

Received: 2013.05.27  
Accepted: 2014.01.31  
Published: 2014.04.04

## Witamina D – nowe spojrzenie w medycynie i reumatologii

### Vitamin D – a new look in medicine and rheumatology

Bogna Grygiel-Górniak<sup>1,2</sup>, Mariusz Puszczewicz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Bromatologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

#### Streszczenie

Badania ostatniego dziesięciolecia wykazały udział witaminy D nie tylko w procesach metabolicznych kości, ale również w procesach immunologicznych i antykancerogennych. Powszechnie występujące niedobory tej witaminy wiążą się z większymi konsekwencjami zdrowotnymi – m.in. ze zwiększoną zachorowalnością i śmiertelnością z powodu chorób autoimmunologicznym i nowotworowych. W związku z tym sugeruje się weryfikację zakresu wartości referencyjnych witaminy D w surowicy krwi oraz modyfikację zaleceń dotyczących jej suplementacji. Z kolei odkrycie receptora witaminy D (VDR) umożliwiło poznanie jej wpływu na narządy pozakostne. Obecnie podkreśla się nowe właściwości kalcytriolu ukazując jego działanie prewencyjne oraz możliwość zastosowania w terapii wspomagającej wielu chorób.

#### Słowa kluczowe:

funkcja witaminy D • niedobory • zalecane dawki • działanie pleiotropowe • współczesne spojrzenie

#### Summary

The research of the last decade pointed to the importance of vitamin D not only in bone metabolic processes, but also in immunologic and anticarcinogenic processes. Thus, its common insufficiency is related to serious health consequences – e.g. increased mortality and morbidity caused by autoimmune and cancer diseases. The modification of the range of values of vitamin D serum concentration and revision of its nutritional and pharmacological recommendations are suggested nowadays. Moreover, the discovery of the vitamin D receptor (VDR) enables us to understand its influence on other organs. To date the new properties of vitamin D are elucidated in the literature showing its preventive effect and possible application in supportive treatment of many diseases.

#### Keywords:

function of vitamin D • insufficiency • recommended dose • pleiotropic influence • current concepts

#### Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1097426>

#### Word count:

3392

#### Tables:

2

#### Figures:

-

#### References:

80

#### Adres autorki:

dr n med. Bogna Grygiel-Górniak, Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. 28 Czerwca 1956 r. 135/147, 61-545 Poznań; email: bgrygiel@ump.edu.pl

## WSTĘP

Witamina D wpływa na wiele procesów fizjologicznych w organizmie człowieka, stąd coraz częściej podkreśla się jej znaczenie w utrzymaniu stanu zdrowia. Jej niedobory wiążą się ze zwiększoną zachorowalnością na choroby układu kostnego i tkanek pozakostnych [34,36]. Niedostateczna synteza witaminy D w skórze oraz niska podaż z dietą wiąże się z licznymi konsekwencjami zdrowotnymi m.in. z większym ryzykiem kardio-diabetologicznym oraz wzrostem zachorowalności z powodu chorób autoimmunologicznych i nowotworowych. Badania eksperymentalne, epidemiologiczne i molekularne ostatniego dziesięciolecia podkreślają jej wpływ na metabolizm tkanek i narządów pozakostnych [37,51]. Odkrycie receptorów VDR oraz udowodnienie pleiotropowego działania witaminy D otworzyło nowy rozdział w medycynie. Zainteresowanie tym związkiem stało się podstawą do poszukiwania dotąd nieznanych właściwości witaminy D – zwłaszcza jej udziału w procesach autoimmunologicznych i nowotworowych [19,37,51,57,76]. Na uwagę zasługują przede wszystkim rewolucyjne badania Stumpfa i wsp., którzy w 1979 r. wykazali obecność receptorów VDR w tkankach i narządach niezwiązanych z gospodarką wapniowo-fosforanową [69]. Wszystkie te przełomowe odkrycia ostatnich dziesięcioleci pozwoliły na wykazanie nieznanych dotąd właściwości witaminy D i jej pozagenomowego wpływu na tkanki pozakostne [16,17].

## PREKURSORY WITAMINY D I JEJ PRZEMIANY METABOLICZNE W ORGANIZMIE CZŁOWIEKA

Nazwa witamina D obejmuje grupę kilku związków, których wspólną cechą jest cząsteczka zbudowana z czterech pierścieni (A, B, C, D) oraz łańcucha bocznego. Ze względu na to, że charakteryzuje się ona otwartym pierścieniem B została włączona do grupy związków sekosteroidowych [2,6,37].

Prekursorami witaminy D są związki pochodzenia zwierzęcego - cholekalcyferol (witamina D<sub>3</sub>) lub występujący w drożdżach i grzybach ergokalcyferol (witamina D<sub>2</sub>). Substancje te różnią się budową łańcucha bocznego przy ugrupowaniu sterolowym. Prowitamina D (7-dehydrocholesterol) występuje w błonach komórkowych keratynocytów (w warstwie podstawnej i kolczystej naskórka) oraz w fibroblastach skóry właściwej [2]. Pod wpływem promieniowania słonecznego UVB o długości fali 290-315 nm 7-dehydrocholesterol ulega w ciągu 30 minut fotochemicznemu przekształceniu w skórze do cholekalcyferolu (kalcidiolu). Podczas tego procesu dochodzi do zerwania podwójnego wiązania w pozycji węgla 9 i 10, otwarcia pierścienia B oraz syntezy prowitaminy D, która szybko ulega izomeryzacji w temperaturze skóry (25 °C) [2,6]. Prowitamina D występuje w błonach komórkowych keratynocytów (w warstwie podstawnej i kolczystej naskórka) oraz w fibroblastach skóry właściwej. Kalcjol ma stabilną strukturę i jest uwalniany z błon do przestrzeni międzykomórkowej, a następnie do krwi [12,37,58,80].

W kolejnych przemianach metabolicznych powstają związki biologicznie czynne. Wytworzony w skórze cholekalcyferol ulega dwukrotnej hydroksylacji enzymatycznej. Pierwsza zachodzi w wątrobie i prowadzi do powstania 25-hydroksy-cholekalcyferolu [kalcydliolu, 25(OH)D<sub>3</sub>]. Proces ten jest katalizowany przez 25-hydroksylazę witaminy D zależną od cytochromu P-450 (CYP27A1) [2,6,12]. Wprawdzie kalcydliol jest główną postacią witaminy D w surowicy krwi, jednak jego aktywność biologiczna jest niewielka – około 1,5-krotnie wyższa od cholekalcyferolu. Proces powstania tego związku nie jest ściśle kontrolowany, a tempo syntezy jest zależne od podaży przyjmowanej witaminy D z dietą, lekami lub suplementami, dlatego uważany jest za marker pokrycia zapotrzebowania na tę witaminę. W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano wzrost stężenia 25(OH)D<sub>3</sub> w surowicy podczas suplementacji dużymi dawkami witaminy D, przy utrzymującym się na stałym poziomie stężeniu dihydroksy-metabolitu [40].

