

Pleiotropowe właściwości witaminy D

Pleiotropic properties of vitamin D

dr n. med. Robert Kuthan

Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, Zakład Mikrobiologii Lekarskiej
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej

PDF TEXT lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 09.03.2015

Słowa kluczowe: niedobory witaminy D, suplementacja.

Streszczenie: Zarówno w Polsce, jak i na świecie powszechne jest występowanie niedoboru witaminy D w społeczeństwie. Dawniej niewystarczającą podaż witaminy D wiązano jedynie z występowaniem krzywicy u dzieci bądź osteoporozy i osteomalacji u dorosłych. Obecnie wiadomo, iż witamina D wywiera pleiotropowe działanie na różne narządy i tkanki, a jej niedobory wpływają na przebieg funkcjonowania całego organizmu. Witamina D ma właściwości antyproliferacyjne, hamujące proces nowotworzenia, działanie przeciwzapalne, kardio-, neuro- i dermoprotekcyjne. Zalecana jest suplementacja witaminy D w postaci preparatów doustnych w dawce zależnej od płci i wieku.

Key words: vitamin D deficiency, supplementation.

Abstract: Vitamin D deficiency is common among Poland and worldwide populations. In the past vitamin D deficiency was related with rickets in children and osteoporosis and osteomalacia in adults. These days it is well known that vitamin D has pleiotropic effects on various organs and tissues, and its deficiency influence on whole body functions. Vitamin D has antiproliferative properties, inhibiting the process of malignancy; it has also anti-inflammatory and cardio-, neuro- and dermoprotective properties. It is recommended to supplement vitamin D in the form of oral preparations in an age and gender dependent manner.

Wprowadzenie

Witamina D w klasycznym postrzeganiu klinicznym jest głównym czynnikiem odpowiedzialnym za prawidłową gospodarkę wapniowo-fosforanową. Dotychczas niedobory tej witaminy wiązano z występowaniem krzywicy u dzieci oraz osteomalacji i osteoporozy u dorosłych. Badania z ostatnich lat potwierdzają pleiotropowe działanie witaminy D.

Według Słownika Języka Polskiego gr. *pleíon* („licniejszy” + trópos – „zwrot, kierunek”) to *zjawisko powstawania, pod wpływem jednego genu, kilku pozornie odrębnych cech organizmu*.

Zachowując funkcję witaminy, oddziałuje jednocześnie jako hormon steroidowy (superhormon) na ok. 300 genów i większość narządów człowieka [1].

Epidemiologia niedoborów witaminy D

Niedobory witaminy D stanowią duży problem epidemiologiczny na całym świecie. W Stanach Zjednoczonych Ameryki niskie stężenie witaminy D, tj. stężenie poniżej 20 ng/ml występuje u 36% zdrowych osób w wieku 18-29 lat, u 42% kobiet rasy czarnej w wieku 15-49 lat oraz u 41% osób w wieku 49-83 lat [2].

W Polsce niedobory te występują średnio na poziomie 58-83% [3], a w północnych regionach kraju w okresie jesienno-zimowym wynoszą nawet do 84,4%, osiągając średnią wartość $14,3 \pm 6,6$ ng/ml [4,5].

Wpływ witaminy D na metabolizm tkanek i narządów pozakostnych potwierdzają badania molekularne, eksperymentalne i epidemiologiczne przeprowadzone w ostatnim dziesięcioleciu [6]. Momentem przełomowym w ocenie działań witaminy D na organizm było odkrycie w 1979 r. obecności receptorów VDR (*vitamin D receptor*) w tkankach i narządach niezaangażowanych w gospodarkę wapniowo-fosforanową [7]. Rozpoczęto badania zmierzające do wykazania nowych właściwości witaminy D oraz jej wpływu pozagenomowego na tkanki pozakostne.

Prekursorzy witaminy D i jej przemiany metaboliczne

Prekursorzy witaminy D to:

- *cholekalcyferol (witamina D₃)*, pochodzenia zwierzęcego (np. tran) oraz
- *ergokalcyferol (witamina D₂)*, pochodzący z drożdży i grzybów.

Związki te różnią się budową łańcucha bocznego przy ugrupowaniu sterolowym i tworzą prekursor (prowitaminę): 7-dehydrocholesterol i ergosterol.

7-dehydrocholesterol w skórze ulega fotochemicznemu przekształceniu w *cholekalcyferol* w wyniku działania fali świetlnej o długości 290-315 nm (promieniowanie UVB). Cholekalcyferol ulega w organizmie dwukrotnej hydroksylacji enzymatycznej. Hydroksylacja zachodzi w pierwszym etapie w wątrobie przy węglu 25 i prowadzi do powstania 25-hydroksycholekalcyferolu (*kalcydiolu*) – 25(OH)D₃. Aktywność tego związku jest tylko ok. 1,5 x wyższa niż cholekalcyferolu. Tempo syntezy kalcydiolu jest zależne od po-

daży witaminy D w diecie lub suplementach. Stąd określenie poziomu kalcydiolu może być markerem pokrycia zapotrzebowania na witaminę D.

Drugi etap hydroksylacji zachodzi głównie w kanalikach nerkowych. Powstaje *kalcytriol* – 1 α ,25(OH)₂D₃ o aktywności 1000 razy większej niż kalcydiol, ale o T_{1/2} wynoszącym ok. 4-6 godz. [8].

Działanie witaminy D

VDR – RECEPTOR WITAMINY D (MECHANIZM GENOMOWY)

Kalcytriol i jego analogi działają na komórki docelowe poprzez receptor VDR. Receptory występują w komórkach nabłonka jelit, kościach, kanalikach nerkowych.

VDR tworzy heterodimer z receptorem kwasu retynowego – RXR. Heterodimer jest aktywowany przez kalcytriol i zapoczątkowuje proces transkrypcji po połączeniu się z promotorem sekwencją DNA. Kalcytriol kontroluje ekspresję genów (ponad 200) w czasie kilku godzin do kilku dni. Jest to mechanizm działania genomowego.

MECHANIZM POZAGENOMOWY

Mechanizm ten polega na oddziaływaniu kalcytriolu na receptory błonowe, w wyniku czego dochodzi do aktywacji proteaz, kinaz oraz tworzenia prostaglandyn odpowiedzialnych za miejscowe działanie kalcytriolu [9,10].

Receptory dla witaminy D znajdują się (poza wątrobą, jelitami i nerkami) także w keratynocytach, mięśniach gładkich naczyń, makrofagach, łożysku, komórkach nowotworowych, przytarczycach.

INNE MECHANIZMY

Kalcytriol działa też immunomodulatoryjnie i antyproliferacyjnie oraz wpływa na apoptozę,

różnicowanie się komórek i wydzielanie insuliny. Potwierdza to istnienie mitochondrialnej 1α -hydrolazy w różnych tkankach [11].

