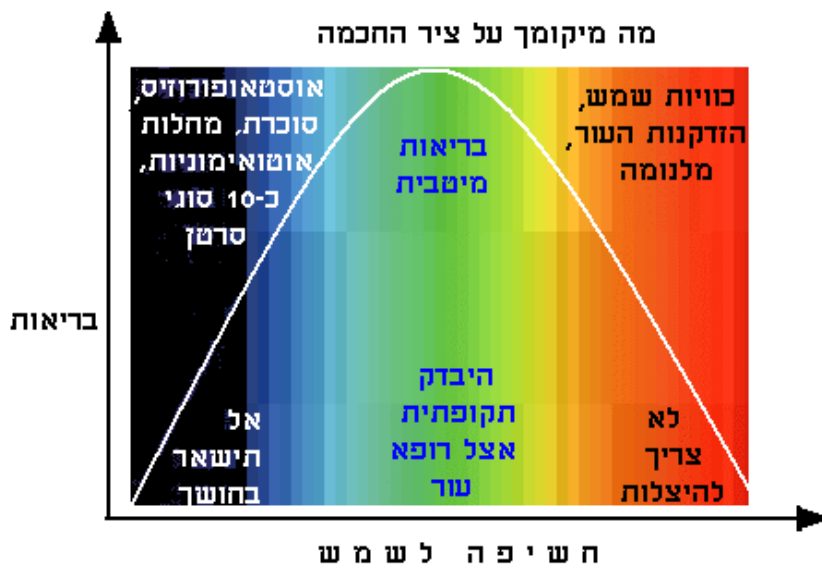


"וירא ה' את האור כי טוב"

חכמים בשמש, האמנם?

בוודאי ישאל עצמו הקורא מה לשמש ולסוכרת. ובכן מסתבר שקרינת שמש האולטרא-סגולית מפניה מזהירים אותנו מדי קיץ, היא המקור הטבעי הכמעט יחידי לייצור ויטמין D בגופנו. על ויטמין D יודעת כל אם צעירה הנותנת אותו כתוסף לתינוק כדי שעצמותיו יתפתחו באופן תקין ללא רככת. על ויטמין D יודעת כל אשה בוגרת (וגם הגבר צריך לדעת) שיש צורך בוויטמין כדי שייטיע בספיגת הסיידן לעצמות וימנע "בריחת סיידן" (אוסטאופורוזיס) על מנת שלא נשבור את צוואר הירך בזקנתנו. עובדה נוספת שכנראה האוכלוסיה אינה מודעת לה היא שבריחת הסיידן גורמת בין השאר גם לשברים בעמוד השדרה שלא תמיד מאובחנים, גורמים לקיצור קומה וכאבי גב כרוניים בעיקר בנשים לאחר גיל הבלות (מ1). בהקשר לסוכרת, ניתן להחשיב אוסטאופורוזיס כאחד מסיבוכי הסוכרת מאחר ואנשים עם סוכרת סוג 1 וסוג 2 נמצאים בסיכון גבוה לאוסטאופורוזיס ושברים. (מ2, 3). עד כאן אלו הן חדשות ישנות.



החדשות "האמיתיות" הן שמידע ההולך ומצטבר מראה שהחוסר בוויטמין D קשור למגוון רחב של מחלות. על פי לא מעט מחקרים, צריכת ויטמין D במינונים שונים ובצורות שונות (חשיפה לשמש או כתוסף מזון) יכולה להקטין את הסיכון לשורה ארוכה של מחלות, ביניהן סוכרת נעורים, מחלות אוטואימוניות אחרות, סוגי סרטן שונים וסוכרת מבוגרים. כפי שנראה בהמשך, צריכה של ויטמין D מעלה את תוחלת החיים. צריכה של ויטמין D בפילנד - ארץ דלת שמש, הקטינה בכ 75% את הסיכון לסוכרת נעורים.

מדי קיץ מתבצעים מסעות הסברה של האגודה למלחמה בסרטן שמתריעים בפני נזקי השמש. אנו נחשפים לשיווק אגרסיבי של תכשירי הגנה שונים. אכן קרינת השמש מהווה גורם סיכון לסרטן עור על סוגיו וביניהם סרטן המלנומה הממאיר. אך מול הנתונים האחרים עולה השאלה האם ההסברה המסיבית לא תביא (או כבר הביאה) לשיעורי תחלואה ומוות גבוהים מאלו של המלנומה כתוצאה ממחסור בוויטמין D. "יש בארצנו די שמש" אומרים כולם. נכון. אך האם אנו יודעים לקבל מתת אל זו?

