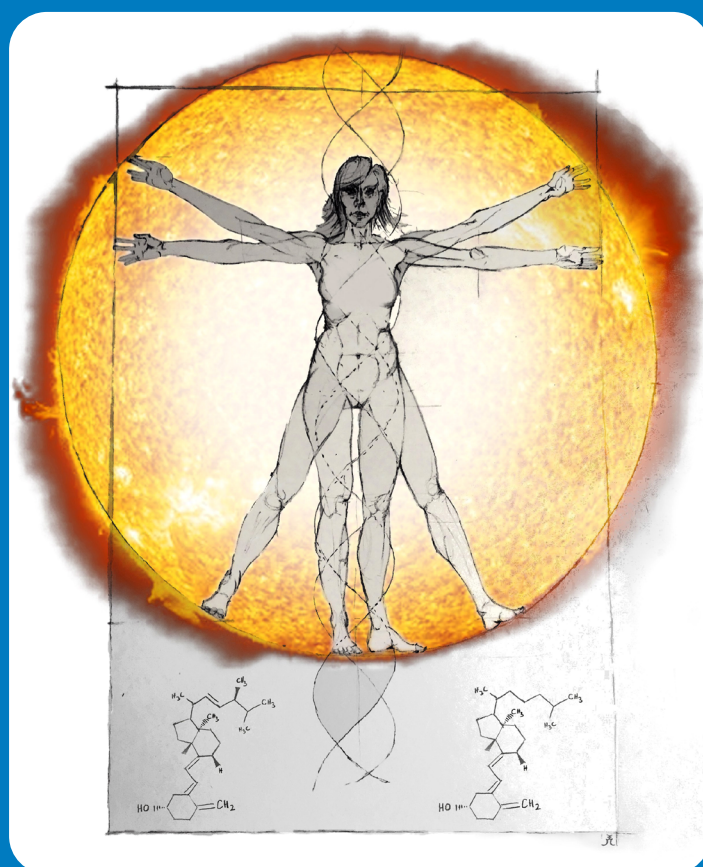


ALEKSANDRA KARMAŃSKA

WIELOKIERUNKOWE DZIAŁANIE WITAMINY D



ALEKSANDRA KARMAŃSKA 

WIELOKIERUNKOWE DZIAŁANIE WITAMINY D

THE MULTIDIRECTIONAL
ACTION OF VITAMIN D

Zakład Bromatologii, Katedra Bromatologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

aleksandra.karmanska@umed.lodz.pl

Seria monografii naukowych dotyczących zagadnień z zakresu dyscyplin nauk farmaceutycznych, nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Wydawnictwo recenzowane i punktowane na zasadach zgodnych z Rozporządzeniem MNiSW z dnia 22 lutego 2019 r. w sprawie ewaluacji jakości działalności naukowej (Dz.U. 2019 poz. 392 z późn. zm.).

RADA NAUKOWA

dr hab. Monika A. Olszewska, prof. uczelni – Redaktor naczelna
prof. dr hab. Monika Łukomska-Szymańska – Zastępca redaktor naczelnej
prof. dr hab. Iwona Cygankiewicz
dr hab. Małgorzata Pikala, prof. uczelni

REDAKTOR PROWADZĄCA

dr hab. Monika A. Olszewska, prof. uczelni

REDAKCJA JĘZYKOWA

Magdalena Kokosińska

KOREKTA

Anna Sikorska

OPRACOWANIE GRAFICZNE

Tomasz Przybył

WIELOKIERUNKOWE DZIAŁANIE WITAMINY D

Łódź 2021

WYDAWNICTWO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI

<http://wydawnictwo.umed.pl/>

[e-mail: editorial@reports.umed.pl](mailto:editorial@reports.umed.pl)

Unikatowy identyfikator Wydawnictwa: 60000

(Komunikat Ministra Edukacji i Nauki z dnia 22 lipca 2021 r. w sprawie wykazu wydawnictw publikujących recenzowane monografie naukowe)

ISBN 978-83-963099-7-6

WYDANIE PIERWSZE



© 2021. Pewne prawa zastrzeżone na rzecz autorów. Opublikowane na licencji Creative Commons Uznanie Autorstwa (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.pl>).

Licencjodawca: Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Zezwala się na wykorzystanie treści monografii zgodnie z licencją – pod warunkiem zachowania niniejszej informacji licencyjnej oraz wskazania autorów jako właścicieli praw do tekstu.

Streszczenie: Witamina D, rozpuszczalny w tłuszczach prohormon, jest syntetyzowana w odpowiedzi na światło słoneczne. W organizmie wymaga dwóch przemian metabolicznych, aby stać się aktywnym hormonem: 25-hydroksylacji w wątrobie i 1 α -hydroksylacji w nerkach. Aktywna forma, 1 α ,25-(OH) $_2$ D, wiąże się z receptorem witaminy (VDR), aby modulować transkrypcję genów i regulować homeostazę jonów mineralnych. Odgrywa ważną rolę w organizmie, wspomaga wchłanianie wapnia i fosforu, co jest niezbędne do budowy i utrzymania kości i zębów, a także jest czynnikiem transkrypcyjnym w większości komórek organizmu. Redukuje stan zapalny, a także moduluje takie procesy jak wzrost komórek, funkcje nerwowo-mięśniowe i immunologiczne oraz metabolizm glukozy. Wiele genów kodujących białka regulujące proliferację, różnicowanie i apoptozę komórek jest częściowo modulowanych przez witaminę D.

Słowa kluczowe: witamina D, status witaminy D, nadciśnienie, otyłość, nowotwory, osteoporoza

Abstract: Vitamin D, a fat-soluble prohormone, is synthesised in response to sunlight. In the body it requires two metabolic transformations, 25-hydroxylation in the liver and 1 α -hydroxylation in the kidney, to become the active hormone. The active form, 1 α ,25-(OH)₂D, binds to the vitamin receptor (VDR) to modulate gene transcription and regulate mineral ion homeostasis. It plays an important role in the body, aiding the absorption of calcium and phosphorus, which is essential for building and maintaining bones and teeth, and is a transcription factor in most cells of the body. It reduces inflammation and modulates processes such as cell growth, neuromuscular and immune function and glucose metabolism. Many genes encoding proteins that regulate cell proliferation, differentiation and apoptosis are partially modulated by vitamin D.

Keywords: vitamin D, vitamin D status, hypertension, obesity, cancer, osteoporosis

Spis treści

Wprowadzenie	8
1. Historia badań dotyczących witaminy D	8
2. Budowa witaminy D i czynniki ograniczające jej produkcję w skórze.....	9
3. Źródła żywieniowe	12
4. Metabolizm witaminy D	14
5. Witamina D – gospodarka wapniowa	16
6. Wielokierunkowe działanie witaminy D.....	20
6.1. Witamina D a nadciśnienie.....	20
6.2. Witamina D a układ sercowo-naczyniowy	21
6.3. Układ odpornościowy	22
6.3.1. Grypa	25
6.3.2. Witamina D i SARS-CoV-2.....	27
6.4. Witamina D a astma.....	29
6.5. Witamina D a nowotwory	29
6.5.1. Witamina D a rak gruczołu krokowego	30
6.5.2. Witamina D a rak piersi	32
6.5.3. Witamina D a rak jelita grubego.....	35
6.6. Witamina D a otyłość	36
6.7. Witamina D a choroby neurodegeneracyjne	37
6.8. Witamina D a kalcyfikacja naczyń	39
6.9. Witamina D a cukrzyca.....	40
7. Witamina D ₃ czy D ₂	42
8. Witamina D – toksyczność	42
9. Zalecenia dotyczące suplementacji.....	43
10. Preparaty farmakologiczne zawierające witaminę D.....	45
Podsumowanie.....	46
Bibliografia	48

Wykaz skrótów

AD – ang. *Alzheimer's disease* (choroba Alzheimera)
BMD – ang. *Bone Mineral Density* (gęstość mineralna kości)
Ca-SR – ang. *calcium sensing receptor* (receptor wapniowy)
CKD – ang. *chronic kidney disease* (przewlekła choroba nerek)
DCs – ang. *dendritic cells* (leukocyty wyspecjalizowane w prezentacji antygeny)
DNP – ang. *vitamin D binding protein* (białko wiążące witaminę D)
7-DHC – 7-dehydrocholesterol
EAE – ang. *experimental autoimmune encephalomyelitis* (doświadczalne autoimmunologiczne zapalenie rdzenia kręgowego i mózgu)
ECF – ang. *extracellular fluid* (płyn zewnątrzkomórkowy)
ER – ang. *endoplasmic reticulum* (retikulum endoplazmatyczne)
FGF23 – ang. *fibroblast growth factor 23* (czynniki wzrostu fibroblastów)
INF- γ – interferon gamma
IOM – ang. *Institute of Medicine* (Instytut Medycyny, USA)
iNKT – natural killer T-cells
kalbindyna D28k – białko wiążące wapń
LPS – liposacharyd
MCI – ang. *mild cognitive impairment* (łagodne zaburzenie poznawcze)
MED – ang. *minimal erythema dose* (efektywna dawka promieniowania UV powodująca wystąpienie rumienia na nieeksponowanej wcześniej skórze człowieka)
MAPK – ang. *mitogen activated protein kinases* (kinazy aktywowane mitogenami)
MCP-1 – chemokina, inhibitor transdukcji sygnału
myszki NOD – ang. *non-obese diabetic* (wykorzystywane jako model cukrzycy typu 1 oraz innych chorób autoimmunologicznych)
NK – ang. *natural killers*
OA – ang. *osteoarthritis* (choroba zwyrodnieniowa stawów)
PAMP – ang. *patogen associated molecular patterns* (molekularne wzorce związane z patogenami)
PPAR- γ – ang. *peroxisome proliferator-activated receptors* (receptory jądrowe γ)
PD – ang. *Parkinson's disease* (choroba Parkinsona)
PG – prostaglandyny
PTH – ang. *parathyroid hormone* (parathormon)
RAS – ang. *renin-angiotensin system* (układ renina-angiotensyna)
SAT – ang. *subcutaneous fat area* (podskórna tkanka tłuszczowa)
SLE – ang. *systemic lupus erythematosus* (toczeń rumieniowaty układowy)
RZT – reumatoidalne zapalenie stawów
TLR – ang. *toll-like receptors* (receptory rozpoznające wzorce molekularne)
TGF- β 1 – ang. *transforming growth factor β* (polipeptyd, cytokina)
TNF α – ang. *tumor necrosis factor* (czynniki martwicy nowotworów)
UL – ang. *Tolerable Upper Intake Level* (górny tolerowany poziom spożycia, stosowany w normach EFSA, IOM i normach populacji Polski)
VC – ang. *vascular calcification* (zwapnienie naczyń)
VDR – ang. *vitamin D receptor* (receptor witaminy D)
VDRE – ang. *vitamin D response element* (sekwencja DNA, określana mianem elementu odpowiedzi na witaminę D)
VDT – ang. *vitamin D toxicity* (zatrucie witaminą D)
VEGF – ang. *vascular endothelial growth factor* (naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu)
VSMCs – ang. *mesenchymal vascular smooth muscle cells* (komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych)

Wprowadzenie

Witamina D odgrywa ważną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu organizmu. Należy do związków rozpuszczalnych w tłuszczach o budowie steroidowej, działa za pośrednictwem receptorów jądrowych VDR. Klasyczna rola, jaką witamina D odgrywa w organizmie, to regulacja wchłaniania wapnia i wpływ na metabolizm kostny. Obecność receptorów (VDR) poza układem kostnym, enterocytami i komórkami kanalików nerkowych została potwierdzona w wielu typach komórek, w tym komórkach immunologicznych, neuronach, komórkach trzustki, miocytach, kardiomiocytach, komórkach śródbłonna, co podkreśla wielokierunkowe działanie witaminy D. W ciągu ostatniej dekady pojawiło się wiele badań pokazujących, że niskie stężenie witaminy D w surowicy może być związane z szeregiem schorzeń: chorobami serca, nadciśnieniem, cukrzycą typu 1 i 2, nowotworami, chorobami neurodegeneracyjnymi, otyłością. Obecnie niedobór witaminy D jest problemem zdrowia publicznego na całym świecie. Związane jest to ze starzeniem się organizmu, częstszym przebywaniem w pomieszczeniach, a więc ograniczoną ekspozycją na światło słoneczne. Niedobór witaminy D dotyka prawie 50% populacji na całym świecie. Hipowitaminoza D może być niezależnym czynnikiem ryzyka śmiertelności w populacji ogólnej. Dlatego też właściwa suplementacja witaminą D według najnowszych standardów jest niezbędna dla utrzymania homeostazy organizmu. Pomimo że pojawiło się wiele publikacji dotyczących plejotropowego działania witaminy D, nadal istnieje potrzeba szeroko zakrojonych badań nad mechanizmami molekularnymi przez nią aktywowanymi, które potwierdziłyby korzyści płynące z jej stosowania. Znaczenie kliniczne witaminy D wymaga weryfikacji poprzez serię dużych, randomizowanych, kontrolowanych, długoterminowych badań opartych na porównaniu stężenia 25(OH)D₃ w surowicy, a nie dawek suplementacji.

W pracy podsumowano wiedzę na temat witaminy D jako niezbędnego składnika ważnego dla zdrowia człowieka i na podstawie ukazanych publikacji omówiono mechanizm działania witaminy oraz jej związek z rozwojem chorób sercowo-naczyniowych, nowotworów, chorób związanych z układem immunologicznym, cukrzycy typu 1 i 2.

1. Historia badań dotyczących witaminy D

Pierwsze wzmianki dotyczące witaminy D ukazały się w XVII wieku w Wielkiej Brytanii. Lekarz Daniel Whistler (1619–1684) opisał krzywicę jako chorobę społeczną i przedstawił jej obraz kliniczny (Wicha, 2021). Migracja ludności do miast, rozwój przemysłu i zanieczyszczenie środowiska przyczyniały się do zmniejszonej emisji promieniowania słonecznego. Wspomniana choroba określana była jako choroba angielska. Olbrzymią rolę w jej opisie odegrał Jędrzej Śniadecki – lekarz, chemik i filozof, który jako pierwszy opisał metodę leczenia krzywicy za pomocą ekspozycji na światło słoneczne.

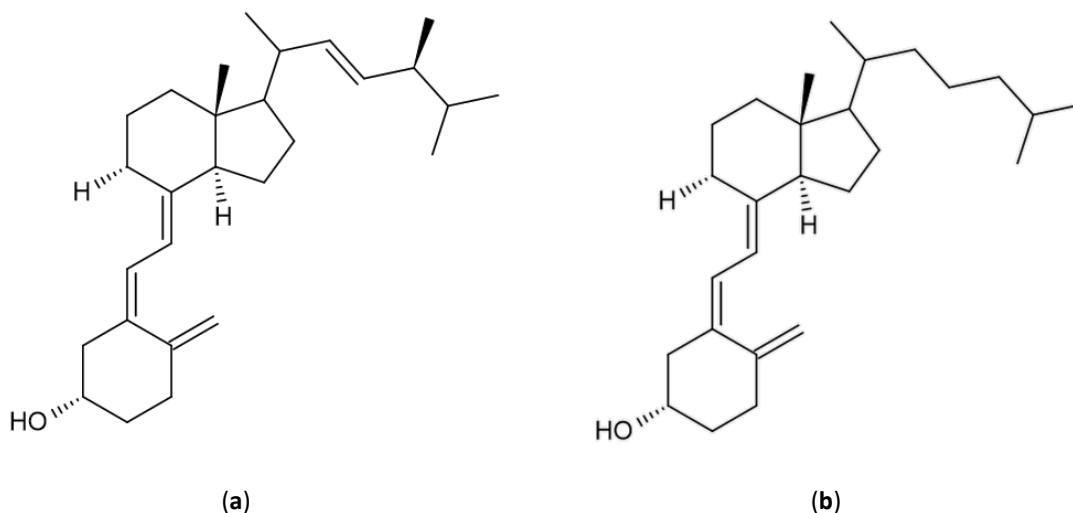
W 1892 roku Theobald Palm odkrył zależność pomiędzy geograficznym występowaniem krzywicy a różną intensywnością nasłonecznienia (Wicha, 2021). W 1919 roku Kurt Huldschinsky zastosował helioterapię wykorzystującą lampę kwarcową jako sztuczne źródło promieniowania ultrafioletowego (DeLuca, 2014). Edward Mellanby opracował zwierzęcy model krzywicy i zasugerował, że jej przyczyna wiąże się z nieprawidłową dietą. W leczeniu zastosował olej z wątroby dorsza, ponieważ założył, że to witamina A była odpowiedzialna za tę chorobę (Mellanby, 1919). W 1921 roku McCollum postanowił sprawdzić tę hipotezę – gdy z tranu usunął witaminę A, okazało się, że olej nadal zachowywał właściwości lecznicze. McCollum stwierdził, że czynnikiem, który leczy krzywicę, jest nowa witamina, którą nazwał witaminą D (McCollum i in., 1922).

Struktura chemiczna witaminy D została określona na początku XX wieku przez Henricha Windausa (Wicha, 2021). W 1932 roku z poddanych wcześniej naświetlaniu produktów spożywczych wyizolowano ergokalcyferol, czyli witaminę D₂, zaś w 1936 roku opisano szlak metaboliczny witaminy D₃, przekształcanie 7-dehydrocholesterolu pod wpływem UV do cholekalcyferolu. Rok później firma Merck wprowadziła pierwszy preparat syntetycznej witaminy D – Vigantol, dobrze tolerowany przez wszystkie grupy wiekowe (DeLuca, 2014; Wicha, 2021). Witamina D₃ została wyizolowana i zidentyfikowana przez Esvelta i in. (1978) za pomocą spektrometrii masowej.

2. Budowa witaminy D i czynniki ograniczające jej produkcję w skórze

Witamina D należy do grupy rozpuszczalnych w tłuszczach cząsteczek podobnych do steroidów, ale z rozszczepionym pierścieniem, które określa się mianem sekosteroidów (z gr. *seco* – ciąć), ogólny wzór $C_{28}H_{43}OH$.

Wyróżniamy dwie formy witaminy D: witaminę D₂ (ergokalciferol, m. cz. 396,7) i witaminę D₃ (cholekalcyferol, m. cz. 384,6) różniące się budową łańcucha bocznego. Witamina D₂ posiada dodatkowe wiązanie podwójne i grupę metylową. U zwierząt rolę prewitaminy D₃ (Pre-D₃) pełni powstający z cholesterolu 7-dehydrocholesterol (7DHC). Jego odpowiednikiem w organizmach roślinnych i grzybach jest ergosterol (prewitamina D₂, Pre-D₂) (Trang i in., 1998).



Rycina 1. Wzory chemiczne dwóch form witaminy D: D₂ i D₃ (a) – ergokalciferol, (b) – cholekalcyferol

Synteza witaminy D rozpoczyna się w skórze. W błonach komórkowych keratynocytów (w warstwie podstawnej i kolczystej naskórka) i fibroblastach skóry właściwej przechowywany jest 7-dehydrocholesterol (7-DHC). Pod wpływem promieniowania UVB (280–315 nm) 7-DHC jest fotolizowany do prewitaminy D₃ (Segaertl i in., 2001). Cząsteczka ta jest niestabilna termicznie i ulega reakcji izomeryzacji pod wpływem temperatury ciała, po czym przekształca się w witaminę D₃.

