

Received: 2013.11.06
Accepted: 2014.10.24
Published: 2015.01.23

Fenomen witaminy D

The phenomenon of vitamin D

Beata M. Gruber

Zakład Biochemii i Biofarmaceutyków, Narodowy Instytut Leków w Warszawie

Streszczenie

Odkrycie receptora VDR witaminy D w większości ludzkich komórek pozaszkieletowych zasugerowało jej rolę w innych układach i narządach organizmu oprócz oddziaływania na metabolizm kości i gospodarkę wapniową. Związek witaminy D z układem oddechowym wynika z jej znaczenia dla systemu odpornościowego organizmu. Choroby przewodu pokarmowego, w których występują zaburzenia wchłaniania i metabolizmu witaminy D prowadzące do jej niedoboru, to m.in.: nieswoiste choroby zapalne jelit, choroba trzewna, wątroby, trzustki. Wyniki wielu badań wskazują też na związki witaminy D z cukrzycą. Receptor VDR i 1 α -hydroksylazę wykryto, m.in. w skórnych naczyniach kapilarnych, komórkach śródbłonna i komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych, miocytach i fibroblastach serca, a stwierdzony wpływ na ekspresję genów związanych ze ścianami naczyń sprawił, że witamina D uczestniczy w większości procesów włączonych w patogenezę chorób naczyń, co dało początek poszukiwaniom związków witaminy D z układem sercowo-naczyniowym. W związku z obecnością receptora VDR na wielu komórkach immunologicznie kompetentnych, kalcytriol ma wpływ immunomodulacyjny na nabyty i wrodzony system immunologiczny. Rola witaminy D w rozwoju i powstawaniu nowotworów nie zaskakuje, ze względu na rozliczne funkcje, jakie pełni w organizmie. Geny regulowane przez witaminę D kodują białka uczestniczące w procesach różnicowania, proliferacji i apoptozy. Artykuł ma na celu przybliżenie innych, poza znanymi, ról jakie witamina D pełni w organizmie. Zwłaszcza, że większość „konsumentów” słońca z niczym innym, poza wzmocnieniem kości i działaniem przeciwrzywiczym u dzieci witamina ta się nie kojarzy. Dlatego, artykuł może być pewnym zaskoczeniem, a przede wszystkim powinien uświadomić konieczność suplementacji tą witaminą.

Słowa kluczowe: witamina D • działanie pleiotropowe • suplementacja

Summary

The receptor of vitamin D (VDR) is present in most non-skeletal human cells, suggesting its role beyond the bone and calcium metabolism. The relationship between vitamin D and the respiratory tract is a consequence of its activity in the immune system. Some gastrointestinal diseases, such as inflammatory bowel disease, coeliac disease, liver, pancreas or cardiac diseases, lead to vitamin D deficiency. Many studies indicate a correlation between vitamin D and diabetes. VDR and 1 α -hydroxylase have been detected in the cutaneous capillary vessels, endothelium, vascular smooth muscles, myocytes and cardiac fibroblasts. The influence of vitamin D on the expression of genes related to the vascular walls implies its role in the pathomechanisms of vascular diseases and the cardiovascular system. Due to the VDR detected in most immunocompetent cells, calcitriol can modulate the congenital and acquired immune system. The correlation between vitamin D and cancer development is also not surprising because of many functions which vitamin D has in the organism. The vitamin D-regulated genes encode the proteins which participate in differentiation, proliferation or apoptosis. This paper aims to focus on the less well known roles of vitamin D in the organism, especially considering that most “sun consumers” know only its antirachitic and bone reinforcing action. So, this article may be surprising, and first of all it should convince everyone to vitamin D supplementation.

Keywords: Vitamin D • pleiotropic action • supplementation

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1137498>

Word count: 6400
Tables: –
Figures: –
References: 92

Adres autorki: dr hab. n. farm. Beata M. Gruber, Zakład Biochemii i Biofarmaceutyków, Narodowy Instytut Leków, ul. Chełmska 30/34, 00-725 Warszawa; e-mail: b.gruber@nil.gov.pl

WSTĘP

Witamina D, która została odkryta w 1922 r. przez McColluma jako czwarta witamina, znana jest przede wszystkim z oddziaływania na metabolizm kości i gospodarkę wapniową. Jednak, odkrycie receptora tej witaminy – VDR w większości ludzkich komórek pozaszkieletowych zasugerowało jej rolę także w innych układach i narządach organizmu. Określone znaczenie witaminy D wiąże się często z polimorfizmem poszczególnych regionów w genie kodującym VDR. Mimo obiecujących wyników badań sugerujących znaczenie witaminy D dla wszystkich układów organizmu, należy pamiętać, że jednoznaczne określenie miejsca witaminy D w prewencji i terapii chorób wymaga większej liczby dobrze zaplanowanych badań randomizowanych jako jedynie wiarygodnych.

METABOLIZM

Witamina D3 (cholekalcyferol) powstaje z 7-dehydrocholesterolu obecnego w skórze pod wpływem promieniowania UVB (290-315 nm), jest też przyswajana w diecie w postaci witaminy D2 (ergokalcyferol) lub witaminy D3. Obie postaci ulegają dwustopniowej aktywacji do 25-hydroksywitaminy D3 (kalcydiol, 25(OH)D), z udziałem 25-hydroksylaz, CYP2R1 i CYP27A1 – enzymów wątrobowych zawierających cytochrom P450 i dalej do 1 α , 25-dihydroksywitaminy D3 (kalcytriol, 1 α , 25(OH)2D), z udziałem CYP27B1, 1 α -hydroksylazy – enzymu występującego w nerkach, ale także w tkankach pozanerkowych. Wyżej opisano główny tor przemian cholekalcyferolu, w wyniku którego powstaje aktywny biologicznie kalcytriol, pominięto wiele innych reakcji generujących metabolity nieaktywne lub o zmniejszonej w stosunku do kalcytriolu aktywności, np. C-3 epimery [54].

Wewnętrzna regulacja stężenia kalcytriolu sprawia, że witaminę D trudno przedawkować; regulacja odbywa się na zasadzie sprzężenia zwrotnego. Kalcytriol reguluje syntezę i sekrecję parathormonu (PTH) stymulującego wspomniane hydroksylazy hamując transkrypcję genu kodującego to białko. Pośrednio natomiast przez hamujący wpływ na PTH, aktywność hydroksylaz jest regulowana także przez podwyższone stężenie jonów

Ca²⁺ w surowicy. Regulacja aktywności hydroksylaz z udziałem jonów fosforanowych odbywa się niezależnie od PTH. Tak więc, hiperkalcemia, czy hiperfosfatemia wynikające z nadmiernego wchłaniania wapnia i fosforanów w jelitach i nerkach, stymulowanego przez kalcytriol, obniżają jego stężenie blokując aktywność 1 α -hydroksylazy z udziałem lub bez PTH. Obniżenie stężenia jonów wapniowych i fosforanowych aktywuje CYP27B1 prowadząc do nasilonej syntezy 1 α , 25(OH)2D [81].

WITAMINA D A UKŁAD RUCHU

Ruch to łączne funkcjonowanie mięśni i kości. Ruch wywołany skurczem mięśni jest możliwy dzięki ich przyczepowi do kości, a sam silnie oddziałuje na modelowanie tkanki kostnej. Stymulowane za pomocą mechanoreceptorów osteocyty wysyłają sygnał do osteoblastów lub osteoklastów, pobudzając lub hamując resorpcję tkanki kostnej. Na kości oddziałują także cytokiny uwalniane z mięśni i odwrotnie [17].

Następstwem działania witaminy D na układ kostny i mięśniowy jest prawidłowe stężenie wapnia. W tkance kostnej u osób dorosłych wapń i fosfor stanowią 90% masy kości. Prawidłowa mineralizacja tkanki kostnej jest uzależniona od witaminy D, choć niezbędna jest też odpowiednia podaż wapnia i fosforu w diecie oraz ich prawidłowe wchłanianie z przewodu pokarmowego [17,83]. Witamina D aktywuje wiele procesów metabolicznych w tkance mięśniowej, a ponieważ w aktywnej postaci kalcytriol jest hormonem kalcytropowym, może wpływać tylko na te komórki, które mają dla niego swoiste receptory [83]. Oddziałuje zatem za pośrednictwem dwóch typów receptorów: jądrowego – VDR, przez aktywację genów i błonowego, którego rola jest mniej znana. Wśród genów aktywowanych przez połączony z witaminą D receptor VDR znajdują się białka kości: osteokalcyna, osteopontyna, białko wiążące wapń – CaBP, IGFBP-3, a także białka odpowiedzialne za dokomórkowy transport wapnia i metabolizm fosfolipidów. Dzięki pobudzeniu syntezy białek wzrasta liczba komórek mięśniowych typu II, a tym samym wzrasta szybkość i siła mięśni [17,18]. Wynikiem współdziałania aktywowanych białek jest skurcz mięśni. Kalcytriol pełni dodatkową rolę w proliferacji komórek mięśniowych, ich różnico-



waniu i hamowaniu apoptozy [17]. Niedobory witaminy D wywołują poważne komplikacje zdrowotne w postaci obniżenia sprawności ruchowej i osłabienia pracy mięśni antygrawitacyjnych [18,48].

U osób dorosłych, w części przypadków ciężkiego niedoboru witaminy D (<10 ng/ml), opisano uogólnione osłabienie mięśni, zwłaszcza proksymalnych, kończyn górnych i dolnych. Nawet niewielki niedobór witaminy D (<20 ng/ml) obniża siłę mięśni szkieletowych, a jego uzupełnienie poprawia sprawność funkcjonalną, zmniejsza ryzyko upadków i przyspiesza powrót do zdrowia po złamaniach u osób poddanych rehabilitacji. Jeszcze lepszą skuteczność wykazuje suplementacja witaminą D wspomagająca regularną aktywność fizyczną [17].