Do nieklasycznych działań witaminy D należy zaliczyć wpływ na układ sercowo-naczyniowy, choroby nowotworowe, otyłość, procesy endokrynologiczne, gospodarkę węglowodanową.

Witamina D oddziałuje też dermo-, neuro-, kardioprotekcyjnie i przeciwzapalnie.

Ma również wpływ na przebieg reumatoidalnego zapalenia stawów, atopowego zapalenia skóry, łuszczycy i innych chorób skóry oraz demencję, choroby psychiczne i neurologiczne wieku podeszłego (m.in. na chorobę Alzheimera, stwardnienie rozsiane, otępienie), a także niealkoholowe stłuszczenie wątroby.

W literaturze istnieją też doniesienia o wpływie witaminy D na chorobę Parkinsona, autyzm, padaczkę, udary mózgu oraz choroby układu oddechowego.

WITAMINA D A UKŁAD ODPORNOŚCIOWY

Zaobserwowano, że witamina D wpływa na aktywność wszystkich komórek układu odpornościowego. Zarówno limfocyty, komórki dendrytyczne, komórki prezentujące antygen, jak też makrofagi i monocyty posiadają zdolność do odpowiedzi na stymulację witaminą D, a także mają wpływ na jej syntezę. W makrofagach występuje 1α -hydroksylaza, która w odróżnieniu od 1α -hydroksylazy występującej w nerkach jest zależna nie tylko od stężenia prekursora witaminy D – $25(\text{OH})\text{D}_3$, ale także może być indukowana przez cytokiny – $\text{IFN}\gamma$, IL-11 , $\text{TNF-}\alpha$, co bezpośrednio wiąże aktywność witaminy D z procesami odpornościowymi organizmu i związaną z nimi reakcją zapalną.

Receptory VDR dla witaminy D odkryto także w prawie wszystkich typach komórek układu odpornościowego: limfocytach $\text{CD4}+$,

$\text{CD8}+$, limfocytach T i B, makrofagach, neutrofilach i komórkach dendrytycznych [12].

Innym składnikiem odporności wrodzonej są peptydy przeciwdrobnoustrojowe (AMP – *antimicrobial proteins*), inicjujące zabijanie bakterii poprzez zwiększanie przepuszczalności błony komórkowej bakterii wewnątrz fagosomów. Etapy tego procesu są zależne od witaminy D. Prekursor witaminy D – $25(\text{OH})\text{D}$ wiążąc się z VDR, indukuje geny dla β -defensyny 4A i hCPS18. hCPA 18 ulega rozszczepieniu do aktywnej formy LL-37, który jest wytwarzany w nabłonku śluzówki, neutrofilach i keratynocytach, a także jest obecny w wydzielinach błon śluzowych i osoczu; ma podobnie jak β -defensyna bezpośrednie działanie bakteriobójcze [13].

Wykazano, że w warunkach *in vitro* LL-37 jest aktywny bakteriobójczo w stosunku do *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* ser. Typhimurium, *Bordetella bronchiseptica*, *Listeria monocytogenes* oraz wankomycynoopornych *Enterococcus* spp.

Witamina D pobudza także syntezę innych peptydów o działaniu przeciwdrobnoustrojowym. Wpływa też na chemotaksję neutrofilów, nasila fagocytozę w makrofagach (poprzez ekspresję receptorów VDR) oraz aktywuje wytwarzanie H_2O_2 przez monocyty [14].

Na związek witaminy D z procesami immunologicznymi wskazuje także praca Jeng i wsp., którzy wykazali, że niedobory witaminy D ($< 20 \text{ ng/ml}$) występowały u 100% pacjentów z posocznicą, u 92% pacjentów krytycznie chorych bez sepsy i u 65% pacjentów zdrowych [15].

Randomizowane badania pokazały, że podawanie terapeutycznych dawek witaminy D obniżyło w sposób statystycznie istotny zachorowalność na infekcje grypopodobne o ponad 40% [16].

In vitro udowodniono zahamowanie wzrostu lub zabicie bakterii z gatunków: *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae* i *E. coli*, po potraktowaniu ich witaminą D₃ w stężeniu 50 000-90 000 j.m./ml [17].

WITAMINA D A CHOROBY UKŁADU ODDECHOWEGO

Stwierdzono, że witamina D ma wpływ na uszczelnienie nabłonka jamy ustnej, dróg oddechowych, skóry, jelita oraz dróg moczowo-płciowych. Wyniki badań wykazują, że dawka 2000 IU witaminy D w wyniku pośredniego zwiększania produkcji katelicydyny prawie całkowicie ogranicza zapadalność na przeziębienie i grypę [18]. Brak jest jednak jednoznacznych badań i wskazań co do suplementacji witaminy D w infekcjach dróg oddechowych.

INFEKCJE GÓRNYCH DRÓG ODDECHOWYCH

W badaniach na dwóch grupach wiekowych: 12-17 lat oraz powyżej 60 lat, przeprowadzonych w USA na populacji ponad 22 tys. osób różnych ras, oceniono wpływ witaminy D na występowanie infekcji dróg oddechowych. W badaniach brano pod uwagę stopień nasświetlenia UVB związany z szerokością geograficzną. Badana populacja została podzielona wg stężenia 25(OH)D: < 10 ng/ml, 10-30 ng/ml, >= 30 ng/ml. Stwierdzono, że przy poziomie 25(OH)D < 20 ng/ml istniała dodatnia korelacja z zapadalnością na infekcje górnych dróg oddechowych.

Najwyższy wskaźnik zapadalności na infekcje górnych dróg oddechowych wykazano u osób z poziomem 25(OH)D poniżej 10 ng/ml. Osoby z poziomem 25(OH)D w przedziale 10-30 ng/ml wykazywały też wyższą zachorowalność niż te z poziomem powyżej 30 ng/ml. Uważa się, że stężenie 30 ng/ml i wyższe jest konieczne dla uzyskania efektywnego poziomu katelicydyny [19].

Stymulowanie syntezy katelicydyny oraz hCPA-18 powoduje zwiększenie nieczynnie-

nia drobnoustrojów w wakuolach fagocytarnych. Katelicydyna działa również jako chemoatraktant w neutrofilach i monocytach. Wzrost syntezy katelicydyny wpływa na wzrost aktywności antybakteryjnej monocytów i makrofagów w stosunku do *Mycobacterium tuberculosis*. Dzieje się to w wyniku aktywacji receptorów TLR. Są to receptory obecne na powierzchni wielu typów komórek rozpoznających typowe elementy komórek bakteryjnych; zapoczątkowują wewnątrzkomórkową kaskadę reakcji prowadzących do unieszkodliwiania patogenu. Aktywacja receptorów TLR na powierzchni monocytów powoduje ekspresję genu dla enzymu CYP27B1. Ten z kolei konwertuje krążącą 25(OH)D₃ do aktywnej formy 1,25(OH)₂D₃ [20]. Wynikiem tego jest produkcja bakteriobójczego monocytarnego peptydu katelicydyny. Aby zapewnić wysoki poziom ochrony przeciwbakteryjnej, niezbędne jest uzyskanie w osoczu stężenia 25(OH)D₃ na poziomie minimum 40 ng/ml. Wykazano, że jest to możliwe w wyniku suplementacji terapeutycznej [21].