Kolejnym etapem przemian jest proces 1 $\alpha$ -hydroksylacji pierścienia A kalcydliolu z udziałem 1 $\alpha$ -hydroksylazy (CYP27B1), który zachodzi w nerkach. Powstaje wówczas drugi aktywny biologicznie związek – kalcytriol [1 $\alpha$ ,25 dihydroksycholekalcyferol, 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>], nazywany również hormonem witaminowym [6,37]. Proces ten jest regulowany przez stężenie samego metabolitu 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> oraz stężenie wapnia i fosforanów w surowicy krwi z udziałem parathormonu (PTH). Aktywność kalcytriolu jest 1000-krotnie wyższa niż kalcydliolu, ale jego okres półtrwania jest krótszy i wynosi 4-6 godzin [16]. Badania ostatnich dziesięcioleci wykazały, że oprócz nerkowej 1 $\alpha$ -hydroksylacji proces ten zachodzi również w innych komórkach ludzkiego organizmu, takich jak makrofagi, keratynocyty, łożysko, przytarczycy, mięśniówka gładka naczyń oraz komórki nowotworowe. Dzięki temu miejscowo syntetyzowana witamina D, poprzez regulację auto- i parakrynną, wpływa na procesy fizjologiczne w miejscach jej syntezy [1,16,47].

W organizmie ludzkim zachodzi również 24-hydroksylacja prowadząca do powstania 24,25-dihydroksy-cholekalcyferolu. Łańcuch boczny tego związku ulega oksydatywnemu rozszczepieniu i powstaje kwas kalcytionowy, który jest dobrze rozpuszczalny w wodzie i łatwo usuwany z organizmu. Zainicjowane w ten sposób procesy kataboliczne są zależne od stężenia kalcytriolu, który indukuje ekspresję 24-hydroksylazy (CYP24A1), a synteza 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> jest regulowana na zasadzie sprzężenia zwrotnego [10].

W przypadku niedoboru aktywnej postaci witaminy D, występuje oporność kości na działanie parathormonu. Parathormon wpływa na regulację gospodarki wapniowo-fosforanowej przez zwiększenie wchłaniania zwrotnego jonów wapnia w nerkach, hamowanie zwrotnej resorpcji fosforanów, uwalnianie wapnia z kości oraz zwiększenie syntezy kalcytriolu (przez aktywację 1- $\alpha$ -hydroksylazy). W przypadku niedoczyn-

ności przytarczyc obserwuje się zmniejszoną syntezę PTH, a w konsekwencji hipokalcemię. Natomiast w nadczynności przytarczyc dochodzi do zwiększonego uwalniania PTH, który wpływa na wzrost stężenia wapnia w surowicy krwi. Hiperkalcemia może wywołać powikłania mózgowie (wymioty), arytmie oraz osteoporozę [50,69].

### **BUDOWA RECEPTORA WITAMINY D (VDR)**

Wpływ kalcytriolu i jego analogów na komórki docelowe odbywa się poprzez receptor VDR (vitamin D receptor) [16,17,30,31,60]. Receptor ten występuje w klasycznych komórkach docelowych, czyli nabłonku jelit, kanalikach nerkowych oraz kościach [30]. VDR ma masę cząsteczkową około 55kDa i razem z receptorami dla glikokortykosteroidów, steroidów płciowych, tyroksyny, retinoidów, kwasów tłuszczowych i eikozanoidów należy do nadrodziny receptorów hormonów steroidowych [31]. Jest on aktywatorem liganda w procesie regulacji transkrypcji genów. Wysoce konserwatywna domena tego receptora zawiera tzw. palce cynkowe i wiąże się z DNA. Charakterystyczna sekwencja w regionie promotora genu docelowego VDRE (vitamin D-responsive element – VDRE) jest rozpoznawana dzięki obecności trzech aminokwasów wchodzących w skład jednego z palców cynkowych. Zmiany budowy domeny wiążącej się z ligandem mogą się przyczyniać do braku lub słabej odpowiedzi na witaminę D [31,60]. W pobliżu domeny wiążącej ligand występuje domena dimeryzacyjna, która wiąże się z receptorem kwasu retynowego – RXR (retinoid x receptor) tworząc heterodimer. Jest on aktywowany przez dołączenie  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , która działa jak czynnik transkrypcyjny [30].

### **MECHANIZM DZIAŁANIA $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$**

**1. MECHANIZM GENOMOWY.** Przyłączenie kalcytriolu do heterodimeru VDR-RXR zapoczątkowuje proces transkrypcji. Powstały kompleks łączy się z promotorną sekwencją DNA i moduluje transkrypcję wielu genów (na którą wpływają również kompleksy aktywujące receptorów steroidowych). Kalcytriol kontroluje ekspresję ponad 200 genów, przy czym pełna odpowiedź na poziomie genomu (genomic response – GR) jest obecna po kilku godzinach lub dniach [31,60].

Ligand aktywatora receptora NF- $\kappa$ B – RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) z udziałem kompleksu  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ /VDR reguluje osteoklastogenezę. Kompleks ten hamuje również ekspresję osteoprotegeryny (OPG) - glikoproteiny, która przez łączenie się z RANKL wpływa na różnicowanie i aktywację osteoblastów. Większa aktywność RANKL nad OPG prowadzi do dominacji procesów osteolitycznych i rozwoju osteopenii/osteoporozy. Duża aktywność osteoprotegeryny stymuluje natomiast aktywność osteoblastów, dominację procesów kościotworzenia i osteopetrozy (nadmiernego kostnienia) [16,74].

**2. MECHANIZM POZAGENOMOWY.** Kalcytriol oprócz udowodnionego wpływu na procesy transkrypcji genomowej wykazuje również działanie pozagenomowe poprzez receptory błonowe [19,31,60]. Dzięki temu dochodzi do aktywacji komórkowych proteaz i kinaz oraz wytwarzania prostaglandyn, które są odpowiedzialne za niegenomowe właściwości witaminy D. Odpowiedź niegenomowa jest szybka – trwa kilka sekund lub minut (rapid response – RR). Wpływa ona na aktywację szlaków sygnałowych charakterystycznych dla danej tkanki docelowej [52].

Odkrycie receptorów dla tego hormonu poza typowymi tkankami docelowymi (wątroba, nerkami i jelitami) w komórkach, takich jak makrofagi, keratynocyty, łożysko, przytarczycę, mięśniówka gładka naczyń oraz komórkach nowotworowych zapoczątkowało nową erę tej witaminy [16,46,57]. Jednocześnie zidentyfikowanie mitochondrialnej  $1\alpha$ -hydroksylazy w różnych tkankach ludzkiego organizmu umożliwiło potwierdzenie działania immunomodulacyjnego i antyproliferacyjnego kalcytriolu [16,46]. Wykazano wpływ tego związku na procesy apoptozy, proliferację i różnicowania się komórek oraz wydzielanie insuliny.

### **PLEJOTROPOWE DZIAŁANIE WITAMINY D**

Badania Stumpfa otworzyły nowy rozdział w historii witaminy D i pozwoliły na odkrycie nieznanego do tej pory działania pozakostnego w procesach autoimmunizacyjnych, endokrynologicznych, kardioprotekcyjnych i przeciwnowotworowych [69] (tabela 1). Odkrycie receptora VDR w wielu komórkach i narządach organizmu umożliwiło poznanie nowych mechanizmów działania tej witaminy oraz stworzyło podstawę do rozwoju pierwszych prób farmakoterapii wielu chorób [16,17,30,31,60].