Witamina D przez oddziaływanie na różne komórki kostne wpływa na funkcję metaboliczną tkanki kostnej, a także utrzymuje właściwą proporcję między resorpcją kostną a kościotworzeniem. Wśród genów aktywowanych przez kalcytriol w mechanizmie pobudzania swobodnego receptora znajdują się takie, które kodują białka niezbędne do różnicowania osteoblastów i resorpcji kostnej. Główną rolę w utrzymywaniu homeostazy osteoblastów wytwarzających macierz kostną odgrywa apoptoza. Omawiana witamina mimo stwierdzonego w komórkach nowotworowych działania proapoptotycznego, na osteoblasty działa antyapoptotycznie przez blokowanie czynników mitochondrialnych i związanych z receptorem FAS [83]. Witamina D reguluje również syntezę sialoproteiny kostnej (BSP1), która odgrywa istotną rolę w adhezji komórek do macierzy kostnej i w organizacji macierzy tkanek zmineralizowanych oraz syntezę białka macierzy dentyiny 1 (DMP1) przez osteocyt. Kontrolując czynnik stymulujący wzrost kolonii makrofagów M-CSF, witamina D pobudza do proliferacji i zapobiega apoptozie osteoblastów. Wykazano także, że kalcytriol ułatwia adhezję prekursorów osteoklastów do osteoblastów zrębu przez zwiększenie ekspresji międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej ICAM-1 [83]. Pod kontrolą witaminy D pozostaje też absorpcja wapnia ze światła przewodu pokarmowego oraz cewek nerkowych. Niezależnie od wpływu na jelitową absorpcję wapnia i stężenie wapnia w surowicy, aktywna postać witaminy D reguluje także ekspresję receptora wapniowego, przez co pośrednio wpływa na sekrecję PTH. Witamina D oddziałuje na przytarczycę przez zmniejszenie proliferacji ich komórek, co dzięki obniżonej sekrecji PTH zahamowuje resorpcję kostną. W świetle powyższych danych, nasuwa się prosty wniosek, że suplementacja witaminą D może obniżyć obrót kostny i zwiększać masę kostną [83]. U dorosłych niedobór witaminy D jest jednym z głównych czynników prowadzących do wzrostu ryzyka złamań wskutek zmniejszenia wytrzymałości mechanicznej szkieletu i zwiększenia liczby upadków [48].

25(OH)D jako metabolit o długim okresie półtrwania modyfikowany jedynie przez syntezę skórną i wchłanianie jelitowe, jest najlepszym wykładnikiem zaopatrzenia organizmu w witaminę D [43]. Optymalne stężenie

w surowicy 25(OH)D wynosi 30-80 ng/ml. Za lekki niedobór uznaje się wartości 20-30 ng/ml, za średni 10-20 ng/ml, ciężki < 10 ng/ml [18,43,68]. Są dane, że niedobory witaminy D u osób powyżej 65 r.ż., które nie doznały upadku sięgają 40-50%. W tej samej grupie wiekowej odsetek ten wzrasta do 70% wśród osób upadających. Badania prowadzone w Amsterdamie wskazały na zwiększone ryzyko ponownego upadku u osób starszych z poziomem 25(OH)D niższym niż 10 ng/ml [18].

WITAMINA D A UKŁAD ODDECHOWY

Związek witaminy D z układem oddechowym wynika z jej znaczenia dla systemu odpornościowego organizmu. Pośrednio uczestniczy w wytwarzaniu tzw. antybiotyków naturalnych, tj. katelicyny i defensyny, które w swoim genomie mają miejsca wiązania z receptorem witaminy D – VDR, zwane VDRE, co wskazuje na regulację ekspresji tych białek przez omawianą witaminę na poziomie genowym [1,38]. Szlak stymulacji tych białek odbywa się przez pobudzenie receptorów TLR (Toll Like Receptors) znajdujących się na powierzchni makrofagów i monocytów, które wzmagają ekspresję CYP27B1, 1 α -hydroksylazy katalizującej przemianę kalcydiolu do kalcytriolu – aktywnej postaci witaminy D [1]. Kalcytriol tworzy kompleks z receptorem VDR stanowiąc w tym zestawieniu czynnik transkrypcyjny oddziałujący z miejscem wiązania w genach kodujących katelicynę (hCAP) i defensynę [1,38].

Potwierdzeniem udziału w tym szlaku witaminy D jest badanie, w którym wykazano, że synteza tych białek była hamowana przez inkubację pobudzonych przez receptory TLR monocytów lub makrofagów w warunkach deficytu witaminy, natomiast ponownie była stymulowana dodatkiem do pożywki kalcydiolu – substratu dla enzymu CYP27B1 [1].

Według danych literaturowych, witamina D moduluje odpowiedź immunologiczną nie tylko przez indukcję syntezy antybiotyków naturalnych, ale także przez regulację funkcji limfocytów T, czy wytwarzania IL-10 może korzystnie wpływać na odpowiedź terapeutyczną pacjentów przyjmujących glukokortykoidy w steroido-opornej astmie [10,21]. Ginde i wsp. badając zależność stężenia kalcydiolu w surowicy i częstości występowania infekcji górnych oddechowych u 18 883 osób w wieku 12 lat i powyżej wykazali z dużym prawdopodobieństwem ($p < 0,001$), że przypadki tego rodzaju wystąpiły u 24% osób z ciężkim niedoborem witaminy D, tj. ze stężeniem 25(OH)D <10 ng/ml; u 20% z niedoborem lekkim, tj. z 10-30 ng/ml i u 17% z poziomem prawidłowym, tj. >30 ng/ml, przy czym wyraźniejszą zależność obserwowano u osób obciążonych schorzeniami dróg oddechowych, takimi jak astma, czy przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) [22]. Autorzy podkreślają jednak, że potwierdzenie odnotowanej korelacji wymaga przeprowadzenia randomizowanych badań. Podobną zależność wykazali Urashima i wsp. w podatności dzieci w wieku szkolnym na wirusa grypy typu A [81]. W badaniach

randomizowanych, z podwójnie ślepą próbą, prowadzonych od grudnia 2008 r. do marca 2009 r. stwierdzono, że objawy zarażenia wirusem wystąpiły u 18 na 167 dzieci w grupie przyjmującej dziennie 1200 j.m. witaminy D i aż u 31 w grupie 167 przyjmującej placebo, przy czym dużo lepszą proporcję uzyskano w grupie dzieci ze stwierdzonymi schorzeniami układu oddechowego suplementowanych witaminą D. Korzystne działanie witaminy D zapobiegające infekcjom układu oddechowego pozwala też przewidywać korzyści z jej stosowania w przypadkach mukowiscydozy. Zwłaszcza, że u pacjentów obciążonych tą chorobą stwierdza się obniżone stężenie wspomnianych już naturalnych antybiotyków, których syntezę indukuje kalcytriol [38].

Brehm i wsp. analizując surowice pochodzące od 1024 dzieci z łagodną do umiarkowanej postacią przewlekłej astmy stwierdzili odwrotną zależność między stężeniem witaminy D a odsetkiem pacjentów, u których po 4 latach terapii występowało zaostrzenie objawów choroby wymagające hospitalizacji lub przyjęcia na oddział ratunkowy [10].

W nawiązaniu do znaczenia omawianej witaminy dla układu oddechowego, warto wspomnieć o od dawna propagowanym opalaniu, kiedyś opierającym się na ludowej mądrości, którą obecnie potwierdza się naukowo. Otóż, sanatoria dla chorych na gruźlicę będące często miejscem akcji historii opisywanych w literaturze przełomu XIX i początku XX wieku kojarzą się z tzw. leżakowaniem pacjentów na słonecznych werandach sanatoryjnych pawilonów. Wtedy nie wspomniano o potrzebie dostarczenia witaminy D, ale teraz można kojarzyć wpływ słońca na syntezę skórną tej witaminy i jej korzystne działanie na organizm. Jak podaje Kuźmińska, został potwierdzony pozytywny wpływ witaminy D na stymulację makrofagów w toku reakcji przeciwpłatkowej zależnej od receptorów TLR [38]. Autorka podkreśla jednak, że problem pozostaje otwarty i nie ma na tym etapie wyników badań konkretnych zaleceń, czy wskazówek co do suplementowania witaminy D w terapii gruźlicy.

WITAMINA D A UKŁAD POKARMOWY

Wchłanianie witaminy D odbywa się w jelicie czczym i końcowej części jelita krętego. Wchłania się ponad 80% witaminy dostarczonej doustnie. Uwalniana z enterocytów tworzy chylomikrony, które przez układ chłonny przechodzą do krążenia dużego, skąd witamina D jest wychwytywana przez tkanki magazynowe – mięśnie i tkankę tłuszczową. Choroby przewodu pokarmowego, w których występują zaburzenia wchłaniania i metabolizmu witaminy D prowadzące do jej niedoboru to: nieswoiste choroby zapalne jelit (NZJ), choroba trzewna, choroby wątroby, trzustki [56,58,73,92]. Obniżone stężenie witaminy D stwierdza się u dzieci z mukowiscydozą, z którą na skutek niewydolności trzustki jest związane upośledzenie wchłaniania tłuszczów i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, w tym witaminy D, co znajduje odbicie w pogorszeniu gospodarki wapniowej i procesu minerali-

