

Wpływ polimorfizmów genu *VDR* na otyłość, zmiany metaboliczne, zaburzenia masy kostnej i procesy nowotworowe

The impact of *VDR* gene polymorphisms on obesity, metabolic changes, bone mass disorders and neoplastic processes

¹Anna Wysoczańska-Klaczyńska, ²Aleksandra Ślęzak, ³Marta Hetman, ¹Ewa Barg

¹Katedra i Zakład Postaw Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

²Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu ³Studenckie Koło Naukowe, Katedra i Zakład Podstaw Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

¹Department of Basic Medical Sciences, Wrocław Medical University ²Department and Clinic of Marrow Transplantation, Pediatric Oncology and Hematology, Wrocław Medical University ³Student's Scientific Society, Department of Basic Medical Sciences, Wrocław Medical University

Streszczenie

Aktywność witaminy D kontrolowana jest przez jej receptor (*VDR*) zlokalizowany w wielu komórkach organizmu. Obecność *VDR* w licznych szlakach komórkowych sugeruje jego istotną rolę w etiologii i rozwoju wielu chorób. Wykazano zwiększone ryzyko otyłości, zaburzeń metabolicznych i masy kostnej oraz nowotworzenia wśród pewnych alleli *VDR*. Znaczenie genu *VDR* w etiopatologii otyłości związane jest z występowaniem polimorfizmów: *Fok1*, *Bsm1*, *Apa1*, *Taq1*. Ekspresja *VDR* w adipocytach odgrywa rolę w regulacji metabolizmu energetycznego i indukowaniu wystąpienia otyłości. Witamina D i polimorfizmy *VDR* mogą uczestniczyć w rozwoju wielu schorzeń metabolicznych. Gen *VDR* jest jednym z lepiej zbadanych genów wśród pacjentów z cukrzycą typu 1. Działanie witaminy D wpływa na prawidłowe funkcjonowanie oraz rozwój układu kostnego. Efekt na przebudowę kości witamina D wywiera przez swój receptor i jego polimorfizmy: *Apa1*, *Bsm1*, *Taq1*, *Fok1* i *Cdx2*. Identyfikacja i rozpoznanie odmian *VDR* daje możliwość wczesnego wykrycia ryzyka wystąpienia osteoporozy lub indywidualnej predyspozycji do jej rozwoju. Odnotowuje się dużą zmienność wyników badań poszczególnych polimorfizmów *VDR* w odniesieniu do występowania osteoporozy wśród różnych grup etnicznych. Do ważnych w procesie nowotworzenia polimorfizmów należą m.in.: polimorfizm *Fok1*, *Bsm1* oraz *Taq1*. Wskazuje się związek polimorfizmów genu *VDR* z ryzykiem wystąpienia raka sutka (*Bsm1*, *Fok1*), raka prostaty (*Fok1*) i czerniaka złośliwego (*Fok1*). Największe znaczenie w rokowaniu obserwuje się u pacjentów z rakiem prostaty (*Fok1*), rakiem piersi (*Bsm1*, *Taq1*), czerniakiem złośliwym o (*Bsm1*) i rakiem nerkowokomórkowym (*Taq1*). Istotnym jest rozpoznanie, opisanie i skorelowanie występowania genetycznego polimorfizmów genu *VDR*, które pozwolą na wczesne rozpoznanie bądź zapobieganie wystąpienia skorelowanych z nimi jednostek chorobowych.

Słowa kluczowe

receptor witaminy D (*VDR*), polimorfizm, witamina D, otyłość, osteoporoza, nowotwory

Abstract

Vitamin D activity is controlled by its receptor (*VDR*) located in many cells of the body. The presence of *VDR* in numerous cellular pathways suggests its important role in the etiology and development of many diseases. Increased risk of obesity, metabolic disturbances, bone mass disturbances and neoplasia among certain *VDR* alleles has been proven. The importance of *VDR* in the etiopathology of obesity is associated with the occurrence of polymorphisms: *Fok1*, *Bsm1*, *Apa1*, *Taq1*. *VDR* expression in adipocytes plays a role in the regulation of energy metabolism and the induction of obesity. Vitamin D and *VDR* polymorphisms can participate in the development of many metabolic disorders. The *VDR* gene is one of the better researched genes among patients with type 1 diabetes. The action of vitamin D affects the proper functioning and development of the skeletal system. Vitamin D has an effect on bone remodeling through

its receptor and its polymorphisms: Apa1, Bsm1, Taq1, Fok1 and Cdx2. The identification and diagnosis of VDR varieties gives the possibility of early detection of the risk of osteoporosis or individual predisposition to its development. There is a high variability in the results of individual VDR polymorphisms in relation to the occurrence of osteoporosis among various ethnic groups. The polymorphisms important in the neoplastic process include, among others, the polymorphism of Fok1, Bsm1, and Taq1. The association of VDR gene polymorphisms with the risk of breast cancer (Bsm1, Fok1), prostate cancer (Fok1) and malignant melanoma (Fok1) is indicated. The greatest importance in the prognosis is observed in patients with prostate cancer (F1), breast cancer (Bsm1, Taq1), malignant melanoma (Bsm1) and renal cell carcinoma (Taq1). It is important to identify, describe and correlate the occurrence of genetic polymorphisms of the VDR, which will allow early diagnosis or prevention of correlative entities correlated with them.

Key words

Vitamin D receptor (VDR), polymorphism, Vitamin D, obesity, osteoporosis

Wstęp

Badania ostatnich lat zwracają szczególną uwagę na plejotropowy charakter działania witaminy D poprzez jej wpływ na gospodarkę hormonalną, wapniowo-fosforanową, ale także na zjawiska związane z proliferacją i różnicowaniem komórek układu immunologicznego. Jej działanie antynowotworowe i prozapalne wskazuje na to, że stanowi ważny wskaźnik stanu zdrowia oraz istotny czynnik predykcyjny rozwoju wielu chorób [1].

Aktywność witaminy D kontrolowana jest przez jądrowy receptor witaminy D (VDR) zlokalizowany w wielu komórkach organizmu m.in. tkance kostnej, komórkach β trzustki, tkance tłuszczowej, sercu, skórze, jelicie i prawie wszystkich komórkach układu immunologicznego. Aktywna forma witaminy D po związaniu się z receptorem VDR wykazuje duże powinowactwo do łączenia się ze swoistą sekwencją DNA, dzięki czemu zdolna jest do inicjowania i wyciszania transkrypcji genów kodujących określone białka, które uczestniczą w licznych procesach biologicznych [2]. Szacuje się, że VDR może regulować ekspresję około 500 genów w ludzkim organizmie. Obecność receptora witaminy D w licznych szlakach komórkowych sugeruje jego istotną rolę w etiologii i rozwoju wielu chorób. Wykazano, że pewne wariacje alleli zwiększają ryzyko otyłości brzusznej, zaburzeń metabolicznych i masy kostnej, a także procesów nowotworowych.

Wpływ polimorfizmu genu VDR na otyłość i zmiany metaboliczne

Brak prawidłowo kształtowanych podstaw zdrowotnych, mała aktywność fizyczna oraz nieregularny tryb życia to jedne z przyczyn rozwoju nadwagi i otyłości. Za otyłość uważa się patologiczne zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej, która u kobiet stanowi powyżej 30% a u mężczyzn ponad 25% masy ciała. Rozpознаjemy ją przy BMI ≥ 30 kg/m² u osób dorosłych, natomiast u dzieci i młodzieży, gdy BMI jest powyżej 97centyla siatki centylowej w odniesieniu do płci i wieku. Wśród uwarunkowań predysponujących do występowania otyłości istotną rolę odgrywają również czynniki genetyczne. Definiuje się wśród nich geny: *FTO*, *INSIG2*, *MC4R*, *TMEM18*, *GNPDA2*, *NEGR1*, *BDNF*, *KCTD15*, geny leptyny i adiponektyny oraz gen VDR jako biorące udział w metabolizmie tkanki tłuszczowej [3].

Znaczenie receptora witaminy D (VDR) w etiopatologii otyłości wiąże się z jego polimorfizmem, a fenotypy otyłości silnie korelują z poziomem witaminy D w surowicy [4].

