

*Magdalena Walicka, Ewa Czerwińska, Ewa Marcinowska-Suchowierska

Witamina D – wpływ na kość

The Effect of Vitamin D on Bone

Klinika Medycyny Rodzinnej, Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Kości,
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Ewa Marcinowska-Suchowierska

Streszczenie

1,25(OH)₂D jest hormonem steroidowym kontrolującym metabolizm wapniowo-fosforanowy. Witamina D oddziałuje na komórki docelowe poprzez połączenie ze swoistym receptorem (VDR), zlokalizowanym w jądrze komórkowym. Kompleks witamina D-VDR jest czynnikiem transkrypcyjnym modulującym ekspresję genów komórek kostnych. Wykazano, że 1,25(OH)₂D wpływa na kluczowe dla metabolizmu kostnego białka zarówno w sposób bezpośredni, jak i pośredni oraz kontroluje ich syntezę na każdym etapie różnicowania osteoblasta, jak również remodelingu kostnego. 1,25(OH)₂D poprzez VDR reguluje absorpcję wapnia, powodując wzrost jego wchłaniania w przewodzie pokarmowym, ponadto hamuje transkrypcję genu dla PTH. Niedobór witaminy D może powodować utratę masy kostnej i wzrost ryzyka złamań. W artykule omówiono bezpośredni i pośredni wpływ witaminy D na kość.

Słowa kluczowe: kość, witamina D, VDR, osteoblast, osteoklast, osteocyt, mineralizacja

Summary

1,25(OH)₂D is a steroid hormone, which encourages the metabolism of calcium and phosphorous. Vitamin D mediates its biological effects by binding to the vitamin D receptor (VDR), which is principally located in the nuclei of target cells. The binding of vitamin D to the VDR allows the VDR to act as a transcription factor that modulates skeletal gene transcription. Numerous direct and indirect effects of 1,25(OH)₂D have been demonstrated on a range of critical bone proteins and 1,25(OH)₂D appears to be involved in their regulation at all stages of osteoblast differentiation and, indeed, bone remodeling. 1,25(OH)₂D uses VDR to regulate calcium absorption leading to increased capacity of the intestine to absorb calcium and acts on the PTH gene to decrease its transcription. Vitamin D deficiency can result in lower bone mineral density and an increased risk of bone fracture. In article was discussed direct and indirect effects of vitamin D on bone.

Key words: bone, vitamin D, VDR, osteoblast, osteoclast, osteocyte, mineralization

WPROWADZENIE

Kość jest rodzajem tkanki łącznej zbudowanej głównie ze zmineralizowanej macierzy zewnątrzkomórkowej. 90% masy kości u osób dorosłych stanowi wapń i fosfor w postaci kryształów hydroksyapatytu [Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂]. Prawidłowa mineralizacja tkanki kostnej uzależniona jest od witaminy D, choć niezbędna jest także odpowiednia podaż wapnia i fosforu w diecie oraz ich prawidłowe wchłanianie z przewodu pokarmowego. Szkielet kostny pełni funkcję podporową, stanowi ochronę dla narządów wewnętrznych oraz jest rezerwuarem niezbędnych dla życia jonów. Poprzez utrzymywanie prawidłowej homeostazy wapniowej kość bierze udział w regulacji funkcji wszystkich komórek organizmu. W odpowiedzi na obniżenie stężenia wapnia w surowicy krwi dochodzi do zwiększe-

nia jego wchłaniania w przewodzie pokarmowym oraz wzrostu reabsorpcji w cewkach nerkowych. Jednocześnie wapń jest mobilizowany z kości poprzez wzrost resorpcji kostnej za pośrednictwem skoordynowanej czynności osteoblastów i osteoklastów podlegających regulacji przez witaminę D (1).