zacji kości [20,25,70]. Według Greya i wsp., wśród 81 dzieci obciążonych mukowiscydozą u prawie 70% obserwowano obniżenie gęstości kości [25]. Levin i wsp. wykazali wśród 78 australijskich dzieci z NZJ, że u 57% z nich występowały niedobory witaminy D o różnym nasileniu [40]. Ulitsky i wsp. deficyt witaminy D stwierdzili prawie u 50% (w tym u 11% niedobór ciężki) pacjentów z chorobami Crohna (CD) i wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy (UC), przy czym w przypadku CD deficyt związany był ze stopniem rozwoju choroby [80]. Jak podają Kong i wsp. niedobór witaminy wykryto również u pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną CD [36]. U chorych obciążonych NZJ obserwuje się osteoporozę i osteopenię, choć etiologia nie jest jeszcze wyjaśniona [9,25,73]. Jedną z przyczyn z pewnością jest stwierdzany u chorych niedobór witaminy D [73,80]. Autorzy podkreślają, że terapia uwzględniająca wyrównywanie niedoborów witaminy D u tych chorych wymaga dalszych badań prospektywnych [78]. Jak wynika z badań istnieje związek między ryzykiem wystąpienia NZJ a ekspresją i odmianą polimorficzną receptora VDR. Kong i wsp. wykazali, że myszy VDR^{-/-} były bardziej wrażliwe na uszkodzenia śluzówki jelit i konsekwencje tych uszkodzeń wywołanych przez sól sodową siarczanu dekstranu (DSS) w porównaniu do myszy VDR^{R+/+} [36]. Zaobserwowali również, że kalcytriol znacznie poprawiał kondycję połączeń białkowych wpływając pośrednio na ekspresję białek, a pośrednio na jednolitość warstwy komórek Caco-2 hodowanych *in vitro*, poddawanych działaniu DSS. Na podstawie wyników badań autorzy wysnuli wnioski, że deficyt witaminy D towarzyszący NZJ może mieć wpływ na integralność śluzówki i tym samym zwiększoną podatność na uszkodzenia i ryzyko występowania stanów zapalnych. Zwłaszcza, że jednym z potencjalnych czynników patogennych chorób zapalnych jelit jest brak ciągłości w barierze śluzówkowej i wynikająca z tego jej nadprzepuszczalność [36]. W badaniach Liu i wsp., VDR obecny w epitelium okrężnicy okazał się determinantą oporności myszy na rozwój stanów zapalnych okrężnicy, a rekonstrukcja komórek epitelium pozbawionych VDR genem hVDR całkowicie chroniła myszy przed ostrymi zapaleniami okrężnicy i śmiercią [42]. Ci sami autorzy zanotowali, że zredukowany poziom VDR w epitelium charakteryzował pacjentów obciążonych CD lub wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy.

Jak już wspomniano, znaczenie receptora VDR w etiopatologii NZJ wiąże się z jego polimorfizmem. Metaanaliza przeprowadzona przez Xue i wsp. ujawniła znaczny wzrost ryzyka zachorowania na CD wśród Europejczyków z allelem TaqI tt i zarazem znaczny spadek tego ryzyka wśród nosicieli allelu ApaI⁺a⁺ [88]. Interesujące, że w populacji azjatyckiej, z genotypem TaqI tt związana była podatność na CD, ale i wrzodziejące zapalenie okrężnicy, natomiast allel ApaI⁺a⁺ okazał się czynnikiem protekcyjnym w CD. Zapadalność na UC była związana z występowaniem allelu FokI. Liu i wsp. wykazali, że myszy transgeniczne z wprowadzonym genem hVDR (human VDR) były dużo odporniejsze na czynniki wywołujące stany zapalne śluzówki, np. DSS, czy kwas 2,4,6-trinitrobenzenosulfonowy i rekonstrukcja komór-



rek epitelium w jelicie hVDR chroniła myszy pozbawione VDR przed skutkami podawania tych związków [42].

Targher i wsp. zwrócili uwagę na korelację stężenia kalcydiolu w surowicy i intensywności zmian histologicznych w przypadku niealkoholowego stłuszczenia wątroby [78]. Porównywano grupy 60 pacjentów z potwierdzonym biopsją schorzeniem i 60 pacjentów zdrowych. Zanotowano znaczące różnice w stężeniach kalcydiolu, tj. 51,0 vs. 74,5 nmola/l ($p \leq 0,001$), przy czym w grupie chorych obniżone stężenie kalcydiolu w surowicy było ściśle związane z natężeniem: fibrozy, procesów zapalnych połączonych z nekrozą i stłuszczenia wątroby. Autorzy podkreślili jednocześnie konieczność dalszych badań, aby potwierdzić ewentualną rolę witaminy D w rozwoju i progresji choroby. Jak podaje Socha, niedobór witaminy D dotyczy także pacjentów z przewlekłą i wcześniej rozpoczynającą się cholestazą, taką jak atrezja dróg żółciowych, przewlekła postępująca rodzinna cholestaza itp. [73]. Zaburzenia mineralizacji kości rozpoczynają się już u niemowląt z cholestazą i mogą się nasilić wraz z progresją choroby, choć nie postępują u dzieci ze stabilną chorobą wątroby. Przeszczepienie wątroby prowadzi do ustąpienia osteopenii i niedoboru witaminy D.

Badania nad witaminą D ujawniły także jej związek z otyłością. Kamei i wsp. wykazali obecność receptora VDR w tkance tłuszczowej oraz jego podatność na zmianę stężeń kalcytriolu, co sugeruje udział w witaminy D w regulacji metabolizmu tej tkanki [31]. Otyłość charakteryzuje się zwiększeniem masy ciała przez zwiększenie tkanki tłuszczowej, spowodowane zaburzeniami wzrostu adipocytów. Jak podaje Wąsowski i wsp., otyłości towarzyszą ogólnoustrojowe niedobory witaminy D, występujące częściej niż u osób z prawidłową masą ciała [85]. Parikh i wsp. wykazali, że stężenie kalcydiolu w surowicy ujemnie korelowało ze współczynnikiem masy ciała i ilością tkanki tłuszczowej u badanych dorosłych ludzi rasy kaukaskiej, Afroamerykanów i innych ras [57]. Za potencjalne przyczyny tych niedoborów uważa się zaburzenia syntezy skórnej witaminy, jej sekwestrację w tkance tłuszczowej oraz mechanizm stymulowania lipogenezy i jednoczesnego hamowania lipolizy przez kalcytriol. Niektórzy badacze sugerują jednak, że otyłość nie jest przyczyną, ale konsekwencją niedoboru witaminy D [85]. Małe stężenie kalcydiolu powoduje wzrost stężenia PTH w surowicy krwi i wtórną nadczynność przytarczyc. PTH zwiększając napływ wapnia do adipocytów może stymulować przyrost masy ciała. Wong i wsp. stwierdzili, że u myszy transgeniczných ze wspomnianym już genem hVDR, przy braku zmian w podawanej karmie rozwijała się otyłość w przeciwieństwie do myszy pozbawionych tego genu [86]. Jednocześnie u myszy transgeniczných obserwowano wyciszenie genów zaangażowanych w regulację transportu kwasów tłuszczowych, czy lipolizę. Notowane u tych osobników ograniczenie wydatkowania energii korelowało z obniżoną aktywnością lokomotoryjną, redukcją procesów β -oksydacji kwasów tłuszczowych i lipolizą w tkankach tłuszczowych.

Tkanka tłuszczowa jest obecnie uważana nie tylko za magazyn energetyczny ustroju, ale za ważny narząd endokrynnny, wytwarzający hormony zwane adipokinami [85]. Najlepiej poznanymi hormonami są: leptyna, adiponektyna i rezystyna. Leptyna, poza hamowaniem apetytu i regulacją równowagi energetycznej organizmu, wpływa na masę kostną oraz wpływa stymulująco na proces reprodukcji. Pojawiły się też publikacje, że wywiera wpływ na funkcje poznawcze. Adiponektyna zwiększa wrażliwość na insulinę, działa przeciwzapalnie i przeciwmiażdżycowo. Rezystyna działa antagoniście do adiponektyny zwiększając insulinooporność. Badania Konga i wsp. wskazują na związek między witaminą D a ekspresją i wydzielaniem leptyny [34]. Oba procesy ulegały ograniczeniu u myszy pozbawionych receptora VDR, odwrotnie niż u myszy transgeniczných z jego nadekspresją. Powyższe dane wskazują na regulację leptyny przez receptor VDR, a tym samym, na pośredni udział w tej regulacji aktywnej postaci witaminy D. Jak podaje Wąsowski, niedawne prace wykazują, że leptyna pośrednio wpływa na metabolizm witaminy D przez stymulację ekspresji czynnika wzrostu fibroblastów FGF23 w osteoblastach, a sam czynnik jest regulatorem metabolizmu witaminy D w nerce, gdzie hamuje 1α -hydroksylazę [85]. Wykazano także, że kalcytriol moduluje metabolizm ludzkich adipocytów nasilając lipogenezę.

CUKRZYCA

Cukrzyca typu 1 jest chorobą powstającą w wyniku autoagresji, a zatem główną rolę w destrukcji komórek β trzustki odgrywa własny system immunologiczny chorego. Istotną rolę witaminy D w patofizjologii cukrzycy tego typu wskazuje obecność receptora VDR właściwie we wszystkich komórkach układu odpornościowego, głównie w komórkach prezentujących antygen (makrofagi i komórki dendrytyczne) oraz w aktywowanych limfocytach T [50]. Należy podkreślić, że immunomodulacja w przypadku tej witaminy wiąże się ze zwiększaniem tolerancji i anergii układu, tj. działań jak najbardziej pożądaných w nadaktywności systemu immunologicznego wobec własnych białek, np. w cukrzycy typu 1. Jak podaje Misiorowski, przewlekłe podawanie farmakologiczných dawek kalcytriolu zmniejsza zarówno nasilenie zapalenia komórek wyspowych, jak i częstość występowania cukrzycy u myszy NOD, stanowiących model zwierzęcy cukrzycy typu 1 [50]. Ten sam autor opisuje też przykłady badań epidemiologiczných potwierdzających korelację dawek witaminy D z redukcją występowania lub ryzyka występowania cukrzycy typu 1. Hyppönen i wsp. w badaniach 12 058 dzieci otrzymujących w pierwszym r.ż. 2000 j.m. witaminy D/dz., prowadzonych przez 31 lat wykazali istotną statystycznie redukcję wystąpienia cukrzycy typu 1 prawie o 80% w porównaniu do ryzyka populacyjnego [28]. Jednocześnie u dzieci z objawami krzywicy występowało trzykrotnie większe ryzyko rozwoju cukrzycy typu 1 w dalszym życiu. Szalecki i wsp. podają, że przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 i u już chorujących stwierdza się umiarkowany

lub znaczny niedobór witaminy D mierzony stężeniem kalcydiolu w surowicy znamiennie częściej niż u zdrowych zgodnych pod względem wieku, płci i pochodzenia etnicznego [76]. U 85% dzieci w wieku 2-17 lat ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1 stwierdzono lekki niedobór witaminy D (stężenie kalcydiolu <30 ng/ml), a u 56% z nich rozpoznano niedobór średni, tj. poniżej 20 ng/ml). Prawidłowe stężenie kalcydiolu stwierdzono jedynie u mniej niż 25% badanych. Według Pittasa i Dawson-Hughes, w kliniczno-kontrolnych badaniach obserwacyjnych wykazano, że suplementacja witaminą D kobiet w okresie ciąży oraz dzieci we wczesnym dzieciństwie wiązała się z obniżeniem ryzyka występowania cukrzycy tego typu [62]. Ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu 1 wiąże się polimorfizm receptora VDR, ale także, jak wykazali Bailey i wsp., polimorfizm genu CYP27B1 kodującego 1 α -hydroksylazę katalizującą powstawanie kalcytriolu z kalcydiolu [3,50].