Produkcja prewitaminy D₃ jest nieenzymatyczną reakcją fotochemiczną, która zależy od dostępności substratu (7DHC) czy intensywności napromieniowania UVB. 7DHC jest ostatnim prekursorem w biosyntezie *de novo* cholesterolu. Enzym reduktaza 7-dehydrocholesterolowa katalizuje produkcję cholesterolu z 7DHC. Mutacja w genie DHRC7 kodującym reduktazę 7-dehydrocholesterolu jest cechą charakterystyczną dla choroby autosomalnego recesywnego zespołu Smith–Lemli–Opitz, charakteryzującego się wysokim poziomem 7DHC w tkankach i surowicy oraz licznymi anomaliami, w tym dysmorfią czaszkowo-twarzową i opóźnieniem umysłowym, wynikającymi z braku syntezy cholesterolu. Pacjenci z tym schorzeniem wykazują zwiększone stężenie witaminy D₃ i 25-hydroksywitaminy D₃ (25(OH)D₃) w surowicy (Cunniff i in., 1997).

Badania epidemiologiczne wykazały, że osoby o ciemnej skórze mają na ogół niższy poziom witaminy D niż osoby o jasnej skórze (Holick, 2007; Holick, 2011). Powszechnie uważa się, że zwiększona ilość melaniny zmniejsza proces fotolizy, co wymaga zwiększonych dawek ekspozycji na promieniowanie UVB. Stwierdzono, że u osób o jasnej karnacji czas ekspozycji od 20 do 30 minut, dwa trzy razy w tygodniu wystarczy do wytworzenia około 20 000 IU witaminy D₃, natomiast u osób o ciemnej karnacji z wysokim poziomem melaniny czas ekspozycji musi zostać zwiększony 2–10-krotnie, aby można było uzyskać ten sam poziom witaminy D₃ (Giovannucci i in., 2006).

Badano również związek pomiędzy powierzchnią ciała a produkcją witaminy D indukowanej UVB. Barth i in. (1996) napromieniowali różne obszary ciała i stwierdzili wzrost stężenia witaminy D wraz ze zwiększeniem powierzchni ciała. Matsuoka i in. (1987) określili, że poziom witaminy D osiąga plateau, gdy napromieniowane jest ponad 33% powierzchni ciała. W obu badaniach zastosowano MED (Minimal Erythema Dose) – indywidualną dawkę biologiczną opartą na założeniu, że pigmentacja skóry zmniejsza produkcję witaminy D przez UVB. W badaniu przeprowadzonym przez Vähävihiu i in. (2010) z użyciem wąskopasmowych lamp UVB napromieniowano trzy różne obszary ciała i stwierdzono podobny wzrost zawartości witaminy D po ekspozycji całego ciała oraz po ekspozycji tylko głowy i ramion.

W przypadku nadmiernej ekspozycji na słońce następuje włączenie procesów degeneracyjnych i utworzenie obojętnych fotoproduktów takich jak: lumisterol, tachysterol, 5,6-transwitamina D₃, a także suprasterol I i II. Tworzenie się lumisterolu jest reakcją odwracalną i może on być przekształcony z powrotem w prewitaminę D₃ w miarę spadku jej poziomu (Holick, 2012).

Intensywność promieniowania UVB zmienia się w zależności od pory roku i szerokości geograficznej. Optymalna długość fali dla produkcji witaminy D₃ mieści się w przedziale od 295 nm do 300 nm, przy czym szczyt produkcji przypada na 297 nm. Na ilość efektywnego dla powstania witaminy D₃ promieniowania UVB, które dociera do powierzchni Ziemi, wpływa wiele czynników. UVB może być pochłaniany, rozpraszany lub odbijany przez wiele dodatkowych substancji atmosfery ziemskiej, w tym aerozole, parę wodną, zanieczyszczenia cząsteczkowe i materię chmur (Kimlin, 2008). Na przykład czarne cząstki węgla powstałe w wyniku spalania paliw kopalnych i biomasy zmniejszają promieniowanie powierzchniowe nawet o 5% w typowym środowisku miejskim, podczas gdy rozległe spalanie biomasy, które ma miejsce w lasach deszczowych Brazylii, powoduje lokalne redukcje promieniowania UVB nawet o 81% (Mims, 1996).

Innym ważnym czynnikiem wpływającym na promieniowanie UVB jest słoneczny kąt zenitalny (kąt pomiędzy lokalnym pionem – zenitem a linią prowadzącą od obserwatora do Słońca). Mniejszy kąt (który występuje, gdy słońce znajduje się wysoko na niebie) skutkuje bardziej intensywnym promieniowaniem UV. Poziom promieniowania UVB osiąga maksimum w połowie dnia w lecie w godzinach 10:00–15:00 (Webb i Engelsen, 2008).

Poniżej 35 stopnia szerokości geograficznej północnej promieniowanie UVB jest wystarczające do syntezy witaminy D₃ przez cały rok. Na wyższych szerokościach geograficznych witamina D₃ nie jest produkowana w miesiącach zimowych. Na przykład w Rzymie (41,9°N) synteza skórna witaminy D₃ nie jest możliwa od listopada do lutego. Dziesięć stopni dalej na północ, w Berlinie (52,5°N) lub Amsterdamie (52,4°N), synteza witaminy D₃ ustaje między październikiem a kwietniem (Webb i in., 1988).

Położenie geograficzne Polski praktycznie wyklucza możliwość efektywnej fotosyntezy witaminy D nawet w miesiącach letnich, dlatego też uzyskanie i utrzymanie optymalnego stężenia 25(OH)D₃, przynajmniej u osób dorosłych, powinno opierać się o całoroczną suplementację wzmacnianą dietą bogatą w witaminę D (Krzyścin i in., 2011).

Energia UVB docierająca do skóry jest hamowana przez odzież i filtry przeciwsłoneczne, ma na nią również wpływ poziom melaniny w skórze. Zdolność tekstyliów odzieżowych do zatrzymywania promieniowania UV zależy od wielu specyficznych cech tkaniny. Lekkie, niesyntetyczne włókna, takie jak bawełna i len, są mniej skuteczne w blokowaniu promieniowania UV niż wełna, jedwab, nylon i poliester. Gęsto tkane tkaniny przepuszczają znacznie mniej promieniowania UV niż tkaniny luźno tkane. W jednym z badań, w którym analizowano wpływ różnych białych i czarnych tkanin na ekspozycję na promieniowanie UV, stwierdzono, że czarna wełna zmniejszyła promieniowanie UV o 98,6%, podczas gdy biała bawełna – tylko o 47,7%. Jednak obie te tkaniny całkowicie hamowały syntezę witaminy D₃ *in vitro* po 40 minutach symulowanego światła słonecznego (Capiack i in., 1994).

Środki ochrony przeciwsłonecznej stosowane miejscowo zakłócają powstawanie witaminy D poprzez pochłanianie, odbijanie lub rozpraszanie padającego promieniowania UV. Filtr przeciwsłoneczny o współczynniku ochrony przeciwsłonecznej (SPF) równym 30 pochłania około 95–98% słonecznego promieniowania UVB. Dlatego też miejscowe stosowanie kremu z filtrem przeciwsłonecznym o SPF 30 zmniejsza zdolność skóry do wytwarzania witaminy D₃ o taką samą ilość, tj. 95–98%. Rolnicy ze Środkowego Zachodu, u których wykryto raka skóry nieczerniakowego,

stosowali krem z filtrem przeciwsłonecznym ponad rok. Pod koniec lata poziom witaminy D we krwi był u nich znacznie niższy (większość z nich miała niedobór witaminy D) niż w grupie kontrolnej (Wacker i Holick, 2013).

Melanina jest wielocząsteczkowym barwnikiem, który jest produkowany przez melanocyty w skórze w odpowiedzi na promieniowanie UV. Melanina skutecznie pochłania promieniowanie elektromagnetyczne w całym zakresie światła UV i widzialnego, a tym samym konkuruje z 7-dehydrocholesterolem o fotony UVB. W porównaniu z osobami o jasnej pigmentacji skóry osoby o wysokim stężeniu melaniny (ciemnopigmentowana skóra, np. u Afroamerykanów) potrzebują dłuższego czasu ekspozycji na promieniowanie UV, aby wytworzyć równoważną ilość witaminy D₃. Kobiety afroamerykańskie ponad 20-krotnie częściej niż kobiety rasy kaukaskiej mają stężenie 25(OH)D₃ w surowicy < 25 nmol/l (Clemens i in., 1982). Porównano stężenia 25(OH)D₃ w surowicy po jednorazowej całkowitej ekspozycji ciała na promieniowanie UVB u osób o skórze białej (typ skóry II–III) i czarnej (typ skóry VI). Stężenia 25(OH)D₃ w surowicy wzrosły znacząco u osób o białej skórze, ale nie u osób o czarnej skórze (Libon i in., 2013).

Obserwuje się również związany z wiekiem spadek zawartości 7-dehydrocholesterolu w skórze. Średnie stężenie 7-dehydrocholesterolu w naskórku osób w wieku 77–88 lat jest o 65% niższe niż u osób w wieku 21–29 lat. Wpływ starzenia się na skórą produkcję witaminy D₃ wykazano w badaniu, w którym zdrowych młodych dorosłych i starszych dorosłych poddano działaniu tej samej dawki promieniowania UVB w solarium. Wzrost poziomu witaminy D₃ we krwi u sześciu młodych dorosłych w wieku 20–30 lat był co najmniej trzykrotnie wyższy w porównaniu z sześcioma starszymi dorosłymi w wieku 62–80 lat (MacLaughlin i Holick, 1985; Holick i in., 1989).

Temperatura skóry odgrywa istotną rolę w skórnej syntezie witaminy D₃. Konwersja fotosyntetyzowanej prewitaminy D₃ do witaminy D₃ jest procesem izomeryzacji zależnym od temperatury skóry. Badanie przeprowadzone na skórze jaszczurki *Iguana iguana*, której stała szybkość izomeryzacji prewitaminy D₃ do witaminy D₃ jest podobna do tej w skórze ludzkiej, wykazała, że izomeryzacja zachodzi 9-krotnie szybciej w temperaturze 25°C niż w 5°C. Temperatura skóry w danym miejscu na powierzchni ciała zależy od wielu zmiennych, w tym perfuzji krwi, przewodnictwa cieplnego, aktywności metabolicznej, izolacji przez ubranie, temperatury otoczenia, szybkości przepływu powietrza, ciśnienia i wilgotności powietrza. W większości normalnych warunków temperatura skóry człowieka jest niższa niż temperatura ciała i waha się w granicach od około 29°C do 35°C (Tsiara i Weinstock, 2011).

Po syntezie skórnej lub spożyciu doustnym biodostępność witaminy D zależy od wchłaniania jelitowego, magazynowania tłuszczów i metabolizmu. Wchłanianie zachodzi głównie w proksymalnej części jelita cienkiego i jest uzależnione od wydzielania soków żołądkowych, trzustkowych i żółci, tworzenia miceli i transportu z komórki jelitowej. Każdy proces powodujący nieprawidłowe wchłanianie tłuszczu jelitowego może wpływać na wchłanianie witaminy D. W badaniach Thompsona i in. (1966) wchłanianie znakowanej trytem (3H) witaminy D u osób zdrowych wynosiło od 62,4% do 91,3% początkowej dawki doustnej Choroby przewodu pokarmowego: celiakia, niedrożność dróg żółciowych, przewlekłe zapalenie trzustki zmniejszyła wchłanianie i metabolizm witaminy D odpowiednio do 50%, < 28% i < 18% początkowej dawki doustnej. W każdym przypadku ograniczone wchłanianie witaminy D korelowało ze stopniem nasilenia stłuszczenia wątroby. Inne choroby, w których wchłanianie witaminy D jest zmniejszone, to niewydolność wątroby, mukowiscydoza, choroba Crohna i ominięcie żołądka. U osób przyjmujących leki wiążące kwasy żółciowe (takie jak kolestyramina i koleseweram stosowane w przypadku hipercholesterolemii) również dochodzi do ograniczenia wchłaniania witaminy D (Tsiara i Weinstock, 2011).

Witamina D uzyskana z diety lub syntezy skórnej jest łatwo przyswajana przez tkankę tłuszczową, która magazynuje witaminę D w celu późniejszego uwolnienia i metabolizmu w okresach, gdy jej produkcja jest zmniejszona, np. w miesiącach zimowych. Poziomy tkanki tłuszczowej jednak są odwrotnie skorelowane ze statusem witaminy D. Osoby otyłe mają tendencję do niższych stężeń witaminy D₃ i 25(OH)D₃ w surowicy niż osoby o prawidłowej masie ciała (Blum i in., 2008).

3. Źródła żywieniowe

Źródła żywieniowe witaminy D są ograniczone. Naturalnymi źródłami są przede wszystkim bogate w olej ryby i jaja, chociaż w niektórych krajach niewielkie ilości dostarczane są z mięsem. Innym źródłem witaminy D w diecie jest wzbogacona żywność (najczęściej mleko i produkty mleczne, margaryna i produkty do smarowania oraz niektóre płatki śniadaniowe). Zarówno cholekalcyferol (D₃), jak i ergokalcyferol (D₂) stosowane są w fortyfikacji i jako suplementy diety.

Witamina D₂ jest otrzymywana ze źródeł roślinnych i grzybów jako ergokalcyferol, natomiast witamina D₃ jest tradycyjnie pozyskiwana ze źródeł pochodzenia zwierzęcego (Jäpelt i Jakobsen, 2013).

Badania finansowane przez brytyjską Food Standards Agency (Ashwell i in., 2010) sugerują, że codzienne spożycie witaminy D z żywnością przyczynia się do mniejszego deficytu witaminy D w organizmie, ale jest to źródło mało efektywne. Zalecane poziomy są trudne do osiągnięcia, dlatego konieczna jest suplementacja i fortyfikacja żywności witaminą D. W badaniach zasugerowano, że 90% zapotrzebowania na witaminę D pochodzi z ekspozycji na światło słoneczne, ale raport WHO/IARC (2008) pokazuje, że egzogenne źródła witaminy D (dieta i suplementy) są ważnymi czynnikami przyczyniającymi się do utrzymania prawidłowego poziomu witaminy D, zwłaszcza w okresie zimowym (O'Mahony, 2011).

Spożycie witaminy D w diecie różni się w zależności od kraju, zwyczajowych wzorców żywieniowych i polityki fortyfikacji. W europejskich badaniach wykazano, że spożycie witaminy było znacznie wyższe w krajach nordyckich, w tym w Szwecji, Danii i Norwegii, niż w regionach śródziemnomorskich, takich jak Włochy i Francja (Freisling i in., 2010). W Norwegii głównymi źródłami są ryby i tłuszcze, podobnie w Finlandii. W Wielkiej Brytanii – tłuste ryby, mięso i produkty mięsne, zboża i produkty zbożowe, w Hiszpanii – ryby (Lu i in., 2007).

W marcu 2010 r. opracowano projekt Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie substancji dodawanych do żywności, który wyszczególnia środki spożywcze, do których mogą być dodawane witaminy A i D. Są to tłuszcze do smarowania z wyjątkiem masła i tłuszczu mlecznego o zawartości tłuszczu powyżej 62%. Witamina D może być dodana w takiej ilości, aby maksymalna ilość w 100 g produktu końcowego nie przekraczała 7,5 µg (300 j.m.) Badania Lebedzińskiej i in. (2010) dotyczące oceny poziomu witaminy D w racjach pokarmowych Polaków pokazują, że zawartość witaminy przyjęta wraz z dietą jest niska niezależnie od wieku.

Wprowadzono nowe metody wzbogacania żywności w witaminę D. Grzyby hodowlane wytwarzają znaczne ilości witaminy D₂ po naświetleniu promieniami UVB, przy czym tempo produkcji zależy od dawki promieniowania i temperatury. Wykonano również badania dotyczące stabilności witaminy D w napromieniowanych grzybach – w warunkach chłodniczych i podczas gotowania. Zawartość witaminy D była stabilna (po gotowaniu i przechowywaniu w lodówce obecność na poziomie 86% i więcej). Nawet po 6 latach przechowywania suszone grzyby zachowały znaczną część witaminy D (Ko i in., 2008; Koyyalamudi i in., 2009). Zawartość witaminy D zwiększano również w produktach zwierzęcych: świnie, kury, ryby. Po dodaniu witaminy D₃ do diety świń można uzyskać mięso i wątrobę o wyższym poziomie tej witaminy.

Ryby są uznawane za dobre źródło witaminy D, zwłaszcza ryby tłuste, w tym łosoś i makrela. Zawartość witaminy D w rybach jest bardzo zróżnicowana nawet w obrębie jednego gatunku. Poziom witaminy D w rybach można zwiększyć poprzez podawanie paszy bogatej w tę witaminę. Jej zawartość w jajach może być również bezpiecznie zwiększona poprzez karmienie kur pokarmem bogatym w witaminę D₃. Spożycie jednego z takich jaj może dostarczyć do 2,8 µg witaminy D, czyli około 3 razy więcej niż typowe jajko (Mattila i in., 1999; Mattila i in., 2004; Lu i in., 2007).

U niemowląt niekarmionych piersią i bardzo małych dzieci źródłem witaminy D jest mleko modyfikowane obligatoryjnie wzbogacane w witaminę D. W grupie niemowląt karmionych piersią istnieje potrzeba dodatkowej suplementacji, ponieważ mleko kobiece zawiera niski poziom witaminy D. Prawo Unii Europejskiej (UE) (dyrektywa 2006/141/WE) przewiduje fortyfikację witaminą D preparatów do początkowego żywienia niemowląt (1–2,5 µg/40–100 IU na 100 kcal) i preparatów do dalszego żywienia niemowląt (1–3 µg/40–120 IU na 100 kcal) (Rozporządzenie delegowane Komisji (UE) 2016/127). Żywność jest fortyfikowana albo witaminą D₃, albo D₂.

W Wielkiej Brytanii wszystkie margaryny sprzedawane do użytku domowego podlegały obowiązkowej fortyfikacji w witaminę D (i witaminę A) od 1940 r. do czasu zniesienia tego wymogu w 2013 r. Jednak większość margaryn i tłuszczów do smarowania jest nadal fortyfikowana witaminą D na zasadzie dobrowolności. Inne środki spożywcze, takie jak płatki śniadaniowe oraz mleko suszone lub odparowane, również mogą być fortyfikowane na zasadzie dobrowolności (Buttriss i Lanham, 2020). W Polsce obligatoryjnie wzbogaca się w witaminę D margaryny, mieszanki masła z olejem (maksymalna ilość nie większa niż 7,5 µg/100 g) (Rozporządzenie MZ, 2010). Na rynku polskim spotykamy produkty dobrowolnie wzbogacane w witaminę D takie jak: płatki śniadaniowe, jogurty, mleko i napoje mleczne, soki, napoje roślinne. Badania wykazały, że wprowadzenie do diety produktów wzbogaconych powodowało 3,5-krotny wzrost zawartości witaminy D w diecie. Należy jednak zwrócić uwagę na jakość produktów wzbogaconych i wprowadzać do diety produkty o niskiej zawartości cukrów prostych, kwasów nasyconych czy soli (Wierzbicka, 2020).

Tabela 1. Zawartość witaminy D w wybranych produktach (Kunachowicz i in., 2017).