Wiele prac badawczych potwierdza pozytywne oddziaływanie witaminy D zarówno w rozwoju, jak i leczeniu takich chorób jak astma, POChP, mukowiscydoza oraz infekcje wirusowe i bakteryjne (w tym głównie gruźlica) [22].

W przypadku POChP nie ma dowodów naukowych na wpływ niedoborów witaminy D na patogenezę tego schorzenia. Przyjmuje się, że witamina D może odgrywać rolę w prewencji występowania zaostrzeń w tej chorobie, ponieważ zauważono, że istnieje ścisły związek pomiędzy poziomem witaminy D (< 10 ng/ml vs > 30 ng/ml) a wystąpieniem infekcji układu oddechowego [23].

W przypadku astmy stwierdzono, że mniejsze ryzyko zaostrzenia astmy oraz łagodniejszy przebieg choroby występuje i u pacjentów z wyższym poziomem 25(OH)D₃ [24].

WPŁYW WITAMINY D NA OTYŁOŚĆ I ZESPÓŁ**METABOLICZNY**

Otyłość, czyli patologiczne nagromadzenie tkanki tłuszczowej (ponad 20% masy ciała u mężczyzn i 25% u kobiet) skutkuje wieloma zaburzeniami metabolizmu (m.in. wpływa na gospodarkę tłuszczową, węglowodanową, metabolizm witaminy D, układ endokryny). U tych osób stwierdzono obniżony poziom 25(OH)D₃, co może być skutkiem zmniejszonej ekspozycji na UVB lub gromadzenia witaminy D w tkance tłuszczowej [25].

Niedobory witaminy D są też powodem zespołu metabolicznego. U pacjentów z hipowitaminozą D zaobserwowano u 30% rozwój choroby, podczas gdy u osób z prawidłowym poziomem witaminy D objawy wystąpiły tylko u 11% badanych. Stwierdzono też dodatnią korelację pomiędzy poziomem witaminy D a wskaźnikami wrażliwości na insulinę.

WITAMINA D A CUKRZYCA

Badania na zwierzętach przeprowadzone w latach 1980-1990 wykazały jednoznacznie, że dla prawidłowego rozwoju i funkcjonowania komórek β wysp trzustki jest niezbędna witamina D. Dysfunkcja wydzielnicza tych komórek pozostawała w związku z niedoborem witaminy D, a prawidłowa jej suplementacja wpływała na poprawę konwersji proinsuliny w insulinę. Mechanizm tego procesu polega u ludzi i zwierząt na zwiększeniu wydzielania insuliny stymulowanego glukozą. Także u osób, które nie chorują na cukrzycę wykazano wpływ niedoboru witaminy D na sekrecję insuliny [26].

Co więcej, u pacjentów z cukrzycą typu 2 stwierdzono niedobory witaminy D [27].

Uwalnianie insuliny z komórek β wysp Langerhansa zachodzi najprawdopodobniej w wyniku:

- pośredniego działania witaminy D na zmianę stężenia wapnia w surowicy

- bezpośredniego oddziaływania na skład fosfolipidów błon komórkowych oraz regulację funkcji jej białek, co prowadzi do zwiększonego transportu jonów wapniowych do wnętrza komórki.

Ponieważ sekrecja insuliny jest uzależniona od wapnia, każdy jego niedobór skutkuje upośledzeniem jej wydzielania. Również działanie insuliny na poziomie komórkowym w mięśniach szkieletowych, a także w tkance tłuszczowej jest uzależnione od witaminy D. Jak stwierdzono, insulinozależny wychwyt glukozy jest największy przy stężeniu wapnia wolnego (pula cytozylowa) w zakresie od 140 do 370 nM. Poniżej i powyżej tego stężenia jonów wapnia wykazano zmniejszenie wrażliwości komórek na insulinę, co skutkowało wyższą glikemią [28].

Badania przeprowadzone na dużej populacji kobiet udowodniły, że dobowy podaż 800 j.m. witaminy D oraz > 1200 mg wapnia w porównaniu ze spożywaniem 400 j.m. witaminy D i poniżej 600 mg wapnia zmniejszyła ryzyko wystąpienia cukrzycy o 33% [29].

Badania Pitas i wsp. udowodniły, że przy podaży dobowej 500 mg jonów wapnia oraz 700 j.m. witaminy D uzyskuje się ochronę przed dalszym wzrostem glikemii na czczo przez ok. 3 lata oraz ochronę przed wzrostem insulinooporności u pacjentów z zaburzeniami glikemii na czczo [30].

Wykazano też, że wzrost stężenia 25(OH)D z 10 do 30 ng/ml podnosi poziom insulinowrażliwości o 60%. Badania nad polimorfizmem genu receptora VDR pokazały jego związek z cukrzycą typu 1, nieprawidłową glikemią na czczo, sekrecją insuliny oraz insulinoopornością. Działanie immunomodulujące witaminy D odbywa się m.in. poprzez blokowanie proliferacji limfocytów, a także wpływanie na syntezę i aktywność cytokin, co może mieć duże znaczenie w ograniczaniu autoimmunologicznych reakcji w przypadku cukrzycy

typu 1, a także w ograniczaniu procesów zapalnych w cukrzycy typu 2 [31].

Związki między niedoborem witaminy D a wzrostem częstości występowania cukrzycy typu 1 wykazano w wielu badaniach. U dzieci otrzymujących 2000 j.m. na dobę w pierwszym roku życia uzyskano 78% redukcję ryzyka rozwoju cukrzycy typu 1.

Wykazano też, że wzrost częstości występowania cukrzycy typu 1 związany jest z niską ekspozycją na promieniowanie UVB u osób mieszkających na wyższych szerokościach geograficznych. Stwierdzono również, że o wiele częściej występowała cukrzyca typu 1 u dzieci z krzywicą.

Badania wykazały także, że suplementacja witaminą D jest korzystna w ochronie przed destrukcją resztkowych komórek β w przypadkach świeżo rozpoznanej cukrzycy typu 1. Działanie immunomodulacyjne w cukrzycy typu 1 wywiera forma aktywna witaminy D₃ – 1,25(OH)₂D₃, poprzez receptory jądrowe VDR. Gen VDR ma 4 znane warianty alleliczne: Fok I, Bsm I, Apa I, Taq I. Odgrywają one potencjalne znaczenie dla ujawnienia się cukrzycy w postaci klinicznej. Badania przeprowadzone na różnych populacjach (Indie, Niemcy, Tajwan, Japonia) wskazują, że osoby z allelem Bsm I oraz osoby z allelem Fok I, posiadającym dodatkowo 3 aminokwasy w regionie N-końcowym, mają wyższe ryzyko ujawnienia się cukrzycy [32].