Witamina D w swej aktywnej postaci 1,25(OH)₂D jest hormonem kalcytropowym. Hormony to biologicznie czynne związki, będące nośnikami informacji przeniesionej z komórki regulatorowej do regulowanej, w której łączą się ze specyficznym receptorem, powodując swoistą odpowiedź. Hormon może wywierać działanie tylko na te komórki, które mają dla niego specyficzne receptory (2). Witamina D łączy się z receptorem jądrowym (VDR), a następnie tworzy heterodimer z receptorem kwasu 9-cis retinowego (RXR) o własnościach

czynnika transkrypcyjnego, przez co zapoczątkowuje działania genomowe. Działania niegenomowe mediowane są przez receptor zlokalizowany w błonie komórkowej, odmienny od receptora jądrowego. Połączenie z receptorem błonowym powoduje uruchomienie wewnątrzkomórkowych szlaków metabolicznych, modulujących działania wynikające z ekspresji genowej (3).

Witamina D, poprzez oddziaływanie na różne populacje komórek kostnych, wpływa na funkcję metaboliczną tkanki kostnej, jak również utrzymuje właściwą proporcję między resorpcją kostną a kościotworzeniem. Aktywna postać witaminy D łączy się ze swoim receptorem w osteoblastach i aktywuje geny kodujące białka niezbędne do różnicowania osteoklastów i resorpcji kostnej. Z drugiej strony $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ kontroluje kluczowe geny dla białek macierzy kostnej. Tak więc podstawowa fizjologiczna rola witaminy D związana jest z regulacją gospodarki wapniowo-fosforanowej i utrzymaniem prawidłowej budowy i funkcji kości poprzez bezpośredni wpływ na komórki kostne, jak i pośrednio przez jelito, nerki i przytarczyce (1).

BEZPOŚREDNI WPŁYW WITAMINY D NA KOŚĆ

Aktywna forma witaminy D w krążeniu pochodzi głównie z syntezy nerkowej. Nerka posiada układ enzymatyczny CYP27B1 (1-alfa hydroksylaza) przekształcający $25(\text{OH})\text{D}$ w aktywny hormon $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. CYP27B1 jest jednak obecny w wielu innych tkankach organizmu, w tym w kości. W warunkach fizjologicznych produkcja $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ w tkankach „pozanerkowych” nie powoduje istotnego wzrostu stężenia aktywnego hormonu w krążeniu. Ta lokalna produkcja aktywnej formy witaminy D służy autokrynej lub parakrynej regulacji procesów wzrostu i różnicowania komórkowego. We wszystkich rodzajach komórek kostnych stwierdzono obecność 1-alfa hydroksylazy, tak więc głównym źródłem aktywnej formy witaminy D w tkance kostnej jest kość sama w sobie (4).

Głównym zadaniem osteoblastów jest produkcja macierzy kostnej składającej się przede wszystkim z kolagenu typu I oraz licznych białek niekolagenowych. Macierz organiczna ulega następnie mineralizacji przy udziale wapnia i fosforu. Badania *in vitro* wykazały, że $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ reguluje transkrypcję genów osteoblasta, proliferację, różnicowanie i mineralizację (4).

Szczególnie ważną rolę w osteogenezie odgrywa szlak Wnt będący jedną z dróg wewnątrzkomórkowego przekazywania sygnałów. Glikoproteiny Wnt pobudzają wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe poprzez połączenie z kompleksem receptorowym składającym się z receptora dla lipoprotein o bardzo niskiej gęstości LRP5 lub LRP6 (*low density lipoprotein co-receptor*) i jednej z dziesięciu molekuł Frizzled (Fz). Aktywacja powyższego kompleksu uruchamia kaskadę sygnałów powodującą stabilizację kluczowego białka odpowiedzialnego za ekspresję genów, czyli beta-kateniny. W procesach metabolizmu kości aktywacja szlaku Wnt powoduje stymulację procesów kościotwórczych (5). Osteoblasty powstają z mezodermalnych komórek ma-

cierzystych. Aktywacja szlaku Wnt hamuje różnicowanie komórek macierzystych w kierunku chondrocytów i adipocytów, pobudza natomiast różnicowanie osteoblastów i proliferację preosteoblastów (6). Witamina D indukuje ekspresję LRP5 – koreceptora Wnt Frizzled (7) oraz hamuje w komórkach zrębu ekspresję DKK1 i SFRP2 będących antagonistami szlaku Wnt (8).