### **DZIAŁANIE IMMUNOMODULUJĄCE WITAMINY D**

Witamina D jest regulatorem odpowiedzi immunologicznej, a jej receptory są obecne w aktywowanych limfocytach T i B, neutrofilach, makrofagach i komórkach dendrytycznych. Kalcytriol hamuje nadmierną ekspresję cytokin prozapalnych oraz stymuluje obronę przeciwbakteryjną poprzez wpływ na neutrofile, monocyty oraz komórki NK (natural killers). Jego synteza zachodzi z udziałem makrofagowej  $1\alpha$ -hydroksylazy - enzymu, który sprzyja stymulacji komórek układu immunologicznego do obrony przeciwbakteryjnej i aktywuje interferon gamma [17]. Dowodem są badania nad gruźlicą, w których wykazano zwiększoną ekspresję genu witaminy D oraz genu  $1\alpha$ -hydroksylazy witaminy D w monocytach i makrofagach w przebiegu tej choroby. Zwiększona ekspresja  $1\alpha$ -hydroksylazy podwyższa stężenia kalcytriolu, który indukuje syntezę katelicydyny – peptydu biorącego udział w degradacji *Mycobacterium tuberculosis*. W przypadku niskich surowiczych stężeń  $25$ -hydroksywitaminy D, nieprzekraczających  $50$  nmol/l ( $20$  ng/ml), makrofagi i monocyty nie mają

**Tabela 1.** Plejotropowe działanie witaminy D

Komórki/tkanki docelowe	Funkcja witaminy D	Wpływ witaminy D potwierdzający jej pozakostne działanie
Szpic komórkowy	Różnicowanie komórek	Stymulacja mieloidalnych komórek prekursorowych pod wpływem $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ do komórek przypominających makrofagi
Krwinki czerwone	Budowa błon komórkowych	Zmiana składu kwasów tłuszczowych błony komórkowej erytrocytów oraz zmniejszenie ich przepuszczalności błonowej
Trzustka	Wpływ na syntezę insuliny	Pobudzenie syntezy insuliny przez komórki beta trzustki szczurów stymulowane przez $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$
Tkanka mięśniowa	Skurcz i rozkurcz włókien mięśniowych	Pobudzenie transportu jonów wapnia $\text{Ca}^{2+}$ do retikulum sarkoplazmatycznego w kulturach mieloblastów przez $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ Podanie witaminy D ułatwia leczenie elektrofizjologicznych zaburzeń w skurczu i rozkurczu mięśni u osób z jej niedoborem Zmniejszenie osłabienia mięśniowego u osób leczonych witaminą D
Monocyty i makrofagi	Funkcja immunogenna	Stymulacja monocytów i makrofagów do odpowiedzi immunologicznej przez $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$
Układ nerwowy	Funkcja neurogenna	Miejscowe pobudzenie transferazy acetylocholinowej w mózgu szczurów przez $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$
Komórki nabłonkowe	Wpływ na translację komórek epitelium	Zahamowanie syntezy DNA w komórkach epidermalnych myszy przez $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$
Przysadczycę	Sekrecja PTH	Zahamowanie transkrypcji genu PTH przez wpływ na DNA komórek przysadczycy

zdolności inicjowania wrodzonej odpowiedzi immunologicznej. Występująca hipowitaminoza predysponuje do rozwoju gruźlicy i wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem tej choroby. Konsekwencje niedoboru witaminy D są większe w przypadku czarnoskórych Afroamerykanów, u których częściej stwierdza się stany niedoboru, ponieważ melanina hamuje skórą syntezę 7-dehydrocholesterolu [16,51].

#### DZIAŁANIE NEUROPROTEKCYJNE WITAMINY D

Receptory VDR występują również w centralnym i obwodowym układzie nerwowym. W przypadku niewystarczającej syntezy witaminy D lub jej niskiej podaży z diety częściej obserwuje się zaburzenia kognitywne oraz rozwija się choroba Alzheimera [26]. Nawet okresowe niedobory kalcytriolu mogą być związane ze zwiększoną zachorowalnością na stwardnienie rozsiane, natomiast właściwa insolacja w dzieciństwie może zmniejszać ryzyko tej choroby [5,20]. Dzięki działaniu neuroprotektynemu witamina D działa korzystnie w łagodnych zaburzeniach poznawczych stwierdzanych we wczesnym etapie demencji starczej (MCI - mild cognitive impairment). Stwarza to nowe możliwości leczenia wspomagającego (z udziałem suplementacji witaminą D) wraz ze standardową farmakoterapią chorób neurodegeneracyjnych [5].

#### DZIAŁANIE KARDIOPROTEKCYJNE WITAMINY D

Witamina D bierze również udział w etiopatogenezie wielu chorób sercowo-naczyniowych. Występuje zależność między małym stężeniem kalcytriolu w osoczu a dużą aktywnością reninową osocza i wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego. Suplementacja  $1\alpha,25\text{(OH)}_2\text{D}_3$

hamuje syntezę reniny poprzez mechanizm receptorowy (VDR), bez wpływu na stężenie wapnia w osoczu [49]. Ponadto  $1,25\text{-dihydroksywitamina}$  wpływa na kurczliwość mięśnia sercowego zmniejszając ryzyko sercowo-naczyniowe [79]. Jej właściwa podaż wiąże się ze zmniejszoną zachorowalnością na nadciśnienie tętnicze oraz choroby serca u osób zamieszkujących tereny powyżej 35 stopnia szerokości geograficznej [65,79]

#### WPLYW WITAMINY D NA GOSPODARKĘ WĘGLOWODANOWĄ

Ze względu na obecność  $1\alpha\text{-hydroksylazy}$  w komórkach trzustki przypuszcza się, że kalcytriol może regulować również autokrynną sekrecję insuliny [61]. W przypadku niewydolności nerek prowadzącej do obniżenia stężenia  $1\alpha,25\text{(OH)}_2\text{D}_3$  dochodzi do zaburzeń wydzielania insuliny, zmniejszenia wrażliwości komórek  $\beta$  trzustki na glikemię oraz insulinooporności tkanek obwodowych [11,19,59]. Obserwacje te umożliwiły wysunięcie hipotezy, że kalcytriol zwiększa syntezę insuliny [11]. Udowodniono, że niedobory  $1\alpha,25\text{(OH)}_2\text{D}_3$  współwystępują ze zwiększoną zachorowalnością na cukrzycę typu 2, a prawidłowe stężenia w surowicy opóźniają rozwój tej choroby u osób z upośledzoną tolerancją glukozy. W związku z tym w wielu badaniach sugeruje się udział tej witaminy w rozwoju cukrzycy zarówno typu 1 jak i typu 2 [19,59,61].

