- Cantorna M (2000): Vitamin D and autoimmunity: Is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *Proc Soc Exp Biol Med* 223:230-233
- Cantorna M, Hayer C, DeLuca H (1996): 1,25-dihydroxyvitamin D₃ reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:7861-7864
- Dawson-Huges B, Harris S, Krall E, Dallal G (1997): Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 337:670-676
- Dusso S, Brown A, Slatopolsky E (2005): Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 289:F8-F28
- Fukazawa T et al. (1999): Association of vitamin D receptor gene polymorphism with multiple sclerosis in Japanese. *J Neurol Sci* 166:47-52
- Hein G, Oelzner P (2000): Vitamin D metabolites in rheumatoid arthritis: findings - hypotheses - consequences. *Z Rheumatol* 59:28-32
- Holick M (2007): Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357:266-281
- Jahnsen J et al. (2002): Vitamin D status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 37:192-199
- Li Y et al.: Vitamin D (2004): a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 89-90:387-392
- Lind L, Wengle B, Wide L et al. (1988): Hypertension in primary hyperparathyroidism - reduction of blood pressure by long-term treatment with vitamin D (alphacalcidol). A double-blind, placebo-controlled study. *Am J Hypertens* 1:397-402
- Lit, Blom P, Schölin A, Arnqvist H, Blohmé G, Bolinder J, Ekblom-Schnell A, Eriksson J, Gudbjörnsdóttir S, Nyström L, Ostman J, Sundkvist G (2006): Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia* 49:2847-2852
- Mahon B, Gordon S et al. (2003): The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem* 89:922-932
- Mantell D, Owens P, Bundred N, Mawer E, Canfield A (2000): 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Inhibits Angiogenesis In Vitro and In Vivo. *Circulation Research* 87:214
- Martinez M, Giovannucci E, Colditz G, Stampfer M, Hunter D, Speizer F, Wing A, Willett W (1996): Calcium, vitamin D, and the occurrence of colorectal cancer among women. *J Natl Cancer Inst* 88:1375-1382
- Mawer E, Walls J, Howell A, Davies M, Ratcliffe W, Bundred torin BN (1997): Serum 1,25-Dihydroxyvitamin D May Be Related Inversely to Disease Activity in Breast Cancer Patients with Bone Metastases¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 82:118-122
- Merlino L et al. (2004): Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 50:72-77
- Motohashi Y et al. (2003): Vitamin D receptor gene polymorphism affects onset pattern of type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3137-3140
- Munger KL et al. (2004): Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 62:60-65
- Narang N et al. (1984): Role of vitamin D in pulmonary tuberculosis. *J Assoc Physicians India* 32:185-186
- Nemere I, Yoshimoto Y, Norman A (1984): Calcium transport in perfused duodena from normal chicks: enhancement within fourteen minutes of exposure to 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Endocrinology* 115:1476-1483

- Nishio K et al. (2003): Congestive heart failure is associated with the rate of bone loss. *J Intern Med* 253:439-446
- Palmer H, Gonzales-Sancho J, Espada J, Berciano M, Puig I, Baulida J, Quintanilla M, Cano A, de Herreros A, Lafarga M, Munoz A (2001): Vitamin D(3) promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of beta-catenin signaling. *J Cell Biol* 154:369-387
- Pfeifer M et al. (2001): Effects of a short-term vitamin D₃ and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1633-1637
- Pittas A, Lau J, Hu F, Dawson-Hughes B (2007): The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2017-2029
- Simmons J et al. (2000): Vitamin D receptor gene polymorphism: association with Crohn's disease susceptibility. *Gut* 47:211-214
- Smotkin-Tangorra M, Purushothaman R, Gupta A, Nejati G, Anhalt H, Ten S (2007): Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 20:817-823
- Stio M et al. (2001): Suppressive effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and its analogues EB 1089 and KH 1060 on T lymphocyte proliferation in active ulcerative colitis. *Biochem Pharmacol* 61:365-371
- Takeuchi A et al. (1998): Nuclear factor of activated T cells (NFAT) as a molecular target for 1,25-dihydroxyvitamin D₃-mediated effects. *J Immunol* 160:209-218
- van Amerongen B, Dijkstra C et al. (2004): Multiple sclerosis and vitamin D: an update. *Eur J Clin Nutr* 58:1095-1109
- Vieth R et al. (2001): Efficacy and safety of vitamin D intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr* 73:288-294
- Wicklów B, Taback S (2006): Feasibility of a type 1 diabetes primary prevention trial using 2000 IU vitamin D₃ in infants from the general population with increased HLA-associated risk. *Ann N Y Acad Sci* 1079:310-312
- Yaylim-Eraltan I, Arzu Ergen H, Arıkan S, Okay E, Öztürk O, Bayrak S, İsbir T (2007): Investigation of the VDR gene polymorphism association with susceptibility to colorectal cancer. *Cell Biochem Funct* 25:731-737
- Zhao X, Peehl D, Navone N, Feldman D (2000): 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Inhibits Prostate Cancer Cell Growth by Androgen-Dependent and Androgen-Independent Mechanisms¹. *Endocrinology* 141:2548-2556
- Zella J et al. (2003): Oral administration of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ completely protects NOD mice from insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Biochem Biophys* 417:77-80
- Zittermann A (2003): Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 89:552-572
- Zittermann A et al. (2003): Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 41:105-112