ויטמין D₃ (Cholecalciferol)

ויטמין D₃ הוא אחת הצורות של ויטמין D (במאמר זה נתייחס ל-D₃ כ-D₃). אין ויטמין D בירקות או פירות אלא בשמן דגים, דגי סלמון, מקרל, טונה וסרדינים (מ4). הוא משמש כחומר הגלם ליצירת ההורמון 25-OH-D (קלצידילול). זמן מחצית החיים של ההורמון הוא 90 יום (מ5). דבר זה מרמז שגופנו "מתוכנן" לייצר את הויטמין בקיץ כדי שיהיה די ליום סגריר (תרתי משמע). כמויות הויטמין שייצרנו בחופשת החגים בחודשים ספטמבר-אוקטובר צריכות להחזיק אותנו עד לחודש מרץ בשנה הבאה. הורמון זה הופך בכליה לצורה האקטיבית שלו קלצטריל - 1,25-dihydroxyvitamin D₃. להורמון זה תפקידים שונים המשפיעים על מערכות שונות בגוף. בין השאר, יש לו השפעה על מערכת העצמות, המערכת החיסונית ועל התמיינות תאים.

השמש וקרינת ה-UVB

ספקטרום הקרינה של השמש כולל בין השאר את תחום ה-UVB (אולטרא-סגול B). ויטמין D נוצר בעור כתוצאה מפגיעת סוג קרינה זה. שטף קרינת ה-UVB שנקלט ע"י העור מהשמש תלוי במספר גורמים: זווית השמש, עננים/זיהום אויר, עובי שכבת האוזון בסטרטוספירה, מחסומים שונים. בעלי עור כהה זקוקים לזמן רב יותר של חשיפה לשמש ביחס לבעלי עור בהיר יותר כדי לייצר כמות זהה של ויטמין D. אנשים מבוגרים זקוקים לזמן רב יותר של חשיפה ביחס לצעירים יותר כדי לייצר כמות זהה של ויטמין די.

אנו לא נייצר ויטמין D או נייצר כמות זעומה במצבים הבאים:

- בחורף. בגלל זוויות השמש, עננים והלבוש המכסה כ-95% מעורנו.
- בשעות הבוקר המוקדמות ושעות בין ערביים
- במכונית ממוזגת עם חלונות סגורים (זכוכית חוסמת את ה UVB)
- כאשר אנו מכוסים בתכשיר הגנה.

במצבים הנ"ל אנו רואים אור אך אנו ב"חשכת אולטרא-סגול"

ויטמין D במערכת החיסונית

המערכת החיסונית כוללת בין השאר ציטוקינים מסוגים שונים סוג אחד של ציטוקינים (המסווגים כ-TH1) משתתפים בתגובה חיסונית תאית ומעודדים דלקת. ציטוקינים מהסוג השני (TH2) הנם נוגדי דלקת. במערכת החיסונית קיימת פעילות גומלין של איזון וריסון בין הציטוקינים מסוג TH1 ו TH2 (מ 6). לקליטריול שמושפע מכמויות הויטמין D שבגופנו תכונות המווסתות את ייצור הציטוקינים ומשנות את האיזון TH1/TH2 (מ 7).

ויטמין D, סוכרת נעורים ומחלות אוטואימוניות נוספות

בשנת 1992 ראו חוקרים שמתן קליטריול במינוים גבוהים לעכברי מעבדה מסוג NOD (עכברים המפתחים סוכרת סוג 1 באופן ספונטני) מונע התפתחות insulinitis (אינסוליטיס - דלקת של איי לנגרנס שבבלבל - השלב שלפני התפרצות הסוכרת) (מ 8). מחקר אחר שנערך על עכברי NOD ב-2004 הראה שחוסר בויטמין D בשלבי חייהם המוקדמים מאיץ את התפתחות הסוכרת (מ 9). מחקרים נוספים על ויטמין D שנערכו על אנשים (מ 10, 11) ולא על חיות מעבדה הראו שצריכתו בשנות החיים הראשונות מקטינה את הסיכון של ילד ללקות בסוכרת נעורים. בארץ דלה בשמש כמו פינלנד, צריכה של 2000 יחידות ליום בשנת החיים הראשונה של תינוקות הקטינה את הסיכוי ללקות בסוכרת נעורים פי 4.5 (מ 11).

בנוסף לסוכרת נעורים, נמצא גם קשר בין חוסר בויטמין D למחלות אוטואימוניות נוספות. טרשת נפוצה (12, 13, 14), זאבת אדמנית מערכתית (SLE) (מ 15, 16), מחלה דלקתית של המעי (קרן) (מ 17, 18), דלקת מפרקים שגרונית (מ 19, 20).

עמידות לאינסולין וסוכרת סוג 2, המחקר שסגר את המעגל?

לא מעט מחקרים מצביעים על קשר בין החוסר בויטמין D לתנגודת אינסולין, השמנת יתר וסוכרת סוג 2 (מ 21, 22, 23, 24). המחקרים לא הצליחו לאתר את המכניזם של השפעת הויטמין על תפקוד הבלבל בהקשר לסוכרת סוג 2. באוגוסט 2007 פורסם מחקר תחת הכותרת "Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton" (ויסות אנדוקריני של אנרגיה וחילוף חומרים ע"י השלד) (מ 25). במחקר זה שנעשה על עכברי מעבדה, מראים החוקרים שבעכברים עם חוסר באוסטאוקלצין ניכרים ירידה הקצב התרבות תאי ביתא שבבלבל (יצרני האינסולין), תנגודת אינסולין ואי סבילות לגלוקוז. אוסטאוקלצין הוא חלבון שנוצר ע"י תאי אוסטאובלסט ש"חשים" בנוכחות הקליטריול ע"י הקולטן (VDR) Vitamin D Receptor (מ 26).