CUKRZYCA TYPU 2

U podstaw rozwoju cukrzycy typu 2 leżą zaburzenia czynności sekrecyjnej komórek β trzustki oraz wrażliwość na insulinę. Najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy tego typu jest otyłość [50]. W wielu badaniach przekrojowych wykazano odwrotną zależność między stężeniami kalcydiolu w surowicy a glikemią lub występowaniem cukrzycy typu 2. W największym, jak dotychczas, tego typu badaniu – NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) stężenie 25(OH)D w surowicy negatywnie korelowało z występowaniem cukrzycy, a także ze wskaźnikiem insulinooporności HOMA-R u Amerykanów rasy kaukaskiej i Meksykanów [50]. Jak podaje Scragg, badania kohortowe Forouhi i wsp. prowadzone na populacji brytyjskiej przez 10 lat wykazały odwrotną zależność stężenia 25(OH)D w surowicy z oznaczanymi u badanych stężeniami glukozy i insuliny [72].

Pittas i wsp. opisują badania kontrolno-kliniczne NHS (Nurses' Health Study) przeprowadzone w grupie 608 kobiet ze świeżo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 i w grupie kontrolnej liczącej 559 osób [65]. W badaniu wykazano ujemną korelację stężeń kalcydiolu w surowicy i ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2. Ci sami autorzy w wyniku metaanalizy dokonanej w oparciu o wyniki badań klinicznych prowadzonych w styczniu 2007 r. sugerują, że suplementacja witaminą D i wapniem może odgrywać rolę w prewencji cukrzycy typu 2 tylko w populacji wysokiego ryzyka, tj. z nietolerancją glukozy.

Baynes i wsp. 17 lat wcześniej, w duńskich badaniach prospektywnych, wskazali hipowitaminozę w zakresie witaminy D, jako istotny czynnik ryzyka występowania tego zjawiska u mężczyzn w wieku 70-88 lat [4]. Borisova i wsp. potwierdzili, że suplementacja pacjentów z cukrzycą typu 2 cholekalcyferolem w dawce 1332 j.m./dz. przez jeden miesiąc, z których 70% wykazywało deficyt witaminy D, skutkowała wzrostem stężenia 25(OH)

D w surowicy o średnio 79% i jednoczesnym wzrostem wydzielania insuliny o prawie 34% [7]. Podobne wyniki uzyskali Mitri i wsp. podając badanym przez 16 tygodni cholekalcyferol w dawce 2000 j.m./dz. w połączeniu z węglanem wapnia w dawce podzielonej 800 mg/dz., przy czym poza poprawą funkcji komórek β obserwowano także nieznaczne obniżenie stężenia glikowanej hemoglobiny [51]. Wpływ witaminy D na gospodarkę węglowodanową udowodnili Chiu i wsp. badając grupę 126 zdrowych osób [12]. Autorzy wykazali pozytywną korelację stężenia kalcydiolu i wrażliwości na insulinę, a także negatywny wpływ niedoboru witaminy D (<20 ng/ml) na funkcjonowanie komórek β . Podobne rezultaty uzyskali Karnchanasorn i wsp. [32].

Za znaczeniem jakie może rzeczywiście mieć witamina D w omawianym stanie patologicznym przemawia to, że wśród czynników determinujących podatność na cukrzycę typu 2 wskazuje się polimorfizm BsmI i ApaI receptora VDR, którego miejsce wiązania znajduje się w regionie promotorowym genu ludzkiej insuliny [45,55]. Możliwość modulowania ekspresji tego receptora przez kalcytriol wpływa na aktywność insuliny, jak zanotowali Maestro i wsp. w hodowli ludzkich promonocytów U-937 poddawanych działaniu kalcytriolu przez 24 godziny [46]. Obserwowanymi skutkami były: dawkozależny wzrost poziomu mRNA dla dwóch głównych receptorów insuliny, wzrost poziomu ekspresji receptora dla kalcytriolu oraz wzrost odpowiedzi insulinowej w kontroli transportu glukozy. Obecność 1 α -hydroksylazy 25(OH)D aktywowanej przez kalcydiol potwierdzili Bland i wsp. w izolowanych wysepkach trzustki szczura i w komórkach mysich MIN6, wydzielających insulinę [5]. Zaburzenia procesów wydzielania i syntezy insuliny przez wysepki trzustkowe wynikające z braku receptora VDR lub deficytu kalcytriolu potwierdza wiele badań przeprowadzonych na zwierzętach. Zeitz i wsp. włączając do badań myszy z upośledzoną funkcją receptora VDR po podaniu zwierzętom glukozy *per os* obserwowali redukcję o prawie 60% sekrecji insuliny oraz obniżenie poziomu mRNA dla tego białka u myszy z mutacją w porównaniu do myszy szczepu dzikiego [90]. Bourlon i wsp. uzyskując podobne wyniki u szczurów zasugerowali, w oparciu o przeprowadzone analizy, że kalcytriol nie tylko wzmaga aktywność komórek β w syntezie insuliny, ale również przyspiesza konwersję proinsuliny w insulinę [8]. Bardzo interesujące i ważne z punktu widzenia terapeutycznego wyniki przedstawili Wang i wsp. [82]. Autorzy ci wprowadzając gen hVDR do podocytów myszy DBA/2J stwierdzili, że u tak przygotowanych zwierząt z indukowaną cukrzycą występuje mniejszy białkomoc, a stosunkowo małe dawki analogu witaminy D poza tym działaniem także znacząco redukowały apoptozę podocytów i kłębuszkową fibrozę w porównaniu z myszami pozbawionymi hVDR, wskazując tym samym na możliwość zapobiegania nefropatiom pochodzenia cukrzycowego.

Mimo iż wydaje się, że istnieje związek między niedoborem witaminy D a ryzykiem rozwoju cukrzycy obu



typów, autorzy podkreślają, że wciąż brak dobrze zaprojektowanych randomizowanych badań kontrolno-klinicznych, oceniających wpływ suplementacji witaminą D na obniżanie ryzyka wystąpienia cukrzycy [62,72].

Zdaniem Misiorowskiego, ocenę wpływu suplementacji tą witaminą w skali długoterminowej na metabolizm węglowodanów, insulinowrażliwość i etiologię cukrzycy umożliwiłyby duże, prospektywne badania interwencyjne [50].

UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY

Receptor VDR i 1α -hydroksylazę wykryto m.in. w skórnym naczyńkach kapilarnych, komórkach śródbłonna i komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych, miocytach i fibroblastach serca [6,13]. Kalcetriol aktywując VDR, po połączeniu w heterodimery z receptorem retinoidowym RXR wpływa na ekspresję genów związanych ze ścianami naczyń, tj. kodujących m.in. białka strukturalne, czynnik wzrostu śródbłonna naczyń, metaloproteinazę matryks 9, biorącą udział w przebudowie naczyń i destabilizacji blaszek miażdżycowych, miozynę, ale także białka związane z regulacją ciśnienia krwi, czy funkcjami neurologicznymi [30,33,53]. Powyższe mechanizmy oddziaływania sprawiają, że witamina D uczestniczy w większości procesów włączonych w patogenezę chorób naczyń, co dało początek poszukiwaniom związków witaminy D z układem sercowo-naczyniowym. Jak się okazuje, wpływ witaminy na ten układ może być bezpośredni lub pośredni. W pierwszym przypadku wynika to m.in. ze wspomnianego oddziaływania na naczynia krwionośne, ale także na aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron, procesy zapalne i układ krzepnięcia. W drugim jest następstwem wpływu witaminy na metabolizm glukozy, lipidów i ciśnienie tętnicze [6]. Jak podaje Kienreich i wsp., w metaanalizie obejmującej 7 badań z łącznym udziałem 47809 osób, w tym 926 przypadków zaburzeń w funkcjonowaniu krążenia mózgowego wykazano, że ryzyko występowania takich zaburzeń było znacznie niższe u badanych z dużym stężeniem kalcydiolu [33]. Co więcej, wśród 7935 mężczyzn pochodzenia japońsko-amerykańskiego uczestniczących w Honolulu Heart Program, niska podaż witaminy D w diecie okazała się niezależnym czynnikiem prognostycznym udarów w okresie 34-letniej obserwacji, w którym zanotowano 960 takich przypadków [33]. W badaniach wspomnianych przez tych samych autorów a przeprowadzonych na myszach pozbawionych genu VDR stwierdzono u tych zwierząt wzrost ekspresji reniny, nadciśnienie tętnicze i hipertrofię mięśnia sercowego. Podobnie Pilz i wsp. stwierdzili, że takie myszy cierpią z powodu chorób sercowo-naczyniowych, a wybiórcza delecja genu VDR powoduje hipertrofię mięśnia sercowego [59]. Autorzy zwracają uwagę na niedostatek badań randomizowanych pozwalających na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków o roli witaminy D w profilaktyce schorzeń sercowo-naczyniowych. Podkreślają wyniki prowadzonych metaanaliz badań randomizowanych, które wskazują na umiarkowane