WITAMINA D A CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Badania epidemiologiczne wykazały, że:

- witamina D odgrywa ważną rolę w kontekście chorób układu krążenia
- ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego jest dodatnio skorelowane ze wzrostem szerokości geograficznej (mniej dni z dostępnym UVB do ciała)

- u osób o bardzo ciemnej pigmentacji skóry (Afroamerykanie, Afrykanie) występują niedobory witaminy D w związku z kolorem skóry, co skutkuje wzrostem zapadalności na choroby układu sercowo-naczyniowego
- przewlekła hipowitaminoza powoduje też wtórną nadczynność przytarczyc, a to prowadzi do niebezpiecznych incydentów sercowych
- niedobory witaminy D prowadzą do pobudzenia układu RAA (kalcytriol hamuje produkcję reniny), co skutkuje rozwojem nadciśnienia tętniczego i nadmiernym przerostem mięśnia sercowego.

Dodatkowo wzrasta insulinooporność tkanek oraz dochodzi do uszkodzenia komórek β trzustki. Prowadzi to do rozwoju cukrzycy i zespołu metabolicznego, co wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia miażdżycy i zaburzeń układu krwionośnego [33].

Wyniki badań dowodzą, że niedobory witaminy D prowadzą do:

- zastoinowej niewydolności serca
- zawału serca
- choroby niedokrwiennej serca.

Ma to związek z oddziaływaniem metabolizmu witaminy D na kardiomiocyty, śródbłonek i mięśniówkę gładką naczyń krwionośnych.

Metaanaliza wykonana przez Parker i wsp. [34] w 2009 r. (ponad 99 tys. badanych) wykazała, że:

- w ponad 85% badań stwierdzono, że wysokie stężenie 25(OH)D₃ wykazuje dodatnią korelację z niskim procentem występowania zaburzeń kardiometabolicznych;
- wysoki poziom 25(OH)D₃ związany jest ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu 2 o ok. 55%;
- wysoki poziom witaminy D obniża ryzyko zaburzeń sercowych o ok. 33% i zespołu metabolicznego o 51%.

U osób z poziomem 25(OH)D₃ poniżej 20 ng/ml wskaźnik śmiertelności lub niezakończony zgonem zawału serca albo udaru niedokrwiennego był o 53 do 80% wyższy [35].

WITAMINA D A SCHORZENIA REUMATOLOGICZNE

Niski poziom 25(OH)D₃ w osoczu jest związany ze wzrostem zapadalności na choroby autoimmunologiczne [36]. Niedobory witaminy D, poza zwiększeniem ryzyka występowania choroby Leśniowskiego-Crohna, toczenia rumieniowatego, stwardnienia rozsianego, cukrzycy typu 1, schizofrenii, depresji, chorób nowotworowych – mogą być przyczyną wzrostu zapadalności na takie schorzenia jak: reumatoidalne zapalenie stawów (RZS; RA), łuszczyca, fibromialgia (*fibromyalgia syndrome* – FMS; często utożsamiana z zespołem przewlekłego zmęczenia).

Problem RZS jest istotny epidemiologicznie, ponieważ w krajach rozwiniętych na RZS choruje ok. 0,5-1% populacji dorosłych. W państwach uprzemysłowionych rocznie diagnozuje się 5-50 nowych przypadków na 100 tys. mieszkańców. Schorzenie występuje trzykrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn; ujawnia się najczęściej między 30. a 50. r.ż. [37].

Znaczny odsetek chorych na RZS ma niskie stężenie witaminy D w surowicy z różnych powodów (mała podaż w pożywieniu, zaburzenia przemian 25(OH)D w postać aktywną, niska ekspozycja na światło słoneczne, mała aktywność ruchowa). W RZS obserwuje się wzmożoną osteoklastogenezę i aktywność osteoblastów przy jednoczesnym upośledzeniu odnowy kości. Witamina D reguluje bezpośrednio i pośrednio proliferację, różnicowanie i funkcję komórek układu immunologicznego.

Wpływ witaminy D na przebieg RZS wynika z faktu, że wykryto obecność receptorów VDR i 1,25(OH)D w makrofagach, synowocytach i chondrocytach. Wiadomo, że działając przez

ten receptor, witamina D wywołuje wzrost aktywności limfocytów T_{Reg} i Th2 oraz wzrost produkcji IL-4, IL-5, IL-10 (tzw. cytokiny przeciwzapalne), przy jednoczesnym zmniejszeniu produkcji i aktywności Th1, Th17 oraz IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, TNF (cytokiny prozapalne). Witamina D hamuje też przemianę monocytów w komórki dendrytyczne i zmniejsza ekspozycję antygenów MHC-II oraz dojrzewanie limfocytów B i przekształcanie się ich w komórki plazmatyczne, które produkują następnie autoprzeciwciała, dzięki czemu zmniejsza odpowiedź immunologiczną w stosunku do własnych tkanek.

W tym mechanizmie witamina D zmniejsza stan zapalny i ciężkość przebiegu RZS oraz minimalizuje uszkodzenia tkanki chrzęstnej i kostnej [38]. W przypadkach niskiego stężenia witaminy D występują: osłabienie siły mięśni, zaburzenia równowagi, bóle stawów i kości. Z badań wynika, że witamina D ma wpływ na łagodzenie przebiegu RZS; potwierdzono dodatnią korelację między niskim stężeniem kalcytriolu a ciężkością przebiegu RZS oraz ryzykiem rozwoju niepełnosprawności [39,40].

W latach 90. XX w. badano m.in. liczbę bolesnych i obrzękniętych stawów, OB, poziom białka ostrej fazy (białko C-reaktywne; CRP), poziom/miano czynnika reumatoidalnego (RF; odczyn Waalera-Rosego) u pacjentów opornych na stosowane leczenie. Podawano im al-fakalcydol w dawce 2 µg/dobę przez 3 miesiące. Po wprowadzeniu do terapii witaminy D wyniki podstawowego leczenia farmakologicznego były lepsze. Należałoby jednak przeprowadzić badania na większej liczbie pacjentów w dłuższym odcinku czasowym, z uwzględnieniem wpływu nasłonecznienia, suplementacji witaminy w pożywieniu oraz stężenia parathormonu (PTH), który ma wpływ na stężenie aktywnej postaci witaminy D.

Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne zaleca chorym z RZS, którzy leczeni są

przewlekle glikokortykosteroidami, przyjmowanie witaminy D w dawce 800 j.m. na dobę, przy jednoczesnym utrzymywaniu górnego poziomu wartości referencyjnych 25(OH)D w surowicy. U ludzi starszych należy podawać aktywne postaci witaminy D₃. Podawanie chorym alfacalcydolu ma tę zaletę, że nie wymaga on hydroksylacji w nerkach, co jest istotne u pacjentów z RZS, u których często występują choroby nerek [40].

WITAMINA D A CHOROBY SKÓRY

W badaniach klinicznych wykazano korzystny wpływ witaminy D i jej aktywnych metabolitów w leczeniu łuszczycy [41]; stosuje się pochodne witaminy D₃: kalcytriol, takalcytol i kalcypotriol.

Kalcytriol jest naturalnym metabolitem, natomiast takalcytol i kalcypotriol to syntetyczne analogi witaminy D. Po przyłączeniu do receptora VDR hamują aktywność proliferacyjną naskórka, normalizują różnicowanie komórek epitelialnych oraz działają częściowo przeciwzapalnie.

Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych, w tym upośledzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, konieczne jest ograniczenie sumarycznej dawki leku oraz powierzchni ciała, na którą będzie stosowany. W przypadku takalcytolu stosuje się do 35 g maści na tydzień na maksymalnie 10% powierzchni skóry pacjenta. W przypadku kalcypotriolu stosuje się odpowiednio 100 g maści na tydzień na ok. 30% powierzchni skóry. Zastosowanie maści z kalcytriolem w dawce 3 µg/g u pacjentów z łuszczycą obejmującą 5-35% powierzchni skóry nie wpływa na homeostazę wapniową [42].

Emulsja zawierająca takalcytol, stosowana raz na dobę, może być wykorzystywana na skórę twarzy i skórę owłosioną głowy. Jest dobrze tolerowana, bezpieczna i skuteczna. Wy-

żej wymienione analogi witaminy D hamują proliferację keratynocytów, stymulują prawidłową keratynizację oraz zmniejszają naciek zapalny [43].

WITAMINA D A DEPRESJA I SCHIZOFRENIA

Niedobory witaminy D mogą być obserwowane także podczas wystąpienia ostrego epizodu schizofrenii. Yüksel R. i wsp. [44] zauważyli, że poziom witaminy D u chorych w fazie remisji schorzenia i w zdrowej grupie kontrolnej był wyższy o 48% niż w grupie pacjentów w ostrej fazie choroby. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami pod względem stężenia w surowicy wapnia, fosforu, parathormonu ani rozbieżności w zakresie ekspozycji na słońce, koloru skóry, narodowości i podaży witaminy D wraz z pokarmem.

Badacze wskazują na występowanie zależności pomiędzy stężeniem witaminy D a przebiegiem schorzenia, jednakże nadal pytanie, czy niedobór witaminy D jest przyczyną, czy też konsekwencją ostrej fazy schorzenia, pozostaje bez odpowiedzi. Badacze jednocześnie sugerują możliwość suplementacji witaminy D u chorych na schizofrenię, a także wskazują na konieczność zapewnienia dostatecznej ekspozycji na słońce i podaży witaminy D w pożywieniu u chorych hospitalizowanych.

Znaczenie witaminy D dla rozwoju i leczenia zaburzeń o charakterze depresyjnym nie zostało jednoznacznie określone [45]. Z licznych badań wynika, iż u pacjentów z depresją poziom witaminy D jest znacznie niższy niż w grupie kontrolnej. Badania Józefowicza i wsp. [46] wykazały niski poziom witaminy D u pacjentów z depresją nawracającą i brak związku z terapią. Jednocześnie wskazano, iż istotne w tej grupie chorych jest monitorowanie stężenia witaminy D i jej suplementacja.

WITAMINA D A NOWOTWORY

Mieszkańcy północnych rejonów globu wykazują wzrost zapadalności i śmiertelności z powodu chłoniaków, nowotworów jelita grubego, trzustki, gruczołu krokowego i sutka w porównaniu do osób żyjących w krajach o zwiększonym oddziaływaniu UVB [47], co może wskazywać na ochronny udział witaminy D w hamowaniu nowotworzenia.

Receptory dla witaminy D znajdują się także w komórkach nowotworowych. W badaniach wykazano wpływ kalcytriolu na procesy proliferacji, różnicowania i apoptozy komórek nowotworowych. Połączenie witaminy D z naturalnym ligandem, czyli VDR, nasila apoptozę komórek nowotworowych. Ponadto jako czynnik transkrypcyjny $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ reguluje aktywność ponad 60 genów, które są odpowiedzialne za różnicowanie komórek oraz efekty antyproliferacyjne [48].

W jelicie grubym, gruczole sutkowym i gruczole krokowym stwierdzono obecność 1α -hydroksylazy, umożliwiającej syntezę kalcytriolu *in situ*. Badania potwierdziły, że wzrost osoczowego stężenia witaminy D o 10 ng/ml korelował ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia raka jelita grubego o 15% [49]. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że w przypadkach nowotworów jelita grubego i trzustki występuje zachwiana ekspresja VDR w ich komórkach [50].

Stwierdzono również, że:

- zwiększona ekspozycja kobiet na UVB skutkuje zmniejszeniem o 5% zapadalności na raka sutka
- ryzyko śmierci w ciągu 15 lat jest o 42% niższe u pacjentek, u których poziom $25(\text{OH})\text{D}_3$ jest wyższy niż 29 ng/ml w porównaniu z grupą o poziomie poniżej 20 ng/ml
- stężenie $25(\text{OH})\text{D}_3$ wyższe niż 20 ng/ml redukuje ryzyko rozwoju nowotworu prostaty oraz jelita grubego o 30-50%.

Na podstawie badań randomizowanych prognozuje się, że wzrost poziomu $25(\text{OH})\text{D}_3$ we krwi do 40-60 ng/ml może zapobiec występowaniu ok. 60 tys. przypadków raka sutka, ok. 50 tys. raka jelita grubego i zapobiec 75% zgonów z tych powodów [51].

Antykancerogeny mechanizm działania witaminy D związany jest z hamowaniem proliferacji i aktywacją apoptozy komórek nowotworowych oraz hamowaniem angiogenezy [52].

Zalecenia suplementacji witaminą D i strategię leczenia

Najlepszym źródłem naturalnym witaminy D są ryby morskie oraz uzyskiwany z nich tran. Niestety, podaż witaminy D w zwyczajnej diecie jest niewystarczająca do pokrycia dziennego zapotrzebowania. Niezbędna jest więc suplementacja farmakologiczna. Zalecane optymalne stężenie $25(\text{OH})$ witaminy D w surowicy dla wszystkich grup wiekowych powinno zawierać się w przedziale $> 30-50$ ng/ml. Stężenie powyżej 100 ng/ml, ale niższe niż 200 ng/ml jest potencjalnie toksyczne [53]. Za toksyczne stężenia przyjęto stężenie > 200 ng/ml.