W badaniach u myszy transgenicznym z wprowadzonym genem *hVDR* (humanVDR) opisano rozwijającą się otyłość w przeciwieństwie do myszy pozbawionych tego genu, przy podawaniu tej samej karmy [5]. Dowodzi to, że ekspresja VDR w adipocytach odgrywa ważną rolę w regulacji metabolizmu energetycznego i indukowaniu wystąpienia otyłości. Analizowanie plejotropowego efektu działania witaminy D i jej związku z otyłością wskazują na duży udział polimorfizmów genu VDR: Fok1 (rs 10735810), Bsm1 (rs 1544410), Apa1 (rs 7075232), Taq1 (rs731236). Wykazano, że różnice pomiędzy rozkładem alleli badanych polimorfizmów zwiększają ryzyko zaburzeń metabolicznych związanych z otyłością, ale także cukrzycą typu 1 i 2 oraz wydzielaniem insuliny. Receptor witaminy D odgrywa znaczącą rolę w działaniu aktywnej formy witaminy D. Stąd konsekwencje o znaczeniu klinicznym, związane z jej niedoborem, modulujące liczne zmiany w genie VDR. W badaniu nad trzema polimorfizmami genu VDR (Aspa1, Taq1, Bsm1) w populacji saudyjskich studentów płci męskiej, wykazano związek z nadwagą, otyłością i niskim stężeniem witaminy D. Autorzy potwierdzili, że allel genotypu Taq1 oraz bb genotypu Bsm1 są powiązane z występującą otyłością oraz wysokim BMI. Genotyp Apa1 nie wskazał takich zależności [6]. Wyniki innych badań potwierdziły związek polimorfizmu genotypu Bsm1 i Taq1 z otyłością [7]. W badaniach grupy zdrowych kobiet w wieku 20-39 lat narodowości szwedzkiej wykazano związek większej masy tkanki tłuszczowej ocenianej za pomocą fal rtg z genotypem BB Bsm1. Nie zaobserwowano jednak różnic w wartościach BMI w tej grupie [8]. W badaniach polskich mężczyzn wykazano wyższe wartości BMI wśród nosicieli genotypu BB Bsm1 w porównaniu z homozygotą bb. Obecność polimorfizmu Fok1 FF i Ff związana była z wrażliwością na insulinę i poziomem HDL [9]. Wyniki badań wskazują, że witamina D i polimorfizmy jej receptora mogą uczestniczyć nie tylko w rozwoju otyłości, ale także pozostałych powikłaniach metabolicznych. Stwierdzono, że niższy poziom kalcydiolu może być czynnikiem ryzyka rozwoju chorób metabolicznych u otyłej populacji [10]. Oceniono w grupie Brazylijczyków dwa polimorfizmy genu VDR (Fok1, Bsm1), potwierdzając wpływ polimorfizmu Fok1 na wydzielanie insuliny, insulinooporność oraz stężenie trójglicerydów i HDL. Nosiciele homozygotycznego genotypu Fok1FF wykazywali wyższy wskaźnik oporności na insulinę w porówna-

niu do nosicieli heterozygot Ff. Ponadto w grupie nieobciążonej zespołem metabolicznym stwierdzono związek polimorfizmu Foklff z wyższym poziomem trójglicerydów i niższym HDL-cholesterolem [11]. Wyniki są potwierdzeniem dla innych badań, w których zaobserwowano znacząco wyższą oporność na insulinę u badanych z homozygotycznym genotypem bb w porównaniu do heterozygot Bsm1 Bb i BB [12].

W grupie 152 pacjentów z otyłością olbrzymią wykazano, że polimorfizm genu *VDR* nie ma związku z indeksem masy ciała (BMI) oraz częstotliwością występowania zmian metabolicznych (nieprawidłowości ciśnienia krwi (RR), dyslipidemia i hiperglikemia), nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania badanych genotypów Fokl i Bsm1 w porównaniu do grupy kontrolnej [13]. Podobne wyniki opublikowali Ye i wsp. w analizie związku pomiędzy polimorfizmem genu *VDR* a otyłością u francuskich pacjentów z cukrzycą typu 2. Jedynie w przypadku polimorfizmu Bsm1 wykazano, że wyższe wartości BMI związane były z obecnością allelu GG [14]. Wyniki badań przeprowadzonych u polskich pacjentów nie potwierdziły znaczenia polimorfizmów Taq1, Bsm1, Aspa1 w patogenezie rozwoju nadwagi i otyłości brzusznej, rozkład alleli badanych polimorfizmów nie wykazał istotnych różnic podzależnych od masy ciała i BMI [3]. Nie stwierdzono zależności między polimorfizmami Taq1 i Aspa1 a cukrzycą typu 2. Polimorfizm Taq1 TT wiązał się jedynie z niskim poziomem osteokalcyny u pacjentów z nadwagą i otyłością [15]. Podobne wyniki uzyskano w badaniach u mieszkańców Tajlandii. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania genotypów i alleli *VDR* między pacjentami z zespołem metabolicznym a grupą kontrolną. Genotypy *VDR* Taq1 TT oraz Bsm1 BB i Bb w grupie z zespołem metabolicznym były związane z niższymi poziomami witaminy D. Wykazano, że genotypy Bsm1 BB i Bb związane były z hipertrójglicydemią, co może predysponować do powstania zaburzeń metabolicznych [16]. Wyniki przeprowadzanych badań nad rolą polimorfizmu Fokl, Bsm1, Aspa1, Taq1 w zaburzeniach metabolicznych i otyłości wymagają dalszych badań.

VDR znajduje się niemalże we wszystkich komórkach układu odpornościowego, zwłaszcza w limfocytach T. Ze względu na rolę w rozwoju chorób autoimmunologicznych z udziałem komórek T, gen *VDR* jest jednym z lepiej zbadanych genów u pacjentów z cukrzycą typu 1, chorobą z kręgu chorób autoimmunologicznych. Wyniki badań zależności polimorfizmów genu *VDR* a predyspozycją do cukrzycy typu 1 są niejednoznaczne. Wykazano, że polimorfizm Bsm1allelu B był istotnie związany z cukrzycą typu 1 w badanej populacji wschodnioazjatyckiej, natomiast polimorfizm Fokl wiązał się ze zwiększonym ryzykiem cukrzycy typu 1 w zachodnioazjatyckiej grupie badanej [17]. Różnice, jak zakładają autorzy, mogły wynikać z różnej ekspozycji na słońce lub spożycia witaminy D w diecie. Czynniki te mogą modulować ryzyko związane z genotypem. W populacji irańskiej nie wykazano zależności polimorfizmów Bsm1, Fokl, Aspa1, Taq1 z cukrzycą typu 1. Genotypy Bb, FF i Aa istotnie częściej występują u pacjentów z cukrzycą typu 1 w porównaniu do grupy kontrolnej, ale nie odnotowano znaczącej korelacji z początkowym stadium cukrzycy 1. Wykazano jednak, że u pacjentów z genotypem Ff częściej występowała

kwasica ketonowa [18]. Analiza rozkładu polimorfizmów Fokl nie wykazała różnic między grupą Chilijczyków z cukrzycą typu 1 i grupą kontrolną. Pacjenci z cukrzycą 1 będący nosicielami genotypu Ff wykazywali niższe poziomy witaminy D w porównaniu z nosicielami allelu F [19].

Tkanka tłuszczowa uznawana jest nie tylko za źródło magazynu energetycznego organizmu, ale także za narząd endokryny. Adipocyty, komórki tkanki tłuszczowej wytwarzają adipokiny o działaniu endokrynnym. Adiponektyna zwiększa wrażliwość na insulinę, działa przeciwmiażdżycowo. Rezystyna działa odwrotnie do adiponektyny, zwiększając insulinoporność. Leptyna reguluje apetyt i równowagę energetyczną organizmu. Stwierdzono, że witamina D stymuluje wytwarzanie leptyny w sposób zależny od *VDR*, zatem witamina D może wpływać na homeostazę energii poprzez bezpośrednią regulację ekspresji leptyny. W badaniach u myszy wykazano, że ekspresja i sekrecja leptyny ulega zmniejszeniu u osobników pozbawionych genu receptora witaminy D (*VDR*), a wzrasta u myszy transgenicznych (Tg) z nadekspresją *VDR* w adipocytach [20]. Mechanizm złożonej zależności między witaminą D i leptyną nie jest do końca poznany.