wprawdzie, ale jednak obniżenie śmiertelności w badanych populacjach suplementowanych witaminą D [61]. Martins i wsp. stwierdzili negatywną korelację stężenia kalcydiolu z występowaniem wśród badanych kobiet otyłości, nadciśnienia, stężenia triglicerydów w surowicy krwi, czy cukrzycy [49]. W badaniach randomizowanych z podwójnie ślepą próbą i placebo, przeprowadzonych przez Larsena i wsp. cholekalcyferol suplementowany w dawce 3000 j.m./dz. przez 20 tygodni 130 pacjentom z nadciśnieniem istotnie obniżał ciśnienie skurczowe. Według Bogołowskiej-Stieblach i Tałałaja pomiary stężeń kalcydiolu dokonane u ludzi wykazały, że niskiemu stężeniu kalcyfediolu w surowicy krwi towarzyszy wyższe stężenie angiotensyny [6]. Stwierdzono, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym aktywność reniny jest odwrotnie proporcjonalna do stężenia kalcetriolu, a suplementacja witaminą D powoduje obniżenie stężenia reniny i angiotensyny. Kong i wsp. u szczurów z nadciśnieniem spontanicznym notowali najbardziej znaczną redukcję hipertrofii serca i kardiomiocytów oraz stężenia reniny w sercu i nerkach po aplikowaniu losartanu i analogów witaminy D [35]. Jak wykazali Yuan i wsp., kalcetriol poprzez kompleks z VDR obniża ekspresję genu reniny modyfikując wiązanie czynników transkrypcyjnych do jego promotora [89]. Sun i wsp. w badaniu 464 kobiet ze stwierdzonym udarem niedokrwinnym i taką samą liczebnie grupą kontrolną potwierdzili odwrotną korelację ryzyka wystąpienia takiego udaru i niskiego poziomu, tj. < 12 ng/ml kalcydiolu w surowicy krwi [75]. Podobną zależność uzyskano też w 6 innych badaniach prospektywnych z udziałem łącznie 1214 osób z udarem tego rodzaju. Wprawdzie wpływu witaminy D na ryzyko występowania udarów nie potwierdzili Drechsler i wsp., ale zanotowali trzykrotnie niższe ryzyko nagłych zgonów sercowych i incydentów sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności u osób hemodializowanych z poziomem kalcydiolu >30 ng/ml w porównaniu do grupy ze stężeniem ≤10 ng/ml [19]. Interesujące i mające znaczenie dla profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych rezultaty opublikowali Szeto i wsp. [75]. Wykazali, że u myszy pozbawionych receptorów LDLR (Low Density Lipoprotein Receptor) i VDR następowała miejscowo przyspieszona aterogeneza, której towarzyszył wzrost adhezji i cytokin prozapalnych w aorcie oraz poboru cholesterolu przez makrofagi. W przypadku potencjalnego związku witaminy D z występowaniem udarów mózgu, sugeruje się także jej pośredni wpływ na ogólną kondycję pacjentów po udarze, wynikający ze znaczenia witaminy dla układu mięśniowo-szkieletowego, ale także z działania neuroprotektynowego, ze względu na zdolność przechodzenia kalcydiolu przez barierę krew-mózg i obecność receptora VDR w mózgu [33].

O wpływie witaminy D na układ sercowo-naczyniowy mówi się także w oddziaływaniach na układ krzepnięcia krwi. Jak podają Bogołowska-Stieblach i Tałałaj, w badaniach *in vitro* wykazano, że kalcetriol działa przeciwkrzepliwie, m.in. przez podwyższanie stężenia trombomoduliny w komórkach ludzkiej białaczki i monocytach [6]. Dowiedziano także, że zwiększona

ekspozycja na promieniowanie UVB ogranicza ryzyko wystąpienia zakrzepicy żył głębokich.

UKŁAD IMMUNOLOGICZNY

W związku z obecnością receptora VDR na wielu komórkach immunologicznie kompetentnych, kalcytriol ma wpływ immunomodulacyjny na nabyty i wrodzony system immunologiczny [71]. Wyniki badań epidemiologicznych sugerują, że wiele chorób autoimmunizacyjnych, np. nieswoiste zapalenie jelit, stwardnienie rozsiane, cukrzyca typu 1, czy reumatoidalne zapalenie stawów występują częściej w krajach północnych o ograniczonym nasłonecznieniu słońcem [2]. Wiążąc te obserwacje z rolą witaminy D, należy podkreślić jej działanie immunosupresyjne polegające na obniżaniu poziomu cytokin T-helper. Działanie witaminy D obniżające aktywność immunizacyjną wykazano m.in. w badaniach na zwierzętach. Zhu i wsp. zaobserwowali, że suplementowanie wapniem i kalcytriolem myszy z deficytem witaminy D, pozbawionych genu IL-10, u których następował szybki rozwój nieswoistego zapalenia jelit skutkowało znacznym ograniczeniem choroby [92]. Autorzy zwracają uwagę, że może to mieć związek z hamowaniem szlaku TNF – cytokiny biorącej udział w procesach zapalnych i immunizacyjnych. Według Amital i Shoenfelda [2], w wielonarodowościowych badaniach kohortowych z udziałem 378 pacjentów obciążonych toczniem rumieniowatym układowym – chorobą autoimmunizacyjną, u chorych stwierdzono niższe stężenie kalcydiolu w surowicy krwi w porównaniu do grupy kontrolnej. W badaniach tych wykazano także odwrotną korelację stężenia kalcydiolu i stopnia aktywności choroby.

Podobne obserwacje poczyniono w przypadku mieszanej choroby tkanki łącznej. W badanej grupie 125 kobiet zanotowano znacznie niższe stężenie kalcydiolu w surowicy krwi chorych w porównaniu do grupy osób zdrowych ($26,16 \pm 13,50$ ng/ml vs. $34,92 \pm 9,64$ ng/ml; $p < 0,001$). Odwrotną korelację ze stężeniem kalcydiolu w surowicy krwi wykazano też w przypadku: IL -6, -23 i -10.

Duże możliwości witaminy D w modulowaniu odpowiedzi systemu odpornościowego sugerują też jej znaczenie dla przebiegu chorób dermatologicznych o podłożu autoimmunizacyjnym. Kalcytriol indukuje ekspresję cytokiny TSLP (Thymic Stromal Lymphopoietin), odgrywającej główną rolę w inicjacji fenotypu atopowych zapaleń skóry [71]. Jak podaje Samochocki, wpływa ona także na wzrost liczby limfocytów Treg, o działaniu immunosupresyjnym, mogących hamować skórne reakcje alergiczne [71]. Witamina D stymulując receptory TLR i syntezę białek przeciwbakteryjnych obniża skłonność skóry do zakażeń bakteryjnych. Kolejnym potwierdzeniem udziału witaminy D w utrzymywaniu właściwej kondycji skóry jest obecność w keratynocytach enzymu CYP27B1. Powstający kalcytriol, w zależności od stężenia, może hamować lub stymulować różnicowanie keratynocytów. Wpływa też na syntezę filagryny – białka

niezbędnego do prawidłowej budowy warstwy rogowej naskórka [69].

Schorzeniem o podłożu autoimmunizacyjnym, z którego etiologią potencjalnie związana jest witamina D jest stwardnienie rozsiane (sclerosis multiplex - SM). Jak podają Kotulska i Bilka, deficyt tej witaminy jako czynnik ryzyka rozwoju SM sugerowano już 30 lat temu [37]. W badaniach prowadzonych z udziałem 35794 kobiet stwierdzono, że duże spożycie mleka lub suplementacja witaminą D w okresie ciąży zmniejszały ryzyko wystąpienia SM. Zasugerowano także, że obniżone ryzyko może obejmować noworodki urodzone z matek suplementowanych. Soilu-Hänninen i wsp. wykazali, że skuteczność IFN- β w leczeniu SM koreluje z wysokim poziomem kalcydiolu [74]. Natomiast u pacjentów z niedoborem witaminy D IFN- β zwiększało ryzyko nawrotu choroby [37]. Według badań Correale i wsp. kalcytriol hamował limfocyty T CD4+ i autoreaktywne limfocyty MBP-swoiste obniżając niepożądaną w przypadku SM aktywność układu odpornościowego [14,15]. Co więcej, wspomagał rozwój komórek wytwarzających IL-10, a redukowało liczbę komórek wydzielających IL-6 i IL-7 i IFN- γ , przy czym ten drugi efekt obserwowano w znacznie większym natężeniu u kobiet niż u mężczyzn [15]. Okazało się też, że konstytutywną ekspresję enzymu CYP27B1 wykazują limfocyty T [16].

Niedobór witaminy D stwierdzono także u większości osób cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów. W badaniach prowadzonych przez Głuszkę w grupie 104 chorych, u 96% z nich notowano stężenia kalcydiolu poniżej 30 ng/ml [23]. Nie potwierdzono jednak żadnej korelacji między aktywnością, czy czasem trwania choroby a stężeniem witaminy D w surowicy. Ten sam autor podaje, że w innych badaniach wskazuje się na aktywność RZS wyższą u chorych z niższymi stężeniami kalcytriolu, a po 3 miesiącach leczenia alfa-kalcydiolem u 89% leczonych zmniejszała się aktywność choroby. Jak podają Jasik i Tałałaj, w badaniu przeprowadzonym w grupie 266 Afroamerykanów, 50% badanych miało niedobór witaminy D, ale nie stwierdzono zależności między stężeniem kalcydiolu a parametrami definiującymi aktywność RZS [29]. Według nich, immunomodulujące oddziaływanie witaminy D u pacjentów z RZS wynika z redukcji liczby limfocytów Th1 i Th17, uważanych za patogenne w RZS, zwiększenia liczby komórek Th2 i Treg wygaszających odpowiedź immunizacyjną oraz z ograniczenia wytwarzania cytokin prozapalnych, IL-1, -2, -6, -12, -17, czy TNF- α , przy jednoczesnym nasileniu sekrecji cytokin przeciwzapalnych, IL-4, -5 i -10 [29]. Związku witaminy D z RZS upatruje się też w oparciu o stwierdzenie obecności receptorów VDR i kalcytriolu w chondrocytach, synowocytach i makrofagach znajdujących się w stawach chorych na RZS. Autorzy zwracają uwagę, że brakuje precyzyjnych badań klinicznych oceniających wpływ witaminy D na rozwój i przebieg RZS i określających korzyści z prawidłowego zaopatrzenia organizmu w tę witaminę oraz sposób jej suplementacji w zapobieganiu i leczeniu chorób autoimmunizacyjnych.