Szczegółowe omówienie dawkowania witaminy D w różnych grupach ryzyka zawarto w opracowaniu „Witamina D: Rekomendacje dawkowania w populacji osób zdrowych oraz w grupach ryzyka deficytów – wytyczne dla Europy Środkowej 2013 r.” [54].

Jednostka międzynarodowa witaminy D (j.m.; IU – International Unit) to $0,025 \mu\text{g}$ czystego kalcyferolu, czyli 1 mikrogram kalcyferolu to 40 j.m. (IU) witaminy D.

Obecnie stosowane są preparaty witaminy D w postaciach:

- witaminy D
- 1α -(OH)D
- $25(\text{OH})\text{D}$
- $1,25(\text{OH})\text{D}$.

Witamina D należy do najtańszych, ale wymaga hydroksylacji w wątrobie i nerkach, co ogranicza jej zastosowanie u osób z niewydolnością tych narządów.

Alfakalcydol ($1\alpha(OH)D$) – analog witaminy D hydroksylowany w pozycji 1α wykazuje działanie już po 1-2 dniach, które utrzymuje się przez 5-7 dni po zaprzestaniu stosowania. Podawany jest głównie pacjentom z niewydolnością nerek.

Kalcyfediol ($25(OH)D$) – stosowany jest głównie u pacjentów ze schorzeniami wątroby. Jego efekt metaboliczny trwa nawet do 4 tygodni po skończeniu terapii.

Kalcytriol ($1,25(OH)_2D$) – postać aktywna witaminy D wykazuje efekt terapeutyczny po 1-2 dniach, który kończy się po ok. 2-3 dniach od odstawienia.

Dawka zapewniająca poziom witaminy D w surowicy na poziomie 30 ng/ml (dolny pułap zalecanego stężenia) to 700-800 j.m./dobę. Już taka dawka zmniejsza ryzyko wystąpienia złamania osteoporotycznego o ok. 25% w porównaniu z podawaniem wapnia lub placebo [55].

Jednak zalecane dawki wynoszą ok. 1000 j.m. Pacjenci z chorobami przewlekłymi, szczególnie z chorobą nowotworową, powinni otrzymywać takie dawki, aby osiągnąć poziom we krwi 55-70 ng/ml.

Suplementacja witaminą D obniża obrót kosztowy, tym samym zwiększa masę kosztową, dzięki czemu jest ona nieodzowna w leczeniu osteoporozy (zagadnienie to szczegółowo omówiono w artykule [56]).

Ponieważ ilość witaminy D w mleku matki (25 j.m./l) jest niewystarczająca dla prawidłowego rozwoju dziecka, powinno stosować się suplementację profilaktyczną także u dzieci karmionych piersią w dawce 400 j.m./dobę [2].

W Polsce od października do kwietnia osobom unikającym opalania oraz osobom po 65. r.ż. należy podawać doustnie 800-2000 j.m./

/dobę [57]. Podaż w ww. dawkę powinna być uzależniona od potrzeb konkretnego pacjenta. W zaburzeniach wchłaniania dawki powinny ulec zwiększeniu lub witaminę D należy podawać pozajelitowo. U pacjentów z niewydolnością nerek albo wątroby podaje się aktywne metabolity witaminy D, odpowiednio alfakalcydol i kalcyferol.

Często pomijanym zagadnieniem jest suplementacja witaminy D u osób w okresie intensywnego wzrostu i rozwoju, tj. w grupie dzieci i młodzieży do 18. r.ż.

W populacji ogólnej, bez stwierdzonych niedoborów witaminy D, w grupie wiekowej 1-18 lat od września do kwietnia, a nawet przez cały rok, należy podawać witaminę D w ilości 600-1000 j.m./dobę (15-25 μg /dobę), w zależności od masy ciała w przypadku, gdy synteza skórna jest niewystarczająca.

Natomiast u dzieci i nastolatków z otyłością (> 90 centyla dla wieku i płci wg danych krajowych), które są w grupie ryzyka niedoboru witaminy D, zalecana jest suplementacja 1200-2000 j.m./dobę (30-50 μg /dobę) z uwzględnieniem jak wyżej masy ciała oraz stopnia otyłości. W przypadku niedoboru witaminy D (stężenie $25(OH)D < 20$ ng/ml) stosuje się terapię trwającą 1-3 miesiące.

Zalecane dawki są zależne od wieku i masy ciała; wynoszą dla dzieci i młodzieży do 18. r.ż. od 3000 do 5000 j.m./dobę (75-125 μg /dobę).

Nawet w przypadku ciężkich niedoborów *nie* stosuje się tzw. dawkę wysycającą albo uderzeniowych – 300 000 j.m./dobę; zostały one już dawno zarzucone – zarówno u dzieci, jak i dorosłych.

Po uzyskaniu stężenia $25(OH)D$ w przedziale 30-50 μg /ml (75-125 nM/l) można wprowadzić dawkę podtrzymującą. Następnie ocenia się poziom $25(OH)D$ po 3-4 miesiącach, z kontrolą następną co 6 miesięcy.

Dodatkowo w ciężkich niedoborach witaminy D monitoruje się poziom wapnia, fosforu, aktywność całkowitą fosfatazy zasadowej oraz calciurię dobową co 3 miesiące. Tylko w przypadku przewlekłych chorób nerek (zahamowanie hydroksylacji witaminy D) stosować należy analogi witaminy D.

Całkowitą dawkę witaminy D w terapii dla potrzeb praktyki klinicznej wylicza się ze wzoru Gronningera:

- Całkowita dawka w terapii [j.m.] = $40 \times (75 - \text{stężenie } 25(\text{OH})\text{D} [\text{mM}/\text{I}]) \times \text{masa ciała} [\text{kg}]$

Obliczoną dawkę rozdziela się na okres 2-3 miesięcy leczenia. Dawki podawane są codziennie lub raz w tygodniu. Powyższego wzoru nie należy stosować do wyliczania dawki u pacjentów o masie ciała powyżej 135 kg.

W związku z długim okresem półtrwania metabolitu witaminy D (ok. 4-6 tygodni) suplementację można stosować wg różnych schematów, tj. codziennie, co dwa dni, raz na tydzień, co dwa tygodnie lub raz na cztery tygodnie.

Suplementacja witaminy D powinna odbywać się podczas posiłku zawierającego tłuszcz, aby zwiększyć jej wchłanianie, lub powinna być podawana w postaci rozpuszczonej w tłuszczu, np. w formie kapsułek [54].