Wpływ witaminy D na układ kostny

Działanie witaminy D bezpośrednio wpływa na prawidłowe funkcjonowanie oraz rozwój układu kostnego, a także gęstość mineralną kości [21–23]. Jej niedobór prowadzi do wystąpienia zaburzeń budowy kośćca, osteopenii i osteoporozy, co predysponuje do złamań, spadku ogólnej sprawności fizycznej, ale także komfortu życia [23–25]. Może powodować wtórną aktywność przytarczyc i wysoki obrót kostny [26]. Aktywny metabolit witaminy D₃ – cholekalcyferol odpowiada za regulację gospodarki wapniowo-fosforanowej i metabolizm tkanki kostnej [21]. Cholekalcyferol stymuluje syntezę białka wiążącego wapń, co przekłada się na zwiększone wchłanianie jelitowe [27]. Regulacji podlega metabolizm fosforu i reabsorpcja wapnia w kanalikach nerkowych [21]. Witamina D pobudza osteoblasty i utrzymuje prawidłową mineralizację kości [22,23]. Posiada zdolność mobilizacji wapnia z kości, kiedy jego podaż jest zbyt mała. Niedostateczna ilość witaminy D wiąże się ze spadkiem siły mięśni i występowaniem miopatii, której może towarzyszyć osteomalacja [21–23]. Wydaje się zatem, że aktywność fizyczna jest większa u osób z prawidłowym poziomem witaminy D [24]. Wykazano, że kompleks 1 α ,25(OH)₂D₃/*VDR* współdziałając z ligandem aktywatora receptora NF- κ B – RANKL (receptor activator of nuclearfactor kappa-B ligand) wpływa na osteoklastogenezę [28]. Równocześnie kompleks ten jest w stanie hamować ekspresję osteoprotegryny (OPG), która łącząc się z RANKL reguluje różnicowanie i aktywację osteoblastów. Zwiększona aktywność RANKL nad OPG prowadzi do dominacji procesów osteolitycznych. Natomiast przeciwnie zwiększona aktywność OPG prowadzi do osteopetrozy (nadmierne kostnienie), stymuluje kościotworzenie i aktywność osteoblastów [28,29].

Ponad 90% maksymalnej masy szkieletu formuje się do zakończenia okresu pokwitania [22]. Niekorzystne czynniki wpły-

wające na zaburzenia w prawidłowym rozwoju kośćca w tym okresie sprzyjają zmniejszeniu szczytowej masy kostnej [30]. Powoduje to zmniejszoną odporność mechaniczną kości, osteopenię lub osteoporozę [21–23]. Diety niedoborowe, niedostateczna podaż wapnia i witaminy D3 lub niewystarczająca synteza endogenna tej witaminy (przy niewystarczającej ekspozycji na promieniowanie słoneczne) prowadzi do zwiększonej resorpcji tkanki kostnej [31,32]. Znaczenie mają także stany chorobowe ograniczające wchłanianie jelitowe, zmiany w skórze i zmiany czynności nerek występujące wraz z wiekiem [24,27].

Oceny masy kostnej dokonuje się poprzez wykonanie niewazyjnego pomiaru gęstości mineralnej kości (BMD – Bone Mineral Density) [25]. Złotym standardem badania BMD jest metoda DEXA polegająca na absorpcjometrii promieniowania RTG w dwóch różnych energiach. Ilość pochłoniętego promieniowania jest proporcjonalna do gęstości kości. Pomiar dotyczyć może całego szkieletu lub poszczególnych jego części. U dzieci znaczenie ma badanie całego szkieletu i odcinka lędźwiowego kręgosłupa, u dorosłych m.in. przedramienia, nasady kości. Uważa się, że oznaczenia wymagają też „parametry dynamiczne zaopatrzenia organizmu z witaminę D” tj. wskaźniki obrotu kostnego, stężenie parathormonu, ocena siły mięśniowej [30]. Wzrost parathormonu w surowicy może sugerować narastający niedobór witaminy D [26]. Najczęstszym schorzeniem wiążącym się z obniżoną gęstością kości jest osteoporoza. Definiujemy ją jako nasilony zanik kostny oraz brak równowagi w mechanizmach obrotu kostnego [26,33]. Skutkuje to zmianami mikroarchitektury tkanki kostnej i zwiększonej kruchości kości [25]. Do objawów zaliczamy bóle kostne, patologie postawy i zaburzenia chodu, zaburzenia osi kończyn, przykurcze stawowe, spadek siły mięśniowej, złamania. Przez długi okres może pozostawać bezobjawowa mimo postępujących ubytków masy kostnej. Zwykle rozpoznaniem bywa złamanie osteoporotyczne (niskoenergetyczne) – niewspółmierna siła wywołująca złamanie do następstw i konsekwencji urazu [30]. U dorosłych osteoporoza charakteryzuje się zmniejszeniem liczby beleczek kostnych, natomiast u dzieci ich ścięciem, dlatego też wczesna reakcja na niedobory u dzieci zapobiega postępowaniu zmian [22,23,25].

Za przedział referencyjny prawidłowego BMD przyjmuje się przekroczenie 2,5 odchylenia standardowego (SD) poniżej szczytowej masy kostnej zdrowych młodych kobiet rasy kaukaskiej (T-score). Osteopenię stwierdza się, oznaczając zmniejszenie masy kostnej w przedziale 1,0-2,5 SD poniżej szczytowej masy kostnej zdrowych młodych kobiet rasy kaukaskiej. U dzieci odniesieniem jest średnia masa kostna dla danego wieku oraz płci (Z-score). Zmiany w oznaczeniach wyrażane są w procentach i odchyleniach standardowych. Osteopenia mieści się w – 1-2 SD, osteoporoza poniżej – 2 SD [30].

Wpływ polimorfizmów genu receptora witaminy D (VDR) na układ kostny

Witamina D wywiera bezpośredni efekt na przebudowę kości przez swój receptor (VDR) i jego odmiany polimorficzne

[31,32,34,35]. Identyfikacja i rozpoznanie odmian genu *VDR* powiązanych z niską BMD daje możliwość wczesnego wykrycia ryzyka wystąpienia osteoporozy lub indywidualnej predyspozycji do jej rozwoju [25,29]. Pozwala na wdrożenie profilaktyki zapobiegającej jej występowaniu lub opóźnieniu ujawnienia. Ma to istotne znaczenie, gdyż pierwszy okres tego schorzenia jest zwykle bezobjawowy. Problem najczęściej dotyczy kobiet w okresie pomenopauzalnym, ponieważ pierwotna i wtórna niedoczynność gonad i hiperprolaktynemia drastycznie zwiększają ryzyko występowania osteoporozy [25,29]. Ważne byłoby jednak wcześniejsze określenie predyspozycji genetycznych, co mogłoby umożliwić zastosowanie działań profilaktycznych. Najczęściej rozpoznawanymi polimorfizmami genetycznymi genu *VDR* są *Apa1* (rs7975232), *Bsm1* (rs1544410), *Taq1* (rs731236) i *Fok1* (rs2228570) i *Cdx2* (rs11568820) [36–38]. Dużą zmienność wyników badań poszczególnych polimorfizmów genu *VDR* w odniesieniu do występowania osteoporozy odnotowuje się wśród różnych grup etnicznych/ras [38,39].

Polimorfizm *Apa1* wydaje się mieć znaczący wpływ na ryzyko wystąpienia pomenopauzalnej osteoporozy wśród kobiet rasy kaukaskiej [31], natomiast nie u kobiet pochodzących z Azji. Obecność polimorfizmu w odniesieniu do gęstości mineralnej kości wykazała istotną zależność dla zaburzeń struktury szyjki kości udowej. Odwrotny efekt odnotowano dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Nie stwierdzono różnic w badaniu BMD między rasą kaukaską a azjatycką [31]. Polimorfizm *Bsm1* uważany jest za istotny czynnik powiązany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia pomenopauzalnej osteoporozy, szczególnie wśród badanych azjatyckiego pochodzenia [31,34]. Po wykazaniu jego obecności wskazana jest terapia środkami hamującymi resorpcję kostną [34]. Wyniki badań pacjentek rasy kaukaskiej nie wykazały istotnego powiązania między obecnością polimorfizmu *Bsm1* a osteoporozą. Nie odnotowano zależności występowania *Bsm1* w odniesieniu do zaburzeń mineralizacji i gęstości kości [31,34]. Odmiana polimorficzna *Bsm1* została zidentyfikowana również w zaburzeniach BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa u dzieci, podczas gdy nie wykazano takiej zależności dla BMD szyjki kości udowej [40]. Nie stwierdzono zależności występowania *Taq1* i zmian w gęstości mineralnej kości oraz ryzyka osteoporozy dla kobiet rasy kaukaskiej [31]. U pacjentek azjatyckiego pochodzenia stwierdzono, że zaburzenia BMD nie wydają się być powiązane z *Taq1*, brak jest wystarczających danych w odniesieniu do osteoporozy [31]. Polimorfizm *Fok1* stwierdzono częściej u kobiet pochodzenia azjatyckiego z osteoporozą pomenopauzalną, natomiast nie wykazano tego związku u kobiet rasy kaukaskiej [31]. Genotyp *Fok1* FF u pacjentek rasy kaukaskiej wiąże się z obniżoną BMD kości szyjki udowej, nie ma natomiast wpływu na odcinek lędźwiowy kręgosłupa [31]. Nie znaleziono powiązania między osteoporozą u kobiet rasy azjatyckiej i kaukaskiej a odmianą *Cdx2* [31]. Genotyp *Cdx2* GA znacząco wiąże się z redukcją gęstości mineralnej kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa.