#### DZIAŁANIE ANTYKANCEROGENNE WITAMINY D

Ze względu na to, że  $1\alpha,25\text{(OH)}_2\text{D}_3$  wpływa na ekspresję ponad 200 różnych genów, w tym genów biorących udział w proliferacji, różnicowaniu, apoptozie i angiogenezie komórek, podkreśla się jej udział w procesach nowotworowych [52,57]. Co więcej, wśród mieszkańców



północnych rejonów kuli ziemskiej stwierdza się zwiększoną zachorowalność i śmiertelność z powodu chłoniaków, nowotworów jelit, trzustki, gruczołu krokowego oraz sutka w porównaniu do osób zamieszkujących niższe szerokości geograficzne [27,28,57]. Zarówno badania prospektywne, jak i epidemiologiczne wskazują, że stężenie 25-hydroksywitminy D poniżej 50 nmol/l (20 ng/ml) jest związane z 30-50% zwiększonym ryzykiem zachorowania na nowotwory jelita grubego, prostaty i sutka oraz większą śmiertelnością z powodu tych chorób [27,28]. Udowodniono, że kalcytriol zmniejsza namnażanie się zarówno komórek prawidłowych, jak i nowotworowych oraz przyczynia się do ich ostatecznego zróżnicowania [19,37,57]. Jego aktywność związana jest z obecnością receptora VDR, który występuje m.in. w mózgu, gruczole krokowym, sutku i komórkach jelita grubego [19,37]. W przypadku niskich stężeń witaminy D, zwłaszcza u osób zamieszkujących strefę klimatyczną powyżej 35 stopnia szerokości geograficznej, obserwuje się zwiększoną (nawet o 50%) zachorowalność na nowotwory jelita grubego, trzustki, prostaty, piersi, jajnika i niektóre postacie białaczek [23]. Za antykanцерогенным wpływem witaminy D przemawia również ekspresja 1 $\alpha$ -hydroksylazy w wielu tkankach pozakostnych [19,37,57] oraz obniżona synteza tego enzymu w przypadku niektórych nowotworów np. gruczołu krokowego [28]. Badania molekularne potwierdziły udział kalcytriolu w regulacji cyklu komórkowego. Powstający kompleks 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>/VDR hamuje podziały komórki nowotworowej na granicy faz G1/G0. Zwiększona ekspresja VDR wiąże się również z lepszym rokowaniem w przypadku choroby nowotworowej, co wynika m.in. z możliwości zmniejszenia inwazyjności komórek oraz ryzyka przerzutów nowotworowych [70]. Korzystny wpływ witaminy D udowodniono w przypadku hamowania reakcji odrzucenia przeszczepu, silniejszy od najczęściej stosowanej cyklosporyny (badania na modelach zwierzęcych) z korzystnym zmniejszeniem podatności na towarzyszące transplantacji infekcje grzybicze i wirusowe [78].

### WPLYW WITAMINY D NA CHOROBY SKÓRY

Do odkrycia działania przeciwzapalnego kalcytriolu oraz jego wpływu na stan skóry stały się badania Morimoto, który wykazał ustąpienie zmian łuszczykowych po leczeniu kalcytriolem u pacjenta z osteoporozą [56]. W badaniach klinicznych podkreśla się korzystny wpływ witaminy D i jej aktywnych metabolitów w leczeniu łuszczy [35].

### ROLA WITAMINY D W CHOROBYCH REUMATOLOGICZNYCH

Niskie stężenia witaminy D wyraźnie korelują z nasileniem chorób o podłożu autoimmunologicznym [16,19,60]. Hipowitaminoza wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nie tylko cukrzycy typu 1, nowotworów, choroby Crohna, stwardnienia rozsianego, schizofrenii i depresji, ale również ze zwiększoną zachorowalnością na reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczykę, fibromięgię oraz zespół przewlekłego zmęczenia [1,37,38].

U podstawy wielu z tych chorób leży zwiększona synteza IL1 $\beta$  oraz czynnika martwicy nowotworów TNF- $\alpha$  [71]. W odpowiedzi na powstały stan zapalny witamina D i jej analogi modulują odpowiedź immunologiczną. W przypadku RZS wpływa ona na zmniejszenie liczby limfocytów Th1 i Th17, zwiększenie liczby komórek Th2 i Treg oraz ograniczenie wytwarzania cytokin prozapalnych przy jednoczesnym nasileniu sekrecji cytokin przeciwzapalnych. Udowodniono, że kalcytriol hamuje inwazję FLS w RZS, zmniejsza ekspresję MMP-1 indukowaną przez IL-1 $\beta$  [73], wpływa na różnicowanie się limfocytów B [9] oraz komórek Th17, które pełnią istotną rolę w rozwoju autoimmunizacji w przebiegu tej choroby [13]. W konsekwencji dochodzi do zmniejszenia stanu zapalnego i ciężkości przebiegu RZS, a hamujący wpływ kalcytriolu na ekspresję MMP-1 minimalizuje uszkodzenia tkanki chrzęstnej i kostnej [73].

W przebiegu RZS witamina D nie tylko działa protekcyjnie na komórki tkanki chrzęstnej i kostnej [14,48,64], ale również modyfikuje funkcję synowocytów podobnych do fibroblastów (fibroblast-like synoviocyte, FLS). Są to komórki, które rozwinęły się wskutek hiperplazji synowium, a syntetyzowane przez nie mediatory zapalenia oraz proteazy biorą udział w destrukcji tkanki chrzęstnej i kostnej [48]. W FLS stwierdza się zwiększoną ekspresję receptora VDR oraz genów *Cyp27a1*, *Cyp2j3* i *Cyp11a1* związanych z hydroksylacją i syntezą metabolitów witaminy D [68]. Przypuszcza się, że nasiloną ekspresją genów docelowych może być związana (przynajmniej częściowo) z lokalną syntezą agonistów receptora VDR i ich protekcyjnym wpływem na komórki docelowe [4].

Wyniki badań doświadczalnych stały się podstawą do wysunięcia hipotezy, że niedobory witaminy D i jej metabolitów mogą zwiększać ryzyko FLS-indukowanych zaburzeń chrząstki oraz mogą być związane z przyspieszoną utratą tkanki kostnej i destrukcją stawów. Badania Rossini i wsp. oraz Craig i wsp. potwierdziły wcześniejsze przypuszczenia wykazując dodatnią korelację między niskimi stężeniami kalcytriolu a ciężkością RZS oraz ryzykiem rozwoju niepełnosprawności [14,64]. Ponadto niedobór witaminy D zwiększa ryzyko rozwoju RZS [48], a leczenie agonistami receptora VDR minimalizuje zaburzenia cytoszkieletu w synowocytach, zmniejsza ciężkość choroby oraz uszkodzenia stawowe [7]. W związku z tym podaż witaminy D i jej analogów może stanowić potencjalne leczenie wspomagające, które zapobiega i zmniejsza uszkodzenia stawowe.

W toczeniu układowym występuje odwrotna zależność między stężeniem witaminy D a aktywnością choroby mierzoną za pomocą skali SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) [66,67] lub SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index) [77], aczkolwiek często zależność ta nie jest statystycznie istotna [66,67]. Obserwuje się również ujemną korelację między wysokimi wartościami przeciwciał anty-dsDNA [3] i dodatnią korelację z niskimi stężeniami

tych przeciwciał [72]. Niedoborom witaminy D towarzyszy większa aktywność limfocytów B oraz interferonu  $\alpha$  [62], większy poziom zmęczenia oceniany za pomocą skali VAS [55,67], częściej obserwuje się hipercholesterolemię, insulinooporność/cukrzycę i nadciśnienie tętnicze [55,77].

### NIEDOBORY WITAMINY D

Niewystarczająca podaż witaminy D i jej niskie stężenie w surowicy krwi istotnie zaburzają równowagę fizjologiczną organizmu i zwiększają ryzyko rozwoju wielu chorób przewlekłych [1,34,36,80] (tabela 2). Wykazano, że niedobory tej witaminy występują u 1 miliarda ludzi na świecie – głównie u osób starszych zamieszkujących rejony zurbanizowane Europy i Stanów Zjednoczonych [25,36]. Niskie stężenie kalcydiolu nieprzekraczające 50 nmol/l (20 ng/ml) obserwuje się również u dzieci i osób młodych (w niektórych regionach nawet u 50% młodzieży) [25].