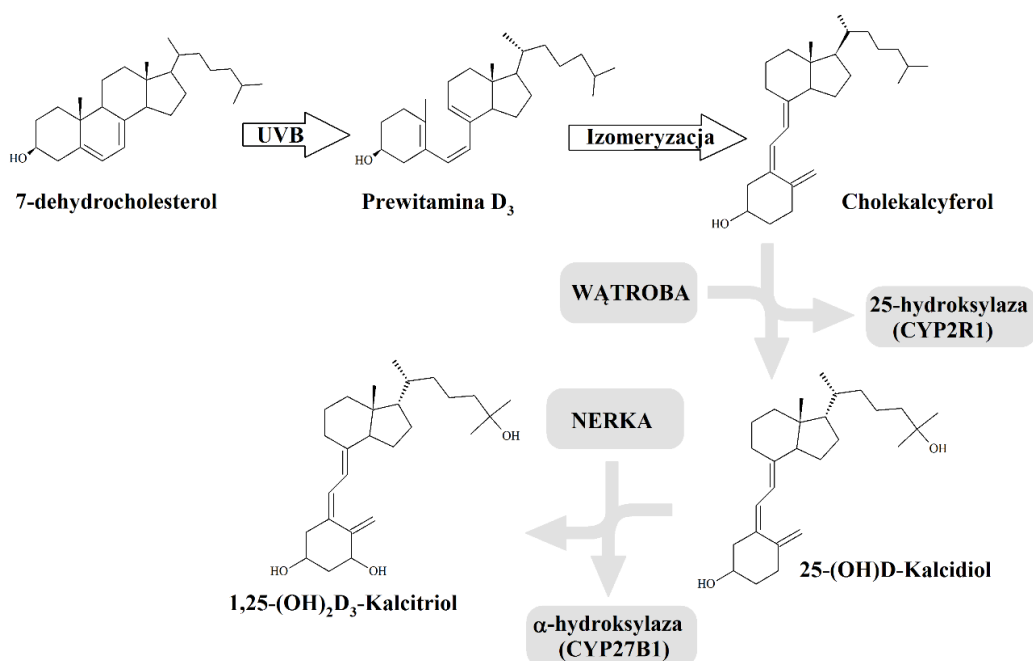
PRODUKTY	µg/100 g części jadalnych
Świeże	
Węgorz	30,00
Śledź	19,00
Pstrąg tęczowy	13,60
Łosoś	13,00
Przetwory rybne	
Węgorz wędzony	36,00
Śledź wędzony	20,00
Łosoś wędzony	13,00
Śledź w oleju	20,22
Śledź w sosie pomidorowym	15,48
Makrela wędzona	8,40
Tuńczyk w oleju	5,80
Sardynka w oleju	5,00
Produkty	
Jajo kurze całe	1,70
Żółtko jaja kurzego	4,5
Mleko spożywcze 2% tłuszczu	0,02
Mleko UHT 3,2% tłuszczu	0,03
Mleko kozie	0,11
Ser twarogowy półtłusty	0,09
Wątroba wieprzowa	1,10
Wieprzowina łopatka, karkówka	0,70
Cielęcina łopatka	0,30
Mięso z piersi indyka ze skórą	0,30
Mięso z piersi indyka bez skóry	0,00
Masło extra	0,76

4. Metabolizm witaminy D

Aby stać się biologicznie aktywną formą, witamina D pochodząca z produkcji skórnej lub źródeł żywieniowych ulega przemianom enzymatycznym w wątrobie i nerkach. Witamina D transportowana jest do wątroby przez białko (DBP). DBP zostało odkryte przez Jana Hirschfielda w 1959 r. i pierwotnie nazwane Gc (ang. *Group-specific component*) – globuliną. Dopiero w 1975 r. odkryto właściwości związane z transportem witaminy D i zaczęto używać określenia białko wiążące witaminę D (ang. *vitamin D binding protein*, DBP). Witamina D związana z DBP jest transportowana w organizmie i trafia do różnych tkanek i typów komórek. Połączenie z DNP reguluje całkowitą ilość witaminy D dostępną dla organizmu. Większość witaminy D jest związana z DBP, pozostała ilość – z albuminami i chylomikronami (cząsteczkami lipoproteinowymi) (Bouillon i in., 2019).

Wiązanie z chylomikronami występuje głównie podczas początkowego wzrostu stężenia witaminy D uzyskanej drogą dietetyczną lub w wyniku doustnej suplementacji. Witamina D wytwarzana w wyniku ekspozycji skóry na promieniowanie UV jest szybko wiązana przez DBP. Sugeruje się, że ta różnica odpowiada za dłużej utrzymujący się wzrost poziomu witaminy D w wyniku ekspozycji słonecznej. Powinowactwo DBP do metabolitów witaminy D₂ jest nieco mniejsze niż do metabolitów witaminy D₃. Oznaczenie „biodostępnego” metabolitu witaminy D jest sumą wolnego metabolitu witaminy D i tego związanego z albuminami (Bouillon i in., 2019).

Witamina D, związana z białkiem wiążącym witaminę D, jest transportowana do wątroby, gdzie enzym cytochromu P450, 25-hydroksylaza (CYP2R1), dodaje grupę hydroksylową na węglu 25, powstaje wtedy 25-hydroksywitamina D 25-(OH)D₃ – kalcidiol. Co najmniej cztery enzymy – wszystkie izoforny mikrosomalnego cytochromu P450 (CYP) (CYP2DII, CYP2D25, CYP3A4 i CYP2R1) – mogą przeprowadzać 25-hydroksylację witaminy D w komórkach ludzkiej wątroby, ale mikrosomalny CYP2R1 o niskiej wydajności i wysokim powinowactwie jest tu enzymem kluczowym. Mutacja w genie *CYP2R1* powoduje krzywicę (Bikle 2019). Metabolit 25-(OH)D₃ ulega dalszej hydroksylacji w pozycji 1 w kanalikach nerkowych pod wpływem enzymu 1 α -hydroksylazy 25-hydroksywitaminy (CYP27B1). Powstaje aktywna forma witaminy D – kalcytriol 1,25(OH)₂D₃, który odgrywa ważną rolę w homeostazie mineralnej organizmu i jest odpowiedzialny za większość biologicznego działania witaminy D.



Rycina 2. Cykl przemian witaminy D₃ w organizmie.

Stężenie $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ w surowicy osiąga szczyt 24 do 48 godzin po ekspozycji na promieniowanie UV. Następnie poziom witaminy D_3 spada wykładniczo z okresem półtrwania w surowicy wynoszącym od 36 do 78 godzin (Cheng i in., 2004).

Chociaż nerka jest głównym źródłem $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, wiele innych tkanek również wykazuje ekspresję CYP27B1, a regulacja pozanerkowego enzymu różni się od regulacji nerkowej (Adams, 1982). Przykłady obejmują komórki nabłonkowe skóry, płuc, piersi, jelita grubego i prostaty, gruczoły dokrewne, w tym przytarczycę (PTG), wysepki trzustkowe, tarczycę, jądra, jajniki i łożysko, komórki układu odpornościowego, w tym makrofagi, limfocyty T i B oraz komórki dendrytyczne (DCs), osteoblasty i chondrocyty.

W przeciwieństwie do 25-hydroksylaz wątrobowych 1α -hydroksylaza nerkowa jest ściśle regulowana przez: hormon przytarczyc (ang. *parathyroid hormone*, PTH), czynnik wzrostu fibroblastów 23 (ang. *fibroblast growth factor 23*, FGF23) oraz $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. PTH stymuluje, podczas gdy FGF23 i $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ hamują CYP27B1. Podwyższone stężenie wapnia hamuje CYP27B1 głównie poprzez supresję PTH, podwyższony poziom fosforanów hamuje CYP27B1 poprzez stymulację FGF23, jony mogą także same wywierać bezpośredni wpływ na nerkowy CYP27B1 (Binkley i in., 2010).

Kalcitriol $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ hamuje również bezpośrednio ekspresję CYP27B1 w nerce poprzez złożony mechanizm z udziałem VDR (ang. *vitamin D receptor*) i receptora hamującego witaminę D (ang. *vitamin D inhibitor receptor*, VDIR), który doprowadza deacetylazy histonowe (ang. *histone deacetylase*, HDAC) i metylotransferazy DNA do promotora CYP27B1, co z kolei hamuje jego transkrypcję (Bikle i Rasmussen, 1975).

Postać aktywna – kalcitriol – wiąże się w surowicy z białkiem nośnikowym DBP i jest transportowana do tkanek docelowych, 15% ulega związaniu z albuminami. Gc-globulina wiąże witaminę D i jej pochodne z różną siłą. Około 88% $25(\text{OH})\text{D}_3$ wiąże się z dużym powinowactwem, 85% $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ z siłą 10 razy mniejszą od $25(\text{OH})\text{D}_3$. Tylko 0,04% $25(\text{OH})\text{D}_3$ i 0,4% $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ krążących we krwi stanowią wolną frakcję (Bikle 2014). Witaminy D_2 i D_3 są cząsteczkami względnie niepolarnymi i dlatego muszą być rozpuszczane przez włączenie do roztworów micelarnych soli żółciowych, aby mogły być wchłonięte do fazy wodnej. Wchłanianie zachodzi głównie w proksymalnej części jelita cienkiego i zależy od wydzielania żołądkowego, trzustkowego i żółciowego, tworzenia miceli, dyfuzji przez warstwę wody, wychwyty przez błonę szczoteczko-graniczną i transportu z komórki jelitowej. Cholekalcyferol i ergokalcyferol są wchłaniane w jelicie cienkim, a następnie transportowane w chylomikronach, które przedostają się przez limfę do krwiobiegu. Chylomikrony są metabolizowane w naczyniach krwionośnych, głównie z udziałem lipazy lipoproteinowej (ang. *lipoprotein lipase*, LPL), po czym są wychwytywane przez wątrobę jako chylomikrony resztkowe (Holick, 2004).

Badania kliniczne i eksperymentalne na zwierzętach potwierdziły, że witamina D jest najlepiej wchłaniana, gdy jest spożywana z pokarmem zawierającym tłuszcz (Lo i in., 1985; Mulligan i Licata, 2010). Środek odchudzający zmniejszający wchłanianie tłuszczu upośledza wchłanianie witaminy D. Optymalna ilość tłuszczu wymagana do maksymalnego wchłaniania witaminy D nie została określona (Johnson i in., 2005).

Powstająca w nerkach aktywna biologicznie witamina D – $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ – działa na różne komórki organizmu, głównie za pomocą znajdującego się w jądrze komórkowym receptora witaminy D (VDR). VDR jest receptorem jądrowym należącym do nadrodziny receptorów hormonów steroidowych obejmujących receptory na kwas retinowy, hormon tarczycy, hormony płciowe i sterydy nadnerczy. Gen VDR jest ewolucyjnie zachowany wśród ryb, ptaków i ssaków. Ludzkie i mysie geny VDR zlokalizowane są odpowiednio na chromosomach 12 i 15. VDR zbudowany jest z 3 głównych domen: łącznikowej, wiążącej DNA i wiążącej ligant. Istnieją dwie drogi działania kalcitriolu przez VDR: genomowa (klasyczna) i niegenomowa (McDuffie i in., 2005). W genomowym mechanizmie działania $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ przyłącza się do jądrowego VDR, który następnie łączy się z receptorem retinoidowym X (ang. *retinoid X receptor*, RXR). Powstały heterodimer VDR-RXR funkcjonuje jako czynnik transkrypcyjny – wiąże się z występującą w regionach promotorowych swoistą sekwencją DNA, określaną mianem elementu odpowiedzi na witaminę D (ang. *vitamin D response element*, VDRE), indukuje bądź hamuje ekspresję docelowych genów (Haussler i in., 1997).

Odpowiedź nieklasyczna natomiast to połączenie z VDR zlokalizowanym w zagłębieniach błon komórkowych, następuje tu aktywacja szlaku przekazywania sygnału przez kinazy, fosfatazy, kanały jonowe.

5. Witamina D – gospodarka wapniowa

Klasyczne działania witaminy D (która sama w sobie jest nieaktywna) wynikają z funkcji aktywnego metabolitu – kalcytriolu. Działania te polegają na regulacji homeostazy wapnia i fosforanów w surowicy krwi, a w konsekwencji – wpływu na rozwój i utrzymanie zdrowia kości. Dominującą funkcją witaminy D jest podnoszenie poziomu wapnia i fosforanów w osoczu, które są niezbędne do mineralizacji kości (DeLuca, 1979b; Holick, 1996). Ponadto prawidłowe stężenie wapnia w osoczu wpływa na funkcjonowanie połączenia nerwowo-mięśniowego, rozszerzenia naczyń krwionośnych, transmisji nerwowej i wydzielania hormonów (Haussler i in., 1997).

Czynnikiem warunkującym sposób działania agonistów VDR jest siła ich wiązania ze specyficznym białkiem wiążącym (ang. *vitamin D binding protein*, VDBP) — im słabsze powinowactwo do białek transportujących, tym szybsza eliminacja substancji z osocza i tym mniej nasilony efekt kalcemizujący. Spośród „naturalnych” postaci witaminy D obecnych w osoczu siła wiązania z VDBP przedstawia się następująco: $25\text{-(OH)D}_3 > 24,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3 > 1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$. Kalcytriol funkcjonuje jako część układu endokrynnego utrzymującego poziom wapnia w surowicy za pomocą trzech różnych mechanizmów:

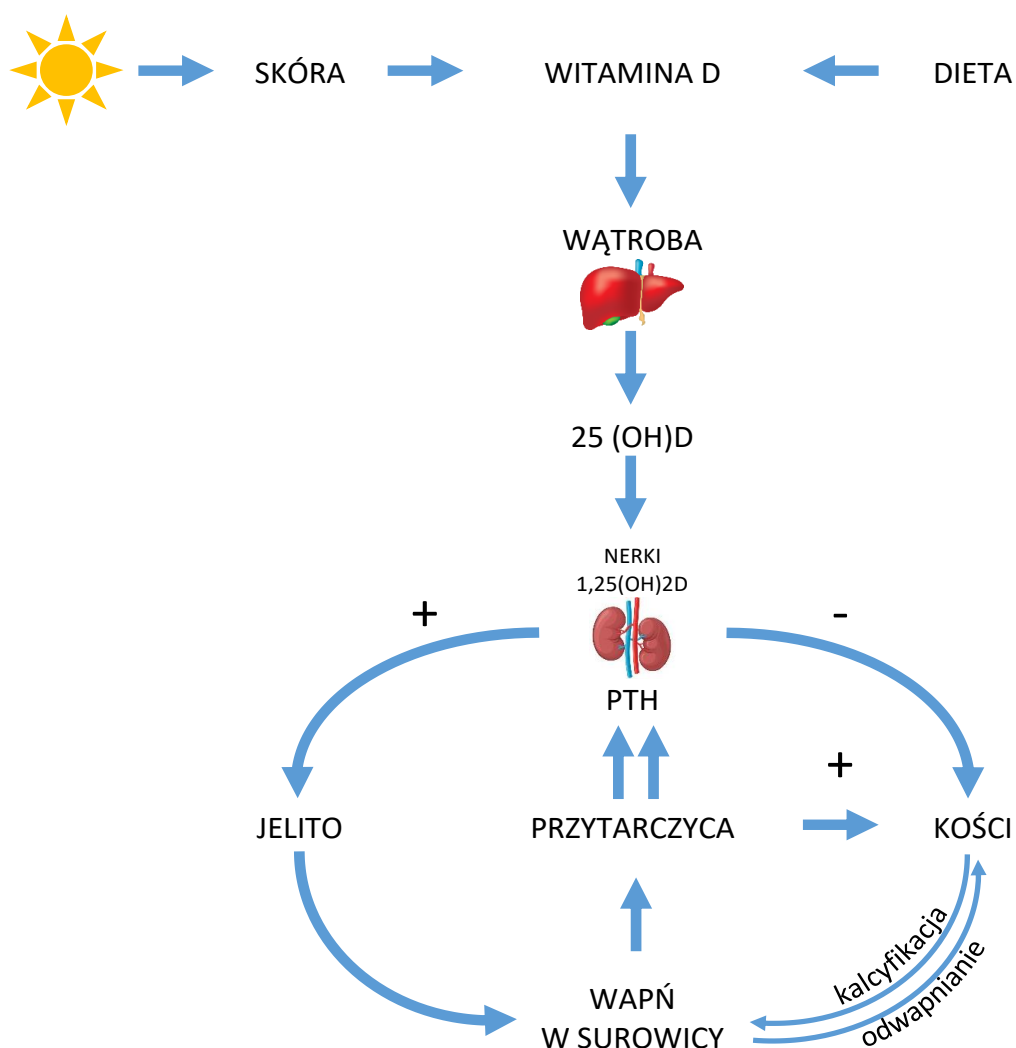
1. Nie wymaga PTH, dotyczy stymulowania jelitowego wchłaniania wapnia na całej długości jelita, chociaż jego największa aktywność występuje w dwunastnicy i jelicie czczym.
2. Kalcytriol odgrywa istotną rolę w mobilizacji wapnia z kości, procesie wymagającym PTH (Rene i in., 2019; Garabedian i in., 1972). Indukuje on powstawanie i aktywację osteoklastów do działania w mobilizacji wapnia z kości. Kalcytriol ułatwia powstawanie osteoklastów poprzez stymulację wydzielania białka zwanego ligandem – aktywatora receptora dla czynnika jądrowego κ B (ang. *Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand*, RANK), który z kolei jest odpowiedzialny za osteoklastogenezę i resorpcję kości (Lips, 2008).
3. Kalcytriol wraz z PTH stymuluje reabsorpcję wapnia w kanalikach dystalnych nerek, co zapewnia zatrzymanie wapnia przez nerki (Yasuda i in., 2005).

Kalcytriol działa na jelito, kości i nerki w celu podniesienia poziomu wapnia w surowicy – zamyka pętlę wapniową. Gdy poziom wapnia w surowicy wzrasta, wydzielanie PTH spada. Jeśli poziom wapnia w surowicy staje się zbyt wysoki, komórki parafolikularne (komórki „C”) tarczycy wydzielają kalcytoninę, która blokuje resorpcję wapnia z kości i pomaga utrzymać poziom wapnia w normie. Kalcytriol, poprzez swój receptor VDR, hamuje ekspresję genów przytarczyc i proliferację komórek przytarczyc poprzez tworzenie ważnych pętli sprzężenia zwrotnego, które wzmacniają bezpośrednie działanie podwyższonego poziomu wapnia w surowicy (Ross i in., 2011).

Wapń w płynie zewnątrzkomórkowym (ang. *extracellular fluid*, ECF) wiąże i aktywuje receptor wapniowy (ang. *calcium sensing receptor*, Ca-SR) na komórkach przytarczyc, co prowadzi do wzrostu stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego i do zmniejszenia uwalniania hormonu przytarczyc (PTH). Hipokalcemia powoduje odwrotną sekwencję zdarzeń, a mianowicie obniżenie stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego oraz zwiększenie produkcji i wydzielania PTH. Parathormon gwałtownie zwiększa nerkową reabsorpcję wapnia oraz osteoklastyczną resorpcję kości i uwalnia zarówno wapń, jak i fosforan ze szkieletu. PTH zwiększa również uwalnianie czynnika wzrostu fibroblastów 23 (ang. *fibroblast growth factor 23*, FGF23) z dojrzałych osteoblastów i osteocytów. Hormon stymuluje nerkową konwersję 25-hydroksywitaminy D (25(OH)D_3) do $1,25\text{(OH)}_2\text{D}_3$, co z kolei przyczynia się do zwiększenia jelitowego wchłaniania wapnia. Przedłużająca się hipokalcemia i ekspozycja na podwyższone stężenie PTH może również skutkować uwalnianiem wapnia i fosforu z kości pod wpływem $1,25\text{(OH)}_2\text{D}_3$. Te efekty przywracają prawidłowe stężenie wapnia w ECF i hamują dalszą produkcję PTH i $1,25\text{(OH)}_2\text{D}_3$. Dodatkowo FGF23 może być uwalniany z kości przez $1,25\text{(OH)}_2\text{D}_3$ i przez to zmniejszać stężenie $1,25\text{(OH)}_2\text{D}_3$ i produkcję PTH. Kiedy stężenie wapnia w ECF jest w zakresie hiperkalcemii, wydzielanie PTH oraz nerkowa produkcja $1,25\text{(OH)}_2\text{D}_3$ są zmniejszone.

Następuje stymulacja nerkowego CaSR, co prowadzi do zmniejszenia nerkowej reabsorpcji wapnia, zmniejszenia uwalniania wapnia ze szkieletu i zmniejszenia jelitowego wchłaniania wapnia, a to normalizuje podwyższony poziom wapnia w ECF (Słatopolsky i Delmez, 1999).