Ahmad i in. oznaczając polimorfizmy *Apa1* i *Taq1* wśród kobiet zamieszkujących Północne Indie, wykazali większą częstotliwość występowania genotypu TT i allelu t wśród kobiet

z osteoporozą [32]. Średnia zaburzenia BMD współtowarzysząca genotypowi Aa była większa dla odmiany Apa1. Jednak porównanie częstości występowania polimorfizmu genu *VDR* Apa1 między grupą badaną z osteoporozą i zdrową grupą kontrolną, okazała się nieznaczna. Odmiana polimorfizmu Taq1 o genotypie TT była powiązana z niskimi zmianami BMD wśród kobiet chorujących. Genotyp TT i allel t istotnie koreluje z zachorowaniem na osteoporozę u kobiet w okresie pomenopauzalnym [32].

Identyfikacja Fok1 i BMD u kobiet w okresie pomenopauzalnym wykazała istotną zależność obecności odmiany polimorfizmu genu *VDR* Fok1 i występowania osteoporozы [41].

Ziablitsev i in. oznaczyli Cdx-2 i Taq1 u kobiet po menopauzie chorujących na osteoporozę oraz w grupie kobiet po menopauzie bez objawów osteoporozы [42]. Genotyp Taq1 CC wykryto 3,4 razy częściej u kobiet nie chorujących na osteoporozę, jednocześnie genotyp TT obecny był 3,4 razy częściej u kobiet z osteoporozą. Obecność genotypu Taq1 CC zmniejsza ryzyko postępowania schorzenia 5,5-krotnie, a genotyp Taq1 TT 5,4 razy ogranicza rozwój choroby. Cdx-2 AA występowało 2,9 razy częściej u zdrowych kobiet, podczas gdy Cdx-2 GG 5,4 razy częściej w grupie pacjentek z osteoporozą. Autorzy wykazali również, że obecność Cdx-2 AA zmniejsza ryzyko postępu choroby 5,3-krotnie, a genotyp TT zwiększa je 8-krotnie [42].

Zespół Rojano przeanalizował wyniki badań meksykańskich kobiet po menopauzie pod kątem związku osteoporozы z polimorfizmem Cdx-2 i dwoma odmianami polimorficznymi ESR 1, nie wykazując związku z Cdx-2, potwierdzono natomiast zależność z ESR1 [43].

Inne badanie przeprowadzone w tej samej grupie etnicznej kobiet z osteoporozą oraz osteoporozą i złamaniem wykazało, że częstość występowania odmiany polimorficznej Apa1 nie różni się między badanymi grupami [44]. Nie potwierdzono także związku odmiany Apa1 i predyspozycji do rozwinięcia osteoporozы [44].

Canto-Cetina i in. oznaczyli obecność polimorfizmu *VDR* Fok1 i Taq1 u kobiet po okresie menopauzy [45]. U pacjentek z genotypem Taq1 TT stwierdzono wyższe BMD kości biodrowej i w szyjce kości udowej. Odmiana Fok1 nie wykazała istotnej zależności [45].

Wyniki badań u kobiet tunezyjskich po menopauzie wskazują, że genotyp Apa1 GT chroni przed rozwojem osteoporozы, a połączenie genotypu Apa1 i Taq1 jest częstsze u kobiet z prawidłowym BMD [46]. Sugeruje to, że obecność polimorfizmu Apa1 GG i Taq1 TT wskazuje na powiązanie z rozwojem osteoporozы. Genotyp GG 3-krotnie zwiększa ryzyko wystąpienia złamania kręgu. Polimorfizm Apa1 wykazuje związek z osteopenią i częstsze ryzyko złamań o niskim stopniu urazu, ale nie z osteoporozą. Podobnie Fok1 wykazuje zależność z osteopenią, zaś współistnienie obu odmian zwiększa ryzyko zachorowania [46].

Conti i in. oznaczali wpływ dwóch polimorfizmów, Bsm1 i Cdx-2, w modulacji gęstości mineralnej kości i odpowiedzi na leczenie osteoporozы u kobiet po menopauzie [47]. Zależności występowania alleli wynosiły dla Bsm1 AA 11,2%, GA 50,0%, GG 38,8%; natomiast dla Cdx-2 CC 54,8%, TC 39,5%, TT 5,7%. Genotypy TC i TT były bardziej wrażliwe na włączoną terapię

niż TC. Cdx-2 wykazywał lepszą odpowiedź na leczenie antyresorpcyjne. W przypadku Bsm1 odpowiedź terapeutyczna pozostawała niezależna na obecność polimorfizmu [47].

Przeprowadzone badania wśród młodych mężczyzn z osteoporozą, związek Bsm1 wraz z innymi białkami (COL1A1, LPR-5) z ryzykiem zachorowania na osteoporozę, postępowania choroby i podatności na złamania kości [35]. Nie wykazano istotnych zależności między oznaczanymi genotypami (polimorfizmu Apa1 i Fok1) a osteoporozą wśród populacji irańskich kobiet z zaburzeniami pomenopauzalnymi [48]. Część autorów w swoich pracach potwierdza brak korelacji między obecnością odmian polimorficznych genu *VDR* i gęstością mineralną kości, złamaniami czy osteoporozą [49–54].

Oznaczenia odmian polimorficznych genu *VDR* mogą stać się także czynnikiem predykcyjnym występowania reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) [55] i młodzieńczego zapalenia stawów [56]. Polimorfizmy genu *VDR* Apa1, Taq1, Bsm1 i Fok1 oznaczono u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (kobiety po menopauzie z osteoporozą i zdrowa grupa kontrolna) [55]. Stwierdzono istotne różnice pomiędzy pacjentami i zdrową grupą kobiet w zakresie częstości występowania Bsm1 i Taq1, ale nie znaleziono znaczących związków dla polimorfizmów Fok1 i Apa1, z wyjątkiem genotypu Aa. Miana RF (RheumatoidFactor) były wyższe w genotypach aa i bb. Poziomy anti-CCP i CRP były wyższe w przypadku genotypu aa, a większa utrata masy kostnej była związana z genotypem Bb. Częstość występowania genotypu Ff była wyższa u chorych na RZS z osteoporozą niż u osób bez osteoporozы. Polimorfizmy Apa1, Bsm1 i Taq1 mogą być czynnikami ryzyka podatności na RZS, a genotyp Ff może być odpowiedzialny za rozwój osteoporozы u pacjentów z RZS [55].

Stwierdzono korelację zaburzeń mineralnych kości i występowania polimorfizmów genu *VDR* u pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek [57,58]. Polimorfizm Bsm1 związany jest z wolniejszym postępowaniem wtórnej nadczynności przytarczyc, większej wrażliwości na stosowaną terapię oraz obniżonym poziomem parathormonu u hemodializowanych pacjentów [59,60], natomiast Fok1 predysponuje do podwyższonego poziomu parathormonu [39]. Nie potwierdzono takiej zależności w grupie mieszkańców południowej Afryki, u których wykazano, że obecność polimorfizmu Bsm1 predysponuje do wystąpienia ostrej i wtórnej nadczynności przytarczyc, a polimorfizm Fok1 predysponuje do podatności na niedobory cholekalcyferolu [57]. Wykazano znaczące różnice między uczestnikami badania rasy białej i czarnej, potwierdzając zmienność polimorficzną genu *VDR* i predyspozycji do zmian mineralnych kości w danej grupie etnicznej [34,57].

W grupie pacjentów, jaką stanowili mężczyźni leczeni z powodu bólów lędźwiowych kręgosłupa spowodowanych przepukliną, dyskopatią bądź chorobą Scheuermanna (jąłową martwicą kręgosłupa), również zaobserwowano występowanie poszczególnych odmian polimorficznych genu *VDR* [61]. Analizie poddano genotypy Apa1, Fok1, Bsm1 i Taq1, stężenie cholekalcyferolu oraz produktów degeneracji kolagenu typu I i II. U pacjentów z polimorfizmem FF i Ff w porównaniu do osób

z polimorfizmem ff, stwierdzono niższe stężenie cholekalcyferolu, sugerujące występowanie większych niedoborów witaminy D u nosicieli alleli F. Wyższy katabolizm kościo-chrzęstny opisano natomiast u nosicieli alleli T (genotyp TT >Tt>tt). Potwierdzono swoiste cechy genotypowe i biochemiczne wskazujące na rolę witaminy D w utrzymaniu homeostazy kościo-chrzęstnej (osteocartilaginous homeostasis) poprzez zwiększone zużycie witaminy D i zwiększony katabolizm chrząstek [61].

