

Necitlivost na D vitamin

Richard Hampl,
Endokrinologický ústav, Praha

Souhrn

Fenomén rezistence na vitamín D je známý již desetiletí u dětí s křivicí odolnou vůči léčbě vitaminem D. Je způsobena mutací genů kódujících receptor vitaminu D nebo enzymů odpovědných za biosyntézu jeho aktivního metabolitu kalcitriolu, především ledvinné 1 α -hydroxylázy. Možné příčiny zhoršené citlivosti nebo dokonce rezistence na vitamín D se neomezují na defekty exprese receptoru vitaminu D nebo enzymů biosyntézy kalcitriolu, ale jsou širší. V tomto přehledu jsme se pokusili poskytnout stručný přehled příčin rezistence na vitamín D ve světle nedávných poznatků o molekulárním mechanismu působení vitamínu D. Konečně jsou uvedeny příklady hlavních poruch spojených s poruchou receptoru pro vitamín D a jeho signalizací.

Klíčová slova: rezistence na vitamín D, kalcitriol, receptor vitamínu D

Summary

The phenomenon of resistance to vitamin D has been known for decades in children with vitamin D resistant rickets. It was caused by mutation of the genes encoding for vitamin D receptor or the enzymes responsible for biosynthesis of its active metabolite calcitriol, first of all renal 1 α -hydroxylase. The possible reasons for impaired sensitivity or even resistance to vitamin D are not confined to the defects in expression of vitamin D receptor- or enzymes of calcitriol biosynthesis but is broader. In this review we attempted to provide a brief outline of causes of vitamin D resistance in the light of recent knowledge of the molecular mechanism of vitamin D action. Finally, examples of major disorders are provided associated with an impairment of vitamin D receptor and its signaling.

Keywords: Vitamin D resistance, calcitriol, vitamin D receptor

Necitlivost, respektive rezistence vůči hormonům, je dobře známa u většiny z nich a vitamín D není výjimkou. Rezistencí vůči hormonům rozumíme stav, kdy organismus neodpovídá adekvátně na hormonální podnět ani na případnou suplementaci. Asi nejznámější je rezistence vůči insulinu, která je hlavní příčinou diabetu

2. typu. Hormonální rezistence může být dána geneticky i způsobena během života. Geneticky podmíněná rezistence je typická pro steroidní hormony – kortikoidy, pohlavní hormony a také vitamín D, jehož mezi steroidy řadíme. Pro pochopení příčin rezistence vůči vitamínu D je třeba znát vedle jeho hlavních fyziologických účinků i biochemické mechanismy, jež za nimi stojí. V dalším pak ukážeme hlavní klinické dopady necitlivosti na vitamín D.

Fyziologické účinky vitamínu D a dalších hormonů regulujících homeostázu kalcia

Vitamin D

Jako vitamín D obvykle označujeme skupinu sekosteroidů tvořených z ergosterolu nutričního původu nebo z tělu vlastního 7-dehydrocholesterolu účinkem ultrafialového záření v kůži. 7-dehydrocholesterol se tvoří dehydrogenací cholesterolu v poloze 5,7 za katalýzy enzymu steroidní 5,7-dehydrogenázy. Biologicky aktivním metabolitem a současně nejúčinnějším hormonem je 1,25-dihydroxy-vitamín D₃, neboli 1,25(OH)₂cholecalciferol (kalcitriol), vznikající z výše uvedených prekurzorů dvěma hydroxylacemi v poloze 25 v játrech a následně další hydroxylací v poloze 1 α , probíhající v ledvinách. Hormonální aktivitu však vykazují i další metabolity, proto je vhodné mluvit o hormonech skupiny vitamínu D.

Hlavním účinkem D vitamínu je regulace kalciofosfátového metabolismu, kde působí v souhře s dvěma proteohormony – parathormonem (PTH) a s kalcitoninem. Klíčovou regulační úlohou těchto hormonů je udržování rovnováhy mezi nitrobuněčným a extracelulárním kalcem, jehož hlavní podíl tvoří hladina v krevní plazmě. Zatímco koncentrace nitrobuněčného kalcia je značně proměnná, jeho hladina v krvi musí být udržována v úzkém rozmezí 2,25 do 2,60 mmol/l. Hlavní zásobárnou vápenatých iontů je samozřejmě skelet, jehož hlavní anorganickou složkou je hydroxylapatit. Přibližné rozdělení kalcia mezi skelet, extracelulární prostor a buňky vyjadřuje poměr 1000:10:1.