ויטמין D, סרטן ומחלות נוספות

הקרינה שמגדילה ריכוזו של ויטמין D בגוף, מגדילה את הסיכון לסרטן המלנומה. אך מקטינה את הסיכון לסוגי סרטן אחרים כגון: סרטן הערמונית (מ 27, 28), לימפומה (Non-Hodjkin) (מ 29, 30), סרטן השד (מ 31, 32) סרטן המעי הגס (מ 33, 34), סרטן השחלות (מ 35, 36), סרטן הבלבל, (מ 37, 38), סרטן הריאות (מ 39, 40). מחקר שנעשה בארה"ב בדק את הקשר בין קרינת UVB לשכיחות ותמותה מסוגי סרטן שונים בבעלי עור בהיר (מ 41). במחקר נמצא קשר הפוך בין קרינת UVB לסרטן באברים הבאים: שלפוחית השתן, המעי הגס, הודג'קינס לימפומה, מילומה, אברי מרה, ערמונית, חלחולת, קיבה, רחם ופות. קשר הפוך חלש יותר נמצא בין קרינת UVB לסוגי סרטן הבאים: סרטן השד, כליה, לוקמיה, לימפומה שאינה הודג'קין, לבלב, המעי הדק. קשר הפוך ששונה בין גברים לנשים נמצא בסרטן הלוע (בגברים חזק יותר מנשים), כיס המרה (חזק יותר בנשים מאשר גברים), בלוטת התריס (רק בנשים). במחקר זה נמצא גם קשר ישיר בין קרינת UVB לסוגי הסרטן הבאים: פי הטבעת, צוואר הרחם, חלל הפה, עור - מלנומה וסוגים אחרים לא אפיתלים. במחקר אחר נאספו נתונים מ-2 מערכות מידע: שכיחות ותמותה מסרטן ב-21 מדינות מערביות מתפתחות בשנת 2002, ושיעורי הישרדות מסרטן ב-9 מדינות באירופה בשנים 1990-1994. המחקר מצא תוצאות דומות המצביעות על השפעתה המגינה של קרינת UVB בפני סוגי סרטן שונים (מ 42). המחסור בויטמין D מאזכר גם בהקשר לפיברומיאליגיה (מ 43, 44), סכיזופרניה (מ 45, 46), ושחפת (מ 47, 48). בעבודה רחבת היקף שפורסמה בספטמבר שנה זו נבדקו 18 מחקרים בלתי תלויים בהם השתתפו 57311 איש על פני תקופה

ממוצעת של 5.7 שנים. במחקרים נרשמו 4777 מקרי מות מכל סיבה שהיא. המינון הממוצע במחקרים היה 528 יחידות של ויטמין D. הסיכון היחסי למוות בין מקבלי הויטמין היה 0.93 ביחס לאלה שלא לקחו ויטמין D כתוסף (מ 49).

ויטמין D בישראל.

מידע שהצטבר ממחקרים שונים מראה שרמה תקינה של ההורמון 25-OH-D (קלצידיול) צריכה להיות גבוהה

מ- 32ng/dl (80nmol/L) (מ 50, 51). רמה נמוכה מ 20 ng/ml מוגדרת כ-Hypovitaminosis D (מ 52), תת-רמה של ההורמון, מצב בעל סבירות גבוהה מאד לשברי צוואר הירך. לכאורה במדינה משופעת שמש כארצנו היינו אמורים למצוא רמות טובות ותקינות של ההורמון. אך מספר מחקרים הראו שלא כך הדבר.

תוצאות מחקר שנערך בארץ ב-1999 על 95 גברים (בגילאי 25-64) מראות שרמת ההורמון הממוצעת הייתה 25.4 ng/ml בחורפים של 1995-96 ו 32.8 ng/ml בחודשי הקיץ של אותן שנים (מ 53). יש לשים לב שבחודשי הקיץ בהם הייתה צריכה להיות רמת ההורמון בשיאה, התוצאה הייתה גבולית. משמעותה של תוצאה ממוצעת גבולית היא שכחצית מהגברים סבלו מרמה נמוכה של קלצידיול כבר בחודשי הקיץ. ברור שרמות קלצידיול כאלה בקיץ יביאו לתוצאות עגומות של מחסור בויטמין D אצל רוב הגברים בתקופת החורף.

תוצאות של מחקר אחר שנערך במרכז הרפואי סורוקה - באר שבע מראות על רמת קלצידיול נמוכה מ 15 ng/ml ב 26% מתוך 296 איש שאושפזו במחלקה פנימית. במחקר נבדקו 2 קבוצות. אחת בת 144 איש שאושפזו בספטמבר 1999 וקבוצה שניה בת 152 איש שאושפזו במרץ 2000. אותו מחקר מצא רמה ממוצעת של 22.4 ng/ml באנשים שאושפזו בחודש ספטמבר וממוצע של 19.9 בקבוצה שאושפזה במרץ (מ 54).