Odmiana polimorficzna genu *VDR* Fok1 została określona jako wskaźnik oceny zaostżenia i predyspozycji do występowania gruźlicy kręgosłupa (Spinal Tuberculosis, Spinal TB) [62]. Choroba ta jest względnie częsta i niebezpieczna, a nieznanym jest wciąż patomechanizm jej rozwoju i postępowania. Genotyp Fok1 ff wraz z innymi markerami (BMP-4, OPN) wskazuje na istotny czynnik ryzyka i cięższego klinicznego przebiegu choroby w badanej grupie pacjentów chorujących na gruźlicę kręgosłupa względem grupy kontrolnej [62].

W innym badaniu w grupie pacjentów z chorobą degeneracyjną krążka międzykręgowego stwierdzono istotnie częstsze występowanie polimorfizmu genu *VDR* Fok1/T2C, co może sugerować podatność na to schorzenie u nosicieli tego polimorfizmu [63].

Powiązanie polimorfizmów genu *VDR* z występowaniem nowotworów/nowotworzeniem

Zidentyfikowane polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (SNPs) w genie *VDR* i ich lokalizacja mają znaczący wpływ na odgrywaną rolę w organizmie [64]. Dotychczas opisano ponad 60 polimorfizmów genu *VDR*, które modulują jego aktywność. Część z nich powiązano z podatnością zachorowania na raka oraz wykorzystano w ocenie dalszego rokowania [65]. Odpowiedź genu *VDR* zaangażowana jest w kodowanie białek biorących udział we wzroście komórek, ich różnicowaniu, apoptozie oraz tworzeniu przerzutów [65].

Do ważnych w procesie nowotworzenia polimorfizmów należą m.in.: polimorfizm Fok1(rs10735810), Bsm1 (rd1544410) oraz Taq1 (rs731236), które odpowiadają za regulację stabilności mRNA *VDR* [66]. Znaczenie polimorfizmów genu *VDR* w nowotworzeniu nie jest jednoznacznie wyjaśnione. Istnieje wiele sprzecznych wyników badań, które są przeciwstawne albo sugerują związki ze schorzeniami. W przeglądzie literaturowym wykazano związek polimorfizmów genu *VDR* z ryzykiem wystąpienia najczęściej raka sutka (Bsm1, Fok1), raka prostaty (Fok1) i czerniaka złośliwego (Fok1) [65]. Stwierdzano również zależność między polimorfizmami genu *VDR* a rokowaniem, szczególnie u pacjentów z rakiem prostaty (Fok1), rakiem piersi (Bsm1, Taq1), czerniakiem złośliwym (Bsm1) i rakiem nerwowym (Taq1) [65].

Nowotwory jelita grubego i odbytu znajdują się na trzecim miejscu wśród mężczyzn (660 000 przypadków, 10%) i drugim wśród kobiet (570 000 przypadków, 9%) pod względem występowania nowotworów na świecie, stanowiąc czwartą najczęstszą nowotworową przyczynę zgonu na świecie [67]. W 90-95%

przypadków zachorowanie na nowotwór złośliwy jelita grubego jest sporadyczne, w pozostałych 5-10% występuje podłoże dziedziczne [67].

Dotychczas zidentyfikowano wiele czynników genetycznych tego nowotworu, m.in. palenie papierosów, nieprawidłowa dieta, otyłość. Nie bez znaczenia pozostaje także rola polimorfizmu genu *VDR*. *VDR* ulega ekspresji w prawidłowych komórkach jelita grubego. Wykazano, że wyższy poziom ekspresji koreluje z lepszym rokowaniem, podczas gdy niższy poziom związany jest z gorszym rokowaniem i progresją raka [68]. Wiele badań nad polimorfizmem genu *VDR* oraz występowaniem sporadycznego raka jelita grubego wykazało zmniejszone ryzyko raka u pacjentów posiadających allel b Bsm1, allel f Fok1, allel a Apa1 oraz t Taq1, których obecność związana jest z wyższą aktywnością receptora witaminy D [65, 69, 70]. Należy jednak pamiętać, że nie bez znaczenia pozostaje wpływ prowadzonego stylu życia, środowiska oraz czynników genetycznych.

Kontrowersyjne są wyniki badań polimorfizmu Fok1 i jego powiązania z rakiem jelita grubego. W 2001 roku Slattery i wsp. nie stwierdzili istotnego związku między wariantem Fok1 a ryzykiem raka okrężnicy [71]. W 2004 roku Slattery i wsp. wykazali, że u osób otyłych z genotypem Ff istnieje ponad 2-krotnie wyższe ryzyko zachorowania na raka jelita grubego, a u osób mało aktywnych fizycznie z tym genotypem, ponad 3-krotnie wyższe [72]. Murtaugh i in. zaobserwowali, że najniższe ryzyko raka okrężnicy jest związane z genotypem Ff/ff oraz niskim stosunkiem sacharozy do włókna, a zwiększone ryzyko raka okrężnicy związane jest z dużym spożyciem czerwonego mięsa i genotypem FF [73]. Badania Łaczmąskiej i wsp. wykazano, że genotyp bb w locus Bsm1, genotyp TT (AA) w Taq1 oraz genotyp AA (GG) w Apa1 są związane w większym ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego [74]. Inni badacze zaobserwowali 50% mniejsze ryzyko raka okrężnicy dla genotypu BB oraz wariantu Taq1 tt i Bsm1 BB [71]. Wykazano również, że polimorfizmy genu *VDR* Bsm1 i Taq1 mogą być możliwymi czynnikami ryzyka nowotworzenia okrężnicy i odbytnicy [75].

W krajach członkowskich Unii Europejskiej w 2008 roku u ponad 330 tysięcy kobiet zdiagnozowano raka sutka, ponad 25% z tej grupy zmarło [67]. Nowotwory złośliwe sutka stanowią 22% zachorowań na choroby nowotworowe u kobiet [67]. Przyczyny powstania raka piersi nie są wciąż do końca znane. Czynniki ryzyka stanowią: płeć, wiek, obciążenia genetyczne, czynniki hormonalne, styl życia. Wykazano również związek między zwiększonym spożyciem witaminy D oraz wysokim stężeniu jej metabolitów w surowicy a zmniejszonym ryzykiem rozwoju raka piersi [76]. Wiele badań potwierdza zależność między Bsm1 genotypem bb a zwiększonym ryzykiem raka sutka [77]. U nosicieli tego polimorfizmu w rasie kaukaskiej ryzyko jest 1,5-1,8 razy większe. Ingles i wsp. opisują, że osoby z genotypami Bb i BB w porównaniu do genotypu BB wykazywały odpowiednio 1,6-krotne i 2,2-krotne zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi [78]. Zaobserwowano zwiększone ryzyko raka piersi w przypadku genotypów Aa i aa [79] oraz genotypu Bsm1 bb oraz Bb [80].

Nowotwory gruczołu krokowego (PCa) są drugą co do częstości przyczyną choroby nowotworowej u mężczyzn, stanowiąc ponad 13% zachorowań [67]. Zachorowalność na nowotwory gruczołu krokowego w Polsce jest niższa o około 45% niż przeciętna dla krajów Unii Europejskiej – w 2010 roku współczynnik umieralności wynosił 32,3/105, natomiast średnia dla krajów Unii Europejskiej (dane z 2009 roku) – 69,5/105 [67]. Znane czynniki ryzyka rozwoju raka gruczołu krokowego stanowią: obciążenie rodzinne, wiek, otyłość i dieta wysokotłuszczowa, rasa czarna.

Gen *VDR* pośredniczy w aktywacji witaminy D do jej aktywnej formy, która z kolei może hamować proliferację prawidłowej tkanki prostaty i komórek nabłonka PCa. Zmiany w genie *VDR* będą więc wpływać na ryzyko oraz rokowanie PCa. Wykazano, że polimorfizm Taq1 genu *VDR* może być związany z ryzykiem PCa w populacji azjatyckiej, stwierdzając również związek z szybszą progresją do zaawansowanego stadium nowotworu u osób, które posiadają allel T i genotyp TT [81]. Opublikowana metaanaliza nie potwierdziła, że allel B modyfikuje ryzyko raka prostaty [82]. Nie zaobserwowano wyraźnego wpływu genotypu BB w porównaniu z genotypem bb. W innym badaniu stwierdzono mniejsze ryzyko raka prostaty dla tych dwóch genotypów Taq1 tt i Tt [83]. Wykazano, że doustne podawanie aktywnych metabolitów witaminy D, opóźnia nawrót raka prostaty po leczeniu podstawowym [84].