Przykładem dobrze ilustrującym efektywność suplementacji dużymi dawkami witaminy D w przypadkach niedoborów są wyniki badania przeprowadzonego przez Brunela i wsp. na grupie 110 młodych, dorosłych Belgów (wiek 18-30). Było to jednośrodkowe, podwójnie zaślepienie, z randomizacją badanie nad poziomem witaminy D i jej suplementacją w okresie od listopada do maja. Stwierdzono, że na początku badania (T_0) u 30% osób poziom $25(\text{OH})\text{D}$ w surowicy był poniżej 20 ng/ml. Uczestnicy badania otrzymywali placebo albo 50 000 j.m. witaminy D raz w miesiącu przez 6 miesięcy. W grupie otrzymującej suplemen-

tację witaminą D stwierdzono średni wzrost jej stężenia po 90 dniach z $21,2 \pm 8,2$ do $30,6 \pm 8,8$ ng/ml, a po 180 dniach do $36,0 \pm 9,2$ ng/ml. W grupie otrzymującej placebo średnie wartości wyniosły po 3 miesiącach (T_3) $14,0 \pm 6,9$ ng/ml, a po 180 dniach powróciły do wartości zbliżonych do wartości wyjściowych i wyniosły $23,5 \pm 8,6$ ng/ml. Autorzy badań konkludują, że w okresie zimowym suplementacja 50 000 j.m. miesięcznie witaminy D zapewnia utrzymanie poziomu witaminy D w surowicy powyżej poziomu 20 ng/ml u 96,2% populacji. Podanie takich dawek nie wiązało się z wystąpieniem działań niepożądanych. Autorzy sugerują, że takie dawkowanie może być stosowane bez wcześniejszego oznaczenia poziomu $25(\text{OH})\text{D}$ [57].

Pacjenci w podeszłym wieku, ze względu na upośledzenie $1-\alpha$ -hydroksylacji powinni otrzymywać metabolity witaminy D hydroksylowane w pozycji $1-\alpha$, tj. alfafacidol. Leczenie powinno być monitorowane poprzez laboratoryjne oznaczenie stężenia Ca^{2+} , Mg^{2+} , kreatyniny, poziomu fosfatazy zasadowej w surowicy krwi oraz dobowego wydalania Ca^{2+} w moczu (kalciuria dobową; należy przeprowadzić dobową zbiórkę moczu) [54].

Przeciwwskazania i interakcje

Aktywne metabolity witaminy D nie powinny być stosowane w uzupełnianiu niedoborów u ludzi zdrowych. Są podawane w zaburzeniach hydroksylacji witaminy D wskutek przewlekłej choroby wątroby lub nerek.

Nie należy stosować witaminy D w przypadkach:

- nadwrażliwości
- nadmiernym stężeniu Ca^{2+} we krwi (hiperkalcemii)
- nadmiernym wydalaniu Ca^{2+} z moczem (hiperkalcurii)

- kamicy wapniowej
- długotrwającym unieruchomieniu pacjenta.

Przy przedawkowaniu stosuje się dietę ubogowapniową i bogatofosforanową, kalcytoninę, sterydy, płyny (doustnie i/lub dożylnie), diuretyki.

Leki przeciwpadaczkowe oraz tiazydowe wykazują interakcje z witaminą D. Należą do nich, odpowiednio, obniżenie wchłaniania witaminy D₃, wzrost ryzyka hiperkalcemii. Należy także zachować ostrożność przy stosowaniu witaminy D łącznie z glikozydami naparstnicy i lekami przeczyszczającymi.

Warto nadmienić, że w przypadkach udowodnionych niedoborów, suplementacja, także dużymi dawkami witaminy D, nie zagraża jej przedawkowaniem nawet w przypadku jednoczesowej ekspozycji na naturalne promieniowanie UVB. Wynika to z faktu, iż witamina D, podobnie jak inne hormony sterydowe, hamuje zwrotnie własną endogenną syntezę. W związku z tym spożycie większej dawki witaminy D nie spowoduje objawów przedawkowania, a jedynie zmniejszy poziom endogennej witaminy D. Dodatkowo należy nadmienić, iż zazwyczaj poziom witaminy D w surowicy u osób z niedoborami jest znacznie niższy od wartości referencyjnych, wobec czego suplementacja nawet większymi dawkami od zalecanych nie grozi przekroczeniem wartości stężenia toksycznego dla człowieka.

Podsumowanie

Witamina D jest niezbędna dla prawidłowego funkcjonowania nie tylko układu kostno-szkieletowego, ale także wpływa na homeostazę całego organizmu człowieka.

Niedobory mogą objawiać się w postaci różnych dolegliwości, a także nasilać przebieg chorób współistniejących.

Udowodniono, iż podaż witaminy D z pożywieniem oraz jej synteza w skórze są niewystarczające dla pokrycia średniego zapotrzebowania na tę witaminę szczególnie w miesiącach jesienno-zimowych, gdy czas ekspozycji na słońce ulega znacznemu skróceniu. W związku z tym zalecana jest odpowiednia dla płci i wieku suplementacja witaminy D w postaci preparatów doustnych. © P

Piśmiennictwo:

1. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92(1): 39-48.
2. Holick M.F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-2072.
3. Napiórkowska L., Franek E. Rola oznaczania witaminy D w praktyce. *Choroby Serca i Naczyń* 2009; 6(4): 203-210.
4. Kmieć P., Żmijewski M., Lizakowska-Kmieć M., Sworczak K. Vitamin D deficiency among adults from Northern Poland (54°N) after months of low and high natural UVB radiation. *Endokrynol Pol* 2015; 66(1): 30-38.
5. Kmieć P., Żmijewski M., Waszak P., Sworczak K i wsp. Vitamin D deficiency during winter months among an adult, predominantly urban, population in Northern Poland. *Endokrynol Pol* 2014; 65(2): 105-113.
6. Holick M.F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-2072.
7. Stumpf W.E., Sar M., Reid F.A., Tanaka Y. i wsp. Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science* 1979; 206: 1188-1190.
8. Grygiel-Górniak B., Puszczewicz M. Witamina D – nowe spojrzenie w medycynie i reumatologii. *Postepy Hig Med Dosw* 2014; 68: 359-368.
9. Losel R.M., Falkenstein E., Feuring M., Schultz A. i wsp. Nongenomic steroid action: controversies, questions, and answers. *Physiol Rev* 2003; 83: 965-1016.
10. Norman A.W. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for and already busy receptor. *Endocrinology* 2006; 147: 5542-5548.
11. DeLuca H.F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1689S-1696S.
12. Baeke F., Takiishi T., Kort H. i wsp. Vitamin D; modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10: 482-496.
13. Nijnik A., Hancock R.E. The roles of cathelicidin LL-37 in immune defences and novel clinical applications. *Curr Opin Hematol* 2009; 16: 41-47.
14. Chun R.F., Adonis J.S., Hewison M. Back to the future: a new look at „old” vitamin D. *J Endocrinol* 2008; 198: 261-269.
15. Jeng L., Yamshchikov A.V., Judd S.E. i wsp. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med* 2009; 7: 28. doi: 10.1186/1479-5876-7-28.
16. Urashima M., Segawa T., Okazaki M. i wsp. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(5):1255-60. doi: 10.3945/ajcn.2009.29094.
17. Youssef D. A., Miller C.W., El-Abbassi A.M. i wsp. Antimicrobial implications of vitamin D. *Dermatoendocrinol* 2011; 3: 200-229.