מחקר בנשים יולדות בו בוצעה השוואה בין רמת הקלצידיול בנשים חרדיות לרמה בנשים חילוניות הראה תוצאה ממוצעת של 18.6 ng/ml אצל החילוניות ו 13.5 ng/ml אצל החרדיות (מ 55). בקרב חלק מחיילי צה"ל שסבלו משברי מאמץ בשנים 95-96 נמצאה רמת קלצידיול ממוצעת 25.3 ng/ml לעומת קבוצת ביקורת של חיילים ללא שברי מאמץ שבה הייתה הרמה הממוצעת 29.8 ng/ml (מ 56).

רמת קלצידיול של 56 ng/ml (140 nmol/L) יכולה להיחשב כרמה מקסימלית בטוחה (מ 57). סיכום המחקרים הנ"ל בצורה דמוית טופס בדיקות של קופת חולים, מניב טבלה בה התוצאות "האדומות" מדברות בעד עצמן.

()	*	25.4	גברים בגילאי 25-64 בחורף
56		32			
()	*	32.8	גברים בגילאי 25-64 בקיץ
56		32			
()	*	22.4	מאושפזים בסורוקה ספטמבר 1999
56		32			
()	*	19.9	מאושפזים בסורוקה מרץ 2000
56		32			
()	*	18.6	נשים יולדות חילוניות
56		32			
()	*	13.5	נשים יולדות חרדיות
56		32			
()	*	25.3	חיילים עם שברי מאמץ
56		32			
()	*	29.8	חיילים ללא שברי מאמץ
56		32			

התוצאות הנראות בטבלה זו מעלות את השאלה באם ההסברה הרחבה בדבר נזקי השמש מתאימה למדינתנו שהיא מדינת עלייה בעלת מגוון רחב של אוכלוסייה החל בבהירי העור ועד לשחומים ביותר, מזקן ועד טף, דתיים וחילוניים.

מיתוסים ועוד

בעשורים אחרונים חלו מספר שינויים בהרגלי חיים של האוכלוסייה. אחד השינויים המהותיים שחלו בהקשר לויטמין D הוא השימוש ההמוני בתכשירי הגנה. אנו שמים את גופנו בעלטה אולטרא-סגולית בקיץ שהוא הזמן בו אנו צריכים לאגור את הויטמין עבור החורף. מסעי קניות ברחובות הראשיים של הערים התחלפו לסיורי קניונים. גם נסיעה במכונית לא ממוזגת עם יד חשופה על החלון יכולה לייצר בעורנו ויטמין D. כיום זכוכיות המכונית הממוזגת חוסמות קרינת ה-UVB. שכונות מגורים עם בניה גבוהה המסתירה את השמש נהיו נוף שכיח בארצנו. הילדים העירוניים ששיחקו פעם מחוץ לבית ב"שכונה", משחקים כיום ב"שכונה"

הוירטואלית מול מסכי המחשב והטלוויזיה חבויים מכל קרן שמש.

להלן כמה מיתוסים נפוצים:

• "התחממות כדור הארץ והחור באוזון הגדילו בהרבה את הקרינה. היום בארצנו הרבה יותר מסוכן להיות בשמש מאשר לפני 20-30 שנה."

- לא בישראל

עצמת קרינה אולטרא-סגולית וטמפרטורה הם שני מדדים פיסיקליים שונים. אין קשר בין טמפרטורה לסכנה מסרטן עור או לייצור ויטמין D

החור באוזון נמצא בעיקר מעל אנטארקטיקה. בתקופה 1980-2004 חלה ירידה רק של כ-2% בגובה שכבת האוזון מעל ארצנו (קו רוחב 32°) (מ 58).

• "קבלת ויטמין D ע"י חשיפה לשמש מגדילה באופן משמעותי את הסיכון ללקות במלנומה." - לא בהכרח.

מחקרים מראים קשר בין חשיפה לשמש ברמה של כויות לסיכון במלנומה (מ 59, 60). חשיפה בת 10-15 דקות של פנים, זרועות ורגליים ללא תכשיר הגנה, שלוש פעמים בשבוע יכולה לספק לבעלי עור בהיר את הכמות הנדרשת של הויטמין (מ 61, 62). יש לשים לב שזוהי אמירה כוללתית ו"מוצעת" מדי באותה מידה שהאמירה "אל תצא לשמש ללא הגנה" היא כוללתית מדי. אנשים בעלי עור כהה לא ייצרו כמות מספקת של ויטמין D בתנאי החשיפה הנ"ל. לעומת זאת, אנשים בעלי עור בהיר מאד שעורם נוטה לאדמומיות תוך דקות ספורות נמצאים בסיכון גדול יותר למלנומה אך הם ייצרו כמויות גדולות של הויטמין בתנאים הנ"ל. ייצור הויטמין והסיכון למלנומה תלויים בגוון העור, כושר השיזוף של העור, זווית השמש, גיל ועוד גורמים. אם אתה רוצה לקבל ויטמין D מהשמש התייעץ עם רופא העור שלך. כמו כן, מומלץ לכל אדם לבקר תקופתית אצל רופא העור שלו לבדיקה ויזואלית לגילוי מוקדם של מלנומה.