Nowotwory nerki stanowią około 3% nowotworów u ludzi dorosłych, nieco częściej występują u mężczyzn niż u kobiet, najczęściej rozwijają się między 50. a 70. rokiem życia [67]. Większość badań nad zależnością polimorfizmów genu *VDR* a rakiem nerkowokomórkowym (RCC) przeprowadzono wśród populacji japońskiej. Aktualne dane wskazują, że niektóre polimorfizmy genów są związane z podatnością na RCC [67]. Wykazano, że allel a Apa1, genotyp AA oraz Fok1 FF są związane z większą podatnością na RCC wśród Azjatów [85]. Dodatkowo powiązano polimorfizm genotyp TT z rozwojem bardziej agresywnej postaci RCC wśród Japończyków [86], a polimorfizm Apa1 genotyp AA z gorszym rokowaniem tego nowotworu [87]. Dodatkowo wykazano również związek między polimorfizmami Bsm1 i Taq1 a RCC [88]. W badaniu obejmującym populację wschodnioeuropejską wykazano zmniejszone ryzyko RCC wśród nosicieli alleli f Fok1 w porównaniu z osobnikami z genotypem FF wśród osób powyżej 60. roku życia [89]. Zaobserwowano, że pacjenci z genotypem BB Bsm1 i dodatnim wywiadem rodzinnym choroby nowotworowej mieli obniżone ryzyko zachorowania w porównaniu z osobnikami z allelem bb [89].

Okolo 15% rozpoznania raka jajnika dotyczy kobiet poniżej 40. roku życia, a 80% po 50. roku życia, jedynie 8% w najmniejszym stopniu zaawansowania jest rozpoznawanych u chorych poniżej 35. roku życia [67]. Ryzyko zachorowania na raka jajnika wzrasta z wiekiem aż do połowy siódmej dekady życia [67].

Do poznanych czynników powstania tego nowotworu należą m.in.: nosicielstwo mutacji BRCA1 i BRCA2, zespoły dziedzicznego raka piersi i jajnika, zespół Lyncha, bezdzietność oraz wielokrotnie powtarzane nieskuteczne stymulacje owulacji [67]. Z powodu braku charakterystycznych objawów jest

on często rozpoznawany w zaawansowanych stadiach klinicznych. Brak jest również skutecznych przesiewowych metod do wczesnego wykrywania zmian. Wykazano obecność *VDR* w prawidłowym nabłonku jajnika, nowotworach jajnika oraz w ludzkich liniach raka jajnika [90-92].

VDR zapewnia prawidłową czynność jajników, dzięki bezpośredniemu wpływowi na estrogeny i regulację ekspresji genów aromatazy [68]. W przeciwieństwie do obserwowanej regulacji w dół (zmniejszenie się ilości receptorów) w nowotworach okrężnicy i piersi, stwierdzono, że *VDR* jest regulowany w górę (zwiększenie się ilości receptorów) w guzach jajnika [92, 94]. Odnotowano 2,5-krotnie większe ryzyko wystąpienia raka jajnika u kaukaskich heterozygotycznych nosicieli allelu Fok1 f w porównaniu do homozygotycznego nosiciela wspólnego allelu F [93]. Wynik ten nie został potwierdzony u kobiety rasy białej w innym badaniu [95]. Istnieją rozbieżności związku genotypów bb / Aa / TT i BB / AA / tt z allelem Apa1 A z wyższym ryzykiem raka jajnika w porównaniu do genotypu bb / aa / TT, jedni autorzy uważają, że istnieje większe ryzyko [93], inni nie potwierdzają tej zależności [95]. Wśród japońskich kobiet ryzyko raka jajnika było znacząco mniejsze dla heterozygot allelowych Cdx2 A (genotyp GA) w porównaniu z nosicielami homozygotycznych alleli G (genotyp GG) [93].

Światło słoneczne wykazuje działanie szkodliwe na DNA, jednocześnie indukując powstawanie witaminy D, której aktywny metabolit – kalcytriol, ma działanie antyproliferacyjne. Zbadano, że komórki czerniaka złośliwego (MM) wykazują ekspresję *VDR*, a kalcytriol hamuje rozprzestrzenianie się komórek MM, dodatkowo u osób z MM stwierdzono również niskie stężenie witaminy D w surowicy [96].

Stwierdzono związek między częstością genotypową Bsm1 bb a grubością guza (skala Breslow) MM [97]. Ostatnie badania mogą sugerować, że allel Taq1 może korelować ze zmniejszonym ryzykiem MM [98]. Genotyp Tt i genotypy Tt/tt były związane z 30% mniejszym ryzykiem MM w porównaniu z genotypem TT [98]. Uważa się, że polimorfizmy Fok1 i Taq1, ale także Apa1 w genie *VDR* mogą być uważane za potencjalne biomarkery podatności na MM [99,100].

Podsumowanie

Pleiotropowy efekt wywołany aktywnymi metabolitami witaminy D dotyczy niemalże każdego układu organizmu. Receptory witaminy D obecne są na powierzchniach komórek różnych narządów. Pełnią funkcję regulacyjną oraz modulującą spójne działanie organizmu i pojedynczych jego elementów. Działają na proces różnicowania komórek. Niedobory zaś przekładają się na predyspozycje do licznych schorzeń. Największą rolę obecnie pełni rozpoznawanie, opisanie i skorelowanie występowania genetycznego polimorfizmu genu *VDR*, które pozwoli na wczesne rozpoznanie bądź zapobieganie wystąpienia zaburzeń funkcjonowania poszczególnych komórek i układów. Ważne jest prowadzenie dalszych badań.

Piśmiennictwo

- Galant K, Barg E, Kazanowska B. *Vitamin D and metabolic, autoimmune and neoplasmdiseases*. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* 2016;22:32-8.
- Goeman F, De Nicola F, D'Onorio De Meo P et al. *VDR primary targets by genome-wide transcriptional profiling*. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2014;143:348-56.
- Urbaniec Ł, Śnit M et al. *III Sympozjum Naukowe WLK. Śląski Uniwersytet Medyczny*; 2015.
- Zhang Y, Zhang X, Wang F et al. *The relationship between obesity indices and serum vitamin D levels in Chinese adults from urban settings*. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2016;25:333-9.
- Wong KE, Kong J, Zhang W et al. *Targeted Expression of Human Vitamin D Receptor in Adipocytes Decreases Energy Expenditure and Induces Obesity in Mice*. *J. Biol. Chem.* 2011;286:33804-10.
- Al-hazmi AS, Al-Mehmadi MM, Mohammad Al-Bogami S et al. *Vitamin D receptor gene polymorphisms as a risk factor for obesity in Saudi men*. *Electron. Physician* 2017;9:5427-33.
- Al-Daghri NM, Guerini FR, Al-Attas OS et al. *Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms Are Associated with Obesity and Inflammation Activity*. *PLoS One* 2014;9:e102141.
- Grundberg E, Brändström H, Ribom EL et al. *Genetic variation in the human vitamin D receptor is associated with muscle strength, fat mass and body weight in Swedish women*. *Eur. J. Endocrinol.* 2004;150:323-8.
- Filus A, Trzmiel A, Kuliczowska-Plaksej J et al. *Relationship between vitamin D receptor Bsm1 and FokI polymorphisms and anthropometric and biochemical parameters describing metabolic syndrome*. *Aging Male* 2008;11:134-9.
- Gutiérrez-Medina S, Gavela-Pérez T, Domínguez-Garrido MN et al. *Elevada prevalencia de déficit de vitamina D entre los niños y adolescentes españoles*. *An. Pediatría* 2014;80:229-35.
- Schuch NJ, Garcia VC, Vívolo SRGF et al. *Relationship between Vitamin D Receptor gene polymorphisms and the components of metabolic syndrome*. *Nutr. J.* 2013;12:96.
- Oh J-Y, Barrett-Connor E. *Association between vitamin D receptor polymorphism and type 2 diabetes or metabolic syndrome in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study*. *Metabolism.* 2002;51:356-9.
- Kaleta B, Walicka M et al. *Vitamin D receptor gene polymorphism in Polish patients with morbid obesity*. *czytelniamedyczna.pl*
- Ye WZ, Reis AF, Dubois-Laforge D et al. *Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with obesity in type 2 diabetic subjects with early age of onset*. *Eur. J. Endocrinol.* 2001;145:181-6.
- Rivera-Leon E-A, Palmeros-Sanchez B, Llama-Covarrubias I-M et al. *Polimorfizmy genu receptora witaminy D (TaqI oraz ApaI) oraz cyrkulacja osteokalcyny u pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2 i osób zdrowych*. *Endokrynol. Pol.* 2015;66:329-33.
- Sangkaew B, Nuinon M, Jeenduang N. *Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with serum 25(OH)D levels and metabolic syndrome in Thai population*. *Gene* 2018;659:59-66.
- Wang G, Zhang Q, Xu N et al. *Associations between Two Polymorphisms (FokI and BsmI) of Vitamin D Receptor Gene and Type 1 Diabetes Mellitus in Asian Population: A Meta-Analysis*. *PLoS One* 2014;9:e89325.
- Bonakdaran S, Abbaszadegan MR, Dadkhah E et al. *Vitamin D receptor gene polymorphisms in type 1 diabetes mellitus: a new pattern from Khorasan Province, Islamic Republic of Iran*. *East. Mediterr. Health J.* 2012;18:614-9.
- López T, García D, Angel B et al. *Association between Fok I vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism and plasmatic concentrations of transforming growth factor-beta1 and interferon gamma in type 1 diabetes mellitus*. *Med. Clin. (Barc).* 2008;130:81-4.
- Kong J, Chen Y, Zhu G et al. *1,25-Dihydroxyvitamin D3 upregulates leptin expression in mouse adipose tissue*. *J. Endocrinol.* 2013;216:265-71.
- Masuyama R. *Update on recent progress in vitamin D research. Vitamin D and bone, mineral metabolism*. *Clin. Calcium* 27:1525-32.
- Pike JW, Christakos S. *Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone*. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2017;46:815-43.
- Goltzman D. *Functions of vitamin D in bone*. *Histochem. Cell Biol.* 2018;149:305-12.
- Dittfeld A, Gwizdek K, Koszowska KF. *Wielokierunkowe działanie witaminy D Multidirectional effect of vitamin D*. *Ann. Acad. MEDICAE SILENSIS* 2014;68:47-52.
- Akkawi I, Zmerly H. *Osteoporosis: Current Concepts*. *Joints* 2018;06:122-7.
- Kupisz-Urbańska M. *GK. Epidemiologia niedoboru witaminy D u osób w podeszłym wieku – wybrane zagadnienia*. *Gerontol Pol* 2011;1-6.
- Maurya VK, Aggarwal M. *Factors influencing the absorption of vitamin D in GIT: an overview*. *J. Food Sci. Technol.* 2017;54:3753-65.
- Grygiel-Górniak B, Puszczewicz M. *Vitamin D – a new look in medicine and rheumatology*. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2014;68: 359-68.
- Hou Y-C, Wu C-C, Liao M-T et al. *Role of nutritional vitamin D in osteoporosis treatment*. *Clin. Chim. Acta* 2018;484:179-91.
- Krzesiek E, Blitek et al. *Assessment of Mineral Density of Bones, Active Metabolites of Vitamin D 3 in Serum in Ulcerative Colitis and Crohn Disease in Children*. *Adv Clin Exp Med* 2005;251-60.
- Zhang L, Yin X, Wang J et al. *Associations between VDR Gene Polymorphisms and Osteoporosis Risk and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A systematic review and Meta-Analysis*. *Sci. Rep.* 2018;8:981.
- Ahmad I, Jafar T, Mahdi F et al. *Association of vitamin D receptor gene polymorphism (TaqI and Apa1) with bone mineral density in North Indian postmenopausal women*. *Gene* 2018;659:123-7.
- Tkaczuk-Włach J, Sobstyl M, Jakiel G. *Osteoporoza – obraz kliniczny, czynniki ryzyka i diagnostyka*. *Prz. Menopauzalny* 2010;14:113-7.
- Marozik P, Mosse I, Alekna V et al. *Association between polymorphisms of VDR, COL1A1, and LCT genes and bone mineral density in belarusian women with severe postmenopausal osteoporosis*. *Med.* 2013;49:177-84.
- Yavropoulou MP, Kollia P, Chatzidimitriou D et al. *Severe osteoporosis with multiple spontaneous vertebral fractures in*