Nejvýznamnějšími cílovými orgány pro vitamín D a oba proteohormony jsou ledviny, tenké střevo a organická část kosti, jež obsahují příslušné receptory.

Zatímco PTH a kalcitonin působí prostřednictvím membránových receptorů spřažených s G-proteiny, tedy negenomovým mechanismem, kalcitriol využívá především nitrobuněčných receptorů, stejně jako steroidní hormony, k nimž patří, na úrovni regulace genové exprese. V ledvinách a v tenkém střevě kalcitriol podporuje resorpci vápenatých iontů stimulací genové exprese a funkce transportních bílkovin vážících kalcium jako jsou kalbindin, protein TRPV6, osteokalcin, osteopontin či kostní sialoprotein. V kostech vitamin D podporuje resorpci vápenatých iontů zvýšením počtu osteoblastů a mineralizaci a působí tak proti osteolýze. Dodejme, že vedle udržování kalciové homeostázy má vitamin D řadu dalších účinků, jež byly odhaleny při jeho nedostatku.

Parathormon (PTH)

PTH se tvoří v tzv. hlavních buňkách (major cells) příštítých tělisek. V ledvinách stimuluje resorpci vápenatých iontů (spolu s ionty Mg^{2+}) za současného poklesu resorpce fosfátu a bikarbonátu a zvýšení jejich vylučování. Vlastní reabsorpce Ca^{2+} , jež glomeruly jinak propouští, probíhá v renálních tubulech tvořených nefrony a z menší části v Henleyho kličce. Buňky distální části nefronu jsou na jedné straně tvořeny zrasenou strukturou (lumen), která nasedá na přívodní kanál, a bazální membránou, sousedící s odvodnou cévou. Na této membráně jsou receptory pro PTH patřící do rodiny 7T (transmembránové proteiny jež 7x prostupují membránou). Navázáním hormonu, přes adenylátcyclázový systém s G-proteiny a cAMP jako druhým poslem, se aktivuje fosforylační kaskáda (jako první proteinkinasa A, PKA), vedoucí k migraci váčků přítomných v cytoplazmě a bohatých na kalciové transportéry. Ty fúzují s membránou lumina a usnadňují transport Ca^{2+} do cytoplazmy. Expese těchto transportérů je regulována kalcitriolem. Současně, opět přes fosforylační kaskádu, dochází k aktivnímu transportu Ca^{2+} (za spotřeby ATP) přes bazální membránu. PTH rovněž stimuluje renální 1 α -hydroxylázu 25-hydroxycholekalciferolu a reguluje tak tvorbu kalcitriolu. Podobně účinkuje parathormon přes své receptory v tenkém střevě. V kostech prostřednictvím svých receptorů v osteoklastech naopak podporuje odbourávání kostní tkáně – osteolýzu. Celkový účinek PTH je hyperkalcemizující. Sekrece PTH je řízena jednak přímo hladinou Ca^{2+} prostřednictvím tzv. kalcium senzitivního receptoru na membráně příštítých tělisek, jednak negativní zpětnou vazbou kalcitriolem přes receptory pro vitamin D na úrovni exprese genu pro PTH.

Kalcitonin

Peptid kalcitonin je sekernován parafolikulárními buňkami štítné žlázy. V ledvinách, tenkém střevě

a v kostech působí jako antagonist PTH. Jeho celkovým účinkem je snížení hladiny vápenatých iontů. Na rozdíl od parathormonu však změny v hladinách kalcia a následně biologické projevy nejsou tak prudké. Receptory pro kalcitonin, stejně jako u PTH, jsou na membránách cílových buněk, mechanizmus využívá adenylcyclázového systému s cAMP.