Kluczową rolę w utrzymywaniu homeostazy osteoblastów odgrywa apoptoza. Witamina D jest dobrze znanym czynnikiem proapoptotycznym w komórkach nowotworowych, ale nie w osteoblastach (9). W tym rodzaju komórek $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ wywiera efekt antyapoptotyczny poprzez hamowanie czynników mitochondrialnych i związanych z FAS. W badaniach wykazano zmniejszoną ekspresję proteiny proapoptotycznej BAX z jednoczesnym zwiększeniem ekspresji proteiny antyapoptotycznej BCL-2 (10).

Poza wpływem na proliferację i różnicowanie, witamina D (poprzez regulację transkrypcji genów) wpływa na syntezę kluczowych białek osteoblasta. Jednym z najważniejszych białek niekolagenowej tkanki kostnej, syntetyzowanym przez osteoblasty pod wpływem aktywnego metabolitu witaminy D, jest osteokalcyna (OC) (11, 12). Osteokalcyna charakteryzuje się dużym powinowactwem do jonów wapnia w kryształach hydroksyapatytu, uczestniczy w wiązaniu soli wapnia i odkładaniu ich w macierzy kości. Kolejne białko to osteopontyna (OP), która z jednej strony, wiążąc wapń i hydroksyapatyty w tkance kostnej, przyczynia się do mineralizacji organicznego osteoidu kości, z drugiej zaś odgrywa znaczącą rolę w procesie resorpcji kości, stanowiąc czynnik wiążący osteoklasty w zatoce resorpcyjnej (12, 13). Witamina D reguluje również syntezę sialoproteiny kostnej (BSP1), która odgrywa istotną rolę w adhezji komórek do macierzy kostnej oraz w organizacji macierzy tkanek zmineralizowanych (14).

Aktywna postać witaminy D wpływa także na ekspresję białek osteocyta. Należy w tym miejscu wspomnieć o osi nerkowo-kostnej kontrolującej stężenie fosforanów w organizmie. Czynnikiem FGF23 to jeden z najnowszych członków rodziny FGF – pochodzący z kości hormon fosfaturyczny, którego synteza w osteoblastach i osteocytach jest pobudzana przez $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Czynnikiem ten hamuje nerkową reabsorpcję fosforanów i powoduje ich wydalanie, zmniejsza syntezę PTH przez przytarczyce, a także poprzez hamowanie 1a-hydroksylazy i stymulowanie 24-hydroksylazy zmniejsza stężenie $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (15, 16).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ kontroluje również syntezę białka macierzy dentyiny 1 (DMP1) przez osteocyt (4). Jest to kluczowe białko regulujące powstawanie osteocytów, homeostazę fosforanową, bierze ono udział w mineralizacji, adhezji komórkowej, jest regulatorem transkrypcji (17, 18).

Witamina D jest niezbędna do prawidłowego dojrzewania i funkcjonowania osteoklastów. Pierwszym czynnikiem na szlaku dojrzewania osteoklastów jest czynnik stymulujący wzrost kolonii makrofagów (M-CSF), który pobudza komórki prekursorowe oste-