W odpowiedzi na wzrost kalcitriolu następuje stymulacja aktywnego jelitowego wchłaniania wapnia i fosforu. Kalcetriol i PTH sygnalizują osteoblastom, aby zwiększyć dalszą aktywację osteoklastów i resorpcję kości. Kalcetriol może zwiększać reabsorpcję wapnia w kanalikach dystalnych. Ponieważ ludzkie nerki mogą filtrować aż 7 g wapnia w ciągu dnia, małe zmiany mogą mieć znaczący wpływ na całkowitą ilość wapnia w organizmie. Główną funkcją witaminy D jest utrzymanie prawidłowego stężenia wapnia w surowicy w celu wstępnego wspomaganie procesu mineralizacji kości.



Rycina 3. Rola PTH w gospodarce wapniem.

Kość jest materiałem złożonym z nieorganicznego składnika mineralnego (69%), jakim jest fosforan wapnia w postaci hydroksyapatytu (99%), który nadaje jej twardość i sztywność, osadzonego wokół organicznej macierzy składającej się z kolagenu (90%) i niekolagenowych białek strukturalnych. Jest wysoce wyspecjalizowaną, aktywną metabolicznie tkanką, która pełni zarówno funkcję strukturalną, jak i stanowi rezerwuar mineralny dla wapnia i fosforu. Komórki kości biorące udział w modelowaniu i przebudowie kości to osteocyty, osteoklasty i osteoblasty. Osteoblasty i osteoklasty, które pochodzą ze szpiku kostnego, są odpowiedzialne odpowiednio za procesy tworzenia nowej kości i resorpcji kości. Na odnowę kości składają się dwa procesy: remodelowanie i modelowanie. Proces modelowania kości zachodzi we wczesnym okresie życia, w dzieciństwie

i w wieku młodzieńczym, podczas którego kość zwiększa swoje rozmiary. Osteoklasty i osteoblasty to dwie główne komórki kostne zaangażowane w proces odnowy kości, w tym w modelowanie. Osteoklasty wydzielają enzymy rozkładające organiczne składniki kości, podczas gdy osteoblasty prowadzą do tworzenia nowych tkanek kostnych. Osteoblasty syntetyzują osteoid (nieuwapnioną tkankę przedkostną) i ułatwiają jej uwapnienie; osteoklasty są komórkami fagocytującymi, które usuwają tkankę kostną. Osteocyty natomiast, wywodzące się z osteoblastów i stanowiące ponad 90% dorosłych komórek kostnych, odgrywają rolę w aktywacji procesu tworzenia i resorpcji kości. Proces aktywacji jest regulowany przez siły mechaniczne, obrót komórek kostnych, hormony (np. PTH), cytokiny i czynniki lokalne (Goltzman i in., 2018).

W organizmie płodu i niemowlęcia następuje akumulacja masy kostnej. W dzieciństwie wzrasta ona wolniej aż do okresu wzrostu w wieku młodzieńczym, kiedy to ponownie ulega szybkiemu przyrostowi. W tych okresach obrót kostny jest bardzo duży, a tworzenie przewyższa resorpcję, co prowadzi do przyrostu netto masy kostnej. Szczytową masę kostną organizm osiąga ok. 20 roku życia. W szkielecie młodego dorosłego człowieka tworzenie i resorpcja kości pozostają w przybliżeniu w równowadze. Wraz z wiekiem proces resorpcji kości przeważa nad ich tworzeniem, co prowadzi do utraty netto masy kostnej. Masa kostna w późniejszym okresie życia jest uzależniona od szczytowej masy kostnej, którą osiąga się w okresie dojrzałości szkieletowej oraz od późniejszego tempa utraty kości. Tempo utraty kości zwiększa się w średnim wieku u kobiet, co powoduje większy spadek gęstości kości BMD (ang. *Bone Mineral Density*) obserwowany wraz ze starzeniem się u kobiet (w porównaniu z mężczyznami). Tempo utraty masy kostnej jest początkowo wolne, ale u kobiet ulega gwałtownemu przyspieszeniu w ciągu pierwszych 4–8 lat po menopauzie, a następnie spowalnia i biegnie w stałym tempie przez resztę życia. Przyspieszone tempo utraty kości jest spowodowane nagłym spadkiem produkcji estrogenów przez jajniki w okresie menopauzy. U mężczyzn utrata kości jest powolna i ciągła, dlatego też kobiety tracą na ogół więcej kości niż mężczyźni (Bhattacharai i in., 2020).

Niewystarczająca ilość witaminy D podczas wzrostu prowadzi do rozwoju krzywicy. W przypadku wczesnego rozpoznania suplementacja witaminą D może odwrócić zmiany kostne, ale jeśli deformacje kostne są rozległe i znaczne, a płytki wzrostowe zaczęły dojrzewać (np. w okresie dojrzewania) – nie jest to możliwe. Wady mineralizacji można podzielić na krzywicę kalcypenową (hipokalcemiczną) spowodowaną niedoborem wapnia i krzywicę fosfopeniczną (hipofosfatemiczną) spowodowaną niedoborem fosforanów.

Witamina D jest prohormonem niezbędnym do prawidłowego wchłaniania wapnia z jelita, a jej niedobór pojawia się w większej liczbie przypadków niż izolowany niedobór wapnia lub fosforu i stanowi najczęstszą przyczynę krzywicy. Podłoża krzywicy obejmują stany, które prowadzą do hipokalcemii i/lub hipofosfatemii, zarówno izolowanej, jak i wtórnej wynikającej z niedoboru witaminy D (Riggs, 2002).

Osteomalacja, podobnie jak krzywica, rozwija się w wyniku niedoboru witaminy D. U osób dorosłych objawia się najczęściej silnym bólem kości i mięśni oraz osłabieniem mięśni proksymalnych, co utrudnia wstawanie i chodzenie, powoduje ból i prowadzi do wyraźnego chodu brodzącego. Osteomalacja powstaje w wyniku zaburzenia fizjologicznego procesu obrotu kostnego, w którym faza mineralizacji w procesie przebudowy kości jest zaburzona. W każdym przypadku, gdy w etiologii osteomalacji sugeruje się niedobór witaminy D, zwykle istnieje dowód na wtórną nadczynność przytarczyc (Sahay i Sahay, 2012).

Bezwzględny niedobór witaminy D doprowadza do zastępowania coraz większej części szkieletu przez niezmineralizowany osteoid. W rezultacie kości nośne zaczynają się wyginać i chociaż jest to niezauważalne dla osób postronnych, dla pacjenta może być bolesne, ponieważ okostna jest rozciągnięta i pojawiają się niejasne bóle w kończynach. Stężenie wapnia w surowicy może spadać, ponieważ wchłanianie wapnia jest upośledzone z powodu niskiego lub nieobecnego stężenia $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, duże powierzchnie kości są pokryte osteoidem, uwalnianie wapnia z kości jest upośledzone (Dunnigan i Henderson, 1997). Wyróżnia się trzy fazy osteopatii związanej z hipowitaminową D. Pierwsza faza wynika z wtórnej nadczynności przytarczyc z nasileniem odkładania osteoidu w wyniku zwiększonego obrotu kostnego. Etap ten określa się jako preosteomalację. W drugiej fazie następuje opóźnienie mineralizacji osteoidu, tak że tylko

najwcześniej powstała macierz ulega mineralizacji. W trzeciej fazie żadna z powstałych macierzy nie ulega mineralizacji. Te trzy procesy prawdopodobnie reprezentują rozwój niedoboru witaminy D, prowadzący do braku witaminy D (Partitt, 1997; Mawer i Davies, 2001).

Niedobór wapnia lub witaminy D może prowadzić do przedłużającej się wtórnej nadczynności przytarczyc, a w konsekwencji – do porowatości korowej i ścieńczenia kości korowej (Christodoulou i in., 2013). Gdy niedobór witaminy D jest wiązany z etiologią osteomalacji, zwykle istnieje dowód na wtórną nadczynność przytarczyc. Osteomalacja może być również spowodowana uszkodzeniem nerek lub wątroby, które mogą zaburzać metabolizm witaminy D (Ladhani 2004).

Osteoporoza jest postępującym schorzeniem szkieletu związanym z procesem starzenia się. Charakteryzuje się zmniejszoną wytrzymałością kości spowodowaną utratą masy kostnej i pogorszeniem mikroarchitektury kości bełczkowej, co zwiększa kruchość kości i w konsekwencji podwyższa ryzyko złamań (Zimmerman i McKeon, 2021). Złamania występują najczęściej w miejscach, w których przeważa kość bełczkowa, tj. w kręgosłupie, nadgarstku i biodrach. Złamania mogą dotyczyć obu płci, ale kobiety są na nie bardziej narażone, głównie ze względu na spadek produkcji estrogenów po menopauzie, który w różnym stopniu przyspiesza utratę kości. Czynniki, które wpływają na masę kostną, mają wpływ na ryzyko rozwoju osteoporozy.

U osób dorosłych suplementacja wapnia zmniejsza tempo utraty masy kostnej związanej z wiekiem. W przeglądzie 20 badań prospektywnych stwierdzono, że suplementacja wapnia zmniejsza utratę masy kostnej u kobiet po menopauzie średnio o około 1% rocznie. Odpowiedni poziom witaminy D ma istotne znaczenie. Hipowitaminoza D niekorzystnie wpływa na metabolizm wapnia, aktywność osteoblastyczną, kostnienie macierzy, przebudowę kości i gęstość kości. Niski poziom 25-hydroksywitaminy D 25(OH)D₃ wiąże się z wtórną nadczynnością przytarczyc i zwiększonym obrotem kostnym. Niedobór witaminy D może być istotnym czynnikiem ryzyka osteoporozy (Villareal i in., 1991; Kanis, 1994).

Gęstość mineralna kości (BMD), która mierzy ilość zwapniałej kości, jest obecnie złotym standardem w diagnostyce osteopenii i osteoporozy. Związek pomiędzy 25(OH)D₃ a BMD jest nadal dyskusyjny.

Lips (1988) wykazał, że codzienna suplementacja małymi dawkami witaminy D₂ lub witaminy D₃ (10–20 mg/dzień) może zredukować wtórną nadczynność przytarczyc wywołaną niedoborem witaminy D i zwiększyć gęstość mineralną kości. W innych badaniach Lips (1996) wykazał, że 400 IU witaminy D dziennie przez trzy i pół roku nie miało wpływu na zmniejszenie liczby złamań biodra, chociaż większość badanych miała prawidłowy poziom witaminy D. Dalsza podanaliza na pacjentach z niedoborem witaminy D również nie wykazała znaczącej redukcji złamań biodra. Z kolei Heikinheimoet (1994) udowodnił, że witamina D podawana corocznie w iniekcji domięśniowej (300 000 IU) spowodowała zmniejszenie liczby złamań niekręgowych, ale dotyczyło to przypadku złamań kończyny górnej, a nie biodra. Stosowanie skojarzonej terapii witaminą D i wapniem wykazało jednak stałą redukcję złamań pozakręgowych. Chapuy (1994) wykazał, że suplementacja 1,2 g wapnia i 800 IU witaminy D₃ przez 18 miesięcy spowodowała 43-procentową redukcję złamań biodra i 32-procentową redukcję całkowitej liczby złamań niekręgowych.

Wydaje się, że związek pomiędzy statusem witaminy D a gęstością mineralną kości zależy od badanej populacji i projektu badania.

Choroba zwyrodnieniowa stawów (ang. *osteoarthritis*, OA) jest przewlekłym schorzeniem degeneracyjnym charakteryzującym się ubytkiem chrząstki stawowej. OA jest obecnie uważana za chorobę chrząstki, błony maziowej i kości podchrzęstnej. W USA na OA cierpi 30 milionów dorosłych. Objawowe OA kolana występuje u 10% mężczyzn i 13% kobiet w wieku ≥ 60 lat. Ból i spadek sprawności ruchowej spowodowany OA może prowadzić do zwiększenia ryzyka otyłości, cukrzycy, upadków i złamań. Szereg tkanek stawu, w tym chrząstka, błona maziowa i kość podchrzęstna, odgrywają znaczącą rolę w rozwoju/progresji patologii choroby zwyrodnieniowej stawów. Rozpad chrząstki stawowej jest główną cechą OA, a zapalenie błony maziowej również odgrywa dużą rolę w progresji zmian w tkankach stawowych. Nadal jednak, nie jest znany precyzyjny mechanizm inicjujący degradację chrząstki. W trakcie inicjacji/progresji OA kość podchrzęstna jest miejscem licznych dynamicznych przemian morfologicznych spowodowanych zmienionym metabolizmem endosteoblastów, które są częścią procesu patologicznego. W stawach objętych chorobą

zwrodnieniową występuje niski poziom aggrekanu, proteoglikanu, kolagenu typu II oraz czynnika transkrypcyjnego 1(RUNX1). Z kolei kolagen typu X, metaloproteinaza macierzy MMP-13 (ang. *matrix metalloproteinases*), oraz dezintegryna i metaloproteinaza z motywami trombospondyny (ang. *a disintegrin-like and metalloprotease*, ADAMTS) 5 są podwyższone i wykorzystywane jako molekularne markery OA. Inne cechy OA obejmują dezorientację, zwapnienie i penetrację naczyniową chrząstki stawowej, zniszczenie kości podchrzęstnej i tworzenie osteofitów (Park, 2019).

Witamina D jest związana z obrotem kostnym. Niski poziom 25(OH)D₃ w surowicy zwiększa aktywność osteoblastyczną i obrót kostny. Dlatego sugeruje się, że niewystarczające stężenie 25-hydroksywitaminy D w surowicy może być związane ze zmianami w kości podchrzęstnej. Zmiany te odgrywają istotną rolę w powstawaniu i progresji zmian w chrząstce. Chociaż wykazano, że witamina D jest również ważnym hormonalnym czynnikiem wpływającym na homeostazę chrząstki i chondrocytów, a receptory witaminy D są obecne w chondrocytach, jej rola w OA jest mało zrozumiała i nadal budzi kontrowersje. Niektóre badania kliniczne wykazały, że niedobór witaminy D wiąże się ze zwiększonym ryzykiem progresji OA kolana i występowania OA biodra, inne nie wykazały związku pomiędzy poziomem witaminy D w surowicy a utratą przestrzeni stawowej lub pogorszeniem stanu chrząstki w OA kolana. U pacjentów z poziomem 25(OH)D₃ ≥ 50 nmol/L nie potwierdzono zależności pomiędzy statusem witaminy D a bólem, utratą objętości chrząstki czy inicjacją OA. Podwyższenie statusu witaminy D może natomiast łagodzić ból stawów u osób z niższym poziomem witaminy D. Przy uwzględnianiu progresji OA nie zaleca się zwiększenia spożycia witaminy D u chorych ze stężeniem 25(OH)D₃ ≥ 50 nmol/L w celu zmniejszenia bólu czy utraty objętości chrząstki. W większości tych badań wykorzystano radiologiczną ocenę OA. Mechanizmy oddziaływania witaminy D na chrząstkę pozostają niejasne, ale można podejrzewać, że może ona wywierać bezpośredni wpływ na chrząstkę poprzez receptory specyficzne dla witaminy D. Możliwy jest również wpływ na metabolizm kości podchrzęstnej, gdyż stężenie witaminy D w surowicy krwi wiązało się również ze zmniejszeniem powierzchni kości podchrzęstnej, co jest znanym czynnikiem ryzyka OA kolana (Tat i in., 2010).

Optymalny status 25(OH)D₃ dla OA jest obecnie niejasny, ale stężenie 25(OH)D₃ w surowicy powyżej 50 nmol/L, które jest docelowym poziomem dla zdrowia kości, może być również odpowiednie dla zdrowia stawów u pacjentów z OA (Park, 2019).

Niedobór witaminy D dotyka prawie 50% populacji na całym świecie. Szacuje się, że 1 miliard ludzi na całym świecie, we wszystkich grupach etnicznych i wiekowych, ma niedobór witaminy D. Ta pandemia hipowitaminozy D może być głównie przypisana stylowi życia i czynnikom środowiskowym, które zmniejszają ekspozycję na światło słoneczne wymagane do indukowanej ultrafioletem B (UVB) produkcji witaminy D w skórze (Józefowicz i in., 2009; Holick, 2007).

6. Wielokierunkowe działanie witaminy D

Wcześniej wielu praktyków uważało, że aktywność witaminy D to przede wszystkim jej funkcja endokrynną – regulacja stężenia wapnia w surowicy, wpływ na metabolizm kości. Rzeczywiście, klasyczna endokrynną funkcją witaminy D rozpoczyna się, gdy nerki hydroksylują 25(OH)D₃ do 1,25(OH)₂D₃, który następnie działa (zarówno pośrednio, jak i bezpośrednio) w celu utrzymania stężenia wapnia w surowicy krwi.

Niedobór witaminy D jest związany z chorobami układu krążenia, nadciśnieniem, udarem mózgu, cukrzycą, stwardnieniem rozsianym, reumatoidalnym zapaleniem stawów, nieswoistymi zapaleniami jelit, osteoporozą, chorobami przyzębia, zwyrodnieniem płamki żółtej, chorobami psychicznymi, skłonnością do upadków i przewlekłym bólem

6.1. Witamina D a nadciśnienie

Układ renina–angiotensyna (ang. *renin–angiotensin system*, RAS) jest kaskadą regulacyjną, która odgrywa istotną rolę w regulacji ciśnienia tętniczego krwi, homeostazy elektrolitów i objętości. Najważniejszym składnikiem tej kaskady jest renina, proteaza syntetyzowana i wydzielana przez aparat przykłębuszkowy w nefronie. Główną funkcją reniny jest wyodrębnianie angiotensyny (Ang I)

z angiotensynogenu. Dekapeptyd Ang I jest następnie przekształcany w oktapeptyd Ang II przez enzym konwertujący angiotensynę (ACE). Ang II to centralny efektor układu RAS o wielokierunkowym działaniu w wielu narządach, w tym w mózgu, sercu, nerkach, nadnerczach i naczyniach obwodowych. Reguluje ciśnienie krwi oraz równowagę elektrolitów i objętości pozakomórkowej, stymuluje skurcz miocytów naczyniowych. Nadciśnienie jest rozpowszechnioną chorobą wywołującą powikłania w układzie sercowo-naczyniowym. Witamina D wpływa na działanie układu RAS, który odgrywa centralną rolę w regulacji ciśnienia.

Badania epidemiologiczne i kliniczne wskazują na związek pomiędzy niedostateczną ekspozycją na światło słoneczne lub niskim stężeniem 1,25-dihydroksywitminy D₃ w surowicy (1,25(OH)₂D₃) z wysokim ciśnieniem krwi i/lub wysoką aktywnością reniny w osoczu. Witamina D jest silnym endokrynnym inhibitorem biosyntezy reniny, regulującym układ RAS. Myszy, które nie mają receptora witminy D (VDR), zwiększają produkcję reniny i angiotensyny (Ang) II, co prowadzi do nadciśnienia tętniczego, przerostu serca i zwiększonego poboru wody. W badaniach na liniach komórkowych wykazano, że 1,25(OH)₂D₃ bezpośrednio hamuje transkrypcję genu reniny przez mechanizm zależny od VDR (Gordon i in., 2004; Li, 2003).

Badania NHANES III (12 644 Amerykanów) wykazały odwrotną korelację pomiędzy nadciśnieniem a poziomem 25-hydroksy witminy D₃ (Scragg i in., 2007). Potwierdzają to badania przeprowadzone w Niemczech i Wielkiej Brytanii (Hypponen i in., 2008; Hintzpeter i in., 2008). Van Ballegooijen i in. (2017) zbadali 5066 osób bez nadciśnienia tętniczego, u których skontrolowano poziom witminy D i monitorowano go przez 6,4 roku. Pod koniec obserwacji u 20,5% wystąpiło nadciśnienie tętnicze, niski poziom witminy D wiązał się z większym ryzykiem rozwoju choroby.