• "מסעות ההסברה בפני נזקי השמש נעשים שלא משיקולים מסחריים" - לא בהכרח

האגודה למלחמה בסרטן מקיימת פרוייקט "הסברה לציבור הרחב ולבני נוער בנושא חשיבות ההגנה מפני נזקי שמש ואיבחון מוקדם של סרטן העור". תחום מרכזי של הפרוייקט: הסברה לציבור שבכוחה להפחית את התחלואה והתמותה מסרטן העור. שותפים קיימים לפרוייקט: מפעלי ד"ר פישר (משווקים תכשירי הגנה) (מ 63). לעומת זאת, מכיוון שהשמש ניתנת בחינם, אין אינטרס לאף גוף לפרסם את חשיבות החשיפה לשמש.

• "תרופות מרפאות. תחליבי הגנה מגינים. הכל בדוק ומוכח" - לא בהכרח.

תרופה - על פי הגדרתה "מכילה חומר כימי פעיל (ממקור טבעי או סינתטי) המשפיע על התא החי ומשנה את פעילותו" (מ 64). תכשירי הגנה בהיותם משפיעים על הפסקת ייצור ויטמין D ועל כל הנגזר מכך הנם תרופה לכל דבר וענין. לכל תרופה יש הליך רישוי. כאשר שוקלים פרודורה טיפולית או תרופה, הדבר הראשון שנבדק הוא האם הטיפול עלול להזיק ("First, do no harm"). הרבה תרופות או סוגי טיפול נפסלו על הסף או ירדו מהמדף על ידי ה-FDA גם לאחר שאושרו בגלל נזקים מסדר גודל של 1/1000 מטופלים. מהמחקרים הנ"ל מתברר ששימוש בתכשירי הגנה עלול להזיק לקבוצות אוכלוסיה גדולות. אם כך, לא ברור כיצד קיבלו תכשירים אלה אישורי שיווק מה-FDA.

• "ישראל נמצאת בין במקומות הראשונים בעולם בסרטן העור. התחלואה והמוות מסרטן העור עולים בשכיחות על כל המחלות הנ"ל" - לא נכון.

להלן נתונים על פי האגודה למלחמה בסרטן: מדי שנה מאובחנים בסרטן השד, כ-4,000. סרטן המעי הגס והחלחולת, כ-3,000. סרטן הערמונית, כ-2,000 גברים. סרטן הריאות, כ-1,500. סרטן בלוטות הלימפה, (הודג'קין בצירוף לא הודג'קין), כ-1,300. סרטן העור (מלנומה בלבד), כ-1,200. סרטן שלפוחית השתן, כ-1,100. סרטן המוח, כ-600. סרטן הכליה, כ-600 נשים וגברים מדי שנה. סרטן הדם (לוקמיה), כ-600. סרטן הקיבה, כ-600. סרטן הבלב, כ-500. סרטן הרחם, כ-400 נשים מדי שנה (מ 65). חלק גדול מסוגי הסרטן המוזכרים בפיסקה זו למעט המלנומה מוזכרים בפיסקאות הקודמות בהקשר לחוסר בויטמין D. לא הזכרו כאן המחלות האוטואימוניות, סוכרת מבוגרים. נוסף ונזכיר שסרטן המלנומה ניתן לאבחון מוקדם והסרה בקלות יחסית. בעוד שהאבחון המוקדם של המחלות האחרות קשה או אינו ניתן לביצוע, וגם אם אובחנה אחת מהמחלות

האחרות, אינה ניתנת לריפוי. יש לעשות חישוב כולל של עלות בדיקה ויזואלית של רופאי עור לכלל האוכלוסיה והסרת המלנומה ביחס לאיבחון מוקדם של שאר המחלות הכרוניות והטיפול בהן לאורך כל השנים.

•"מי שצורך הרבה מוצרי חלב לפי המלצת הדיאטנית "מחוסן" מאוסטאופורוזיס" - לא נכון. ללא ויטמין D לא תהיה ספיגה מספקת של הסידן לעצמות.

האם אין הגזמה במאמר בהצגת הויטמין כ"תרופת פלא"?

חמצן, מים, אור השמש הנראה וקרינת ה-UVB הם חלק בלתי נפרד מסביבת התפתחותו של המין האנושי. ויטמין D אינו "תרופת פלא" אלא חלק מסביבת החיים של האדם. חשוב לרגע מה היה קורה לתהליך הטמעת הפחמן בצמחים אם היינו מורחים אותם ב"תחליב הגנה" המונע מהם את קליטת האור. האם לא נשתומם כאשר חלק מהקהילה הרפואית טוען שחלק כה מרכזי מההומיאוסטזיס של האדם על פני כדור הארץ במשך אלפי שנה נהיה לדבר מזיק במאה ה-20-21? כניסתנו לעלטה אולטרא-סגולית היא הדבר המפר את ההומיאוסטזיס. צריכה מושכלת של ויטמין D מהווה רק שמירה על ההומיאוסטזיס.