oklastów do proliferacji i zapobiega ich apoptozie. M-CSF jest uwalniany przez preosteoblasty pod kontrolą $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (4, 19, 20). Kolejnym elementem niezbędnym do właściwego dojrzewania i funkcjonowania osteoklastów jest szlak, którego głównymi uczestnikami są osteoprotegeryna (OPG), receptor aktywujący jądrowy czynnik NF- κB (RANK) oraz ligand RANK (RANKL). Receptor RANK znajduje się w błonie preosteoklastów. Przyłączenie się do niego ligandu RANKL, uwalnianego przez preosteoblasty, wyzwala w prekursorach osteoklastów całą kaskadę reakcji pozwalających na różnicowanie i aktywację komórek kościogubnych. Dochodzi m.in. do indukcji syntezy białek fuzji umożliwiających wzajemne połączenie się preosteoklastów i wytworzenie dojrzałej komórki wielojądrowej. Osteoprotegeryna, syntetyzowana przez preosteoblasty, jest rozpuszczalnym receptorem i ma zdolność wiązania się z ligandem RANKL, co uniemożliwia wiązanie się RANKL z RANK i w konsekwencji zatrzymuje cały szlak dojrzewania osteoklastów już na jego początkowych etapach. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pobudza osteoklastogenezę poprzez wzrost ekspresji RANKL oraz hamowanie ekspresji OPG w preosteoblastach. Dodatkowo wykazano, że aktywna postać witaminy D ułatwia adhezję prekursorów osteoklastów do osteoblastów zrębu poprzez zwiększenie ekspresji międzykomórkowej molekuly adhezyjnej ICAM-1. Badania sugerują również, że $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ wywiera bezpośredni wpływ na prekursorzy osteoklastów, zwiększając ekspresję kluczowej molekuly adhezyjnej – integryny $\alpha\text{V}\beta_3$, co zaobserwowano w prekursorach osteoklastów ptasich, jak i w ludzkiej linii komórek mielomonocytowych HL-60. W linii komórkowej HL-60 stwierdzono również wzrost ekspresji RANK pod wpływem







$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (21). Metabolizm $25(\text{OH})\text{D}$ do $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ w ludzkich osteoklastach wywodzących się z populacji jednojądrzastych komórek krwi obwodowej (PBMC), powoduje wzrost ekspresji mRNA dla czynnika jądrowego pobudzonych limfocytów (NFATc1) (4, 21). Jest to czynnik transkrypcyjny, odpowiedzialny za ekspresję genów warunkujących różnicowanie, aktywację i ochronę osteoklastów przed apoptozą oraz genów kluczowych dla funkcjonowania osteoklasta: receptora dla kalcytoniny (CTR), winianoopornej kwasnej fosfatazy (TRAP); katepsyny K (CATK) – lizosomalnej proteazy cysteinowej odgrywającej ważną rolę w degradacji macierzy organicznej (4). Wpływ witaminy D na komórki kostne podsumowano w tabeli 1.

POŚREDNI WPŁYW WITAMINY D NA KOŚĆ

Jednym z głównych efektów działania aktywnego metabolitu witaminy D – $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ jest stymulacja absorpcji wapnia z przewodu pokarmowego oraz w cewkach nerkowych. Niedobór witaminy D skutkuje ujemnym bilansem wapniowym i wtórną nadczynnością przytarczyc, prowadzącą do utraty masy kostnej i w jej konsekwencji do osteoporozy i złamań. Długotrwały niedobór witaminy D może się wiązać z zaburzeniami mineralizacji i osteomalacją.

Absorpcja wapnia (Ca^{2+}) ze światła przewodu pokarmowego oraz cewek nerkowych może się odbywać poprzez transport drogą transcelularną i paracelularną. Paracelularny transport Ca^{2+} odbywa się poprzez ścisłe połączenia międzykomórkowe (*tight junctions*) zgodnie z elektrochemicznym gradientem stężeń. Poszczególne etapy transcelularnego transportu Ca^{2+} pozostają pod kontrolą $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, pobudzającej ekspresję kanałów wapniowych, kalbindyny i systemów

Tabela 1. Wpływ witaminy D na komórki kostne (4).

osteoklastogeneza			kościotworzenie		
Mezenchymalna komórka macierzysta	Pre OC	Dojrzały OC	Niedojrzały OB	Dojrzały OB	osteocyt
					