- a young male carrying triple polymorphisms in the vitamin D receptor, collagen type 1, and low-density lipoprotein receptor-related peptide 5 genes. *Hormones* 2016;15:551-6.
36. Liu Y-Z, Liu Y-J, Recker RR et al. *Molecular studies of identification of genes for osteoporosis: the 2002 update*. *J. Endocrinol.* 2003;177:147-96.
 37. Arai H, Miyamoto K-I, Yoshida M et al. *The Polymorphism in the Caudal-Related Homeodomain Protein Cdx-2 Binding Element in the Human Vitamin D Receptor Gene*. *J. Bone Miner. Res.* 2001;16:1256-64.
 38. Fang Y, Van Meurs JB, Bergink AP et al. *Cdx-2 Polymorphism in the Promoter Region of the Human Vitamin D Receptor Gene Determines Susceptibility to Fracture in the Elderly*. *J. Bone Miner. Res.* 2003;18:1632-41.
 39. Riggs LB, Nguyen T V., Melton JL et al. *The contribution of vitamin D receptor gene alleles to the determination of bone mineral density in normal and osteoporotic women*. *J. Bone Miner. Res.* 2009;10:991-6.
 40. Bao L, Chen M, Lei Y et al. *Association between vitamin D receptor Bsm1 polymorphism and bone mineral density in pediatric patients*. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:6718.
 41. Mohammadi Z, Keshtkar A, Fayyazbakhsh F et al. *Prevalence of osteoporosis and vitamin D receptor gene polymorphisms (FokI) in an Iranian general population based study (Kurdistan) (IMOS)*. *Med. J. Islam. Repub. Iran* 2015;29:238.
 42. Ziablitsev DS, Larin OS. *Influence of single nucleotide polymorphisms of vitamin D receptor-gene on the level of osteoassociated hormones linkage with postmenopausal osteoporosis*. *Fiziol. Zh.* 2015;61:21-7.
 43. Rojano-Mejia D, Coral-Vázquez RM, Coronel A et al. *Relation of the estrogen receptor and vitamin D receptor polymorphisms with bone mineral density in postmenopausal Mexican-mestizo women*. *Gene* 2014;537:10-4.
 44. Castelán-Martínez OD, Vivanco-Muñoz N, Falcón-Ramírez E et al. *Apa1 VDR polymorphism and osteoporosis risk in postmenopausal Mexican women*. *Gac. Med. Mex.* 151:472-6.
 45. Canto-Cetina T, Cetina Manzanilla JA, González Herrera L et al. *VDR polymorphisms are associated with bone mineral density in post-menopausal Mayan-Mestizo women*. *Ann. Hum. Biol.* 2015;42:470-5.
 46. Sassi R, Sahli H, Souissi C et al. *Polymorphisms in VDR gene in Tunisian postmenopausal women are associated with osteopenia phenotype*. *Climacteric* 2015;18:624-30.
 47. Conti V, Russomanno G, Corbi G et al. *A Polymorphism at the Translation Start Site of the Vitamin D Receptor Gene Is Associated with the Response to Anti-Osteoporotic Therapy in Postmenopausal Women from Southern Italy*. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16:5452-66.
 48. Dabirnia R, Mahmazi S, Taramchi A et al. *The relationship between Vitamin D receptor (VDR) polymorphism and the occurrence of osteoporosis in menopausal Iranian women*. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 2016;13:190-4.
 49. Yu M, Chen G-Q, Yu F. *Lack of association between vitamin D receptor polymorphisms Apal (rs7975232) and Bsm1 (rs1544410) and osteoporosis among the Han Chinese population: A meta-analysis*. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2016;32:599-606.
 50. Wu J, Shang D-P, Yang S et al. *Association between the vitamin D receptor gene polymorphism and osteoporosis*. *Biomed. Reports* 2016;5:233-6.
 51. Pedrera-Canal M, Moran JM, Vera V, et al. *Lack of Influence of Vitamin D Receptor Bsm1 (rs1544410) Polymorphism on the Rate of Bone Loss in a Cohort of Postmenopausal Spanish Women Affected by Osteoporosis and Followed for Five Years*. *PLoS One* 2015;10:e0138606.
 52. Uitterlinden AG, Ralston SH, Brandi ML et al. *The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis: a participant-level meta-analysis*. *Ann. Intern. Med.* 2006;145:255-64.
 53. Qin Y, Zhang Z, Huang Q et al. *Association of vitamin D receptor and estrogen receptor-alpha gene polymorphism with peak bone mass and bone size in Chinese women*. *Acta Pharmacol. Sin.* 2004;25:462-8.
 54. Zintzaras E, Rodopoulou P, Koukoulis GN. *Bsm1, TaqI, Apal and FokI polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) gene and the risk of osteoporosis: a meta-analysis*. *Dis. Markers* 2006;22:317-26.
 55. Mosaad YM, Hammad EM, Fawzy Z et al. *Vitamin D receptor gene polymorphism as possible risk factor in rheumatoid arthritis and rheumatoid related osteoporosis*. *Hum. Immunol.* 2014;75:452-61.
 56. Amanzholkyzy A, Nurgalieva RE, Dosimov AZ et al. *Ethnic Manifestations of Gene Polymorphisms of Vitamin D Receptor (VDR) in Adolescents of Western Kazakhstan Region*. *J. Natl. Med. Assoc.* 2017;110:78-83.
 57. Waziri B, Dix-Peek T, Dickens C et al. *Influence of Vitamin D receptor polymorphisms on biochemical markers of mineral bone disorders in South African patients with chronic kidney disease*. *BMC Nephrol.* 2018;19:1-9.
 58. Vigo Gago E, Cadarso-Suárez C, Perez-Fernandez R et al. *Association between vitamin D receptor FokI. Polymorphism and serum parathyroid hormone level in patients with chronic renal failure*. *J. Endocrinol. Invest.* 2005;28:117-21.
 59. Nagaba Y, Heishi M, Tazawa H et al. *Vitamin D receptor gene polymorphisms affect secondary hyperparathyroidism in hemodialyzed patients*. *Am. J. Kidney Dis.* 1998;32:464-9.
 60. Marco MP, Martínez I, Betriu A et al. *Influence of Bsm1 vitamin D receptor gene polymorphism on the response to a single bolus of calcitriol in hemodialysis patients*. *Clin. Nephrol.* 2001;56:111-6.
 61. Cauci S, Viganò M, de Girolamo L et al. *High levels of circulating type II collagen degradation marker (CTX-II) are associated with specific VDR polymorphisms in patients with adult vertebral osteochondrosis*. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18.
 62. Wang G, Xie L, Hu J et al. *Osteopontin, bone morphogenetic protein-4, and Vitamin D receptor gene polymorphisms in the susceptibility and clinical severity of spinal tuberculosis*. *Cell. Physiol. Biochem.* 2017;41:1881-93.
 63. Vieira LA, De Marchi PL, dos Santos AA et al. *Analysis of FokI Polymorphism of Vitamin D Receptor Gene in Intervertebral Disc Degeneration*. *Genet. Test. Mol. Biomarkers* 2014;18:625-9.
 64. Davis CD. *Vitamin D and cancer: current dilemmas and future research needs*. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008;88:565-569.
 65. Köstner K, Denzer N, Müller CS et al. *The relevance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms for cancer: a review of the literature*. *Anticancer Res.* 2009;29:3511-36.