### ZAPOTRZEBOWANIE ORGANIZMU NA WITAMINĘ D

Kalcydiol jest najlepszym wskaźnikiem stężenia witaminy D w organizmie [25,42,50], ponieważ (w odróżnieniu od kalcytriolu) nie podlega mechanizmom regulującym [42]. Dotychczas uważano, że prawidłowe stężenie 25(OH)D<sub>3</sub> powinno być wyższe niż 50 nmol/l (20 ng/ml) [50]. Obecnie za wartości prawidłowe przyjmuje się stężenie kalcydiolu przekraczające przynajmniej 80 nmol/l (200 ng/ml) w surowicy [6,15], a za zakres wartości rekomendowanych (adequacy) przyjmuje się przedział 70-100 nmol/l (30-40 ng/ml) [42]. Sugeruje się, by wartości te były nawet wyższe, aczkolwiek nie powinny przekraczać najwyższego tolerowanego stężenia, czyli 250 nmol/l (100 ng/ml) (tolerable uptake upper level) [29].

### ŹRÓDŁA WITAMINY D

Głównym źródłem witaminy D jest jej endogenna synteza w skórze dostarczająca 90% tej witaminy [1,2]. Powstaje ona podczas fotochemicznej konwersji 7-dehydrocholesterolu pod wpływem promieni ultrafioletowych UVB o długości fali 290-315 nm i natężeniu promieniowania 20 mJ/cm<sup>2</sup> [54]. Udowodniono, że 15-minutowa insolacja prowadzi do syntezy takiej ilości kalcydiolu we krwi, jaka byłaby osiągalna po spożyciu 10000-20000 IU cholekalcyferolu [40]. W przypadku dłuższej ekspozycji na słońce uruchamiają się procesy degradacyjne i powstają nieaktywne związki, takie jak lumisterol i tachysterol [36], co zapobiega toksycznemu nagromadzeniu się witaminy D w organizmie, a nadmiar kalcydiolu jest odkładany w tkance tłuszczowej. W przypadku braku syntezy witaminy D w miesiącach zimowych nadmiar ten jest uwalniany do krwiobiegu w ciągu kolejnych dwóch miesięcy [18,21,36,45,63].

Egzogenne źródła witaminy D<sub>3</sub> (tłuste ryby, tran, suszone grzyby) zawierają stosunkowo mało cholekalcy-

ferolu, a jedna porcja tych produktów dostarcza średnio 400-500 IU witaminy D [21,22,36]. W jeszcze mniejszych ilościach występuje ergokalcyferol (D<sub>2</sub>) obecny w niektórych roślinach i grzybach. Związek ten ma małą aktywność biologiczną, działa znacznie krócej i ma odmienny profil toksykologiczny niż cholekalcyferol [2,63]. Obecnie uważa się, że z dietą powinno się dostarczać średnio 25-100  $\mu$ g (1000 IU-4000 IU) witaminy D w ciągu doby. W świetle korzystnych doniesień dotyczących cholekalcyferolu pojawia się konieczność ponownej analizy dziennego zapotrzebowania dla poszczególnych grup ludności [42].

### PRAWIDŁOWA PODAŻ WITAMINY D

Ze względu na powszechnie występujące niedobory - witamina D powinna być uzupełniona za pomocą suplementacji farmakologicznej – zwłaszcza jeśli stężenie kalcydiolu w surowicy jest poniżej 50 nmol/l (20 ng/ml) [15]. Nie ma jednak jednoznacznych danych dotyczących dziennej zalecanej dawki niezbędnej do zachowania optymalnego stężenia kalcydiolu we krwi. Wiadomo natomiast, że wzrost stężenia kalcydiolu w surowicy z 50 do 80 nmol/l (20 do 32 ng/ml) poprawia aż o 45-65% efektywność transportu wapnia w jelicie [32]. Badania prospektywne dotyczące oceny suplementacji witaminą D w ilości 50  $\mu$ g/d (począwszy od urodzenia) wykazują zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy typu 1 o 80% [44].

Rekomendowane od 1989 r. dawki witaminy D wynoszące 200-600 IU/d wydają się niewystarczające do pokrycia dziennego zapotrzebowania ze względu na powszechnie występujące jej niedobory [6]. W związku z tym proponuje się weryfikację dotychczasowych zaleceń sugerując zwiększenie podaży witaminy D dla zdrowych osób dorosłych do przynajmniej 2000 IU/d [42], z możliwością zwiększenia jej dawki 2000-7000 IU/d w przypadku stwierdzonych niedoborów [6]. Obecnie są to tylko sugestie, natomiast w 2010 r. Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) pozytywnie zaopiniował dzienne zalecane spożycie witaminy D dla kobiet po 50 roku życia, na poziomie 20  $\mu$ g/d (800 IU) [21,22]. Jednak w przypadku małej insolacji, niewłaściwej suplementacji lub zmniejszonej syntezy 7-dehydrocholesterolu w skórze występującej po 50 r.ż. zaleca się prewencyjną dawkę witaminy D wynoszącą 800-1000 IU dziennie lub 50000 IU co 2-4 tygodnie oraz właściwe nasłonecznienie [8,24,36,53]. Wykazano, że dawki osiągające nawet do 10000 IU witaminy D są bezpieczne przez 5 miesięcy [75], a dawka podtrzymująca powinna wynosić 50000 IU co 2-4 tygodnie [36,53]. Jeśli stwierdzono niedobór – wówczas dawka witaminy D<sub>2</sub> powinna wynosić 50000 IU co tydzień przez 8 tygodni. Gdyby po tym czasie kontrolne stężenie 25-hydroksywitaminy D w surowicy nie osiągnęło wartości 75 nmol/l (30ng/ml) należy ponownie powtórzyć suplementację witaminy D w ilości 50000 IU tygodniowo przez kolejne 8 tygodni [53].

W przypadku osób otyłych dawka prewencyjna witaminy D powinna wynosić 1000-2000 IU dziennie lub