Jak podaje Pittas i wsp., deficyt witaminy D koreluje odwrotnie z rozwojem infekcji, np. gruźlicy, czy grypy [63]. Istnieją także dane z badań randomizowanych wskazujące, że suplementacja tą witaminą może infekcjom zapobiegać. W tym przypadku jest to związane z obecnością receptora VDR na makrofagach prezentujących antygen i komórkach dendrytycznych, a także na limfocytach T CD4 i CD8. Ponadto wykazano, że makrofagi wykazują ekspresję hydroksylazy CYP27B1, co pozwala na miejscową syntezę aktywnej postaci witaminy D z kalcydiolu.

WITAMINA D A NOWOTWORY

Hipotezę o związkach promieniowania słonecznego UVB, witaminy D i nowotworów zaproponowali bracia Cedric i Frank Garlandowie po przeanalizowaniu w Stanach Zjednoczonych odsetka przypadków śmiertelnych spowodowanych rakiem okrężnicy [52]. Zaobserwowali odwrotną korelację między stopniem nasłonecznienia danych obszarów kraju a liczbą zejść śmiertelnych w wyniku wspomnianego nowotworu. W dalszych badaniach, do listy nowotworów, których letalne efekty negatywnie korelowały z promieniowaniem słonecznym w danym regionie zostały dodane także nowotwory piersi i jajnika, pęcherza, płuc, przełyku, głowy i szyi i białaczka. Powyższe wnioski zostały potwierdzone w metaanalizie wykonanej przez Pilza i wsp. w oparciu o bazę literaturową Medline do lutego 2012 r. [60].

Rola witaminy D w rozwoju i powstawaniu nowotworów nie powinna być zaskakująca, ze względu na rozliczne funkcje, jakie pełni w organizmie i dwutorowość mechanizmów, tj. szlak genomowy i pozagenomowy. W pierwszym przypadku chodzi o już omawiany tu wpływ na ekspresję genów poprzez aktywację przez kalcytriol receptorów VDR obecnych w większości tkanek i tworzenie dimerów z receptorem retinoidowym, stanowiących czynnik transkrypcyjny. Przy czym nie jest to jedyny sposób, w jaki VDR może regulować transkrypcję, może także bezpośrednio się wiązać z receptorami jądrowymi. Geny regulowane w ten sposób pośrednio przez witaminę D kodują białka uczestniczące w procesach różnicowania, proliferacji, czy apoptozy. Pozagenomowy mechanizm polega na regulacji wpływu wapnia do komórek i aktywacji kanałów wapniowych poprzez receptor 1,25 D-MARRSBP (1,25-(OH)₂D Membrane-Associated Rapid Response Steroid-Binding Protein), znany również jako białko stresu 57, występujące w retikulum endoplazmatycznym [52].

Potwierdzanym działaniem witaminy D jest hamowanie proliferacji komórek nowotworowych. Jak podają Moukayed i Grant, w komórkach kolczystokomórkowego raka głowy i szyi SCC-25 poddawanych działaniu witaminy D stwierdzono zahamowanie cyklu komórkowego w fazach G₀/G₁, a także zwiększenie ekspresji czynnika naprawy DNA, GADD45 α zarówno na poziomie mRNA, jak i białkowym [52]. Gruber i Anuszevska

podobne zahamowanie podziałów komórkowych obserwowano w hodowli ludzkich komórek czerniaka poddawanej działaniu kalcytriolu [26]. W innych badaniach *in vitro* obserwowano pod wpływem kalcytriolu także represję protoonkogenu c-Myc w ludzkich komórkach raka piersi MCF-7, notowano jednoczesną wzmożoną ekspresję antagonisty c-Myc białka MAD1/MXD1, w ludzkich komórkach raka okrężnicy i odbytu SW620, PC/JW i HT29 witamina D i jej analog, EB1089 indukowały apoptozę niezależną od p53, zahamowanie cyklu w fazie G₁ i wzrost stężenia białka proapoptotycznego Bak. W ludzkich komórkach raka stercza LNCaP i raka okrężnicy SW-480 witamina D hamowała wydzielanie VEGF, endoteliny 1 i transportera glukozy 1 - czynników podstawowych dla procesu angiogenezy [52]. Chiang i wsp. wykazali, że analog kalcytriolu MART-10 w większym stopniu niż sam kalcytriol wpływał na ekspresję białek regulujących cykl komórkowy, takich jak ki-67, p21, czy p27, a także obniżał ekspresję telomerazy w komórkach SCC-25 [11]. W badaniach na myszach stwierdzono natomiast, że u myszy pozbawionych receptora VDR rozwijały się naczynia o zwiększonej średnicy perfundujące guzy nowotworowe. Zheng i wsp. wykorzystując do doświadczeń myszy na podstawie uzyskanych wyników również zasugerowali, że szlaki sygnałowe z udziałem receptora VDR uczestniczą w hamowaniu wzrostu nowotworów okrężnicy [91]. Znaczące dla potencjalnej terapii raka piersi wyniki opublikował Gonzalo [24]. Analiza komórek potrójnie ujemnego raka piersi ujawniła jądrowe białko katepsynę L jako biomarker, którego podwyższone stężenie korelowało odwrotnie z białkiem naprawczym 53BP1 w sytuacji niskiego poziomu receptora VDR. Walentowicz-Sadłecka i wsp. wykazali, że ciężki niedobór kalcydiolu pozytywnie korelował z odsetkiem przeżyć pięcioletnich pacjentek z rakiem jajnika [82]. Według wielu autorów rozwój określonych rodzajów nowotworów, np. rak stercza, czy jajnika może się wiązać z polimorfizmem miejsc restrykcyjnych BsmI, ApaI i TaqI, FokI genu kodującego receptor VDR [27,87].

Mimo obiecujących wyżej opisanych wyników badań sugerujących przeciwnowotworowe działanie witaminy D, należy pamiętać, że jednoznaczne określenie miejsca witaminy D w prewencji i terapii chorób nowotworowych wymaga większej liczby dobrze zaplanowanych badań randomizowanych jako jedynie wiarygodnych.

BEZPIECZNA SUPLEMENTACJA

Jak podaje Płudowski i wsp., często pojęcie deficytu witaminy D mylnie kojarzy się z deficytem jej aktywnego metabolitu, tj. kalcytriolu [67]. Tymczasem trzeba uwzględnić, że niedobory lub deficyty witaminy D mogą być wyrównywane przez suplementację ergokalcyferolem (witamina D₂), cholekalcyferolem (witamina D₃) lub kalcydiolem, przy czym ten ostatni stosowany jest w leczeniu deficytów wynikających z zaburzeń wątroby i powikłań leczenia przeciwpadaczkowego i glukokortykoterapii. Poda-

wanie metabolitów lub analogów witaminy D, takich jak alfacalcydol, czy kalcytriol jest leczeniem hormonalnym i nie ma wpływu na zaopatrzenie organizmu w witaminę D odzwierciedlanym stężeniem kalcydiolu w surowicy krwi.

Ze względu na to, że witamina D ma długi okres półtrwania i jest magazynowana w organizmie, zalecaną dawkę witaminy można przyjmować, np. co drugi dzień, czy jeden raz na tydzień, jednak dawka jednorazowa nie powinna przekraczać 60000 j.m. [67]. Według najnowszych standardów dotyczących dawkowania witaminy D opracowanych przez EFSA (European Food Safety Authority) i IOM (Institute of Medicine) w USA, dzienna dawka bezpieczna dla dorosłych to 4000 j.m./dobę, przy czym w przypadku zaburzeń wchłaniania, czy patologicznej otyłości może być zwiększona nawet do 10000 j.m. [30,69].

Za dawkę toksyczną uważa się przyjmowanie 30000 j.m. witaminy D na dobę przez ponad 3 miesiące. Przy takiej suplementacji, zgodnie z raportem IOM opublikowanym 30.11.2010, aktualizującym poprzedni raport z 1997 r., stężenie kalcydiolu w surowicy krwi sięga 200 ng/ml i występuje wówczas zagrożenie hiperkalcemią [30,67]. Ogólnie, ze względu na system sprzężeń zwrotnych, na których opiera się regulacja metabolizmu witaminy D, trudno ją przedawkować, bo synteza jej aktywnych postaci podlega samokontroli. Zagrożenie może wynikać z ograniczonej możliwości białka wiążącego DBP do wiązania nadmiernej ilości kalcydiolu, co powoduje bezpo-

średnie oddziaływanie na genom tego właśnie związku, krążącego we krwi w niezwiązanej postaci i z wypierania z DBP kalcytriolu o mniejszym powinowactwie do białka wiążącego przez nadmiar kalcydiolu. Kalcytriol w postaci wolnej też oddziałuje bezpośrednio na genom za pomocą VDR [67].

Zgodnie z rekomendacjami IOM [69], zalecane dzienne spożycie witaminy D w dawkach od 600 j.m. dla osób w wieku między 1 a 70 r.ż. do 800 j.m. dla osób powyżej 70 r.ż. zapewnia bezpieczeństwo suplementacji i utrzymanie stężenia kalcydiolu w surowicy krwi > 20ng/ml. IOM ocenił także, że takie dawkowanie zapobiega deficytowi tej witaminy w 97,5% populacji. W raporcie stwierdza się, że nie ma dowodów na zwiększone korzyści ze stosowania wyższych dawek witaminy, tj. 800-4000 j.m./dzień. Według ekspertów IOM, stężenie kalcydiolu w surowicy wyższe niż 30ng/ml nie zostało jednoznacznie potwierdzone jako bardziej korzystne, a 50 ng/ml wręcz niesie ze sobą ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Jednocześnie autorzy przyznają, że proponowane przez IOM limity dziennego rekomendowanego zapotrzebowania na witaminę D są niższe niż sugerowane w literaturze. Według polskich zaleceń dotyczących profilaktyki niedoborów witaminy D opracowanych w 2009 r., optymalne stężenie kalcydiolu w surowicy krwi u dzieci wynosi 20-60 ng/ml, a u dorosłych 30-80 ng/ml. Stężenia mieszczące się w zakresie 30-50ng/ml, jako właściwe wskazują najnowsze prace poświęcone suplementacji witaminą D zgodnie z wytycznymi dla Europy Środkowej [66].