↑RANKL	↑ICAM	↑Adhezja ($\alpha\text{V}\beta_3$)	↑RANKL	↑OCN	↑FGF23
↓OPG	↑RANK	↑RANK	↓OPG	↑OPN	↑DMP1
↑M-CSF	↑NFATc1	↑CTR	↓prolifracja	↑BSP1	
	↑powst OC	↑TRAcP	↑różnicowanie	↑różnicowanie	
		↑CATK		↑FGF23	
		↓resorpcji			

usuwających wapń z komórki. Wapń dostaje się do wnętrza komórki nabłonka poprzez kanał wapniowy TRPV5 lub TRPV6 umieszczony w rąbku szczoteczkowym. W obrębie komórki, od rąbka szczoteczkowego do błony podstawno-bocznej, wapń jest transportowany przez kalbindynę, która, oprócz roli transportującej, pełni również rolę bufora chroniącego komórkę przed niekorzystnym działaniem wapnia. Ca^{2+} jest usuwany z wnętrza komórki przez pompę wapniową – Ca^{2+} -ATPazę (PMCA1b) oraz wymiennik $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX1), które są zlokalizowane w błonie podstawno-bocznej (22).

W badaniach dotyczących myszy pozbawionych receptora dla witaminy D (VDR KO) wykazano, że u zwierząt tych poziom mRNA dla TRPV6 w dwunastnicy jest obniżony o więcej niż 90%. W kulturach komórek jelita i dwunastnicy zarówno u myszy, jak i ludzi, zaobserwowano, że ekspresja genu dla TRPV6 podlega ścisłej regulacji przez $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. U zwierząt z niedoborem witaminy D oraz u myszy KO VDR stwierdzono istotną redukcję poziomu kalbindyny, a suplementacja pozajelitowa $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ istotnie podwyższała stężenie kalbindyny. Sugeruje to, że ekspresja genu dla kalbindyny jest regulowana przez witaminę D. Podobnie mRNA dla Ca ATPazy (PMCA1b) było istotnie obniżone u kurcząt z niedoborem witaminy D i wzrastało (2-3)-krotnie w wyniku suplementacji witaminy D (23). U zwierząt tych stwierdzono również wzrost aktywności wymiennika Na/Ca (NCX) w jelicie pod wpływem $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ w mechanizmie genomowym i niegenomowym (24).

Pewne obserwacje sugerują, że transcelularny transport wapnia odbywa się również poprzez jego sekwestrację w pęcherzykach wewnątrzkomórkowych. Leczenie $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ powoduje zwiększenie liczby lizosomów w komórkach jelita kurcząt oraz uwolnienie enzymów lizosomalnych z izolowanych enterocytów szczurzych. Świadczy to o kontroli przez witaminę D również i tego rodzaju transportu wapnia (23).

Pomimo że większość badań dotyczących jelitowej absorpcji wapnia skupia się na próbie wyjaśnienia wpływu witaminy D na transport transcelularny, dominujący w proksymalnym odcinku jelita cienkiego, istnieją doniesienia o pobudzającym wpływie witaminy D na mechanizm paracelularny, dominujący w jelicie czczym i końcowej części jelita krętego (23).

Niezależnie od wpływu na jelitową absorpcję wapnia i stężenie wapnia w surowicy krwi, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ hamuje transkrypcję genu dla PTH poprzez połączenie