**Tabela 2.** Czynniki zmniejszające syntezę witaminy D i skutki jej niedoboru (wg [34] zmodyfikowano)

	Przyczyna	Czynnik ograniczający syntezę	Skutki niedoboru witaminy D
Zmniejszona synteza w skórze	Szerokość geograficzna	niskie natężenie promieniowania słonecznego (nieprzekraczające 20 mJ/cm <sup>2</sup> w zimie) powyżej 35° szer. geograficznej	brak efektywnej syntezy witaminy D oraz zwiększona zachorowalność na cukrzycę typu 1, RZS, fibromialgię, stwardnienie rozsiane, depresję i schizofrenię
	Pora roku	małe nasświetlenie między listopadem a lutym	zmniejszona synteza witaminy D
	Pora dnia	najbardziej efektywna synteza witaminy D jest między godziną 10.00 a 15.00 w okresie letnim, u rasy białej zamieszkującej tereny położone poniżej 40° szerokości geograficznej, w obszarach niezurbanizowanych	zmniejszona synteza witaminy D
	Pigmentacja skóry	melanina hamuje syntezę witaminy D i prowadzi do redukcji syntezy witaminy D3 nawet do 99%	ciemnoskórzy Afroamerykanie wymagają 5–10-krotnie dłuższej ekspozycji na promieniowanie niż rasa biała
	Wiek	ilość 7-dehydrocholesterolu w skórze maleje z wiekiem	u osób po 70 r.ż. obserwuje się zmniejszenie prowitaminy D w skórze nawet o 75%
	Odzież ochronna	prewencja przed promieniowaniem słonecznym (u 30-50%) mieszkańców regionów o wysokim stopniu nasłonecznienia (np. Zjednoczone Emiraty Arabskie, Turcja czy Indie) prowadzi do niedoborów witaminy D	niskie stężenie kalcydiolu (poniżej 50 nmol/l = 20 ng/ml) zwiększa ryzyko rozwoju nowotworów
	Filtry przeciwsłoneczne	preparaty SPF (sun protection factor)-prewencja przed oparzeniem słonecznym i rozwojem nowotworów skóry	SPF nr 8 redukuje syntezę cholekalcyferolu w 92,5%, a SPF nr 15 w 99%
	Miejsce zamieszkania w dzieciństwie	małe nasświetlenie w dzieciństwie i okresie dojrzewania (tereny powyżej 35° szerokości geograficznej)	wzrost zachorowalności na stwardnienie rozsiane o 100%
	Stan po przeszczepie skóry lub oparzeniu	znaczna redukcja 7-hydroksycholesterolu w skórze	niedobory witaminy D
Niedobory w diecie	Karmienie piersią	niewielka zawartość witaminy D w mleku kobiecym – około 20 IU/l	ryzyko niedoboru witaminy D u noworodków karmionych wyłącznie piersią, wzrost zachorowalności na schizofrenię i depresję w wieku dorosłym
	Niska podaż witaminy D z diety (wegetarianie, weganie, dieta makrobiotyczna)	stężenie w surowicy poniżej 25 nmol/l (10 ng/ml)	krzywica u dzieci, osteomalacja i osteoporoza u dorosłych
	Problemy z poruszaniem się, małe nasłonecznienie, nieprawidłowo zbilansowana dieta	małe nasświetlenie (zwłaszcza w zimie) i niedobory w diecie	występowanie osteoporozy u 33% kobiet w wieku 60–70 lat i 66% kobiet w wieku 80 lat (ryzyko złamania szyjki kości udowej wynosi około 50%)
Zmniejszona biodostępność wit.D	Zaburzenia wchłaniania	zmniejszona absorpcja tłuszczu, wynikająca z mukowiscydozy, choroby trzewnej, choroby Whipple'a, choroby Crohna, leków hipolipemizujących	zmniejszona absorpcja witaminy D
	Otyłość	sekwestracja witaminy D w tkance tłuszczowej	zmniejszona biodostępność witaminy D
Zwiększony katabolizm witaminy D	Farmakoterapia	leki przeciwpadaczkowe, GKS, leki zapobiegające odrzuceniu przeszczepu oraz leki przeciwvirusowe stosowane w zakażeniu HIV (HAART- highly active antiretroviral therapy)	pobudzenie rozpadu 25-hydroksywitaminy D i 1,25-dihydroksywitaminy D do nieaktywnego kwasu kalcytrionowego
Zmniejszona synteza	Niewielka niewydolność wątroby	zaburzenia wchłaniania witaminy D	synteza 25-hydroksywitaminy D jest możliwa
	Duża niewydolność wątroby	niedostateczna synteza 25-hydroksywitaminy D	brak syntezy 25-hydroksywitaminy D, hipowitaminoza
Utrata z moczem	Zespół nerczycowy	25-hydroksywitamina D tworzy kompleks z białkiem wiążącym i jest wydalana przez nerki	utrata 25-hydroksywitaminy D z moczem

	Przyczyna	Czynnik ograniczający syntezę	Skutki niedoboru witaminy D
Zmniejszona synteza 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$	Przewlekła choroba nerek, stadium 2 lub 3 (GFR 30-90 ml/min/1,73m $^2$ )	hiperfosfatemia zwiększa stężenie czynnika wzrostu fibroblastów 23 (FGF23), który powoduje zmniejszenie aktywności 1 $\alpha$ -hydroksylazy	zmniejszone wydalanie fosforanów oraz zmniejszona aktywność 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$ w surowicy
	Przewlekła choroba nerek, stadium 4 lub 5 (GFR <30 ml/min/1,73m $^2$ )	niemożliwa synteza dostatecznej ilości 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$ + utrata z moczem kalcydiolu niezwiązanego z białkiem	hipokalcemia, wtórny hiperparatyrydyzm oraz zaburzenia mineralizacji kości
	Nowotwory	zwiększona podaż FGF23, który hamuje ekspresję 1 $\alpha$ -hydroksylazy	obniżenie stężenia kalcytriolu
Choroby dziedziczne - krzywica	Niedobory pseudowitaminy D w krzywicy (krzywica typu 1 zależna od witaminy D)	mutacje genu kodującego nerkową 25-hydroksylazę (CYP27B1)	zmniejszona lub brak syntezy 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$
	Krzywica oporna (zależna od witaminy D krzywica typu 2)	mutacja genu receptora witaminy D	powoduje częściową lub całkowitą oporność na 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$ , co w efekcie prowadzi do wzrostu kalcytriolu w surowicy
	Krzywica oporna (zależna od witaminy D krzywica typu 3)	brak transkrypcyjnego działania 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$	oporność komórek docelowych prowadząca do wzrostu 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$
	Autosomalna dominująca krzywica hipofosfatemiczna	fosfaturia, zmniejszone wchłanianie jelitowe fosforu, hipofosfatemia oraz zmniejszona nerkowa aktywność 1 $\alpha$ -hydroksylazy witaminy D	obniżone stężenie 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$ w surowicy
Choroby nabyte	Osteomalacja towarzysząca nowotworom	nowotwory syntetyzują fibroblastowy czynnik wzrostu 23 oraz inne fosfatoniny	fosfaturia, zmniejszone wchłanianie fosforu w jelitach, zmniejszona nerkowa aktywność 1 $\alpha$ -hydroksylazy witaminy D prowadzi do zmniejszenia stężenia 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$ w surowicy
	Pierwotna nadczynność przytarczyc	wzrost PTH, zwiększony metabolizm 25(OH) $_2$ D $_3$ do 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$	zmniejszony poziom 25(OH) $_2$ D $_3$ i wzrost 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$
	Choroby ziarniniakowe, sarkoidoza, gruźlica, niektóre chłoniaki	przemiana 25(OH) $_2$ D $_3$ do 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$ w makrofagach	zmniejszone stężenia 25(OH) $_2$ D $_3$ i zwiększone stężenie 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$
	Nadczynność tarczycy	zwiększony metabolizm 25(OH) $_2$ D $_3$	niskie stężenie 25(OH) $_2$ D $_3$ w surowicy

50000 IU co 1-2 tygodnie, a dawka podtrzymująca - 50000 IU witaminy D2 co 1, 2 lub 4 tygodnie (w zależności od stężenia kalcydiolu w surowicy). Dawkę 50000 IU należy powtórzyć przez kolejne 2-3 miesiące, jeśli kontrolne stężenie 25-hydroksywitaminy D w surowicy nie osiągnęło 75 nmol/l (30 ng/ml) [29,35,53].