PIŚMIENNICTWO

- [1] Adams J.S., Ren S., Liu P.T., Chun R.F., Lagishetty V., Gombart A.F., Borregaard N., Modlin R.L., Hewison M.: Vitamin D-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J. Immunol.*, 2009; 182: 4289-4295
- [2] Amital H., Shoenfeld Y.: Disease associations of vitamin D in autoimmune disorders – prevention and therapy. *Stand. Med.*, 2012; 9: 620-622
- [3] Bailey R., Cooper J.D., Zeitels L., Smyth D.J., Yang J.H.M., Walker N.M., Hyppönen E., Dunger D.B., Ramos-Lopez E., Badenhoop K., Nejentsev S., Todd J.A.: Association of the vitamin D metabolism gene CYP27B1 with type 1 diabetes. *Diabetes*, 2007; 56: 2616-2621
- [4] Baynes K.C., Boucher B.J., Feskens E.J., Kromhout D.: Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia*, 1997; 40: 344-347
- [5] Bland R., Markovic D., Hills C.E., Hughes S.V., Chan S.L., Squires P.E., Hewison M.: Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2004; 89-90: 121-125
- [6] Bogołowska-Stieblich, Tałałaj M.: The role of vitamin D in the diseases of cardiovascular system. *Postępy Nauk Med.*, 2012; 25: 252-257
- [7] Borissova A.M., Tankova T., Kirilov G., Dakovska L., Kovacheva R.: The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int. J. Clin. Pract.*, 2003; 57: 258-261
- [8] Bourlon P.M., Billaudel B., Faure-Dussert A.: Influence of vitamin D3 deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D3 on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *J. Endocrinol.*, 1999; 160: 87-95
- [9] Bours P.H., Wielders J.P., Vermeijden J.R., van de Wiel A.: Seasonal variation of serum 25-hydroxyvitamin D levels in adult patients with inflammatory bowel disease. *Osteoporos. Int.*, 2011; 22: 2857-2867
- [10] Brehm J.M., Schuemann B., Fuhlbrigge A.L., Hollis B.W., Strunk R.C., Zeiger R.S., Weiss S.T., Litonjua A.A.: Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the childhood asthma management program study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010; 126: 52-58
- [11] Chiang K.C., Yeh C.N., Hsu J.T., Chen L.W., Kuo S.F., Sun C.C., Huang C.C., Pang J.H., Flanagan J.N., Takano M., Kittaka A., Juang H.H., Yang S.W., Chen T.C.: MART-10, a novel vitamin D analog, inhibits head and neck squamous carcinoma cells growth through cell cycle arrest at G0/G1 with upregulation of p21 and p27 and downregulation of telomerase. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2013; 138: 427-434
- [12] Chiu K.C., Chu A., Go V.L.W., Saad M.F.: Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004; 79: 820-825
- [13] Christakos S., Hewison M., Gardner D.G., Wagner C.L., Sergeev I.N., Rutten E., Pittas A.G., Boland R., Ferrucci L., Bikle D.D.: Vitamin D: beyond bone. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2013; 1287: 45-58
- [14] Correale J., Ysraelit M.C., Gaitán M.I.: Immunomodulatory effects of vitamin D in multiple sclerosis. *Brain*, 2009; 132: 1146-1160



- [15] Correale J., Ysrraelit M.C., Gaitán M.I.: Gender differences in 1,25 dihydroxyvitamin D3 immunomodulatory effects in multiple sclerosis patients and healthy subjects. *J. Immunol.*, 2010; 185: 4948-4958
- [16] Correale J., Ysrraelit M.C., Gaitán M.I.: Vitamin D-mediated immune regulation in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.*, 2011; 311: 23-31
- [17] Czerwiński E., Borowy P., Kumorek A.: Witamina D a układ mięśniowo-szkieletowy. *Stand. Med.*, 2012; 9: 649-654
- [18] Czerwiński E., Kumorek A.: Upadki, witamina D i złamania. *Postępy Nauk Med.*, 2012; 25: 226-231
- [19] Drechsler C., Pilz S., Obermayer-Pietsch B., Verduijn M., Tomaschitz A., Krane V., Espe K., Dekker F., Brandenburg V., März W., Ritz E., Wanner Ch.: Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients. *Eur. Heart J.*, 2010; 31: 2253-2261
- [20] Ferguson J.H., Chang A.B.: Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2014; 5: CD007298
- [21] Ginde A.A., Mansbach J.M., Camargo C.A.: Vitamin D, respiratory infections, and asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2009; 9: 81-87
- [22] 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: 384-390
- [23] Głuszko P.: Witamina D w reumatoidalnym zapaleniu stawów. *Stand. Med.*, 2012; 9: 630-632
- [24] Gonzalo S.: Novel roles of 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ on DNA repair provide new strategies for breast cancer treatment. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2014; 144: 59-64
- [25] Grey V., Atkinson S., Drury D., Casey L., Ferland G., Gundberg C., Lands L.C.: Prevalence of low bone mass and deficiencies of vitamins D and K in pediatric patients with cystic fibrosis from 3 Canadian centers. *Pediatrics*, 2008; 122: 1014-1020
- [26] Gruber B.M., Anuszevska E.L.: Influence of vitamin D3 metabolites on cell proliferation and cytotoxicity of adriamycin in human normal and neoplastic cells. *Toxicol. In Vitro*, 2002; 16: 663-667
- [27] Holick C.N., Stanford J.L., Kwon E.M., Ostrander E.A., Nejentsev S., Peters U.: Comprehensive association analysis of the vitamin D pathway genes, VDR, CYP27B1, and CYP24A1, in prostate cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2007; 16: 1990-1999
- [28] Hyppönen E., Power C.: Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: the role of obesity. *Diabetes Care*, 2006; 29: 2244-2246
- [29] Jasik A., Tałałaj M.: Witamina D a reumatoidalne zapalenie stawów. *Postępy Nauk Med.*, 2012; 25: 237-240
- [30] Jones G.: Vitamin D safety: its mechanisms and application. *Stand. Med.*, 2012; 9: 605-609
- [31] Kamei Y., Kawada T., Kazuki R., Ono T., Kato S., Sugimoto E.: Vitamin D receptor gene expression is up-regulated by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in 3T3-L1 preadipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993; 193: 948-955
- [32] Karnchanasorn R., Ou H.Y., Chiu K.C.: Plasma 25-hydroxyvitamin D levels are favorably associated with β -cell function. *Pancreas*, 2012; 41: 863-868
- [33] Kienreich K., Grübler M., Tomaschitz A., Schmid J., Verheyen N., Rutters F., Dekker J.M., Pilz S.: Vitamin D, arterial hypertension & cerebrovascular disease. *Indian J. Med. Res.*, 2013; 137: 669-679
- [34] Kong J., Chen Y., Zhu G., Zhao Q., Li Y.C.: 1,25-dihydroxyvitamin D3 upregulates leptin expression in mouse adipose tissue. *J. Endocrinol.*, 2013; 216: 265-271
- [35] Kong J., Kim G.H., Wei M., Sun T., Li G., Liu S.Q., Li X., Bhan S., Zhao Q., Thadhani R., Li Y.C.: Therapeutic effects of vitamin D analogs on cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Pathol.*, 2010; 177: 622-631
- [36] Kong J., Zhang Z., Musch M., Ning G., Sun J., Hart J., Bissonnette M., Li Y.C.: Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2008; 294: G208-G216
- [37] Kotulska K., Bilska M.: Witamina D a stwardnienie rozsiane. *Stand. Med.*, 2012; 9: 626-629
- [38] Kuźmińska M.: Witamina D a układ oddechowy. *Postępy Nauk Med.*, 2012; 25: 241-246
- [39] Larsen T., Mose F.H., Bech J.N., Hansen A.B., Pedersen E.B.: Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in patients with hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Hypertens.*, 2012; 25: 1215-1222
- [40] Levin A.D., Wadhwa V., Leach S.T., Woodhead H.J., Lemberg D.A., Mendoza-Cruz A.C., Day A.S.: Vitamin D deficiency in children with inflammatory bowel disease. *Dig. Dis. Sci.*, 2011; 56: 830-836
- [41] Li M., Hener P., Zhang Z., Kato S., Metzger D., Chambon P.: Topical vitamin D3 and low-calcemic analogs induce thymic stromal lymphopoietin in mouse keratinocytes and trigger an atopic dermatitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103: 11736-11741
- [42] Liu W., Chen Y., Golan M.A., Annunziata M.L., Du J., Dougherty U., Kong J., Musch M., Huang Y., Pekow J., Zheng C., Bissonnette M., Hanauer S.B., Li Y.C.: Intestinal epithelial vitamin D receptor signaling inhibits experimental colitis. *J. Clin. Invest.*, 2013; 123: 3983-3996
- [43] Lorenc R.S., Karczmarewicz E., Kryśkiewicz E., Płudowski P.: Zasady suplementacji i standardy oceny zaopatrzenia organizmu w witaminę D w świetle jej działania plejotropowego. *Stand. Med.*, 2012; 9: 595-604
- [44] Maestro B., Campión J., Dávila N., Calle C.: Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr. J.*, 2000; 47: 383-391
- [45] Maestro B., Dávila N., Carranza M.C., Calle C.: Identification of a vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2003; 84: 223-230
- [46] Maestro B., Molero S., Bajo S., Dávila N., Calle C.: Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Cell Biochem. Funct.*, 2002; 20: 227-232
- [47] Marcinowska-Suchowierska E.: Leczenie deficytów witaminy D u osób dorosłych w grupach ryzyka – "terapia szyta na miarę". *Stand. Med.*, 2012; 9: 716-721
- [48] Marcinowska-Suchowierska E., Sawicka A.: Wapń i witamina D w prewencji złamań osteoporotycznych. *Postępy Nauk Med.*, 2012; 25: 273-279
- [49] Martins D., Wolf M., Pan D., Zadshir A., Tareen N., Thadhani R., Felsenfeld A., Levine B., Mehrotra R., Norris K.: Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch. Intern. Med.*, 2007; 167: 1159-1165
- [50] Misiowski W.: Witamina D a cukrzyca typu 1 i 2 w wieku dojrzalym. *Stand. Med.*, 2012; 9: 639-644
- [51] Mitri J., Dawson-Hughes B., Hu F.B., Pittas A.G.: Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the calcium and vitamin D for diabetes mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2011; 94: 486-494
- [52] Moukayed M., Grant W.B.: Molecular link between vitamin D and cancer prevention. *Nutrients*, 2013; 5: 3993-4021
- [53] Norman P.E., Powell J.T.: Vitamin D, shedding light on the development of disease in peripheral arteries. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2005; 25: 39-46