Krzowski i in. (2016) badali związek pomiędzy poziomem witminy D i nadciśnieniem tętniczym u kobiet z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej. Badaniem objęto 49 kobiet (średni wiek 47 lat). U 61,2% pacjentek zdiagnozowano nadciśnienie, natomiast niedobór witminy D – u 51%. W grupie pacjentek z niedoborem witminy D nadciśnienie wystąpiło u 72% osób, podczas gdy w grupie bez niedoboru witminy D nadciśnienie zdiagnozowano u 50% kobiet. W innym badaniu, obejmującym 375 osób z nadciśnieniem tętniczym i 146 osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, wykazano, że zmienność genetyczna polimorfizmu FokI genu receptora witminy D oraz stężenie 25(OH)D₃ były związane z aktywnością reniny w nadciśnieniu tętniczym, co przemawia za tym, że kompleks witamina D–VDR jest regulatorem poziomu reniny u ludzi (Vaidya i in., 2011).

Seniorzy znajdują się w grupie osób zagrożonych niedoborem witminy D głównie ze względu na jej zmniejszone spożycie i zmniejszoną syntezę skórą. W badaniach MacLaughlin i Holicka (1985) wykonano ocenę skóry uzyskanej chirurgicznie (zakres wiekowy pacjentów 8–92 lata) pod kątem produkcji witminy D₃. Część próbek poddano działaniu promieniowania UV i oznaczono poziom witminy D w skórze właściwej i naskórku. Naskórek był głównym miejscem powstawania witminy D₃. Ilość prewitminy D produkowanej w skórze starszych osób była ponaddwukrotnie mniejsza niż w skórze młodych osób. Postępująca z wiekiem dysfunkcja śródbłonna naczyniowego wiąże się z częstszym występowaniem chorób sercowo-naczyniowych. Niedobór witminy D₃ może modulować funkcję śródbłonna naczyniowego i zwiększać częstość występowania nadciśnienia tętniczego. W badaniu przeprowadzonym przez Kestenbauma i in. (2011) uczestniczyło 2312 starszych uczestników (≥ 65 lat) bez choroby sercowo-naczyniowej. Obserwacja trwała 14 lat. Wykazano, że niskie stężenie 25(OH)D₃ wiąże się z występowaniem chorób układu sercowo-naczyniowego, nadciśnienia i śmiertelnością.

6.2. Witamina D a układ sercowo-naczyniowy

Pacjenci z niewydolnością serca mają szczególnie niskie poziomy 25(OH)D₃. Choroba ta związana jest z ograniczoną aktywnością fizyczną i zmniejszoną ekspozycją na słońce. Większość pacjentów z niewydolnością serca jest w wieku powyżej 75 lat, a więc synteza witminy D będzie u nich ograniczona. Niższy poziom 25(OH)D₃ koreluje z wyższym poziomem peptydów natriuretycznych odpowiadających za prawidłowe funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego, niższą szczytową wydolnością wysiłkową i gorszą jakością życia (Beveridge i Witham, 2013). W badaniach Gotsmana i in. (2012) badano poziom witminy D u osób z niewydolnością serca. Stwierdzono, że ryzyko

zgonu było większe dla pacjentów z niewydolnością serca ze stężeniem $25(\text{OH})\text{D}_3 < 25 \text{ nmol/L}$ w porównaniu z pacjentami ze stężeniem $25(\text{OH})\text{D}_3 > 75 \text{ nmol/L}$.

Kestenbaum i in. (2011) badali związek pomiędzy stężeniem $25(\text{OH})\text{D}_3$ i hormonem przytarczyc PTH u osób z niewydolnością serca. Stężenie $25(\text{OH})\text{D}_3$ w surowicy $< 15 \text{ ng/ml}$ było związane z 29-procentowym większym ryzykiem śmiertelności. Stężenie PTH w surowicy $\geq 65 \text{ pg/ml}$ było związane z 30-procentowym większym ryzykiem wystąpienia niewydolności serca. Nie znaleziono dowodów na interakcję pomiędzy stężeniem $25(\text{OH})\text{D}_3$ i PTH w surowicy a zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.

Zarówno VDR, jak i 1α -hydroksylaza są obecne w tkankach naczyniowych, takich jak komórki śródbłonna i komórki mięśni gładkich naczyń (ang. *mesenchymal vascular smooth muscle cells*, VSMCs), a także w kardiomiocytach. W ścianie naczyniowej $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ wykazuje szereg korzystnych efektów genomowych, w tym zmniejszenie trombogenności, zmniejszenie stężenia substancji obkurczających naczynia, hamowanie stresu oksydacyjnego i aterogenezy, poprawę naprawy śródbłonna, relaksację i rozszerzenie naczyń krwionośnych. Mimo że sygnalizacja witaminy D w kardiomiocytach i ścianie naczyniowej nie jest do końca wyjaśniona, dostępne dane wskazują, że $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ odgrywa kluczową rolę dla prawidłowej funkcji serca i naczyń. Różne efekty działania witaminy D na układ sercowo-naczyniowy mogą być, oprócz aktywacji VDR, mediowane również przez PTH (Zittermann i in., 2021).

W badaniach na modelach zwierzęcych (noworodki szczurze) w miocytach komorowych izolowanych z serc kalcytriol regulował liczbę komórek wchodzących w fazę syntezy cyklu komórkowego i wpływał tym samym na ich późniejsze dojrzewanie i różnicowanie. Ponadto w modelach mysich pozbawionych VDR obserwuje się zwiększoną masę komór, wyższe stężenie przedsiorkowego peptydu natriuretycznego, a także obecność metaloproteinaz sercowych wytrącających włóknistą macierz pozakomórkową. Zmiany te prowadzą w końcu do poszerzenia komór.

Szczury, u których stosowano dietę z niedoborem witaminy D, wykazują podwyższone ciśnienie skurczowe i stężenie fosfokinazy kreatynowej w surowicy, co wiąże się ze spadkiem poziomu wapnia. Wprowadzona suplementacja witaminy D łagodziła przerost lewej komory serca (Mheid i in., 2013).

Udar mózgu (ang. *cerebro-vascular accident*, CVA) to wypadek naczyniowo-mózgowy, który jest najbardziej wyniszczającym schorzeniem neurologicznym i może być przyczyną upośledzenia sprawności fizycznej, a nawet śmierci. Niedobór witaminy D wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia udaru. W badaniu przeprowadzonym przez Sun i in. (2012) niskie stężenie witaminy D wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia CVA. W badaniu Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) wykazano, że niedobór witaminy D jest czynnikiem ryzyka wystąpienia CVA niezwiązanym z rasą (Judd i in., 2016). W badaniu Uppsala Longitudinal Study of Adult Men obejmującym 1194 starszych mężczyzn zarówno niski, jak i wysoki poziom $25(\text{OH})\text{D}_3$ w surowicy wiązał się ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności ogólnej i nowotworowej, jednak tylko niski poziom wiązał się ze śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych (Michaëlsson i in., 2010). W Finlandii, w badaniu 1136 uczestników Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor (KIHD) Study, wykazano, że niedobór witaminy D wiązał się z większym ryzykiem zgonu (Kheiri i in., 2018).

6.3. Układ odpornościowy

Witamina D jest „starożytną” cząsteczką hormonalną, fotosyntetyzowaną we wszystkich formach życia, począwszy od fitoplanktonu (750 milionów lat temu) aż do ssaków i ludzi. Mogła zostać wybrana jako jeden z pierwszych naturalnych prohormonów antyoksydacyjnych z żywności niepochodzącej z roślin, a komórki zostały poinstruowane, aby ją syntetyzować. U ludzi najprawdopodobniej dieta oparta na mięsie wybrała witaminę D pochodzącą z cholesterolu jako podstawową cząsteczkę wykorzystywaną w odpowiedzi na stres. Na drodze ewolucji u ludzi powstał genetyczny polimorfizm VDR, z 4 głównymi polimorfizmami jednonukleotydowymi (ang. *single nucleotide polymorphism*, SNPs), co wiąże się z adaptacją do środowiska naturalnego (Holick, 2011).

Witamina D była stosowana (nieświadomie) do leczenia infekcji (takich jak gruźlica) jeszcze przed pojawieniem się skutecznych antybiotyków. Pacjenci z gruźlicą byli wysyłani do sanatoriów, gdzie leczenie obejmowało ekspozycję na światło słoneczne, które, jak sądzono, bezpośrednio zabijało gruźlicę. Olej z wątroby dorsza, bogate źródło witaminy D, również był stosowany w leczeniu gruźlicy oraz w celu zwiększenia ochrony organizmu przed infekcjami (Chirumbolo i in., 2017).

Działanie witaminy D na układ odpornościowy to przede wszystkim rola modulująca i przeciwzapalna. Celem działania witaminy D są organelle wewnątrzkomórkowe zaangażowane w odpowiedź na stres, takie jak retikulum endoplazmatyczne (ER). Stres ER jest ściśle powiązany z pojawieniem się stanu zapalnego, kontroluje różnicowanie się makrofagów i komórek psiankowatych. W niektórych modelach komórek witamina D hamuje stres ER poprzez oddziaływanie na odpowiedź zapalną makrofagów M1. Zdolność witaminy D do ukierunkowania szlaków sygnałowych odpowiedzi na stres komórkowy może podkreślać jej rolę jako hormonu przeciwzapalnego (Riek i in., 2012).

Witamina D odgrywa ważną rolę w nieswoistej (wrodzonej) odpowiedzi immunologicznej. Makrofagi rozpoznają endotoksynę – lipopolisacharyd bakteryjny LPS – poprzez receptory toll like (ang. *toll-like receptors*, TLR). Następuje kaskada zdarzeń, w wyniku której powstają peptydy o silnym działaniu bakteriobójczym: katelocydyna i beta-defensyna 4. Wiązanie TLR z lipopolisacharydem prowadzi do zwiększonej ekspresji zarówno 1- α -hydroksylazy, jak i VDR. Powoduje to wiązanie heterodimeru 1,25 D-VDR-RXR do VDRE genów dla katelocydyny i beta defensyny 4, a następnie transkrypcję tych białek. Peptydy te lokalizują się w fagosomach z zaatakowanymi bakteriami, gdzie doprowadzają do niszczenia błony komórkowej bakterii (Sundaram i Coleman, 2012).

Drobnoustroje spowalniają reaktywność immunologiczną poprzez deregulację VDR, co ostatecznie zwiększa ich szanse na przeżycie. Dlatego też terapie modulujące układ odpornościowy, które zwiększają ekspresję i aktywność VDR, są obecnie w coraz większym stopniu rozważane w leczeniu chorób. Limfocyty T mają ogromne znaczenie zarówno dla odporności ochronnej, jak i rozwoju chorób zapalnych. Ekspresja i aktywność VDR odgrywają istotną rolę zarówno w rozwoju, różnicowaniu, jak i funkcji efektorowej limfocytów T. Receptor witaminy D (VDR) jest jądrowym, zależnym od ligandu czynnikiem transkrypcyjnym, który w kompleksie z hormonalnie czynną witaminą D – 1,25(OH)₂D₃ – reguluje ekspresję ponad 900 genów zaangażowanych w szereg funkcji fizjologicznych. Wpływ sygnalizacji 1,25(OH)₂D₃-VDR na funkcje immunologiczne jest przedmiotem wielu ostatnich badań, ponieważ sugeruje się związek pomiędzy 1,25(OH)₂D₃ a podatnością na różne infekcje oraz rozwój chorób autoimmunologicznych takich jak: stwardnienie rozsiane (ang. *sclerosis multiplex*, SM), reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), cukrzyca (Kongsbak i in., 2013).

Eksperymentalne autoimmunologiczne zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (ang. *experimental autoimmune encephalomyelitis*, EAE) oraz stwardnienia rozsianego w modelach zwierzęcych jest uznanym modelem stosowanym w badaniach nad mechanizmami związanymi z tymi chorobami. Badania EAE przeprowadzone na zwierzętach z zaprogramowaną delecją receptora VDR dla witaminy D (Bouillon i in., 2008) lub na zwierzętach z dysfunkcją VDR (Mayne i in., 2011) pokazują funkcję VDR w hamowaniu EAE przez 1,25(OH)₂D₃. Biologiczne znaczenie niskiego poziomu VDR w rozwoju SM zostało potwierdzone w analizie mikromacierzy przeprowadzonej przez Achiron i in. (2010). Porównali oni komórki jednojądrowe krwi osób zdrowych, u których później rozwinęło się SM, z komórkami zdrowych osób, u których nie wystąpiła choroba. Jednym ze zidentyfikowanych wczesnych markerów schorzenia okazała się supresja ekspresji VDR (Achiron i in., 2010). W badaniach Yu i Cantorna (2008) ustalono, że zwiększona reaktywność immunologiczna obserwowana u myszy pozbawionych VDR jest częściowo spowodowana brakiem rozwoju dwóch regulacyjnych podgrup komórek T, komórek iNKT (ang. *invariant natural killer T-cells*) i komórek T CD8 α /TCR α . Komórki T CD8 α są obecne głównie w jelitach, gdzie pomagają w utrzymaniu tolerancji i tłumieniu zapalenia wywołanego przez dużą liczbę antygenów jelitowych. Myszy pozbawione VDR mają znacznie mniej komórek iNKT, co wynika z zablokowania ich rozwoju, ponieważ VDR bierze udział w tworzeniu dojrzałych komórek iNKT (Kongsbak i in., 2013). Komórki iNKT są negatywnymi regulatorami EAE, a ponadto we krwi pacjentów z SM stwierdza się mniejszą

liczbę komórek iNKT. Araki i in. (2003) wykazali, że wzrost liczby komórek iNKT wiąże się z remisją objawów u pacjentów z SM.

Niedobór witaminy D jest bardzo rozpowszechniony u chorych na toczenia rumieniowatego układowego (ang. *systemic lupus erythematosus*, SLE) ze względu na unikanie słońca przez chorych, fotoprotekcję, niewydolność nerek oraz stosowanie leków, takich jak glikokortykoidy, leki przeciwdrgawkowe, antymalaryczne i inhibitory kalcyneuryny, które zmieniają metabolizm witaminy D lub upośledzają funkcje receptora witaminy D. Suplementacja witaminą D może poprawiać markery zapalne i hemostatyczne, co wiąże się z poprawą stanu klinicznego. Wykazano, że aktywność i ciężki przebieg choroby korelują odwrotnie z poziomem witaminy D (Hassanalilou i in., 2018).

Na rozwój chorób autoimmunologicznych ma wpływ środowisko mikrobowe człowieka. Niektóre mikroby spowalniają wrodzoną obronę immunologiczną poprzez dysregulację VDR. Jednym z mechanizmów wykorzystywanych przez wrodzony układ odpornościowy do usuwania patogenów jest indukowana przez VDR produkcja peptydu przeciwdrobnoustrojowego – katelicyny, która posiada aktywność przeciwwirusową, przeciwbakteryjną i przeciwgrzybiczą. Każdy mikroorganizm zdolny do dysregulacji ekspresji VDR zwiększa swoje szanse na przeżycie. Wykazano, że *Mycobacterium leprae* hamuje aktywność VDR poprzez obniżenie regulacji CYP27B1 w monocytach, *Mycobacterium tuberculosis* obniża ekspresję VDR w makrofagach, a grzyb *Aspergillus fumigatus* wydziela toksynę zdolną do obniżania ekspresji VDR w makrofagach (Kongsbak i in., 2013). Doprowadza to do nagromadzenia patogenów w tkankach krwi i zwiększenia podatności na infekcje. Rozwój wielu chorób autoimmunologicznych można zahamować poprzez przywrócenie funkcji VDR (za pomocą agonisty VDR – olmesartanu) wraz z antybiotykami. Dotyczy to reumatoidalnego zapalenia stawów, toczenia rumieniowatego układowego, sarkoidozy, twardziny, łuszczycy, zespołu Sjögrena, autoimmunologicznej choroby tarczycy oraz cukrzycy typu I i II. Regulacja liczebności i aktywności VDR w komórkach układu odpornościowego ma potencjalnie duże znaczenie terapeutyczne i powinna być rozważana w leczeniu tych chorób (Waterhouse i in., 2009).

Witamina D wywołuje liczne reakcje w komórkach układu odpornościowego: hamuje proliferację komórek B oraz blokuje ich różnicowanie i wydzielanie immunoglobulin. Wpływ na regulację komórek B przez $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ odbywa się również za pośrednictwem IL-10 i CCR-10 (Shirakawa i in., 2008).

Kalcitriol dodatkowo hamuje proliferację T – przejście z fenotypu Th1 do Th2. Ponadto wpływa na dojrzewanie komórek T z odchyleniem od zapalnego fenotypu Th17 oraz ułatwia indukcję komórek regulatorowych T. Główną rolą limfocytów Th1 jest ich udział w reakcjach odpowiedzi komórkowej, między innymi w przebiegu infekcji wirusowych, pierwotniakowych i chorobach o podłożu autoimmunologicznym. Typowymi substancjami wytwarzanymi przez Th1 są: interleukina 2 (IL-2) i interferon gamma (IFN- γ). Limfocyty Th1 mają także hamujący wpływ na reakcje alergiczne. Limfocyty Th2 odgrywają kluczową rolę w reakcjach typu humoralnego, aktywują limfocyty B, wydzielają interleukiny IL-4, IL-5, IL-10. Prawidłowa reakcja układu immunologicznego zależy od równowagi pomiędzy Th1 i Th2. Kiedy dominuje odpowiedź komórkowa Th1, mamy do czynienia z rozwojem chorób autoimmunologicznych. Kalcitriol w badaniach *in vitro* promuje przesunięcie Th1 do Th2. Ponadto hamuje odpowiedź limfocytów Th17 zwanych zapalnymi przez bezpośrednie obniżanie wytwarzania IL-17 oraz innych cytokin (IL-1, IL-6, IL-12, IL-21, IL-23, TNF- α). Efektem tych działań jest zmniejszenie produkcji cytokin zapalnych (IL-17, IL-21) przy jednoczesnym zwiększeniu produkcji cytokin przeciwzapalnych, takich jak IL-10 (Raphael i in., 2015).

Witamina D wywiera również wpływ na monocyty i komórki dendrytyczne (ang. *dendritic cells*, DCs). Hamuje wytwarzanie przez monocyty cytokin zapalnych, takich jak IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 i TNF α . Dodatkowo hamuje również różnicowanie i dojrzewanie DC z zachowaniem niedojrzałego fenotypu, co ogrywa ważną rolę w rozwoju chorób autoimmunologicznych. Prezentacja antygenów w komórce T przez dojrzałe DC ułatwia odpowiedź immunologiczną przeciwko temu antygenowi, podczas gdy prezentacja antygenów przez niedojrzałe DC powoduje rozwój tolerancji (Aranow, 2011).

Witamina D reguluje kaskadę zapalną poprzez modulację szlaku czynnika jądrowego kappa B (ang. *Nuclear Factor kappa B*, NF- κ B). Wzorce molekularne związane z patogenami (ang. *pathogen associated molecular patterns*, PAMPs) pochodzą od bakterii, wirusów, grzybów i pierwotniaków

i obejmują lipopolisacharyd (LPS), lipoproteiny, flagelinę, bakteryjne DNA i wirusowe RNA. PAMPs aktywują specyficzne receptory toll-podobne (TLR) obecne na różnych typach komórek odpornościowych. Po aktywacji TLR indukują szlak NFκB, który zwiększa ekspresję cytokin prozapalnych. NFκB jest regulowany poprzez oddziaływanie z białkami hamującymi, znanymi jako proteiny IκB. W nabłonku dróg oddechowych podczas infekcji wirusowej witamina D zwiększa regulację IκBα, co powoduje zmniejszenie sygnalizacji NFκB i zmniejszenie ekspresji wielu cytokin prozapalnych. Podwyższenie IκBα przez witaminę D wykazano również w komórkach nabłonka oddechowego mukowiscydozy poddanych działaniu lipopolisacharydu *Pseudomonas*. W komórkach, które były narażone na działanie witaminy D, całkowita komórkowa IκBα wzrosła, co prowadziło do zmniejszenia IL-6 i IL-8, cytokin prozapalnych produkowanych w wyniku aktywacji NFκB (Hansdottir i in., 2010).