Mechanismus účinku vitaminu D

Pro pochopení příčin necitlivosti na vitamin D je třeba znát molekulární mechanizmy, jež využívá. Vitamin D působí především regulací genové exprese prostřednictvím nitrobuněčného receptoru pro vitamin D – VDR. V posledních letech však bylo zjištěno, že využívá i negenomových mechanismů. VDR jako jaderný transkripční faktor z rodiny steroidních – retinoidních receptorů, byl objeven a popsán v roce 1974 a záhy nato byl charakterizován příslušný gen. Strukturu VDR jako proteinu tvoří tři domény, DNA vázající doména s charakteristickými tzv. zinkovými prsty, C-terminální ligand vázající doména a nejvariabilnější tzv. transaktivacní doména.

Genomové účinky vitaminu D

Až tři procenta všech genů lidského genomu jsou regulována vitamínem D resp. jeho aktivní formou kalcitriolem [1]. Receptory pro vitamín D (VDR) byly prokázány vedle hlavních cílových orgánů v celé řadě tkání, resp. buněk [2].

Podle klasické představy mechanismu účinku steroidních hormonů včetně vitamínu D se VDR s navázaným kalcitriolem váže na palindromické sekvence (obvykle 15 nukleotidů) DNA, tzv. hormon responzivní elementy (HRE) regulovaného genu. Prostřednictvím transaktivacní domény receptoru (viz výše) to vyvolá seskupení v jádře přítomných transkripčních faktorů, jež fungují jako most mezi iniciačním místem transkripce a jeho zpřístupnění pro RNA polymerázu, což spustí transkripci regulovaného genu. Novější zjištění ukázaly, že tento mechanizmus je mnohem sofistikovanější a komplexnější. Tyto poznatky významně přispely k poznání rezistence na vitamín D a k možnostem jejího ovlivnění. Lze je shrnout do následujících bodů:

1. VDR s navázaným kalcitriolem se neváže na HRE sám, ale jako heterodimerní komplex s retinovým receptorem X (obvyklé označení VDR/RXR). Retinové receptory X byly původně identifikovány jako receptory vážící derivát vitamínu A – kyselinu 9-cis-retinovou. Jejich výskyt je však mnohem širší. Vytvářejí

heterodimerní komplexy i s jinými steroidními receptory. Zjistilo se, že vitamin D responzivní elementy tvoří dva hexamerní nukleotidové (polo) sekvence oddělené třemi páry nukleotidů, jež váží aktivovaný VDR a RXR [3, 4].

2. U řady genů pod kontrolou kalcitriolu, sekvence DNA fungující jako regulované elementy pro vazbu VDR/RXR nejsou pouze v promotorové oblasti genu (v blízkosti iniciačního místa pro transkripcii), ale jsou rozptýleny po celém genu, často mnoho kilobází od iniciačního místa. Vazba VDR/RXR na tyto nukleotidové sekvence umožňuje interakce protein-protein s dalšími jadernými transkripčními faktory, jež účinkují jako zesilovače či inhibitory transkripce. Některé z nich dokonce fungují jako enzymy, konkrétně jako samotná RNA polymeráza [5, 6, 7].
3. Vitamin D autoreguluje expresi svého vlastního receptoru. Od konce 80. let byla známa up-regulace exprese VDR, ale původní studie neprokázaly responzivní elementy pro VDR v promotorové oblasti jeho genu. Nedávné práce však prokázaly přítomnost vazebních míst (responzivních elementů) v různých oblastech genu (viz předchozí bod) [7, 8]. Více o této problematice nalezne čtenář v přehledu Saccone [9].

Negenomové účinky vitaminu D

Některé účinky vitaminu D jsou tak rychlé, že je nelze vysvětlit stimulací (případně inhibicí) genové exprese prostřednictvím nitrobuněčného VDR. Počáteční pokusy o detekci VDR v buněčné membráně byly neúspěšné [10], na rozdíl od průkazu jeho perinukleární lokalizace [11, 12, 13]. Domělý proteinový receptor v kalveolách membrán, jenž vázal kalcitriol, byl nalezen v kuřecím, krysím a myším tenkém střevě, v myších plicích a ledvinách a také v lidských leukemických buňkách [14]. Ze jde skutečně o VDR bylo potvrzeno pomocí imunologických technik (imunodetekce, konfokální imunofluorescenční mikroskopie) i vazebních studií s tritem značeným kalcitriolem, i když úplná totožnost s jaderným VDR potvrzena nebyla [15]. Vazba ligandu na tento „receptor“ spustila kaskádu rychlých událostí, spočívající v aktivaci signálních dráh typických pro hormony s receptory na membránách a spřažených s G-proteiny, jako jsou fofolipázová A2 či protein-kinázová C signální dráha a nárůstu počtu druhých poslů včetně vápenatých iontů [15]. Uvedené děje probíhaly souběžně s genomovými účinky zprostředkovánými jaderným VDR [15].