z receptorem VDR, heterodimeryzacją z receptorem kwasu 9-cis retinowego (RXR) i przyłączenie do specyficznej sekwencji DNA (VDR) w genie PTH (25). W badaniach *in vitro* na komórkach przytarczyc bydłych $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ powodowała istotne obniżenie poziomu mRNA dla PTH, a w konsekwencji obniżenie sekrecji PTH. Obserwację tę potwierdzono w badaniach *in vivo*. U szczurów, którym podawano iniekcje z $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ w dawce niepowodującej wzrostu stężenia wapnia w surowicy, stwierdzano obniżenie poziomu mRNA dla PTH < 4% w porównaniu do grupy kontrolnej (26).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ reguluje ekspresję receptora wapniowego, przez co również pośrednio wpływa na sekrecję PTH (25). Wzrost transkrypcji genu kodującego receptor wapniowy może powodować wzrost wrażliwości komórek przytarczyc na aktualne stężenie wapnia w surowicy i w ten sposób obniżyć stężenie PTH. Witamina D oddziałuje na przytarczycę dodatkowo poprzez zmniejszenie proliferacji komórek tego gruczołu (27).

PODSUMOWANIE

Witamina D to niezwykle istotny czynnik zapewniający prawidłowe funkcjonowanie tkanki kostnej. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ jest hormonem bezpośrednio oddziałującym na różne populacje komórek kostnych, jak i wywierającym pośredni wpływ na kość poprzez regulację gospodarki wapniowej oraz ekspresji PTH. Aktywna postać witaminy D pobudza różnicowanie osteoblastów, warunkuje prawidłową mineralizację osteoidu, pobudza powstawanie i dojrzewanie osteoklastów, a także reguluje ekspresję licznych genów w osteoblastach i osteoklastach. Regulacja ekspresji genów dla białek biorących udział w nabłonkowej absorpcji wapnia, powoduje wzrost wchłaniania wapnia w przewodzie pokarmowym i reabsorpcję tego pierwiastka w cewkach nerkowych, co zapewnia prawidłowe stężenie wapnia w surowicy krwi i prawidłową mineralizację tkanki kostnej. Poprzez hamowanie sekrecji PTH, witamina D hamuje resorpcję kostną. Nie dziwi zatem fakt, że masa kostna i obrót kostny są zależne od prawidłowego zaopatrzenia organizmu w witaminę D. Suplementacja witaminą D może obniżyć obrót kostny i zwiększać masę kostną. W kilku randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących suplementacji witaminy D i wapnia wykazano istotne zmniejszenie ilości złamań pod wpływem tych czynników (28). U pacjentów z niską masą kostną, w diagnostyce różnicowej, zawsze należy uwzględniać niedobory witaminy D.

PIŚMIENNICTWO

1. Montecino MA, Lian JB, Stein JL et al.: Biological and molecular effect of vitamin D on Bone. [In:] Holick MF (red) Nutrition and Health: Vitamin D. Springer Science+Business Media, LLC 2010; 189-209.
2. Nauman A, Piekietko-Witkowska A: Hormony: podział i mechanizmy działania. [W:] Endokrynologia w codziennej praktyce lekarskiej. Red. Syrenicz A. Wydawnictwo Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie 2009; 13-40.
3. Holick MF: Vitamin D Deficiency. N Engl J Med 2007; 357: 266-281.
4. Atkins GJ, Findlay DM, Anderson PH et al.: Target Genes: Bone Proteins. In Vitamin D. Edited: Feldman D. Pike JW, Adams JS. Academic Press 2011; 411-424.
5. Pawlak-Buś K, Leszczyński P: Inhibitory Wnt/b-kateniny w terapii obniżonej masy kostnej – nowe perspektywy w leczeniu osteoporozy? Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2011; 7: 11-15.
6. Khosla S, Westendorf JJ, Oursler MJ: Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures. J Clin Invest 2008; 118: 421-8.