Przeprowadzono badania przekrojowe ukazujące związek pomiędzy niższym poziomem witaminy D a nasileniem infekcji. W badaniach, w których uczestniczyło 18 883 osób, przeprowadzonych w latach 1988–1994, pacjenci z niższym poziomem witaminy D (< 30 ng/ml) częściej zgłaszali przebyte infekcje górnych dróg oddechowych niż osoby z prawidłowym poziomem witaminy D, nawet po uwzględnieniu zmiennych takich jak pora roku, wiek, płeć, masa ciała i rasa (Ginde i in., 2008). Laaksi i in. (2010) przeprowadzili badanie z podwójnie ślełą próbą (październik–marzec), w którym wzięło udział 164 ochotników, młodych fińskich mężczyzn (18–28 lat) przechodzących szkolenie wojskowe. Badani zostali losowo przydzieleni do grupy, która otrzymywała 400 IU witaminy D dziennie lub do grupy placebo. Po sześciu miesiącach badania w grupie suplementowanej stwierdzono średnie stężenie 25(OH)D₃ w surowicy (±SD) wynoszące 71,6 ± 22,9 nM/L, a w grupie placebo 51,3 ± 15,5 nM/L 25(OH)D₃. Odsetek mężczyzn pozostających zdrowymi w ciągu sześciomiesięcznego okresu badania był większy w grupie suplementowanej (51,3%) w porównaniu z grupą placebo (35,5%). Wyniki pokazują prewencyjny wpływ witaminy D na infekcje dróg oddechowych. Pozytywną rolę witaminy D w infekcjach układu oddechowego i funkcji płuc potwierdzili Berry i in. (2011). W badaniach wykorzystali dane przekrojowe od 6789 uczestników ogólnokrajowej brytyjskiej kohorty urodzeniowej z 1958 roku. Autorzy mierzyli stężenie 25(OH)D₃, czynność płuc, wymuszoną pojemność życiową oraz infekcje układu oddechowego od 45 roku życia. Wykazali liniowy związek między statusem witaminy D a sezonowymi infekcjami i czynnością płuc. Podobne wyniki uzyskali Aregbesola i in. (2013), którzy badali ryzyko wystąpienia hospitalizowanego zapalenia płuc w starzejącej się populacji ogólnej we wschodniej Finlandii.

Ludzki Rhinovirus (HRV) jest najczęstszą przyczyną infekcji górnych dróg oddechowych. Brockman-Schneider i in. (2014) dodawali 25(OH)D₃ lub 1,25(OH)₂D₃ do pierwotnych ludzkich komórek nabłonka oskrzeli (hBEC), a następnie zakażali je RV-16. Replikację RV i ekspresję genów oceniano za pomocą ilościowego badania PCR. Wydzielanie cytokin/chemokin mierzono metodą ELISA. Wykazano, że inkubacja komórek z metabolitami witaminy D nie miała wpływu na replikację RV-16, ale zaobserwowano zwiększenie wydzielania chemokin prozapalnych CXCL8 i CXCL10 zarówno w obecności infekcji rinowirusowej, jak i przy jej braku. Chemokiny te są zaangażowane w aktywację komórek odpornościowych, takich jak makrofagi, neutrofile i limfocyty T.

6.3.1. Grypa

Grypa to ostra choroba zakaźna układu oddechowego. Wirus grypy ulega początkowemu namnożeniu w nabłonku oddechowym. Wykazuje sezonowość, której przyczyny nie końca są poznane. Do często wymienianych źródeł jego rozwoju należą: sezonowość występowania niskich temperatur, suche powietrze, przebywanie w pomieszczeniach w zimie, urlopy, sezonowość korzystania z promieniowania ultrafioletowego (UV). Badanie przeprowadzone w latach 1980–2000 w Norwegii wykazało, że zapalenia płuc, zgony związane z grypą w chłodniejszej porze roku były związane z niskim poziomem witamin (Moan i in., 2009). W badaniu Urashimy i in. (2010) przeprowadzonym z udziałem dzieci w wieku szkolnym badano wpływ suplementacji witaminą D w zapobieganiu zakażeniom grypy typu A w sezonie zimowym. Stwierdzono, że w grupie dzieci, które otrzymywały placebo, liczba zakażonych (18,6%) była prawie dwukrotnie wyższa niż w grupie dzieci, które otrzymywały w okresie od grudnia do marca 1200 IU witaminy D (10,8%).

Ukazały się również badania, które pokazują, że brak jest korelacji pomiędzy poziomem witaminy D a zapobieganiem zakażeniom wirusowym związanym z grypą. W badaniu Loeb (2010) (1641 dzieci z infekcją grypową) 177 dzieciom podawano suplementy witaminy D (14 000 IU/tydz. przez osiem miesięcy), a 209 dzieciom – placebo. Stwierdzono, że suplementacja witaminą D nie zmniejszała zachorowań na grypę, ale wpływała na mniejszą liczbę infekcji układu oddechowego niezwiązanych z wirusem grypy

Gui i in. (2017) wykazali negatywny wpływ leczenia $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na wrodzoną odpowiedź immunologiczną generowaną przez zakażenie grypą H9N2 u myszy, szczególnie w późniejszym okresie choroby. Chociaż witamina D obniżała gen M grypy (kodujący białko M związane z odpowiedzią zapalną i replikacją wirusa) IL-6 i IFN β w komórkach A549 przed zakażeniem grypą H9N2 i po nim, autorzy stwierdzili, że nie wpływała na replikację wirusa *in vitro* i *in vivo*.

Brak związku pomiędzy infekcjami dróg oddechowych a suplementacją witaminą D wykazali Li-Ng i in. (2009), którzy opisali randomizowane badanie kontrolowane dotyczące profilaktyki objawowych infekcji górnych dróg oddechowych przeprowadzone w okresie zimowym. W badaniu 162 dorosłych otrzymywało 2000 IU witaminy D dziennie przez 12 tygodni. Nie stwierdzono różnicy w częstości występowania infekcji oraz w czasie trwania lub nasilenia objawów infekcji dróg oddechowych pomiędzy grupą suplementowaną a grupą placebo.

Badano również wpływ witaminy D na skuteczność szczepień ochronnych przeciwko wirusom grypy. W badaniach Chadha i in. (2011) stwierdzono, że prawidłowy poziom witaminy D powoduje lepszą odpowiedź immunologiczną na szczepionkę. Z drugiej strony niektóre badania wykazały, że suplementacja witaminą D może zmniejszać skuteczność szczepionki. W badaniu Chyongchiou i in. (2017) przeprowadzonym wśród 135 dzieci na początku badania zmierzono poziom witaminy D oraz miano przeciwciał przeciwko grypie przed szczepieniem żywą szczepionką przeciwko grypie (LAIV) lub inaktywowaną szczepionką przeciwko grypie (IIV) oraz 21 dni po szczepieniu. Miana przeciwciał po szczepieniu dla linii LAIV B (B Brisbane i B Massachusetts) były istotnie wyższe wśród osób z niższym poziomem witaminy D i wśród młodszych uczestników. Nie stwierdzono związku między poziomem witaminy D a odpowiedzią na szczepy LAIV A (A/H1N1 i A/H3N2) lub na jakiegokolwiek szczepu, lub na linii IIV. Wpływ poziomu witaminy D na odpowiedź immunogenną na szczepienie przeciwko grypie nie jest więc jasny. Suplementacja witaminą D może poprawić odpowiedź na określone szczepy. Konieczne są dalsze badania wyjaśniające wpływ witaminy na poszczególne szczepy szczepionki.

Jedną z głównych przyczyn śmiertelności z powodu chorób wątroby jest zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C. U wielu dorosłych osób zakażenie wywołane przez wirusa przebiega bezobjawowo. Jeśli zakażenie nie ustępuje samoistnie, może przejść w stan przewlekły i spowodować nieodwracalne uszkodzenie wątroby. Pacjentom z chorobami wątroby często towarzyszy niedobór witaminy D, jednak mechanizm tego zjawiska nie został jeszcze poznany. $25(\text{OH})\text{D}_3$ działa jako czynnik przeciwwirusowy, jest silnym immunomodulatorem, wykazuje działanie przeciwwłókninowe. Jedno z badań przeprowadzonych na immunokompetentnych pacjentach z nawracającym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C wykazało, że podawanie witaminy D wraz z terapią przeciwwirusową zwiększało prawdopodobieństwo trwałej odpowiedzi wirusowej (SVR) (Bitetto i in., 2011). Wyniki te zostały potwierdzone również w innych badaniach. Pomimo wprowadzenia w ostatnim czasie nowych leków przeciwwirusowych do leczenia CHC (ang. *chronic hepatitis C*), dostęp do nich dla wielu pacjentów jest niemożliwy ze względu na wysoką cenę tych substancji. Dlatego też tradycyjna terapia z zastosowaniem pegylowanego interferonu- α (Peg-IFN- α) i rybawiryny może nadal odgrywać rolę w klinicznym leczeniu CHC, szczególnie w krajach rozwijających się. Ta standardowa terapia wiąże się jednak z szeregiem poważnych pozawątrobowych działań niepożądanych, a najczęstsze z nich to zaburzenia hematologiczne i zaburzenia czynności tarczycy, które mogą prowadzić do zmniejszenia dawki i/lub zakończenia terapii. W badaniu Yokoyama i in. (2014) wykazano, że suplementacja witaminą D podczas terapii interferonem pegylowanym w skojarzeniu z rybawiryną poprawiła odpowiedź immunologiczną przeciwko genotypowi 1 HCV. Wraz ze zmniejszeniem prawdopodobieństwa SVR niski poziom witaminy D koreluje również z ciężkim włóknieniem. Zaobserwowano, że interakcja witaminy D z receptorami witaminy D w fibroblastach może chronić te komórki przed uszkodzeniem

oksydacyjnym, wpływać na proliferację, ekspresję genów i migrację fibroblastów, a także zmniejszać aktywność zapalną komórek gwiaździstych wątroby. Natomiast w badaniu Belle i in. (2017) stwierdzono, że suplementacja witaminą D w połączeniu z terapią przeciwwirusową u pacjentów zakażonych wirusem HCV genotypu 1 nie wykazała różnicy w skuteczności leczenia ani nie przyniosła korzystnych efektów w zakresie progresji włóknienia.

6.3.2. Witamina D i SARS-CoV-2

Od końca 2019 roku świat stoi w obliczu nowej pandemii o nazwie COVID-19. Pandemia ta rozpoczęła się w okręgu Wuhan w Chinach i szybko rozprzestrzeniła się na całym świecie. Czynnikiem sprawczym tej choroby jest SARS-CoV-2. Wirus ten należy do dużej rodziny wirusów znanej jako *Coronaviridae*. W oparciu o powiązania filogenetyczne i genomiczne wirusy z tej rodziny można podzielić na cztery rodzaje: alfakoronawirusy, betakoronawirusy, gamakoronawirusy i deltakoronawirusy.

Analiza genetyczna genomu wirusa przeprowadzona na pacjentach w Chinach pokazała, że istnieją dwa typy wirusów SARS-CoV-2: L-type i S-type. Typ L jest bardziej powszechny i zakaźny niż typ S, który jest wersją przodkową genomu. Genom wirusa SARS-CoV-2 koduje cztery białka: spike (S), otoczkę (E), błonę (M) i nukleokapsyd (N), które są niezbędne do zakaźności wirusa. Białko S (spike) jest kluczowe w zakażeniu gospodarza. Białko to jest obecne na powierzchni wirusa i oddziałuje z receptorem ACE2 komórki gospodarza. Po interakcji proteazy, takie jak transmembranowa proteaza serynowa 2 (TMPRSS2), rozszczepiają C-końcowy fragment ACE2, co pośredniczy w fuzji błonowej pomiędzy cząsteczką wirusa a błoną komórki gospodarza i umożliwia wniknięcie wirusa do komórki oraz rozpoczęcie replikacji (Hussain i in., 2005). W oparciu o wyniki badań klinicznych można stwierdzić, że po wniknięciu do organizmu wirus przechodzi fazę inkubacji i nie daje ciężkich objawów. Podczas tego etapu, jeżeli układ odpornościowy gospodarza wywoła specyficzną odpowiedź immunologiczną, wirus może zostać wyeliminowany i nie dochodzi do rozwoju choroby. Zdolność do eliminacji wirusa w początkowym stadium choroby zależy od stanu odporności danej osoby (wiek, stan zdrowia, typ HLA, grupa krwi ABO i inne). Jeśli gospodarz nie jest w stanie wyeliminować wirusa w początkowej fazie choroby, wirus zaatakuję tkanki o wysokiej ekspresji receptora ACE2, takie jak płuca i nerki. To spowoduje aktywację zapalenia mediowanego przez wrodzony układ odpornościowy, szczególnie przez cytokiny prozapalne, takie jak (IL)-1B i IL-18 uwalniane przez makrofagi i T helper typu 1 (Th1) uwalniane przez komórki odpornościowe, które spowodują dalsze uszkodzenia narządów i doprowadzą do ciężkiego stadium choroby (Shi i in., 2020). Ponieważ witamina D odgrywa kluczową rolę w regulacji układu odpornościowego i jest znana jako czynnik ochronny przed infekcjami wirusowymi, podejrzewa się, że poziom witaminy D może być powiązany z prawdopodobieństwem zakażenia SARS-CoV-2 oraz wynikiem testu na obecność wirusa COVID-19. Obszary, w których występuje wyższa zachorowalność na Covid-19, znajdują się na wyższych szerokościach geograficznych i mają niską ekspozycję na światło słoneczne. Może to korelować z niższym poziomem witaminy D, co może zwiększać podatność na zakażenie wirusem Covid-19 (Siddiqui i in., 2020). Jednym z głównych objawów ciężkiej postaci zakażenia SARS-CoV-2 jest limfopenia, podczas której dochodzi do zmniejszenia liczby krążących we krwi limfocytów. Zarówno w modelach mysich, jak i w ludzkich liniach komórkowych witamina D wykazywała aktywność w tkance płucnej i wywierała protekcyjny wpływ na doświadczalne śródmiąższowe zapalenie płuc. W kilku badaniach *in vitro* wykazano, że witamina D odgrywa ważną rolę w homeostazie układu oddechowego poprzez stymulację wydzielania peptydów przeciwdrobnoustrojowych lub poprzez bezpośrednie zakłócanie systemu angiotensyna (RAS), co może prowadzić do przewlekłej choroby sercowo-naczyniowej (CVD) i zmniejszenia wydolności płuc. Osoby z takimi chorobami współistniejącymi stanowią większy odsetek ciężko chorych przypadków w COVID-19 (Zdrengha i in., 2017; Ali, 2020).

W płucach pneumocyty typu II są głównym celem SARS-CoV-2 i są zaangażowane w produkcję surfaktantu w pęcherzykach płucnych. W momencie zakażenia komórki te są niszczone przez silną odpowiedź immunologiczną, co zmniejsza produkcję surfaktantu w płucach i często prowadzi do powikłań. Badania wykazały, że metabolity 1,25-dihydroksywitaminy D stymulują produkcję

surfaktantów w pneumocytach typu II i mogą zmniejszać napięcie powierzchniowe spowodowane ich niedoborem. Większość powikłań wywołanych przez Covid-19 występuje w wyniku ostrej odpowiedzi immunologicznej, która uszkadza integralne narządy. Stwierdzono, że witamina D zapobiega nadmiernemu uwalnianiu cytokin prozapalnych i chemokin poprzez modulowanie aktywności makrofagów, a tym samym zapobiega uszkodzeniu tkanek. Obecnie brak jest danych, które wykazują bezpośredni wpływ witaminy D na podatność i ciężki przebieg choroby Covid-19, ale ponieważ witamina D ma wieloraki wpływ na układ odpornościowy, prawdopodobnie jest także zaangażowana w modulowanie odpowiedzi immunologicznej przeciwko SARS-CoV-2 (Siddiqui i in., 2020).

Witamina D hamuje cytokiny prozapalne IL17 i interferon gamma oraz zwiększa produkcję przeciwzapalnej cytokiny interleukiny10 przez komórki T CD4+. Efekty działania witaminy D są znacznie większe w komórkach T kobiet niż mężczyzn. Podobnie jest w przypadku stymulowanych anty-CD3- i anty-CD28 komórek jednojądrzastych krwi obwodowej pobranych od mężczyzn, które generowały znacznie mniej limfocytów T regulatorowych CD4+CD25+FoxP3+ w odpowiedzi na witaminę D w porównaniu z komórkami pobranymi od kobiet, ale ta różnica płci zniknęła po dodaniu estradiolu. Może to mieć związek z większym nasileniem COVID-19 opisywanym u mężczyzn. Ciężkiej postaci COVID-19 towarzyszy nasilenie odpowiedzi Th1, które, jak się podejrzewa, przyczynia się do patogennej hiperinflacji (Rhodes i in., 2021).

Bakteriobójczy efekt witaminy D jest związany z zapoczątkowaną przez VDR indukcją 1,25(OH)₂D₃ katelicydyny, kationowego peptydu bakteriobójczego. Katelicydyna (LL-37) może być produkowana nie tylko przez makrofagi, ale także przez komórki nabłonka i wykazuje aktywność przeciwwirusową, szczególnie wobec wirusów, które – jak SARS-CoV-2 – są otoczkowe (Ahmed i in., 2019).

Kliniczne badanie kohortowe 185 pacjentów, u których rozpoznano i leczono COVID-19 w szpitalu uniwersyteckim w Niemczech pomiędzy 18 marca a 18 czerwca 2020 r., wykazało, że 22% i 64% chorych miało poziom witaminy D poniżej odpowiednio 12 ng/mL i 20 ng/mL, co jest zgodne z szacunkowymi danymi dotyczącymi częstości występowania niedoboru witaminy D u dorosłych w Niemczech. Punktem końcowym był ciężki przebieg choroby (tj. konieczność inwazyjnej wentylacji mechanicznej IVM i/lub zgon). W sumie 41 pacjentów (22%) miało niedobór witaminy D. Po uwzględnieniu wieku, płci i chorób współistniejących, niedobór witaminy D wiązał się z wyższym ryzykiem wystąpienia IMV/D i zgonu. Blisko 90% zgonów w tej kohorcie było statystycznie związanych z niedoborem witaminy. W badaniu niedobór witaminy D zdefiniowano jako stężenie 25(OH)D₃ < 12 ng/mL, zgodnie ze stanowiskiem Institute of Medicine (IOM). Jednak przy wartości 20 ng/mL, która zgodnie z zaleceniami IOM prawdopodobnie zaspokaja potrzeby około 97,5% populacji ogólnej, utrzymano związek między niskim poziomem witaminy D a ciężkim przebiegiem COVID-19 (Radujkovic i in., 2020).

Retrospektywna kohorta z Chicago obejmowała 4314 pacjentów badanych w kierunku COVID-19, z których wszyscy mieli sprawdzany poziom witaminy D w roku poprzedzającym badanie. W analizie wieloczynnikowej, w której uwzględniono wiek i pochodzenie etniczne, prawdopodobny niedobór witaminy D (wcześniejszy poziom niedoboru 25(OH)D₃ < 20 ng/mL, co odpowiada stężeniu poniżej 50 nmol/L) i brak późniejszej suplementacji wiązał się ze zwiększonym ryzykiem wyniku dodatniego testu na obecność COVID-19. Afroamerykanie i Latynosi w USA mają zarówno wysokie wskaźniki niedoboru witaminy D, jak i wykazują wysoki poziom zachorowalności i śmiertelności z powodu COVID-19, mogą być szczególnie ważnymi populacjami w kontekście badań, czy witamina D może zmniejszyć częstość występowania i ciężki przebieg COVID-19 (Meltzer i in., 2019).