סיכום

עם השימוש הגובר בתחליבי הגנה מפני שמש קיימת סכנה של עליה בתחלואה הנובעת מחוסר בויטמין D.

על מנת להקטין תחלואה זו ניתן לנקוט בפעולות הבאות:

לצרוך ויטמין D כתוסף או לצרוך שמש בצורה מושכלת.

קופות החולים יכולות להוסיף בדיקה של רמת קלצידיול כבדיקה סטנדרטית.

האגודה למלחמה בסרטן יכולה להציג חומר הסברה מאוזן יותר בדבר הנזקים וההטבות שבקרינת השמש תוך התמקדות באוכלוסיות סיכון ספציפיות.

גדי

webmaster@metukim.co.il

[לתגובות](#)

מקורות

1. Kim DH, Vaccaro AR.: Osteoporotic compression fractures of the spine; current options and considerations for treatment. Spine J. 2006 Sep-Oct;6(5):479-87 [Medline](#)
2. Sue A. Brown and Julie L. Sharpless: Osteoporosis: An Under-appreciated Complication of Diabetes. Clinical Diabetes 22:10-20, 2004 [abstract](#)
3. Vestergaard P.: Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis. Osteoporos Int. 2007 Apr;18(4):427-44. [Medline](#)
- 4 .Vitamin D: Dietary Supplement Fact Sheet: National Institutes of Health. Updated 2007 Aug. < <http://ods.od.nih.gov/factsheets/vitamind.asp> >.
5. Wu F, Staykova T, Horne A, Clearwater J, Ames R, Mason B, Orr-Walker B, Gamble G, Scott M, Reid I.: Efficacy of an oral, 10-day course of high-dose calciferol in correcting vitamin D deficiency. The New Zealand medical journal. 2003 Aug 8;116(1179):U536. [Medline](#)

6. Berger A.: Th1 and Th2 responses: what are they? *British Medical Journal*.2000 Aug 12; 321(7258): 424. [Medline](#) [Full Text](#)
7. Lemire J.: 1,25-Dihydroxyvitamin D3--a hormone with immunomodulatory properties. *Zeitschrift fur Rheumatologie* 2000;59:24?27. [Medline](#)
8. Mathieu C, Laureys J, Sobis H, Vandeputte M, Waer M, Bouillon R.: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 prevents insulinitis in NOD mice. *Diabetes*. 1992 Nov;41(11):1491-5. [Medline](#)
9. Giulietti A, Gysemans C, Stoffels K, van Etten E, Decallonne B, Overbergh L, Bouillon R, Mathieu C.: Vitamin D deficiency in early life accelerates Type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. *Diabetologia*. 2004 Mar;47(3):451-62. Epub 2004 Jan 31. [Medline](#)
- 10.[No authors listed]: Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* 1999 Jan;42(1):51-4. [Medline](#)
11. Hyponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM.: Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *The Lancet* 2001 Nov 3;358(9292):1500-3. [Medline](#)
12. van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T, Blizzard L, Simmons R, Taylor BV, Butzkueven H, Kilpatrick T. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *British Medical Journal* 2003 Aug 9;327(7410):316. [Medline](#)
13. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hern?n MA, Olek MJ, Willett WC, Ascherio A.: Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004 Jan 13;62(1):60-5. [Medline](#)
14. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A.: Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *the journal of the American Medical Association*. 2006 Dec 20;296(23):2832-8. [Medline](#)
15. Muller K, Kriegbaum NJ, Baslund B, Sorensen OH, Thyman M, Bentzen K.:Vitamin D3 metabolism in patients with rheumatic diseases: low serum levels of 25-hydroxyvitamin D3 in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 1995 Jul;14(4):397-400. [Medline](#)
16. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS.:Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity reviews*. 2006 Feb;5(2):114-7. [Medline](#)
17. Froicu M, Weaver V, Wynn TA, McDowell MA, Welsh JE, Cantorna MT.:A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases. *Molecular endocrinology* . 2003 Dec;17(12):2386-92. [Medline](#)