Rezistence na vitamin D a její klinické dopady

Rezistence – necitlivost vůči vitaminu D je dlouho známá u pacientů s křivicí, jež neodpovídali na suplementaci vitaminem D. Tento jev byl později zjištěn i u pacientů s jinými chorobami, kterým byl vitamin D neúspěšně podáván. Po poznání molekulárního mechanizmu účinku vitaminu D bylo zřejmé, že příčina necitlivosti nemusí spočívat pouze v poruše funkce VDR či klíčových enzymů biosyntézy a metabolismu kalcitriolu, ale i v chybnej funkci dalších hráčů v mechanismech genové exprese či signálních drahách u negenomových mechanismů. Příčinou vrozené rezistence vůči vitaminu D jsou především mutace genů kodujících VDR a také RXR [16] nebo genů pro klíčové enzymy biosyntézy kalcitriolu, 1α - a 24-hydroxylázu (CYP27B1 a Cyp24a1). Poznání dalších faktorů v mechanismu genové regulace kalcitriolem však ukazuje, že chyba může být i v nich – v jejich expresi a funkci. Rezistence ale může být vyvolána i během života např. infekcí, nádory nebo autoimunitou, podobně jak je tomu u pohlavních steroidních hormonů [17], postihující kteréhokoliv ze zmíněných hráčů.

Vrozená rezistence vůči vitaminu D způsobená mutacemi genů pro VDR a jeho polymorfismy

Od izolace a charakterizace VDR jako proteinu a zmapování jeho genu v sedmdesátých letech byla popsána celá řada mutací, od jednoduchých záměn nukleotidů až po deleci celých sekvencí, spolu s kazuistikami, popisujícími klinický stav jejich nositelů. Genové mutace VDR (či RXR) patří mezi autozomálně-recesivní poruchy a byly zjištěny u všech tří domén VDR. Jako materiálu pro molekulárně-genetické studie byly nejčastěji používány tkáňové fibroblasty z kůže postižených osob. Na tomto místě uvedeme alespoň tři přehledové práce na toto téma: [18, 19, 20]

Vedle zjevných mutací genu pro VDR existuje celá řada polymorfismů genu pro VDR, u jejichž nositelů bylo vyšetřováno riziko onemocnění, spojených s poruchami kalciového metabolismu [21]. Jednoduché polymorfizmy genu pro VDR jsou vedeny v SNP (single nucleotide polymorphisms) databázi pod kódovým označením rs 7975232, 1541410, 222870 a 731236 nebo také Bsml, FokI, Taql a Apal. V dalším uvádíme některé typické případy:

Onemocnění ledvin:

Mutace genu pro VDR u ledvinných onemocnění zjištěny nebyly. Tři metaanalýzy z let 2014-2017, vesměs asijských autorů, vyšetřovaly vztah polymorfismů genu pro VDR k riziku nejzávažnějších renálních onemocnění.

Zatímco pozitivní výsledky byly zjištěny u renálního karcinomu [22], žádné asociace nebyly prokázány u nemocných v konečném stadiu ledvinného selhání [23] a také u diabetické nefropatie [24].

Poruchy imunity:

Význam D vitaminu pro fungování imunitního systému a v boji proti infekci je dobře znám. Buňky jak vrozené, tak adaptivní imunity jsou cílovými buňkami pro vitamin D a obsahují VDR. Buňky vrozené imunity přitom exprimují VDR ve všech stádiích aktivace, u buněk lymfoidní linie dochází k exprese VDR jen v určitých stadiích diferenciace po jejich aktivaci [25]. Zatímco nedostatek vitaminu D představuje celosvětový problém v boji proti infekci či u typických autoimunitních chorob jako jsou zánětlivá onemocnění střev a Crohnova choroba, poruchy imunity připisované chybě v signálních drahách zprostředkovávaných VDR jsou zatím vzácné. Příkladem jsou poruchy imunity způsobené chyběním exprese VDR u pomocných T-lymfocytů po jejich aktivaci [26].