W badaniu Carpagno i in. (2021) 42 dorosłych pacjentów przyjęto na intensywną terapię w Bari we Włoszech. Odnotowano śmiertelność do 10 dnia wynoszącą 50% wśród 10 pacjentów z ciężkim niedoborem witaminy D (mniej niż 10 ng/mL, tj. mniej niż 25 nmol/L) w porównaniu z 5-procentową śmiertelnością wśród 32 pacjentów z poziomem większym lub równym 10 ng/mL (tj. 25 nmol/L).

Przekrojowa analiza rejestru 235 hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 z Teheranu w Iranie wykazała, że wśród osób powyżej 40 roku życia u których stężenie witaminy D w surowicy wynosiło 30 ng/mL (75 nmol/L) lub więcej, śmiertelność była mniejsza (9,7% w porównaniu z 20-procentową śmiertelnością pacjentów, u których poziom 25(OH)D₃ < 30 ng/mL) U pacjentów, którzy mieli

wystarczającą ilość witaminy D, obserwowano zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych COVID-19, mniejsze ryzyko utraty przytomności i niedotlenienia. Zbadano, że istniał związek pomiędzy stężeniem witaminy D a poziomem białka CRP. Znaczne obniżenie stężenia CRP w surowicy markera stanu zapalnego wraz ze zwiększonym odsetkiem limfocytów sugerują, że wystarczająca ilość witaminy D może również pomóc w modulowaniu odpowiedzi immunologicznej, prawdopodobnie poprzez zmniejszenie ryzyka burzy cytokinowej w odpowiedzi na infekcję wirusową. W badaniach wykazano, że poziom witaminy D we krwi wynoszący co najmniej 40 ng/mL może być optymalny dla immunomodulacyjnego działania witaminy D (Maghbooli i in., 2020).

Autorzy wymienionych badań podkreślają, że bez randomizowanych badań kontrolowanych nie można wnioskować o związku przyczynowym między niedoborem witaminy D a ciężkim przebiegiem/wynikiem COVID-19. Jeżeli witamina D rzeczywiście zmniejsza nasilenie COVID-19 w odniesieniu do zapalenia, cytokin zapalnych i zakrzepicy, to suplementy będą stanowić stosunkowo łatwą opcję zmniejszenia wpływu pandemii.

6.4. Witamina D a astma

Astma jest przewlekłą chorobą układu oddechowego charakteryzującą się zwiększonym stanem zapalnym dróg oddechowych i hiperreaktywnością. Rola witaminy D w rozwoju astmy nie jest do końca wyjaśniona. Nieliczne badania przekrojowe sugerowały, że istnieje związek między astmą a witaminą D (Niloufer i Nanji, 2017). Badania Baekr i in. (2010) wykazały, że obniżone stężenie 25(OH)D₃ w surowicy jest skorelowane z częstszym występowaniem astmy, hospitalizacją, pogorszeniem czynności płuc i zwiększoną nadreaktywnością dróg oddechowych u dzieci chorych na astmę. W badaniu przekrojowym 75 włoskich dzieci chorych na astmę stwierdzono, że częstość występowania niedoboru witaminy D wynosiła 53,3%. Tylko 9,4% dzieci miało wystarczające stężenie 25(OH)D₃ w surowicy (co najmniej 30–40 ng/mL). Wykazano dodatnią korelację pomiędzy poziomem witaminy D a objętością wydechu. Dzieci z dobrze kontrolowaną astmą miały wyższe stężenie 25(OH)D₃ w surowicy niż dzieci z astmą częściowo kontrolowaną lub niekontrolowaną (Chinellato i in., 2011). W badaniu przeprowadzonym przez Thuesen i in. (2015) w grupie 4999 dorosłych Duńczyków uzyskano inne wyniki i stwierdzono, że poziom 25(OH)D₃ nie ma żadnego wpływu na rozwój astmy i objawów alergii i nie wiąże się z czynnością płuc. Autorzy podkreślają, że konieczne jest przeprowadzenie randomizowanych badań kontrolowanych, które pozwolą na dokładniejsze zbadanie tej kwestii.

Badanie przekrojowe Freishtata i in. (2010) w miejskim pediatrycznym centrum medycznym w Waszyngtonie dotyczyło afroamerykańskich dzieci w wieku 6 do 20 lat zamieszkujących miasto i chorujących na astmę. Większość badanych z uporczywą astmą miała niedobór witaminy D lub jej poziom był niewystarczający. Wykazano, że niskie stężenie 25(OH)D₃ w surowicy w wieku 6 lat poprzedzało wystąpienie objawów związanych z astmą (niekontrolowana astma i czynność płuc) w wieku 14 lat.

Zwiększone prenatalne spożycie witaminy D może zmniejszyć ryzyko astmy u dzieci aż o 40%. Badania przeprowadzone w Finlandii i Japonii na ponad 750 parach matka–dziecko wykazały, że spożycie witaminy D w czasie ciąży jest odwrotnie proporcjonalne do częstości występowania świszczącego oddechu u dzieci (Paul i in., 2012).

Większość badań obserwacyjnych wykazała korzyści z suplementacji witaminą D u chorych na astmę. Konieczne jest jednak przeprowadzenie badań klinicznych na większej liczbie osób w celu ustalenia związku pomiędzy witaminą D a astmą. Badania te będą również pomocne w ustaleniu właściwej dawki i bezpieczeństwa suplementacji witaminą D w zapobieganiu i leczeniu astmy.

6.5. Witamina D a nowotwory

Kilka argumentów przemawia za związkiem pomiędzy witaminą D a rozwojem raka:

- niski poziom witaminy D jest związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka,
- agresywność nowotworu jest mniejsza w lecie, kiedy wzrasta produkcja witaminy D,

- polimorfizmy genów kodujących białka zaangażowane w produkcję witaminy D wpływają na ryzyko rozwoju nowotworu.

Zależności te udowadniają badania *in vitro* i epidemiologiczne. Badania *in vitro* wykazały, że ekspozycja komórek nowotworowych na wysokie stężenia związków witaminy D hamuje ich proliferację i indukuje różnicowanie. Badania epidemiologiczne pokazały związek pomiędzy czynnikami, które wpływają na poziom witaminy D (np. szerokość geograficzna, historia ekspozycji na słońce, styl życia), a zwiększoną liczbą zachorowań na nowotwory, podkreślano przy tym ochronne działanie światła słonecznego i wysokiego poziomu witaminy D na różne rodzaje nowotworów.

Procesy zapalne są związane z rozwojem i progresją wielu typów nowotworów. Ostatnie dane podkreślają krytyczną rolę procesów immunologicznych i zapalnych w kancerogenezie komórek okrężnicy, wątroby, żołądka i prostaty. Chociaż wzajemne oddziaływanie pomiędzy witaminą D, procesem zapalnym i nowotworami nie jest jeszcze jasne, obserwacja, że VDR ulega znacznej ekspresji w układzie immunologicznym, nasuwa przypuszczenie, że witamina D i jej analogi mogą wywierać działanie immunomodulacyjne (Coussens i Werb, 2002). Kalcytriol hamuje szlak prostaglandynowy (PG) zaangażowany w odpowiedź prozapalną poprzez hamowanie ekspresji cyklooksygenazy-2 (COX-2) i receptorów PG oraz degradację PGs (proteoglikanów). PGs to prozapalne cząsteczki, które promują wzrost nowotworów. Kalcytriol zwiększa ekspresję fosfatazy kinazy białkowej aktywowanej mitogenem-5 (MKP5, znanej również jako fosfataza o podwójnej specyficzności-10 (DUSP10)) i w ten sposób promuje działanie przeciwzapalne (Krishnan i Feldman, 2009).

Wyniki dotychczasowych badań nad związkiem polimorfizmów VDR z różnymi typami nowotworów są często sprzeczne, a rola VDR w etiologii nowotworów jest nadal niejednoznaczna. W badaniach genetycznych sprawdzano możliwy związek między niektórymi histotypami nowotworów a wykrywaniem specyficznych polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNPs) genu VDR (VDRSNPs) i innych wybranych genów zaangażowanych w szlak witaminy D, takich jak gen białka transportującego witaminę D, CYP27B1 i CYP24A1 (McCullough i in., 2009).

Większość badań koncentruje się na polimorfizmach VDR, którego gen zlokalizowany jest na chromosomie 12q12-q14. Zakłada się, że wyższa ekspozycja na witaminę D może zapobiegać wielu nowotworom, prawdopodobnie poprzez efekty genomowe modulowane przez receptor witaminy D (VDR) oraz autokryny/parakryny metabolizm liganda VDR, $1\alpha,25\text{-(OH)}_2$ -witaminy D. Obecnie nie ma silnych, spójnych dowodów epidemiologicznych na istotny wpływ pojedynczych wariantów genów szlaku witaminy D na ryzyko zachorowania na raka jelita grubego, piersi lub prostaty, ale pojawiają się obiecujące okoliczności (Vuolo i in., 2012).

6.5.1. Witamina D a rak gruczołu krokowego

Rak gruczołu krokowego jest najczęstszym nowotworem u mężczyzn w świecie zachodnim. Zarówno zdrowe, jak i nowotworowe komórki prostaty posiadają receptory dla witaminy D oraz zawierają kluczowe enzymy dla jej metabolizmu. Od 1990 roku obserwuje się, że główne czynniki ryzyka raka prostaty, takie jak zaawansowany wiek, rasa czarna, zamieszkiwanie w wyższych szerokościach geograficznych, są związane z obniżoną syntezą witaminy D i odwrotnie związane z ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe (Schawartz i Hulka, 1990).

Prawidłowe i złośliwe komórki prostaty zawierają VDR, które pośredniczą w antyproliferacyjnym działaniu $1,25\text{(OH)}_2\text{D}_3$. Biologicznie aktywna postać witaminy D wiąże się z jądrowymi VDR w komórkach nabłonkowych gruczołu krokowego. Działa zarówno poprzez niegenomowe szlaki sygnalizacyjne z udziałem receptora związanego z błoną, jak i szlaki genomowe z udziałem jądrowego VDR. $1,25\text{(OH)}_2\text{D}_3$ dyfunduje biernie do komórek, wiąże się z receptorem i w efekcie powoduje zmianę konformacyjną VDR, co umożliwia dimeryzację z receptorem retinoidowym. Dimeryzacja pozwala na interakcję z elementem odpowiedzi witaminy D na genach docelowych i w ten sposób inicjuje transkrypcję. Element odpowiedzi witaminy D znajduje się również na genach związanych z różnicowaniem i proliferacją komórek. Produkty tych genów oddziałują z kinazami zależnymi od cykliny i hamują je, co zapobiega niekontrolowanej progresji

przez cykl komórkowy. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ odgrywa ważną rolę we wzroście i funkcji prawidłowej prostaty, jak również w kancerogenezie prostaty. Oprócz działania antyproliferacyjnego $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ może powodować apoptozę, indukować różnicowanie, zahamować inwazyjność komórek nowotworowych i hamować angiogenezę indukowaną przez nowotwór (Gupta i in., 2009).

Witamina D może hamować prozapalną ścieżkę sygnałową kinazy efektorowej p38 MAPK. Zarówno w prawidłowych komórkach nabłonka prostaty, jak i komórkach raka prostaty kalcytriol hamuje produkcję cytokin prozapalnych, takich jak IL-6, poprzez indukowanie ekspresji fosfatazy -5 MAPK (ang. *mitogen activated protein kinases*) (MKP-5), która zapobiega fosforylacji i aktywacji p38 MAPK. Poza komórkami prostaty kalcytriol hamował również indukowaną lipopolisacharydami (LPS) produkcję interleukiny-6 (IL-6) i czynnika martwicy nowotworów (TNF- α) poprzez indukcję MKP-1 w ludzkich monocytach i makrofagach myszy (Jeon i Shin, 2018).

Jednym z powodów, dla których warto zbadać rolę witaminy D w raku gruczołu krokowego, jest duża liczba badań epidemiologicznych łączących witaminę D z ryzykiem i wynikiem raka gruczołu krokowego. Podobnie jak w przypadku wielu innych nowotworów (np. jelita grubego, piersi, płuc i chłoniaków niezłośliwych) w badaniach odnotowano większe ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego lub śmiertelnego raka gruczołu krokowego u mężczyzn mieszkających na północnych szerokościach geograficznych oraz większe ogólne ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego i/lub gorsze rokowanie u mężczyzn, u których szacunkowe spożycie witaminy D jest niskie lub u których oznaczono niskie stężenie $25(\text{OH})\text{D}_3$. Jeden z najbardziej przekonujących argumentów przemawiających za związkami między witaminą D a rakiem gruczołu krokowego opiera się na badaniach afroamerykańskich mężczyzn. Analiza 194 afroamerykańskich mężczyzn wykazała, że 61% z nich miał stężenie $25(\text{OH})\text{D}_3 < 15 \text{ ng/ml}$, a tylko dwóch uczestników miało stężenie $> 30 \text{ ng/ml}$ (Tseng i in., 2009). Niższe stężenie $25(\text{OH})\text{D}_3$ jest spowodowane wyższym poziomem melaniny w skórze, która zmniejsza wewnątrzskórną syntezę witaminy D. W badaniach Gilberta i in. (2012) brało udział 70 345 mężczyzn z wczesnym stadium raka gruczołu krokowego rozpoznanego w latach 2004–2008. Stwierdzono wyższy poziom agresywnego raka gruczołu krokowego u mężczyzn afroamerykańskich. Byli oni 1,84 razy bardziej narażeni na rozwój raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka w porównaniu z mężczyznami rasy białej.

Antyproliferacyjne, proróżnicujące działanie metabolitów witaminy D na komórki prostaty zostało wykazane *in vitro*, ale nie zawsze ma to odzwierciedlenie w badaniach *in vivo* (Vuolo i in., 2012). Mechanizmy tych efektów nie zostały jeszcze w pełni scharakteryzowane, ale obejmują hamowanie proliferacji komórek (zatrzymanie cyklu komórkowego), inwazji (hamowanie metaloproteinaz), migracji, przerzutów, angiogenezy. W badaniu pilotażowym Woo i in. (2005) wykazali wydłużenie czasu podwojenia PSA po podaniu cholekalcyferolu u mężczyzn, u których doszło do nawrotu PSA po ostatecznej terapii. Piętnastu pacjentom podawano codziennie 2000 IU cholekalcyferolu i monitorowano jego stężenie co 2–3 miesiące. U 9 pacjentów stężenie PSA zmniejszyło się lub pozostało niezmienione po rozpoczęciu podawania cholekalcyferolu. Utrzymywało się to aż do 21 miesięcy. Zaobserwowano również statystycznie istotne zmniejszenie szybkości wzrostu PSA po podaniu cholekalcyferolu w porównaniu z szybkością wzrostu przed podaniem cholekalcyferolu.

Osborn i in. (1995) przedstawili badanie z zastosowaniem kalcytriolu u pacjentów z opornym na leczenie hormonalne rakiem gruczołu krokowego. Podawanie $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ rozpoczęto od doustnej dawki 0,5 mg dziennie, a następnie zwiększano ją do 1,5 mg dziennie. W badaniu tym nie odnotowano obiektywnych odpowiedzi, a dawka doustnego $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ była ograniczona przez hiperkalcemię występującą u 30% pacjentów. Stwierdzono, że $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ podawany w ten sposób jest nieaktywny w zaawansowanym raku gruczołu krokowego. Po tych pierwszych badaniach kilku autorów wykazało, że przerywane, wysokie dawki kalcytriolu są bezpieczne i możliwe do zastosowania. Wadą wszystkich wcześniejszych badań nad terapiami opartymi na witaminie D jest to, że kalcytriol był stosowany w dawkach znacznie poniżej maksymalnej tolerowanej dawki (Chen i Kittaka, 2011; Morris i in., 2004).

W modelach przedklinicznych, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* ekspozycja na bardzo wysokie stężenia kalcytriolu jest konieczna do uzyskania efektów przeciwnowotworowych. Muindi i in. (2002) wykonali badania u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową w celu określenia

maksymalnej tolerowanej dawki i farmakokinetyki kalcytriolu podawanego z paklitakselem, środkiem, którego aktywność przeciwnowotworowa w badaniach *in vitro* i *in vivo* była wzmacniana przez kalcytriol. Kalcytriol podawano doustnie przez 3 kolejne dni każdego tygodnia, a paklitaksel (80 mg/m^2) dożylnie, co tydzień. Dawka początkowa kalcytriolu wynosiła 4 mikrogramy, a maksymalna – 38 mikrogramów. Stężenia maksymalne kalcytriolu w surowicy (C_{max}), czas do osiągnięcia C_{max} oraz pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) różniły się istotnie między pacjentami. Uzyskane stężenia kalcytriolu w osoczu to od 600 pg/ml do 1440 pg/ml. W tym badaniu nie wystąpiła toksyczność ograniczająca dawkę. Stwierdzono, że pomimo zmienności wchłaniania, bardzo duże dawki kalcytriolu mogą być bezpiecznie podawane z paklitakselem. Wysokie stężenia kalcytriolu w surowicy uzyskane w tym badaniu są zbliżone do tych, które potęgują cytotoksyczność taksanów i analogów platyny zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*.

Suplementację witaminą D promowano w profilaktyce raka gruczołu krokowego, częściowo na podstawie badania przeprowadzonego w 2007 roku na Uniwersytecie Harvarda z udziałem prawie 15 000 mężczyzn wyjściowo wolnych od raka gruczołu krokowego. Mężczyźni, u których stężenie witaminy D w osoczu było poniżej zalecanego poziomu, byli w grupie o zwiększonym ryzyku rozwoju agresywnego raka gruczołu krokowego (Li i in., 2007). W badaniu z 2014 r. (Murphy i in., 2014) dokonano oceny związku pomiędzy statusem $25(\text{OH})\text{D}_3$ a występowaniem raka gruczołu krokowego, punktacją w skali Gleasona i stopniem zaawansowania nowotworu. W badaniu uczestniczyło 667 mężczyzn, u których dokonano biopsji gruczołu krokowego. Niedobór witaminy D był związany z wyższym stopniem w skali Gleasona (która określa złośliwość mikroskopową raka prostaty) i stadium zaawansowania nowotworu zarówno u mężczyzn europejsko-amerykańskich, jak i afroamerykańskich oraz ze zwiększonym prawdopodobieństwem rozpoznania raka gruczołu krokowego na podstawie biopsji. Ustalenia dotyczące związku między stężeniem witaminy D a agresywnym rakiem prostaty zostały potwierdzone w badaniu z 2012 roku przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii, w którym wykazano, że niższe stężenie 25-hydroksywitaminy D ($25(\text{OH})\text{D}_3$) było związane z bardziej agresywnym przebiegiem raka, ale nie znaleziono dowodów na związek między stężeniem witaminy D a ogólnym ryzykiem raka prostaty (Gilbert i in., 2012). Brak związku między stężeniem witaminy D a ogólnym ryzykiem zachorowania na raka gruczołu krokowego potwierdzają retrospektywne badania 479 pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, dobranych pod względem wieku grup kontrolnych (Yaturu i in., 2012) oraz populacyjnego badania kohortowego obejmującego 1476 pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, w którym nie znaleziono dowodów na to, że stężenie witaminy D w surowicy mierzone po rozpoznaniu wpływa na rokowanie w przypadku raka gruczołu krokowego (Holt i in., 2013). W innym badaniu z udziałem 1000 pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i 1000 osób z grupy kontrolnej stwierdzono, że mężczyźni z wyższym stężeniem witaminy D wykazują zwiększone ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego (Albanes i in., 2011). Wobec tak sprzecznych danych National Cancer Institute nie zaleca „za lub przeciw stosowaniu suplementów witaminy D w celu zmniejszenia ryzyka” raka gruczołu krokowego (Paller i in., 2015).