18. Cantorna MT.:Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. Progress in biophysics and molecular biology. 2006 Sep;92(1):60-4. [Medline](#)
19. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG; Iowa Women's Health Study.:Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. Arthritis Rheum. 2004 Jan;50(1):72-7. [Medline](#)
20. Cutolo M, Otsa K, Laas K, Yprus M, Lehtme R, Secchi ME, Sulli A, Paolino S, Serio B.:Circannual vitamin d serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. Clin Exp Rheumatol. 2006 Nov-Dec;24(6):702-4. [Medline](#)
21. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF.: Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. Am J Clin Nutr. 2004 May;79(5):820-5. [Medline](#)
22. Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Villafruela JJ, Balsa JA, V?zquez C, Escobar-Morreale HF.: Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity. Clin Nutr. 2007 Jul 9. [Medline](#)
23. Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, Kromhout D.: Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. Diabetologia. 1997 Mar;40(3):344-7. [Medline](#)
24. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B.: The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Jun;92(6):2017-29. [Medline](#)
25. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, Dacquin R, Mee PJ, McKee MD, Jung DY, Zhang Z, Kim JK, Mauvais-Jarvis F, Ducy P, Karsenty G.: Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. Cell. 2007 Aug 10;130(3):456-69. [Medline](#)
26. Daniel D. Bikle: Vitamin D: Production, Metabolism, and Mechanisms of Action . Endotext.com. Updated 2006 Jan <http://www.endotext.org/parathyroid/parathyroid3/parathyroid3.htm>
27. Schwartz GG, Hanchette CL.: UV, latitude, and spatial trends in prostate cancer mortality: all sunlight is not the same (United States). Cancer Causes Control. 2006 Oct;17(8):1091-101. [Medline](#)
28. Li H, Stampfer MJ, Hollis JB, Mucci LA, Gaziano JM, Hunter D, Giovannucci EL, Ma J.: A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor polymorphisms, and prostate cancer. PLoS Med. 2007 Mar;4(3):e103. [Medline](#)

29. Hughes AM, Armstrong BK, Vajdic CM, Turner J, Grulich AE, Fritschi L, Milliken S, Kaldor J, Benke G, Krickler A.: Sun exposure may protect against non-Hodgkin lymphoma: a case-control study. *Int J Cancer*. 2004 Dec 10;112(5):865-71. [Medline](#)
30. Hartge P, Lim U, Freedman DM, Colt JS, Cerhan JR, Cozen W, Severson RK, Davis S.: Ultraviolet radiation, dietary vitamin D, and risk of non-Hodgkin lymphoma (United States). *Cancer Causes Control*. 2006 Oct;17(8):1045-52. [Medline](#)
31. John EM, Schwartz GG, Dreon DM, Koo J.: Vitamin D and breast cancer risk: the NHANES I Epidemiologic follow-up study, 1971-1975 to 1992. *National Health and Nutrition Examination Survey. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999 May;8(5):399-406. [Medline](#)
32. Abbas S, Linseisen J, Chang-Claude J.: Dietary vitamin d and calcium intake and premenopausal breast cancer risk in a german case-control study. *Nutr Cancer*. 2007;59(1):54-61. [Medline](#)
33. Moan J, Porojnicu AC, Robsahm TE, Dahlback A, Juzeniene A, Tretli S, Grant W.: Solar radiation, vitamin D and survival rate of colon cancer in Norway. *J Photochem Photobiol B*. 2005 Mar 1;78(3):189-93. [Medline](#)
34. Slattery ML, Sweeney C, Murtaugh M, Ma KN, Caan BJ, Potter JD, Wolff R.: Associations between vitamin D, vitamin D receptor gene and the androgen receptor gene with colon and rectal cancer. *Int J Cancer*. 2006 Jun 15;118(12):3140-6. [Medline](#)
35. Lefkowitz ES, Garland CF.: Sunlight, vitamin D, and ovarian cancer mortality rates in US women. *Int J Epidemiol*. 1994 Dec;23(6):1133-6. [Medline](#)
36. Tworoger SS, Lee IM, Buring JE, Rosner B, Hollis BW, Hankinson SE.: Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of incident ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007 Apr;16(4):783-8. [Medline](#)
37. Schwartz GG, Eads D, Rao A, Cramer SD, Willingham MC, Chen TC, Jamieson DP, Wang L, Burnstein KL, Holick MF, Koumenis C. Pancreatic cancer cells express 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase and their proliferation is inhibited by the prohormone 25-hydroxyvitamin D3. *Carcinogenesis*. 2004 Jun;25(6):1015-26. Epub 2004 Jan 23. [Medline](#)
38. Skinner HG, Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS.: Vitamin D intake and the risk for pancreatic cancer in two cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Sep;15(9):1688-95. [Medline](#)