7. Fretz JA, Zella LA, Kim S et al.: 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ induces expression of the Wnt signaling co-regulator LRP5 via regulatory elements located significantly downstream of the gene's transcriptional start site. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 440-5.
8. Cianferotti L, Demay MB: VDR-mediated inhibition of DKK1 and SFRP2 suppresses adipogenic differentiation of murine bone marrow stromal cells. *J Cell Biochem* 2007; 101: 80-8.
9. Trump DL, Hershberger PA, Bernardi RJ et al.: Anti-tumor activity of calcitriol: pre-clinical and clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90: 519-26.
10. Duque G, El Abdaimi K, Henderson JE et al.: Vitamin D inhibits Fas ligand-induced apoptosis in human osteoblasts by regulating components of both the mitochondrial and Fas-related pathways. *Bone* 2004; 35: 57-64.
11. Carvallo L, Henríquez B, Paredes R et al.: 1 α ,25-dihydroxy vitamin D₃-enhanced expression of the osteocalcin gene involves increased promoter occupancy of basal transcription regulators and gradual recruitment of the 1- α ,25-dihydroxy vitamin D₃ receptor-SRC-1 coactivator complex. *J Cell Physiol* 2008; 214: 740-9.
12. Atkins GJ, Anderson PH, Findlay DM et al.: Metabolism of vitamin D₃ in human osteoblasts: evidence for autocrine and paracrine activities of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃. *Bone* 2007; 40: 1517-28.
13. Shen Q, Christakos S: The vitamin D receptor, Runx2, and the Notch Signaling pathway cooperate in the transcriptional regulation of osteopontin. *J Biol Chem* 2005; 280(49): 40589-98.
14. Sooy K, Sabbagh Y, Demay MB: Osteoblasts lacking the vitamin D receptor display enhanced osteogenic potential *in vitro*. *J Cell Biochem* 2005; 94: 81-7.
15. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I et al.: The role of vitamin D in the FGF23, klotho, and phosphate bone-kidney endocrine axis. *Rev Endocr Metab Disord* 2011; Sep 21 [Epub ahead of print].
16. Saji F, Shigematsu T, Sakaguchi T et al.: Fibroblast growth factor 23 production in bone is directly regulated by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D, but not PTH. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299: F1212-7.
17. Lu Y, Yuan B, Qin C et al.: The biological function of DMP-1 in osteocyte maturation is mediated by its 57-kDa C-terminal fragment. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 331-40.
18. Shoback D: Update in osteoporosis and metabolic bone disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 747-53.
19. Zhu K, Gläser R, Mrowietz U: Vitamin D₃ and analogues modulate the expression of CSF-1 and its receptor in human dendritic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 297: 1211-7.
20. Pernow Y, Granberg B, Sääf M et al.: Osteoblast dysfunction in male idiopathic osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2006; 78: 90-7.
21. Kogawa M, Findlay DM, Anderson PH et al.: Osteoclastic metabolism of 25(OH)-vitamin D₃: a potential mechanism for optimization of bone resorption. *Endocrinology* 2010; 151: 4613-25.
22. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ: Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev* 2005; 85: 373-422.
23. Fleet JC, Schoch RD: Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2010; 47: 181-95.
24. Centeno V, Picotto G, Pérez A et al.: Intestinal Na(+)/Ca(2+) exchanger protein and gene expression are regulated by 1,25(OH)(2)D(3) in vitamin D-deficient chicks. *Arch Biochem Biophys* 2011; 509: 191-6.
25. Silver J, Yalcindag C, Sela-Brown A et al.: Regulation of the parathyroid hormone gene by vitamin D, calcium and phosphate. *Kidney International* 1999; 56: S2-S7.
26. Kumar R, Thompson JR: The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 216-24.
27. Silver J, Levi R: Regulation of PTH synthesis and secretion relevant to the management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005; 67: S8-12.
28. Lips P, van Schoor NM: The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 585-91.

otrzymano/received: 17.02.2012
zaakceptowano/accepted: 15.03.2012

Adres/address:
*Magdalena Walicka
Klinika Medycyny Rodzinnej, Chorób Wewnętrznych
i Chorób Metabolicznych Kości CMKP
SPSK im. Prof. W. Orłowskiego
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa
tel.: +48 (22) 628-69-50, fax: (22) 622-79-81
e-mail: m_walicka@wp.pl