Neurodegenerativní a neuropsychiatrická onemocnění:

Podobně jako v předchozích případech nebyly nalezeny mutace genu pro VDR u nejznámějších neurodegenerativních onemocnění, jako jsou Alzheimerova demence, roztroušená skleróza a parkinsonizmus, u nichž nedostatečné zásobení vitamínem D představuje významné riziko. Na druhé straně jsou k dispozici výsledky rozsáhlých populačních studií o asociaci polymorfismů genu pro VDR s těmito nemocemi. Metaanalýzy výskytu polymorfismů VDR až na několik výjimek neprokázaly jejich asociaci s rizikem časného nástupu Alzheimerovy choroby [27, 28]. Pozitivní nálezy naproti tomu byly zjištěny u roztroušené sklerózy [29]. Podobně výsledky metaanalýz, vesměs východoasijských autorů, neprokázaly vztah mezi polymorfizmy VDR a parkinsonizmem [30, 31, 32].

Diabetes:

Diabetes a jeho komplikace způsobené mutacemi genu pro VDR byly popsány pouze u dětských pacientů s křivicí, viz např. [33]. Molekulárně genetický skrínink asociace polymorfismů VDR s výskytem diabetu obou typů nebyl prokázán žádnou z provedených metaanalýz [34, 35, 36].

Poruchy biosyntézy biologicky aktivního vitaminu D

Vedle křivice v důsledku mutace VDR jsou nejčastější příčinou rezistence vůči vitaminu D poruchy biosyntézy kalcitriolu, na prvním místě mutace genu pro 1 α -hydroxylázu (CYP27B1) tvořící biologicky aktivní

kalcitriol z 25-hydroxy-vitaminu D. Aktivita tohoto mitochondriálního enzymu v ledvinách je rychlosť určujícím krokem biosyntézy kalcitriolu. K dispozici je řada přehledných prací o mutacích uvedeného genu [37, 38, 39].

Mutace genů dalších enzymů metabolizmu vitaminu D jsou rovněž známy, ale jsou poměrně vzácné [39].

Závěr

V tomto stručném přehledu jsme se pokusili shrnout příčiny necitlivosti na vitamin D. Pozornost jsme věnovali současným představám o mechanizmech účinku, genomovým i negenomovým, biologicky aktivního metabolitu vitaminu D – kalcitriolu a možným důsledkům jejich poruch pro fenomén rezistence. Z přehledu je zřejmé, že projevy rezistence nejsou pouze důsledkem mutací klíčových hráčů v mechanismu účinku – receptoru pro biologicky aktivní kalcitriol – a enzymů jeho biosyntézy, ale i dalších faktorů zprostředkujících signál nesený vitaminem D jako hormonem. V závěru jsou shrnuty hlavní klinické projevy způsobené poruchami citlivosti vůči vitaminu D.

Poděkování

Práce byla podpořena projektem Ministerstva zdravotnictví České republiky – RVA Endokrinologický ústav. EÚ 00023761