39. Nakagawa K, Kawaura A, Kato S, Takeda E, Okano T.: 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a preventive factor in the metastasis of lung cancer. *Carcinogenesis*. 2005 Feb;26(2):429-40. [Medline](#)
40. Zhou W, Heist RS, Liu G, Asomaning K, Neuberg DS, Hollis BW, Wain JC, Lynch TJ, Giovannucci E, Su L, Christiani DC.: Circulating 25-hydroxyvitamin D levels predict survival in early-stage non-small-cell lung cancer patients. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):479-85. [Medline](#)
41. Boscoe FP, Schymura MJ.: Solar ultraviolet-B exposure and cancer incidence and mortality in the United States, 1993-2002. *BMC Cancer*. 2006 Nov 10;6:264. [Medline](#)
42. Grant WB.: The likely role of vitamin D from solar ultraviolet-B irradiance in increasing cancer survival. *Anticancer Res*. 2006 Jul-Aug;26(4A):2605-14. [Medline](#)
43. Gerwin RD.: A review of myofascial pain and fibromyalgia--factors that promote their persistence. *Acupunct Med*. 2005 Sep;23(3):121-34. [Medline](#)
44. Al-Allaf AW, Mole PA, Paterson CR, Pullar T.: Bone health in patients with fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Oct;42(10):1202-6. [Medline](#)
45. McGrath J, Saari K, Hakko H, Jokelainen J, Jones P, J?rvelin MR, Chant D, Isohanni M.: Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr Res*. 2004 Apr 1;67(2-3):237-45. [Medline](#)
46. Handoko HY, Nancarrow DJ, Mowry BJ, McGrath JJ.: Polymorphisms in the vitamin D receptor and their associations with risk of schizophrenia and selected anthropometric measures. *Am J Hum Biol*. 2006 May-Jun;18(3):415-7. [Medline](#)
47. Ustianowski A, Shaffer R, Collin S, Wilkinson RJ, Davidson RN.: Prevalence and associations of vitamin D deficiency in foreign-born persons with tuberculosis in London. *J Infect*. 2005 Jun;50(5):432-7. [Medline](#)
48. Sasidharan PK, Rajeev E, Vijayakumari V. Tuberculosis and vitamin D deficiency. *J Assoc Physicians India*. 2002 Apr;50:554-8. [Medline](#)
49. Autier P, Gandini S.: Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2007 Sep 10;167(16):1730-7. [Medline](#)
50. Hollis BW.: Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for

establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. J Nutr. 2005 Feb;135(2):317-22. [Medline](#)

51. Hollis BW, Wagner CL, Drezner MK, Binkley NC.: Circulating vitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D in humans: An important tool to define adequate nutritional vitamin D status. J Steroid Biochem Mol Biol. 2007 Mar;103(3-5):631-4. [Medline](#)

52. Sakuma M, Endo N, Oinuma T, Hayami T, Endo E, Yazawa T, Watanabe K, Watanabe S.: Vitamin D and intact PTH status in patients with hip fracture. Osteoporos Int. 2006;17(11):1608-14. [Medline](#)

53. Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, Ribak J.: Seasonal changes in calcitropic hormones in Israeli men. Eur J Epidemiol. 1999 Mar;15(3):237-44. [Medline](#)

54. Hochwald O, Harman-Boehm I, Castel H.: Hypovitaminosis D among inpatients in a sunny country. Isr Med Assoc J. 2004 Feb;6(2):82-7. [Medline](#)

55. Mukamel MN, Weisman Y, Somech R, Eisenberg Z, Landman J, Shapira I, Spierer Z, Jurgenson U.: Vitamin D deficiency and insufficiency in Orthodox and non-Orthodox Jewish mothers in Israel. Isr Med Assoc J. 2001 Jun;3(6):419-21. [Medline](#)

56. Givon U, Friedman E, Reiner A, Vered I, Finestone A, Shemer J.: Stress fractures in the Israeli defense forces from 1995 to 1996. Clin Orthop Relat Res. 2000 Apr;(373):227-32. [Medline](#)

57. Vieth R.: Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. Am J Clin Nutr. 1999 May;69(5):842-56. [Medline](#)

58. TWENTY QUESTIONS - Q13 - How large is the depletion of the global ozone layer? : U.S. Department of Commerce | National Oceanic & Atmospheric Administration | NOAA Research. updated 2006 < <http://www.esrl.noaa.gov/csd/assessments/2006/chapters/Q13.pdf> >.

59. Elwood JM, Jopson J.: Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. Int J Cancer. 1997 Oct 9;73(2):198-203. [Medline](#)

60. Oliveria SA, Saraiya M, Geller AC, Heneghan MK, Jorgensen C.: Sun exposure and risk of melanoma. Arch Dis Child. 2006 Feb;91(2):131-8. [Medline](#)

61. Vanchieri C.: Studies shedding light on vitamin D and cancer. J Natl Cancer Inst. 2004 May 19;96(10):735-6. [Medline](#)

62. Holick MF.: Sunlight and vitamin D: both good for cardiovascular health. J Gen Intern Med. 2002 Sep;17(9):733-5. [Medline](#)

63. משרד התעשייה, המסחר והתעסוקה < פרסים ומצטיינים בתעשייה, תרומה לקהילה < פרוייקטים של תעשייה ומסחר. < למען הקהילה < פרוייקטים קהילתיים מוצעים < רווחה < האגודה למלחמה בסרטן <http://www.tamas.gov.il/NR/exeres/ED38AEE8-0AFD-41D9-A800-B2D501386443.htm> >

64. תרופה. < <http://he.wikipedia.org/wiki/%D7%AA%D7%A8%D7%95%D7%A4%D7%94> >

65. 07.10.07 ש"ש BeOK סרטן: עליה מדאיגה בתחלואה באזור ב"ש < <http://www.beok.co.il/SelectedArticle.aspx?ArticleID=5419> >