Kobiety ciężarne i karmiące mają większe zapotrzebowanie na witaminę D ze względu na przemiany związane ze wzrostem płodu, często zmniejszoną insolacją oraz niewłaściwą suplementacją farmakologiczną lub podażą z diety. W związku z tym dobową dawkę wita-

miny D2 powinna wynosić 1000-2000 IU co 2 tygodnie, aż do 4000 IU/dzień. W badaniach klinicznych taka suplementacja okazała się skuteczna i bezpieczna podczas stosowania przez 5 miesięcy [41,43]. Dawka podtrzymująca powinna wynosić 50000 witaminy D2 co 2-4 tygodnie przez 2 miesiące [33]. Powtarza się ją, jeśli stężenie 25-hydroksywitaminy D w surowicy jest poniżej 75 nmol/l (30 ng/ml) [29,35,53]. Należy jednak pamiętać, że w przypadku osób dorosłych docelowe stężenie 25-hydroksywitaminy powinno mieścić się w przedziale 75-150 nmol/l, co odpowiada 30-60 ng/ml [15,36,75].

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Alpert P.T., Shaikh U.: The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine systems. *Biol. Res. Nurs.*, 2007; 9: 117-129
- [2] Armas L.A., Dowell S., Akhter M., Duthuluru S., Huerter C., Hollis B.W., Lund R., Heaney R.P.: Ultraviolet-B radiation increases serum 25-hydroxyvitamin D levels: the effect of UVB dose and skin color. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2007; 57: 588-593
- [3] Bonakdar Z.S., Jahanshahifar L., Jahanshahifar F., Gholamrezaei A.: Vitamin D deficiency and its association with disease activity in new cases of systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2011; 20: 1155-1160
- [4] Brenner M., Linge C.P., Li W., Li W., Gulko P.S.: Increased synovial expression of nuclear receptors correlates with arthritis protection: a possible novel genetically regulated homeostatic mechanism. *Arthritis Rheum.*, 2011; 63: 2918-2929
- [5] Buell J.S., Dawson-Hughes B.: Vitamin D and neurocognitive dysfunction: preventing "D" ecliptic? *Mol. Aspects Med.*, 2008; 29: 415-422
- [6] Cannell J.J., Hollis B.W.: Use of vitamin D in clinical practice. *Altern. Med. Rev.*, 2008; 13: 6-20
- [7] Cantorna M.T., Hayes C.E., DeLuca H.F.: 1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J. Nutr.*, 1998; 128: 68-72



- [8] Chapuy M.C., Arlot M.E., Duboeuf F., Brun J., Crouzet B., Arnaud S., Delmas P.D., Meunier P.J.: Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N. Engl. J. Med.*, 1992; 327: 1637-1642
- [9] Chen S., Sims G.P., Chen X.X., Gu Y.Y., Chen S., Lipsky P.E.: Modulatory effects of 1,25-dihydroxy-vitamin D3 on human B cell differentiation. *J. Immunol.*, 2007; 179: 1634-1647
- [10] Cheng J.B., Levine M.A., Bell N.H., Mangelsdorf D.J., Russell D.W.: Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004; 101: 7711-7715
- [11] Chiu K.C., Chu A., Go V.L., Saad M.F.: Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and  $\beta$  cell dysfunction. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004; 79: 820-825
- [12] Chung M., Balk E.M., Brendel M., Ip S., Lau J., Lee J., Lichtenstein A., Patel K., Raman G., Tatsioni A., Terasawa T., Trikalinos T.A.: Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. Evidence report/technology assessment 2009; 183: 1-420
- [13] Colin E.M., Asmawidjaja P.S., van Hamburg J.P., Mus A.M., van Driel M., Hazes J.M., van Leeuwen J.P., Lubberts E.: 1,25-dihydroxyvitamin D3 modulates Th17 polarization and interleukin-22 expression by memory T cells from patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2010; 62: 132-142
- [14] Craig S.M., Yu F., Curtis J.R., Alarcón G.S., Conn D.L., Jonas B., Callahan L.F., Smith E.A., Moreland L.W., Bridges S.L.Jr, Mikuls T.R.: Vitamin D status and its associations with disease activity and severity in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2010; 37: 275-281
- [15] Dawson-Hughes B., Heaney R.P., Holick M.F., Lips P., Meunier P.J., Vieth R.: Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos. Int.*, 2005; 16: 713-716
- [16] DeLuca H.F.: Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004; 80: 1689S-1696S
- [17] DeLuca H.F., Cantorna M.: Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J.*, 2001; 15: 2579-2585
- [18] Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin D Office of Dietary Supplements (ODS). National Institutes of Health (NIH). Retrieved 2013-04-11
- [19] Dusso A.S., Brown A.J., Slatopolsky E.: Vitamin D. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 2005; 289: F8-F28
- [20] Etgen T., Bickel H., Förstl H.: Metabolic and endocrine factors in mild cognitive impairment. *Ageing Res. Rev.*, 2010; 9: 280-288
- [21] European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the substantiation of health claims related to vitamin D and normal function of the immune system and inflammatory response (ID 154, 159), maintenance of normal muscle function (ID 155) and maintenance of normal cardiovascular function (ID 159) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006". *EFSA J.*, 2010; 8: 1468-1485
- [22] European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the substantiation of a health claim related to vitamin D and risk of falling pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J.*, 2011; 9: 2382-2400
- [23] Giovannucci E.: Vitamin D status and cancer incidence and mortality. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2008; 624: 31-42
- [24] Glerup H., Mikkelsen K., Poulsen L., Hass E., Overbeck S., Thomsen J., Charles P., Eriksen E.F.: Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J. Intern. Med.*, 2000; 247: 260-268
- [25] Gordon C.M., DePeter K.C., Feldman H.A., Grace E., Emans S.J.: Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 2004; 158: 531-537
- [26] Grant W.B.: Does vitamin D reduce the risk of dementia? *J. Alzheimers Dis.*, 2009; 17: 151-159
- [27] 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
- [28] Hanchette C.L., Schwartz G.G.: Geographic patterns of prostate cancer mortality: evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer*, 1992; 70: 2861-2869
- [29] Hathcock J.N., Shao A., Vieth R., Heaney R.: Risk assessment for vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007; 85: 6-18
- [30] Haussler M.R., Jurutka P.W., Hsieh J.C., Thompson P.D., Selznick S.H., Haussler C.A., Whitfield G.K.: New understanding of the molecular mechanism of receptor-mediated genomic actions of the vitamin D hormone. *Bone*, 1995; 17: 33S-38S
- [31] Haussler M.R., Norman A.: Chromosomal receptor for a vitamin D metabolite. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1969; 62: 155-162
- [32] Heaney R.P., Davies K., Chen T., Holick M.F., Barger-Lux M.J.: Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2003; 77: 204-210
- [33] Holick E.A., Lu Z., Holick M.T., Chen T.C., Shepard J., Holick M.F.: Production of previtamin D3 by a mercury arc lamp and a hybrid incandescent/mercury arc lamp. W: Holick M.F. (red.) *Biologic effects of light 2001: proceedings of a symposium*. Boston: Kluwer Academic, 2002: 205-212
- [34] Holick M.: Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 357: 266-281
- [35] Holick M.F.: Clinical efficacy of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its analogues in the treatment of psoriasis. *Retinoids*, 1998; 14: 12-17
- [36] Holick M.F.: High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin. Proc.*, 2006; 81: 353-373
- [37] Holick M.F.: Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J. Clin. Invest.*, 2006; 116: 2062-2072
- [38] Holick M.F.: Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004; 80: 1678S-1688S
- [39] Holick M.F., Garabedian M.: Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. W: Favus M.J. (red.) *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006: 129-137
- [40] Hollis B.W.: Assessment and interpretation of circulating 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in the clinical environment. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 2010; 39: 271-286
- [41] Hollis B.W.: Assessment of vitamin D nutritional and hormonal status: what to measure and how to do it. *Calcif. Tissue Int.*, 1996; 58: 4-5
- [42] Hollis B.W.: 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; 135: 317-322
- [43] Hollis B.W., Wagner C.L.: Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004; 80 (Suppl. 6): 1752S-1758S
- [44] Hyppönen E., Läärä E., Reunanen A., Järvelin M.R., Virtanen S.M.: Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*, 2001; 358: 1500-1503
- [45] Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium (2011). "8, Implications and Special Concerns". W: Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B., *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington DC: National Academies Press, US
- [46] Jones G.: Expanding role for vitamin D in chronic kidney disease: importance of blood 25-OH-D levels and extra-renal 1 $\alpha$ -hydroxylase