66. Uitterlinden A, Fang Y, Van Meurs J et al. *Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms*. Gene. 2004;338:143-56.
67. Krajowy rejestr nowotworów. <http://onkologia.org.pl/> (stan z 17.07.2018).
68. Di Rosa M, Malaguarnera M, Zanghi A et al. *Vitamin D3 insufficiency and colorectal cancer*. Crit Rev Oncol Hematol. 2013;88:594-612.
69. Bai YH, Lu H, Hong D et al. *Vitamin D receptor gene polymorphisms and colorectal cancer risk: a systematic metaanalysis*. World J Gastroenterol. 2012;18:1672-9
70. Slattery ML. *Vitamin D, receptor gene (VDR) associations with cancer*. Nutr Rev. 2007;65:S102-4.
71. Slattery ML, Yakumo K, Hoffman M et al. *Variants of the VDR gene and risk of colon cancer (United States)*. Cancer Causes Control. 2001;12:359-364.
72. Slattery ML, Murtaugh M, Caan B et al. *Associations between BMI, energy intake, energy expenditure, VDR genotype and colon and rectal cancers (United States)*. Cancer Causes Control. 2004;9: 863-872.
73. Murtaugh MA, Sweeney C, Ma KN et al. *Vitamin D receptor gene polymorphisms, dietary promotion of insulin resistance, and colon and rectal cancer*. Nutr Cancer. 2006;55:35-43.
74. Łaczmanska I, Łaczmanski L, Bebenek M. *Vitamin D receptor gene polymorphisms in relation to the risk of colorectal cancer in the Polish population*. Tumor Biol. 2014;35:12397-12401.
75. Gündüz M, Cacina C, Toptaş B et al. *Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with colon cancer*. Genet Test Mol Biomarkers. 2012;16(9):1058-61.
76. Bertone-Johnson ER, Chen WY, Holick MF et al. *Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14:1991-1997.
77. Guy M, Lowe LC, Bretherton-Watt D et al. *Approaches to evaluating the association of vitamin D receptor gene polymorphisms with breast cancer risk*. Recent Results Cancer Res. 2003;164:43-54.
78. Ingles SA, Garcia DG, Wang W et al. *Vitamin D receptor genotype and breast cancer in Latinas (United States)*. Cancer Causes Control. 2000;11:25-30.
79. Guy M, Lowe LC, Bretherton-Watt D et al. *Approaches to evaluating the association of vitamin D receptor gene polymorphisms with breast cancer risk*. Recent Results Cancer Res. 2003;164:43-54.
80. Shahbazi S, Alavi S, Majidzadeh-A K et al. *Bsm1 but not FokI polymorphism of VDR gene is contributed in breast cancer*. Med Oncol. 2013 Mar;30(1):393.
81. Chen L, Wei J, Zhang S et al. *Association of VDR gene TaqI polymorphism with the susceptibility to prostate cancer in Asian population evaluated by an updated systematic meta-analysis*. 2018;11: 3267-3280.
82. Ntais C, Polycarpou A, Ioannidis JPA. *Vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of prostate cancer: A meta-analysis*. Cancer Epid, Biomarkers & Prev. 2003;12:1395-1402.
83. Jurutka PW, Remus LS, Whitfield GK et al. *The polymorphic N terminus in human vitamin D receptor isoforms influences transcriptional activity by modulating interaction with transcription factor IIB*. Mol Endocrinol. 2000;14:401-420.
84. Gross C, Stamay T, Hancock S et al. *Treatment of early recurrent prostate cancer with 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol)*. J Urol. 1998;159:2035-2040.
85. Lin ZJ, Zhang XL, Yang ZS et al. *Relationship between Vitamin D receptor gene polymorphism and renal cell carcinoma susceptibility*. J Cancer Res Ther. 2018;14(4):820-825.
86. Ikuyama T, Hamasaki T, Inatomi H et al. *Association of vitamin D receptor gene polymorphism with renal cell carcinoma in Japanese*. Endocr J. 2002;49:433-438.
87. Obara W, Suzuki Y, Kato K et al. *Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with increased risk and progression of renal cell carcinoma in a Japanese population*. Int J Urol. 2007;14:483-487.
88. Khan MI, Bielecka ZF, Najm MZ et al. *Vitamin D receptor gene polymorphisms in breast and renal cancer: current state and future approaches (review)*. Int J Oncol. 2014 Feb;44(2):349-63.
89. Karami S, Brennan P, Hung RJ et al. *Vitamin D receptor polymorphisms and renal cancer risk in Central and Eastern Europe*. J Toxicol Environ Health A. 2008;71(6):367-72.
90. Saunders DE, Christensen C, Wappler NL et al. *Inhibition of c-myc in breast and ovarian carcinoma cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3, retinoic acid and dexamethasone*. Anticancer Drugs 1993;4: 201-208.
91. Ahonen MH, Zhuang YH, Aine R et al. *Androgen receptor and vitamin D receptor in human ovarian cancer: growth stimulation and inhibition by ligands*. Int J Cancer. 2000;86:40-46.
92. Villena-Heinsen C, Meyberg R, Axt-Flidner R et al. *Immunohistochemical analysis of 1,25 dihydroxyvitamin D3 receptors, oestrogen and progesterone receptors and Ki-67 in ovarian carcinoma*. Anticancer Res. 2002;22:2261-2267.
93. Lurie G, Lyenne R Wilkens, Pamela J Thompson et al. *Vitamin D receptor gene polymorphisms and epithelial ovarian cancer risk*. Epidemiol Biomarkers Prev. 2007;16:2566-2571.
94. Anderson MG, Nakane M, Ruan X et al. *Expression of VDR and CYP24A1 mRNA in human tumours*. Cancer Chemother Pharmacol. 2006;57:234-240.
95. Clendenen TV, Arslan AA, Koenig KL et al. *Vitamin D receptor polymorphisms and risk of epithelial ovarian cancer*. Cancer Lett. 2008;260:209-215.
96. Hutchinson PE, Osborne JE, Lear JT et al. *Vitamin D receptor polymorphisms are associated with altered prognosis in patients with malignant melanoma*. Clin Cancer Res. 2000;2:498-504.
97. Santonocito C, Capizzi R, Concolino P et al. *Association between cutaneous melanoma, Breslow thickness and vitamin D receptor Bsm1 polymorphism*. Br J Dermatol. 2007;156:277-282.
98. Li C, Liu Z, Zhang Z et al. *Genetic variants of the vitamin D receptor gene alter risk of cutaneous melanoma*. J Invest Dermatol. 2007;127:276-280.
99. Zeljic K, Kandolf-Sekulovic L, Supic G, Pejovic J et al. *Melanoma risk is associated with vitamin D receptor gene polymorphisms*. Melanoma Res. 2014 Jun;24(3):273-9.
100. Zhao XZ, Yang BH, Yu GH et al. *Polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) genes and skin cancer risk in European population: a meta-analysis*. Arch Dermatol Res. 2014 Aug;306(6):545-53.