18. Cannell J.J., Vieth R., Umhan J.C. i wsp. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 1129-1140.
19. Ginde A.A., Mansbach J.M., Camargo C.A Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009; 169(4): 384-390.
20. Liu P.T., Stenger S., Li H. i wsp. Toll-like receptor triggering of a vitamin D mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1770-1773.
21. Adams J.S., Ren S., Lin P.T. Vitamin D directed rheostatic regulation of myocyte antimicrobial responses. *J Immunol* 2009; 182: 4289-4295.
22. Kuźmińska M. Witamina D a układ oddechowy. *Post N Med*. 2012; 3: 241-246.
23. Ginde A.A., Mansbach J.M., Camargo C.A. Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009; 169(4): 384-390.
24. Brehm J.M., Schuemann B., Fuhlbrigge A.L., Hollis B.W. i wsp. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(1): 52-58.
25. Sajkowska J., Paradowska K. Wielokierunkowe działanie witaminy D. *Biul Wydz Farm WUM* 2014; 1: 1-6.
26. Gedik O., Akalin S. Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man. *Diabetologia* 1986; 29:142-145.
27. Inomata S., Kadowaki S., Yamatani T. i wsp. Effect of 1 α (OH)-vitamin D3 on insulin secretion in diabetes mellitus. *Bone Miner* 1986; 1: 187-192.
28. Draznin B., Sussman K., Kao M. i wsp. The existence of an optimal range of cytosolic free calcium for insulin-stimulated glucose transport in rat adipocytes. *J Biol Chem* 1987; 262: 14385-14388.
29. Pittas A. G. Dawson-Hughes B., Li T. i wsp. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29: 650-656.
30. Pittas A. G. Harris S.S., Stark P.C. i wsp. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in non-diabetic adults. *Diabetes Care* 2007; 30: 980-986.
31. Żukowska-Szczechowska E., Kiszka B. Niedobór witaminy D – rozpoznawanie i postępowanie w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2011; 2(2): 151-157.
32. Szewczyk L., Piekarski R. Rola witaminy D3 w cukrzycy typu 1. *Endokrynol Ped* 2008; 1(22): 65-70.
33. Liss Y., Frishman W.H. Vitamin D: a cardioprotective agent? *Cardiol Rev* 2012; 20(1): 38-44.
34. Parker J., Hashmi O., Dutton D., Mavrodaris A. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorder: systemic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010; 65(3): 225-236.
35. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for non-skeletal health: mechanisms of action. *Mol Aspects Med* 2008; 29(6): 361-368.
36. Etgen T., Bickel H., Förstl H. Metabolic and endocrine factors in mild cognitive impairment. *Ageing Res Rev* 2010; 9: 280-288.
37. Jasiak A., Tałafaj M. Witamina D a reumatoidalne zapalenie stawów. *Post N Med*. 2012; 3: 237-240.
38. Tetlow L. C., Woolley D.E. The effect of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ on matrix metalloproteinase and prostaglandin E₂ production by cells of the rheumatoid lesion. *Arthritis Res* 1999; 1: 63-70.
39. Rossini M., Maddali Bongli S., La Montagna G., Minisola G. i wsp. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R216-R223.
40. Merlino L.A., Curtis J., Mikuls T.R., i wsp. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 72-77.
41. Holick M.F. Clinical efficacy of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its analogues in the treatment of psoriasis. *Retinoids* 1998; 14: 12-17.
42. Carboni L., de Falice C., Bergamin A. i wsp. Topical use of calcitriol 3 μ g/g ointment in the treatment of mild-to-moderate psoriasis: results from an open-label study. *J EADV* 2005; 19(suppl 3): 11-13.
43. van de Kerkof P.C., Berker J., Griffiths C.E. i wsp. Psoriasis: consensus on topical therapies. *J EADV* 2008; 22: 859-870.
44. Yüksel RN., Altunsoy N., Tikir B. i wsp. Correlation between total vitamin D levels and psychotic psychopathology in patients with schizophrenia: therapeutic implications for add-on vitamin D augmentation. *Ther Adv Psychopharmacol* 2014; 4(6): 268-275.
45. Gowda U., Mutowo MP, Smith BJ. i wsp. Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition* 2015; 31(3): 421-429.
46. Józefowicz O., Rabe-Jabłońska J., Woźniacka A. i wsp. Analysis of vitamin D status in major depression. *J Psychiatr Pract* 2014; 20(5): 329-337.
47. Grant W.B. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 2002; 94: 1867-1875.
48. Raimondi S., Johansson H. Review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk. *Carcinogenesis* 2009; 30: 1170-1180.
49. Gandini S., Boniol m, Metaanalysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int J Cancer* 2011; 128(6): 1414-1424.
50. Bouillon R., Eelen G. Vitamin D and cancer. *J Steroid Biochem Biol* 2006; 102: 156-162.
51. Garland C.F., Gorham E.D., Mohr S.B., Garland F.C. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann Epidemiol* 2009; 19(7): 468-483.
52. Kuryłowicz A., Bednarczyk T., Neuman J., The influence of vitamin D deficiency on cancers and autoimmune diseases development. *Endokrynol Pol* 2007; 58(2): 140-152.
53. Lips P. Relative value of 25(OH)D and 1,25(OH)D measurements. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1668-71.
54. Płudowski P., Karczmarewicz E., Chlebna-Sokół D., Czech-Kowalska J. i wsp. Witamina D: Rekomendacje dawkowania w populacji osób zdrowych oraz w grupach ryzyka deficytów – wytyczne dla Europy Środkowej 2013 r. *Standardy Medyczne*. *Pediatria* 2013; 10:573-578.
55. Bischoff-Ferrari H.A., Willet W.C., Wong J.B. i wsp. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 2257-2264.
56. Kuthan R. Niedobór wapnia, witaminy D i jej metabolitów w osteoporozie. *Lek w Polsce* 2014; 24(6): 34-44.
57. Brunel E, Schnitzler M, Foidart-Dessalle M. i wsp. A double-blind, placebo controlled, randomized trial to assess the impact of a monthly administration of 50,000 IU of vitamin D3 for 6 months on serum levels of 25-hydroxyvitamin D in healthy young adults. *Int J Endocrinol* 2013; 2013:652648. doi: 10.1155/2013/652648.

dr n. med. Robert Kuthan
e-mail: rkuthan@yahoo.com