in the classical and nonclassical actions of  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Semin. Dial.*, 2007; 20: 316-324

[47] Juzeniene A., Moan J.: Beneficial effects of UV radiation other than via vitamin D production. *Dermatoendocrinol.*, 2012; 4: 109-117

[48] Kerr G.S., Sabahi I., Richards J.S., Caplan L., Cannon G.W., Reimold A., Thiele G.M., Johnson D., Mikuls T.R.: Prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in rheumatoid arthritis and associations with disease severity and activity. *J. Rheumatol.*, 2011; 38: 53-59

[49] Li Y.C.: Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J. Cell. Biochem.*, 2003; 88: 327-331

[50] Lips P.: Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr. Rev.*, 2001; 22: 477-501

[51] Liu P.T., Stenger S., Li H., Wenzel L., Tan B.H., Krutzik S.R., Ochoa M.T., Schaubert J., Wu K., Meinken C., Kamen D.L., Wagner M., Bals R., Steinmeyer A., Zügel U. i wsp.: Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*, 2006; 311: 1770-1773

[52] Losel R.M., Falkenstein E., Feuring M., Schultz A., Tillmann H.C., Rossol-Haseroth K., Wehling M.: Nongenomic steroid action: controversies, questions, and answers. *Physiol. Rev.*, 2003; 83: 965-1016

[53] Malabanan A., Veronikis I.E., Holick M.F.: Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet*, 1998; 351: 805-806

[54] Matsuoka L.Y., Wortsman J., Haddad J.G., Hollis B.W.: In vivo threshold for cutaneous synthesis of vitamin D<sub>3</sub>. *J. Lab. Clin. Med.*, 1989; 114: 301-305

[55] Mok C.C., Birmingham D.J., Leung H.W., Hebert L.A., Song H., Rovin B.H.: Vitamin D levels in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: relationship with disease activity, vascular risk factors and atherosclerosis. *Rheumatology*, 2012; 51: 644-652

[56] Morimoto S., Kumahara Y.: A patient with psoriasis cured by 1 alpha-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Med. J. Osaka Univ.*, 1985; 35: 51-54

[57] Nagpal S., Na S., Rathnachalam R.: Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr. Rev.*, 2005; 26: 662-687

[58] Nemere I., Yoshimoto Y., Norman A.W.: Calcium transport in perfused duodena from normal chicks: enhancement within fourteen minutes of exposure to 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Endocrinology*, 1984; 115: 1476-1483

[59] Norman A.W.: From vitamin D to hormone: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008; 88: 491S-499S

[60] Norman A.W.: Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology*, 2006; 147: 5542-5548

[61] Pittas A.G., Dawson-Hughes B.: Vitamin D and diabetes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2010; 121: 425-429

[62] Ritterhouse L.L., Crowe S.R., Niewold T.B., Kamen D.L., Macwana S.R., Roberts V.C., Dedede A.B., Harley J.B., Scofield R.H., Guthridge J.M., James J.A.: Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011; 70: 1569-1574

[63] Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B.: *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington DC: National Academies Press. 2011

[64] Rossini M., Maddali Bonghi S., La Montagna G., Minisola G., Malavolta N., Bernini L., Cacace E., Sinigaglia L., Di Munno O., Adami S.: Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determi-

nants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res. Ther.*, 2010; 12: R216-R223

[65] Rostand S.G.: Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension*, 1997; 30: 150-156

[66] Ruiz-Irastorza G., Egurbide M.V., Olivares N., Martinez-Berriotxa A., Aguirre C.: Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology*, 2008; 47: 920-923

[67] Ruiz-Irastorza G., Gordo S., Olivares N., Egurbide M.V., Aguirre C.: Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: Effects on fatigue, disease activity, and damage. *Arthritis Care Res.*, 2010; 62: 1160-1165

[68] Schuster I.: Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system. *Biochim. Biophys. Acta*, 2011; 1814: 186-199

[69] Stumpf W.E., Sar M., Reid F.A., Tanaka Y., DeLuca H.F.: Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science*, 1979; 206: 1188-1190

[70] Sung V., Feldman D.: 1,25-Dihydroxy-vitamin D<sub>3</sub> decreases human prostate cancer cell adhesion and migration. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2000; 164: 133-143

[71] Szeto F.L., Sun J., Kong J., Duan Y., Liao A., Madara J.L., Li Y.C.: Involvement of the vitamin D receptor in the regulation of NF- $\kappa$ B activity in fibroblasts. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2007; 103: 563-566

[72] Szodoray P., Tarr T., Bazso A., Poor G., Szegedi G., Kiss E.: The immunopathological role of vitamin D in patients with SLE: data from a single centre registry in Hungary. *Scand. J. Rheumatol.*, 2011; 40: 122-126

[73] Tetlow L.C., Woolley D.E.: The effects of  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on matrix metalloproteinase and prostaglandin E<sub>2</sub> production by cells of the rheumatoid lesion. *Arthritis Res.*, 1999; 1: 63-70

[74] Trouvin A.P., Goëb V.: Receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand and osteoprotegerin: maintaining the balance to prevent bone loss. *Clin. Interv. Aging*, 2010; 5: 345-354

[75] Vieth R.: Why the optimal requirement for vitamin D<sub>3</sub> is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2004; 89-90: 575-579

[76] Wolf G.: The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus. *J. Nutr.*, 2004; 134: 1299-1302

[77] Wu P.W., Rhew E.Y., Dyer A.R., Dunlop D.D., Langman C.B., Price H., Sutton-Tyrrell K., McPherson D.D., Edmundowicz D., Kondos G.T., Ramsey-Goldman R.: 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular risk factors in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum., Arthritis Care Res.*, 2009; 61: 1387-1395

[78] Zhang A.B., Zheng S.S.: Strong additive effect of calcitriol and cyclosporine A on lymphocyte proliferation in vitro and rat liver allotransplantations in vivo. *Chin. Med. J.*, 2006; 119: 2090-2095

[79] Zittermann A.: Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 2006; 92: 39-48

[80] Zittermann A., Gummert J.F., Börgermann J.: Vitamin D deficiency and mortality. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2009; 12: 634-639

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.