Literatura

1. BOUILLOU R, VERSTUYF A, MATHIEU C, VAN CROMPHAUT S, MASUYAMA R, DEHAES P, CARMELIET G: Vitamin D resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 20:627-645, 2006.
2. WANG Y, ZHU J, DELUCA HF: Where is the vitamin D receptor? *Arch Biochem Biophys* 523:123-133, 2012.
3. GILARDI F, DESVERGNE B: RXRs: collegial partners. *Subcell Biochem* 70: 75-102, 2014.
4. CHRISTAKOS S, DHAWAN P, VERSTUYF A, VERLINDEN L, CARMELIET G: Vitamin D : Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev* 6:365-408,2016.
5. PIKE JW, MEYER MB: The Vitamin D Receptor: New Paradigms for the Regulation of Gene Expression by 1,25-Dihydroxyvitamin D₃. *Endocrinol Metab Clin North Am* 39: 255-269,2010.
6. HAUSSLER MR, WHITFIELD GK, KANEKO I, HAUSSLER CA, HSIEH D, HSIEH JC, JURUTKA PW: Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int* 92: 77-98, 2013.
7. TUORESMÄKI P, VÄISÄNEN S, NEME A, HEIKKINEN S, CARLBERG C: Patterns of genome-wide VDR locations. *PLoS One* 9: e96105, 2014.
8. PIKE JW, MEYER MB, BENKUSKY NA, LEE SM, ST JOHN H, CARLSON A, ONAL M, SHAMSUZZAMAN S: Genomic Determinants of Vitamin D-Regulated Gene Expression. *Vitam Horm* 100: 21-44, 2016.
9. SACCONI D, ASANI F, BORNMAN L: Regulation of the vitamin D receptor gene by environment, genetics and epigenetics. *Gene* 561:171-180, 2015.
10. BARSONY J, RENYI I, MCKOY W: Subcellular distribution of normal and mutant vitamin D receptors in living cells. Studies with a novel fluorescent ligand. *J Biol Chem* 272: 5774-5782, 1997.
11. ORDÓÑEZ-MORÁN P, MUÑOZ A: Nuclear receptors: genomic and non-genomic effects converge. *Cell Cycle* 8:1675-1680, 2009.
12. ZANATTA L, ZAMONER A, ZANATTA AP, BOURAÍMA-LELONG H, DELALANDE C, BOIS C, CARRÉAU S, SILVA FR: Nongenomic and genomic effects of 1α,25(OH)2 vitamin D₃ in rat testis. *Life Sci* 89: 515-523, 2011.
13. BUITRAGO C, PARDO VG, BOLAND R: Role of VDR in 1α,25-dihydroxyvitamin D₃-dependent non-genomic activation of MAPKs, Src and Akt in skeletal muscle cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 136:125-130, 2013.
14. HUHTAKANGAS JA, OLIVERA CJ, BISHOP JE, ZANELLO LP, NORMAN AW: The vitamin D receptor is present in caveolae-enriched plasma membranes and binds 1 α,25(OH)2-vitamin D₃ in vivo and in vitro. *Mol Endocrinol* 18: 2660-2671, 2004.
15. DOROUDI M, SCHWARTZ Z, BOYAN BD: Membrane-mediated actions of 1,25-dihydroxy vitamin D₃; a review of the roles of phospholipase A2 activating protein and Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II. *J Steroid Biochem Mol Biol* 147: 81-84, 2015.
16. HII CS, FERRANTE A: The Non-Genomic Actions of Vitamin D. *Nutrients* 8:135-149, 2016. HUGHES MR, MALLOY PJ, KIEBACK DG, KESTERSON RA, PIKE JW, FELDMAN D, O'MALLEY BW: Point mutations in the human vitamin D receptor gene associated with hypocalcemic rickets.
17. HAMPL R, VONDRA K: Peripheral sensitivity to steroids revisited. *Physiol Res* 66 (Supplementum 3):S295-S303, 2017.
18. KOREN R: Vitamin D receptor defects: the story of hereditary resistance to vitamin D. *Pediatr Endocrinol Rev* 3 Suppl 3: 470-475, 2006.
19. MALLOY PJ, FELDMAN D: The role of vitamin D receptor mutations in the development of alopecia. *Mol Cell Endocrinol* 347: 90-96, 2011.
20. JOLLIFFE DA, WALTON RT, GRIFFITHS CJ, MARTINEAU AR: Single nucleotide polymorphisms in the vitamin D pathway associating with circulating concentrations of vitamin D metabolites and non-skeletal health outcomes: Review of genetic association studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 164: 18-29, 2016.
21. NICOLAIDOU P, PAPADOPOULOU A, MATSINOS YG, GEORGOLI H, FRETZAYAS A, PAPADIMITRIOU A, PRIFTIS K, DOUROS K, CHROUSOS GP: Vitamin D receptor polymorphisms in hypocalcemic vitamin D-resistant rickets carriers. *Horm Res* 67:179-183, 2007.