- [54] Odrowąż-Sypniewska G., Karczmarewicz E., Paprotny Ł., Płudowski P.: 3-epi-25(OH)D – nowy metabolit, potencjalne działanie biologiczne, problematyka interferencji w oznaczeniach. *Stand. Med.*, 2012; 9: 680-686
- [55] Oh J.Y., Barrett-Connor E.: Association between vitamin D receptor polymorphism and type 2 diabetes or metabolic syndrome in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study. *Metabolism*, 2002; 51: 356-359
- [56] Pappa H.M., Mitchell P.D., Jiang H., Kassiff S., Filip-Dhima R., Di-Fabio D., Quinn N., Lawton R.C., Varvaris M., Van Straaten S., Gordon C.: Treatment of vitamin D insufficiency in children and adolescents with inflammatory bowel disease: a randomized clinical trial comparing three regimens. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012; 97: 2134-2142
- [57] Parikh S., Edelman M., Uwaifo G.I., Freedman R.J., Semega-Janneh M., Reynolds J., Yanovski J.A.: The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 1196-1199
- [58] Perzanowska-Brzeszkiewicz K., Marcinowska-Suchowierska E.: Witamina D a choroby przewodu pokarmowego. *Postępy Nauk Med.*, 2012; 25: 247-251
- [59] Pilz S., Kienreich K., Tomaschitz A., Lerchbaum E., Meinitzer A., März W., Zittermann A., Dekker J.M.: Vitamin D and cardiovascular disease: update and outlook. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.*, 2012; 243: 83-91
- [60] Pilz S., Kienreich K., Tomaschitz A., Ritz E., Lerchbaum E., Obermayer-Pietsch B., Matzi V., Lindenmann J., März W., Gandini S., Dekker J.M.: Vitamin D and cancer mortality: systematic review of prospective epidemiological studies. *Anticancer Agents Med. Chem.*, 2013; 13: 107-117
- [61] Pilz S., Tomaschitz A., März W., Drechsler C., Ritz E., Zittermann A., Cavalier E., Pieber T.R., Lappe J.M., Grant W.B., Holick M.F., Dekker J.M.: Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin. Endocrinol.*, 2011; 75: 575-584
- [62] Pittas A.G., Dawson-Hughes B.: Vitamin D and diabetes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2010; 121: 425-429
- [63] Pittas A.G., Laskowski U., Kos L., Saltzman E.: The role of vitamin D in adults requiring nutrition therapy. *J. Parenter. Enteral Nutr.*, 2010; 34: 70-78
- [64] Pittas A.G., Lau J., Hu F., Dawson-Hughes B.: The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007; 92: 2017-2029
- [65] Pittas A.G., Sun Q., Manson J.E., Dawson-Hughes B., Hu F.B.: Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*, 2010; 33: 2021-2023
- [66] Płudowski P., Karczmarewicz E., Bayer M., Carter G., Chlebna-Sokół D., Czech-Kowalska J., Dębski R., Decsi T., Dobrzańska A., Franek E., Głuszko P., Grant W.B., Holick M.F., Yankovskaya L., Konstanczyk J. i wsp.: Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol. Pol.*, 2013; 64: 319-327
- [67] Płudowski P., Kryśkiewicz E., Karczmarewicz E.: Zasady suplementacji i standardy oceny zaopatrzenia organizmu w witaminę D w świetle jej działania plejotropowego. *Postępy Nauk Med.*, 2012; 25: 265-272
- [68] Polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoborów witaminy D – rok 2009. *Stand. Med.*, 2009; 6: 875-879
- [69] Ross A.C., Manson J.E., Abrams S.A., Aloia J.F., Brannon P.M., Clinton S.K., Durazo-Arvizu R.A., Gallagher J.C., Gallo R.L., Jones G., Kovacs C.S., Mayne S.T., Rosen C.J., Shapses S.A.: The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011; 96: 53-58
- [70] Rovner A.J., Stallings V.A., Schall J.I., Leonard M.B., Zemel B.S.: Vitamin D insufficiency in children, adolescents, and young adults with cystic fibrosis despite routine oral supplementation. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007; 86: 1694-1699
- [71] Samochocki Z.: Czy witamina D ma wpływ na rozwój i przebieg atopowego zapalenia skóry? *Stand. Med.*, 2012; 9: 623-625
- [72] Scragg R.: Vitamin D and type 2 diabetes. Are we ready for a prevention trial? *Diabetes*, 2008; 57: 2565-2566
- [73] Socha P.: Witamina D w chorobach przebiegających z zaburzeniami wchłaniania (mukowiscydoza, cholestaza, nieswoiste zapalenie jelit). *Stand. Med.*, 2012; 9: 655-658
- [74] Soilu-Hänninen M., Aivo J., Lindström B.M., Elovaara I., Sumelahti M.L., Färkkilä M., Tienari P., Atula S., Sarasoja T., Herrala L., Keskinarkaus I., Kruger J., Kallio T., Rocca M.A., Filippi M.: A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon β -1b in patients with multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2012; 83: 565-571
- [75] Sun Q., Pan A., Hu F.B., Manson J.E., Rexrode K.M.: 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of stroke. A prospective study and meta-analysis. *Stroke*, 2012; 43: 1470-1477
- [76] Szalecki M., Lech M., Malinowska A.: Witamina D w cukrzycy typu 1 i 2 oraz w endokrynopatiach wieku rozwojowego. *Stand. Med.*, 2012; 9: 633-638
- [77] Szeto F.L., Reardon C.A., Yoon D., Wang Y., Wong K.E., Chen Y., Kong J., Liu S.Q., Thadhani R., Getz G.S., Li Y.C.: Vitamin D receptor signaling inhibits atherosclerosis in mice. *Mol. Endocrinol.*, 2012; 26: 1091-1101
- [78] Targher G., Bertolini L., Scala L., Cigolini M., Zenari L., Falezza G., Arcaro G.: Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2007; 17: 517-524
- [79] Thomas G.N., Scragg R., Jiang C.Q., Chan W., Marz W., Pilz S., Kim H.C., Tomlinson B., Bosch J., Lam T.H., Cheung B.M., Cheng K.K.: Hyperglycaemia and vitamin D: a systematic overview. *Curr. Diabetes Rev.*, 2012; 8: 18-31
- [80] Ulitsky A., Ananthakrishnan A.N., Naik A., Skaros S., Zadornova Y., Binion D.G., Issa M.: Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: associations with disease activity and quality of life. *J. Parenter. Enteral Nutr.*, 2011; 35: 308-316
- [81] Urashima M., Segawa T., Okazaki M., Kurihara M., Wada Y., Ida H.: Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2010; 91: 1255-1260
- [82] Walentowicz-Sadłecka M., Grabiec M., Sadłecki P., Walentowicz P., Krintus M., Mańkowska-Cyl A., Odrowąż-Sypniewska G.: Ocena stężenia 25(OH)D3 u pacjentek z rakiem jajnika i ich związek z pięcioletnimi przeżyciami. *Prezentacje ustne. Stand. Med.*, 2012; 9: 722
- [83] Walicka M., Czerwińska E., Marcinowska-Suchowierska E.: Witamina D – wpływ na kość. *Postępy Nauk Med.*, 2012; 25: 232-236
- [84] Wang Y., Deb D.K., Zhang Z., Sun T., Liu W., Yoon D., Kong J., Chen Y., Chang A., Li Y.C.: Vitamin D receptor signaling in podocytes protects against diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2012; 23: 1977-1986
- [85] Wąsowski M., Czerwińska E., Marcinowska-Suchowierska E.: Otyłość – stan predysponujący do niedoborów witaminy D. *Postępy Nauk Med.*, 2012; 25: 258-264
- [86] Wong K.E., Kong J., Zhang W., Szeto F.L., Ye H., Deb D.K., Brady M.J., Li Y.C.: Targeted expression of human vitamin D receptor in adipocytes decreases energy expenditure and induces obesity in mice. *J. Biol. Chem.*, 2011; 286: 33804-33810
- [87] Xu H., Li S., Qiu J.Q., Gao X.L., Zhang P., Yang Y.X.: The VDR gene FokI polymorphism and ovarian cancer risk. *Tumour Biol.*, 2013; 34: 3309-3316
- [88] Xue L.N., Xu K.Q., Zhang W., Wang Q., Wu J., Wang X.Y.: Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility



to ulcerative colitis and Crohn's disease: a meta-analysis. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2013; 19: 54-60

[89] Yuan W., Pan W., Kong J., Zheng W., Szeto F.L., Wong K.E., Cohen R., Klopot A., Zhang Z., Li Y.C.: 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282: 29821-29830

[90] Zeitz U., Weber K., Soegiarto D.W., Wolf E., Balling R., Erben R.G.: Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J.*, 2003; 17: 509-511

[91] Zheng W., Wong K.E., Zhang Z., Dougherty U., Mustafi R., Kong J., Deb D.K., Zheng H., Bissonnette M., Li Y.C.: Inactivation of the vitamin D receptor in APCmin/+ mice reveals a critical role for the vitamin D receptor in intestinal tumor growth. *Int. J. Cancer*, 2012; 130: 10-19

[92] Zhu Y., Mahon B.D., Froicu M., Cantorna M.T.: Calcium and alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 target the TNF-alpha pathway to suppress experimental inflammatory bowel disease. *Eur. J. Immunol.*, 2005; 35: 217-224

Autorka deklaruje brak potencjalnych konfliktów interesów.