22. OU C, ZHAO HL, ZHU B, HUANG LS, LI PZ, LAO M: Association of vitamin D receptor gene polymorphism with the risk of renal cell carcinoma: a meta-analysis. *J Recept Signal Transduct Res* 34: 46346-46348, 2014.
23. YANG L, WU L, FAN Y, MA J: Associations among four polymorphisms (Bsml, FokI, Taql and Apal) of vitamin D receptor gene and end-stage renal disease: a meta-analysis. *Arch Med Res* 46: 1-7, 2015.
24. YANG L, WU L, FAN Y, MA J: Vitamin D receptor gene polymorphisms in association with diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genet* 18: 95, 2017.
25. TROCHOUTSOU A, KLOUKINA V, SAMITAS K, XANTHOU G: Vitamin-D in the Immune System: Genomic and Non-Genomic Actions. *Mini Rev Med Chem* 215: 953-963, 2015.
26. CANTORNA MT, WADDELL A: The vitamin D receptor turns off chronically activated T cells. *Ann NY Acad Sci* 1317: 70-75, 2014.
27. GEZEN-AK D, DURSUN E, BILGIÇ B, HANAĞASI H, ERTANT H, GÜRVİT H, EMRE M, EKER E, ULUTİN T, UYSAL O, YILMAZER S: Vitamin D receptor gene haplotype is associated with late-onset Alzheimer's disease. *Tohoku J Exp Med.* 228: 189-196, 2012.
28. ŁACZMAŃSKI Ł, JAKUBIK M, BEDNAREK-TUPIKOWSKA G, RYMASZEWSKA J, SŁOKA N, LWOW F: Vitamin D receptor gene polymorphisms in Alzheimer's disease patients. *Exp Gerontol* 69: 142-147, 2015.
29. TIZAOUİ K, KAABACHI W, HAMZAOUİ A, HAMZAOUİ K: Association between vitamin D receptor polymorphisms and multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Cell Mol Immunol* 12: 243-252, 2015.
30. LV Z, TANG B, SUN Q, YAN X, GUO J: Association study between vitamin D receptor gene polymorphisms and patients with Parkinson disease in Chinese Han population. *Int J Neurosci* 123: 60-64, 2013.
31. TANAKA K, MIYAKE Y, FUKUSHIMA W, KIYOHARA C, SASAKI S, TSUBOI Y, OEDA T, SHIMADA H, KAWAMURA N, SAKAE N, FUKUYAMA H, HIROTA Y, NAGAI M, NAKAMURA Y, FUKUOKA K: Vitamin D receptor gene polymorphisms, smoking, and risk of sporadic Parkinson's disease in Japan. *Neurosci Lett* 643: 97-102, 2017.
32. KANG SY, PARK S, OH E, PARK J, YOUN J, KIM JS, KIM JU, JANG W: Vitamin D receptor polymorphisms and Parkinson's disease in a Korean population: Revisited. *Neurosci Lett* 628: 230-235, 2016.
33. ASUNIS I, MARINI MG, PORCU L, MELONI A, CABRIOLU AL, CAO A, MOI P: A novel missense mutation (C84R) in a patient with type II vitamin d-dependent rickets. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 118: 177-179, 2010.
34. TIZAOUİ K, KAABACHI W, HAMZAOUİ A, HAMZAOUİ K: Contribution of VDR polymorphisms to type 1 diabetes susceptibility: Systematic review of case-control studies and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 143: 240-249, 2014.
35. ZHU B, ZHAO HL, OU C, HUANG LS, LI PZ, LAO M: Association of vitamin D receptor Bsml gene polymorphism with the risk of type 2 diabetes mellitus. *J Recept Signal Transduct Res* 34: 458-462, 2014.
36. YU F, CUI LL, LI X, WANG CJ, BA Y, WANG L, LI J, LI C, DAI LP, LI W: The genetic polymorphisms in vitamin D receptor and the risk of type 2 diabetes mellitus: an updated meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr* 25: 614-624, 2016.
37. KATO S: Genetic mutation in the human 25-hydroxyvitamin D₃ 1α-hydroxylase gene causes vitamin D-dependent rickets type I. *Mol Cell Endocrinol* 156: 7-12, 1999.
38. KIM CJ, KAPLAN LE, PERWAD F, HUANG N, SHARMA A, CHOI Y, MILLER WL, PORTALE AA: Vitamin D 1α-hydroxylase gene mutations in patients with 1α-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 3177-3182, 2007.
39. MILLER WL: Genetic disorders of Vitamin D biosynthesis and degradation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 165 (Pt A):101-108, 2017.