6.5.2. Witamina D a rak piersi

Rak piersi jest jednym z najczęstszych nowotworów kobiecych w populacji zachodniej. Związek pomiędzy witaminą D a rakiem piersi potwierdzają badania laboratoryjne, epidemiologiczne i genetyczne. Zarówno zdrowe, jak i nowotworowe komórki piersi wykazują ekspresję VDR.

Mechanizm działania witaminy D jest podobny do działania niektórych innych hormonów. Wiąże się ona z receptorami cytozolowymi w komórkach docelowych i tworzy kompleks receptor–hormon. Receptory dla witaminy D są rozmieszczone w wielu tkankach, w tym nowotworowo zmienionych tkankach gruczołu sutkowego. Witamina D wykazuje zdolność do hamowania proliferacji i indukowania różnicowania, a więc wpływa na centralne procesy w transformacji nowotworowej. Receptor witaminy D (VDR), jak i hydroksylaza witaminy D 1-alfa (CYP27B1), która wytwarza $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$, są obecne w gruczole sutkowym i dynamicznie regulowane podczas ciąży, laktacji i inwolucji. VDR ulega ekspresji w prawidłowym gruczole sutkowym, gdzie przeciwstawia się proliferacji napędzanej estrogenami i utrzymuje różnicowanie. Sugeruje to, że $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ bierze udział w regulacji wzrostu komórek nabłonka sutka (Welsh i in., 2003). Badania z użyciem myszy

z wyłączoną VDR wykazały, że sygnalizacja za pośrednictwem VDR jest zaangażowana w regulację obrotu komórek sutka podczas cyklu reprodukcyjnego. Ponadto badania przedkliniczne wykazują, że związki witaminy D mogą ograniczać rozwój raka piersi u zwierząt, a dane uzyskane u ludzi wskazują, że zarówno status witaminy D, jak i genetyczne warianty VDR mogą wpływać na ryzyko rozwoju raka piersi (Kelly i in., 2005). Jednak realizacja tych badań *in vivo* była utrudniona przez silne hiperkalcemiczne efekty uboczne $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, problem ten został rozwiązany przez wytworzenie syntetycznych analogów $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ o zmniejszonym potencjale calciotropowym. W badaniach wykazano ekspresję i aktywność 1α -hydroksylazy w prawidłowych i złośliwych tkankach piersi. Obecność enzymu w nienowotworowej tkance piersi podkreśla potencjalną drogę, za pomocą której witamina D może chronić przed rakiem. Synteza $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ z krążącej $25(\text{OH})\text{D}_3$ może zapewnić dopływ antyproliferacyjnego hormonu w obrębie tkanki piersi. Mechanizm jest skuteczny, jeżeli poziom witaminy D jest prawidłowy. Jeśli dojdzie jednak do dysregulacji 24-hydroksylazy jako części transformacji nowotworowej, może nastąpić przekształcanie $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ do mniej aktywnych metabolitów witaminy D. Obserwacje te sugerują, że enzymy zaangażowane w proces autokrynnego działania witaminy D, 1α -hydroksylaza i 24-hydroksylaza, mogą odgrywać dużą rolę zarówno w zapobieganiu, jak i leczeniu raka piersi (Townsend, 2005).

Trwają liczne badania kliniczne u chorych na raka piersi, w których analizuje się rolę witaminy D w zapobieganiu chorobie, jej rokowaniu, nawrotom i w jakości życia z tym schorzeniem. Prospektywne badanie przeprowadzone u chorych na raka piersi wykazało, że niedobór witaminy D w momencie rozpoznania raka piersi wiąże się ze złym rokowaniem, niezależnie od stanu hormonalnego, chemioterapii adiuwantowej i stosowania tamoksifenu (Goodwin i in., 2008). Podobne wyniki uzyskano w Norwegii (dokonano analizy przeżycia u 24 9373 pacjentów z 7 różnymi rodzajami raka obserwowanych przez trzy lata po diagnozie), która wykazała o 15–25% większe przeżycie chorych, u których raka rozpoznano w okresie letnim. Odnotowano również nieznaczny korzystny efekt u pacjentek mieszkających na wyższej szerokości geograficznej (Porojnicu i in., 2008). W badaniach Cannella i in. (2008) oszacowano 30-procentową redukcję zachorowalności na raka piersi w Ameryce Północnej przy utrzymywaniu przez całe życie wyższego stężenia $25(\text{OH})\text{D}_3$ w surowicy (42 ng/mL). Zasugerowano, że kobiety powinny przyjmować codziennie < 5000 IU witaminy D, aby utrzymać poziom $25(\text{OH})\text{D}_3$ w surowicy powyżej 50 ng/mL.

W badaniu epidemiologicznym obejmującym 107 krajów stwierdzono ochronny wpływ promieniowania UVB na ryzyko zachorowania na raka piersi, który był niezależny od współczynnika dzietności, odsetka osób z nadwagą w populacji, spożycia alkoholu, spożycia energii ze źródeł zwierzęcych i innych zmiennych (Mohr i in., 2008). W badaniu Woman's Health Study obejmującym około 30 000 kobiet (10 lat obserwacji) stwierdzono, że wyższe spożycie wapnia ogółem i witaminy D było związane z niższym ryzykiem zachorowania na raka piersi w okresie przedmenopauzalnym. Natomiast spożycie obu składników odżywczych nie było odwrotnie związane z ryzykiem zachorowania na raka piersi u kobiet po menopauzie (Lin i in., 2007). Garland i in. (2007) dokonali analizy dwóch badań z udziałem 1760 osób. Stwierdzili, że spożycie 2000 IU/dobę witaminy D_3 , a gdy to możliwe – także bardzo umiarkowana ekspozycja na światło słoneczne przez ok. 12 min dziennie, mogą podnieść stężenie $25(\text{OH})\text{D}_3$ w surowicy do 52 ng/ml, poziomu związanego z redukcją o 50% zachorowalności na raka piersi. W przeprowadzonej w 2008 r. metaanalizie, gdzie suplementacja witaminy D wynosiła od 100 do 400 IU, nie stwierdzono związku między ilością witaminy D a ryzykiem zachorowania na raka piersi. Natomiast w analizach, które obejmowały dawkę ponad 400 IU witaminy D dziennie, stwierdzono mniejsze ryzyko zachorowania na raka piersi (Gissel i in., 2008). Stężenie $25(\text{OH})\text{D}_3$ w surowicy większe niż 50 nM wydaje się być wymagane do osiągnięcia korzyści w redukcji ryzyka zachorowania na raka piersi.

W kolejnym badaniu oceniano wielkość guza, tempo proliferacji (ekspresja Ki67), stężenie $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ w surowicy, przed miesięczną suplementacją kalcytriolu (w dawce zapobiegającej osteoporozie) i po niej u pacjentek po menopauzie chorych na raka piersi. Suplementacja kalcytriolem może zmniejszyć ekspresję antygenu Ki67 w próbkach raka piersi, co sugeruje, że fizjologiczne dawki aktywnej formy witaminy D mogą mieć działanie antyproliferacyjne u tych pacjentek (Lyra i in., 2008).

Najważniejszą rolą biologiczną witaminy D wydaje się być wiązanie bioaktywnego metabolitu z VDR, który reguluje transkrypcję wybranych genów docelowych. Ponieważ VDR jest obecny w ponad 75% guzów piersi, stanowi cenny cel terapii raka piersi. Badania przedkliniczne *in vitro* i *in vivo* sugerują, że witamina D wpływa na aktywność cyklu komórkowego, różnicowanie komórek i apoptozę w komórkach raka piersi. Efekty te zostały osiągnięte przy użyciu dawek farmakologicznych, co wskazuje, że optymalna dawka terapeutyczna musi zostać ustalona u zwierząt. Następnie można to przełożyć na zastosowanie kliniczne witaminy D lub jej analogów. Istotne jest wykorzystanie biomarkerów w badaniach przedklinicznych i klinicznych. Wykazano, że $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ indukuje modulację kilku biomarkerów (BRCA1, p53, cyklina D1) w komórkach raka piersi. Biomarkery te powinny być brane pod uwagę przy projektowaniu ukierunkowanych badań klinicznych z zastosowaniem witaminy D (Pickholtz i in., 2014).

Stwierdzono, że tworzenie nowych naczyń krwionośnych (angiogeneza) ma istotne znaczenie dla wzrostu i potencjału przerzutowego guzów litych, w tym raka piersi. Wykazano nadmierną ekspresję kilku markerów molekularnych biorących udział w angiogenezie w raku piersi, w tym VEGF (ang. *vascular endothelial growth factor*, naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu, główny regulator angiogenezy). Badania Mantella i in. (2000) potwierdziły rolę witaminy D w angiogenezie. Wpływ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na angiogenezę *in vivo* był badany przy użyciu modelu, w którym komórki raka piersi MCF-7 zostały pobudzone do nadekspresji VEGF. Leczenie $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (12,5 pmol/d przez 8 tygodni) spowodowało powstanie guzów, które były słabiej unaczynione niż guzy powstałe u myszy, którym podawano sam lek. Wyniki te podkreślają potencjalne zastosowanie $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ zarówno w zapobieganiu, jak i regresji stanów charakteryzujących się patologiczną angiogenezą.



Rycina 4. Mechanizmy działania witaminy D w raku piersi.

Na uwagę zasługuje potencjał terapeutyczny analogów witaminy D w leczeniu raka sutka. Wyniki badań przedklinicznych są zachęcające. Niektóre analogi witaminy D są zdolne do hamowania wzrostu guzów piersi przy minimalnej toksyczności. Ustalenie skutecznej dawki nietoksycznej jest ważnym celem, który wyeliminowałby kontrowersje dotyczące dawki optymalnej. Ocena witaminy D jako pojedynczego środka lub w połączeniu z niektórymi dobrze zbadanymi lekami przeciwnowotworowymi lub czynnikami biologicznymi może wzbogacić arsenał terapeutyczny w leczeniu raka piersi. Istotna jest interakcja pomiędzy witaminą D a skutecznymi lekami stosowanymi w leczeniu raka piersi.

6.5.3. Witamina D a rak jelita grubego

Witamina D wpływa zarówno na inicjację, jak i progresję raka jelita grubego, oddziałuje w ten sposób na sygnalizację Wnt/beta-katenina (uznany czynnik przyczyniający się do progresji raka jelita grubego) oraz wrodzoną odpowiedź immunologiczną. Meta-analiza badań epidemiologicznych oceniała związek pomiędzy poziomem witaminy D a ryzykiem raka jelita grubego. Do analizy włączono 3556 pacjentów z przeprowadzonych ośmiu badań, które potwierdzają, że stężenie witaminy D w surowicy jest odwrotnie proporcjonalne do ryzyka zachorowania na raka jelita grubego. Wzrost stężenia 25(OH)D₃ o 20 ng/ml powodował obniżenie ryzyka o 59% w przypadku raka odbytnicy i o 22% w przypadku raka okrężnicy (Mantell i in., 2000). Badanie oparte na populacjach europejskich wykazało, że w porównaniu ze średnim stężeniem 50–75 nmol/l stężenie 25(OH)D₃ niższe niż 25 nmol/l było związane z podwyższonym ryzykiem raka jelita grubego (Jenab i in., 2010). Badania *in vivo* wraz z badaniami *in vitro* wykazującymi, że komórki nabłonka jelita grubego wykazują ekspresję VDR, stanowią punkt wyjścia do wysunięcia hipotezy o terapeutycznym działaniu witaminy D w raku jelita grubego oraz do zaprojektowania kilku badań terapeutycznych. Dane są jednak sprzeczne: badanie WHI (Women's Health Initiative), przeprowadzone na 36 282 kobietach w okresie pomenopauzalnym przez okres 7 lat, nie wykazało znaczącego efektu ochronnego wpływu suplementacji witaminą D (400 IU/dzień) na rozwój raka jelita grubego. Badanie to było w pewnym stopniu stronnicze: wykazano słabą odpowiedź na leczenie wśród kobiet, które przyjmowały jednocześnie estrogeny modyfikujące efekty leczenia oraz zbyt niskie dawki witaminy D (400 IU/dobę) w celu skorygowania deficytu i zapewnienia efektu antyproliferacyjnego (Wactawski-Wende i in., 2006). Przeprowadzona przez Gorhama i in. (2006) metaanaliza wykazała 50-procentową redukcję zachorowalności na raka jelita grubego przy stężeniu 25(OH)D₃ w surowicy > 32 ng/ml. Europejskie badanie obserwacyjne potwierdziło odwrotną zależność pomiędzy stężeniem 25(OH)D₃ a ryzykiem rozwoju raka jelita grubego w populacjach zachodnioeuropejskich. Autorzy podkreślają, że potrzebne są dalsze randomizowane badania oceniające, czy zwiększenie stężenia 25-(OH)D₃ może skutecznie zmniejszyć ryzyko raka jelita grubego (Jenab i in., 2010).

Wiele osób uważa, że komórkami docelowymi dla przeciwnowotworowego działania witaminy D są komórki nowotworowe oraz prawidłowe typy komórek w tkankach, które przekształcają się w komórki nowotworowe. Najlepiej zbadaną rolą 1,25(OH)₂D₃ jest jej hamujący wpływ na proliferujące komórki nabłonkowe. Colston i in. (1981) po raz pierwszy wykazali zależny od dawki spadek tempa wzrostu komórek czerniaka poddanych działaniu 1,25(OH)₂D₃.

Aktualna hipoteza dotycząca tego, w jaki sposób wysoki status witaminy D zmniejsza ryzyko nowotworu, jest taka, że 1,25(OH)₂D₃ jest wytwarzany i działa lokalnie, tj. enzym CYP27B1, o którym wiadomo, że wytwarza 1,25(OH)₂D₃ z 25(OH)D₃ w nerkach, jest obecny i aktywny w tkankach docelowych nowotworu (Fleet i in., 2012). W badaniach na liniach komórkowych wykazano, że aktywność CYP27B1 i zdolność do wytwarzania 1,25(OH)₂D₃ z 25(OH)D₃ jest tracona, w miarę jak komórki rozwijają bardziej zaawansowany fenotyp nowotworowy. Hsu i in. (2001) stwierdzili, że CYP27B1 był obecny w prawidłowych komórkach nabłonka gruczołu krokowego, ale jego aktywność była zmniejszona w komórkach wyizolowanych od osób z łagodnym przerostem gruczołu krokowego i prawie nieobecna w komórkach wyizolowanych od osób z rakiem gruczołu krokowego. Komórki prawidłowe reagowały na leczenie 25(OH)D₃ zatrzymaniem wzrostu, komórki nowotworowe z niską ekspresją CYP27B1 nie wykazywały takiego działania. Chen i in. (2003) wykazali, że transgeniczna ekspresja CYP27B1 powoduje hamowanie wzrostu komórek LNCaP (linia komórkowa wyizolowana z przerzutów raka gruczołu krokowego) o niskiej aktywności CYP27B1 przez 25(OH)D₃. Ekspresja CYP27B1 jest również nieobecna w przerzutach z guzów jelita grubego u ludzi. Jednak obniżenie poziomu CYP27B1 nie jest obserwowane we wszystkich rodzajach nowotworów. Friedrich i in. (2006) stwierdzili, że mRNA CYP27B1 był zwiększony w raku piersi w porównaniu z tkanką prawidłową. Lopes i in. (2010) analizowali poziom białka CYP27B1 metodą immunohistochemiczną w próbkach tkanki piersi i stwierdzili, że ekspresja CYP27B1 nie zmieniała się znacząco pomiędzy tkanką prawidłową i nowotworową.

Badania dotyczące roli witaminy D w zapobieganiu rozwojowi nowotworów wymagają dalszej oceny. Część metaanaliz potwierdza skuteczność suplementacji witaminy D. W najnowszym

randomizowanym badaniu Mansona i in. (2019) badano korzyści wynikające z codziennej suplementacji witaminy D₃ w dawce 2000 j.m. i 1 g kwasów omega-3 w prewencji raka. W badaniu uczestniczyło 25 871 osób (mężczyzn w wieku 50 lat i więcej oraz kobiet w wieku 55 lat i więcej). Punktami końcowymi były rozwój raka i zgon z jego powodu. Czas obserwacji wyniósł 5,3 lat. Raka rozpoznano u 793 osób w grupie suplementowanej i 824 w grupie placebo. Suplementacja witaminą D nie spowodowała zmniejszenia częstości występowania raka w badanej grupie.

6.6. Witamina D a otyłość

Tkanka tłuszczowa jest głównym magazynem witaminy D₃ w organizmie. W związku z tym sugeruje się, że w otyłości może dojść do zwiększenia metabolicznej dostępności witaminy D₃ w wyniku zwiększonego wychwytu przez tkankę tłuszczową. Nadal jednak nie jest znana ilość i miejsce magazynowania witaminy D₃ w tkance tłuszczowej oraz mechanizmy kontrolujące jej odkładanie i uwalnianie. Tkanka tłuszczowa może funkcjonować jako system buforujący witaminę D, który zapobiega niekontrolowanej syntezie 25(OH)D₃ w wątrobie. Jednak w przypadku dużego przyrostu tkanki tłuszczowej witamina D₃ nie jest prawidłowo uwalniana do krążenia ogólnego i nie zapewnia jej prawidłowego poziomu.

Jedna z pierwszych teorii dotyczących niskiego poziomu witaminy D u osób otyłych nawiązuje do odizolowania witaminy D w tkance tłuszczowej. Rosenstreich i in. (1971) podawali radioaktywnie znakowaną witaminę D szczurom, stwierdzono, że głównym miejscem magazynowania witaminy była tkanka tłuszczowa. W badaniu Wortsmana i in. (2000) dokonano oceny stężenia witaminy D₃ we krwi 24 godziny po napromieniowaniu całego ciała oraz po doustnej suplementacji 50 000 IU u osób otyłych oraz u osób o prawidłowej masie ciała. Niedobór witaminy D związany z otyłością był prawdopodobnie spowodowany zmniejszoną biodostępnością witaminy D₃ ze źródeł skórnych i pokarmowych z powodu jej odkładania się w tkankach tłuszczowych.

Malmberg i in. (2014) dokonali pomiaru zawartości witaminy D i jej metabolitów w brzusznej podskórnej tkance tłuszczowej (ang. *Subcutaneous Fat Area*, SAT) osób otyłych i szczupłych za pomocą metody spektrometrii mas jonów wtórnych z analizatorem czasu przelotu (TOF-SIMS). W tkance tłuszczowej witamina D₃ i jej metabolity zlokalizowane były w kroplach lipidowych adipocytów. Zawartość witaminy D₃ i 25(OH)D₃ była niższa w SAT u kobiet otyłych w porównaniu z kobietami szczupłymi.

Najnowsze badania sugerują, że niski poziom kalcyfediolu u osób otyłych nie wynika z sekwestracji, ale może być związany z innymi czynnikami, takimi jak rozcieńczenie objętościowe. Dochodzi wtedy do rozproszenia witaminy D w tkance tłuszczowej. Badania Drincic i in. (2012) pokazały, że zmienne stężenie 25(OH)D₃ w surowicy, które można przypisać otyłości, wynika z rozcieńczenia objętościowego spożytej lub syntetyzowanej skórnicy witaminy D w dużej masie tłuszczowej otyłych pacjentów. Aby osiągnąć pożądane stężenie 25(OH)D₃ w surowicy, terapia zastępcza witaminą D musi być dostosowana do masy ciała. W kolejnych randomizowanych badaniach ci sami autorzy podawali osobom otyłym 3 dawki doustnej witaminy D₃ (1000, 5000 lub 10 000 IU) i stwierdzili, że u osób otyłych odpowiedź 25(OH)D₃ na witaminę D₃ jest bezpośrednio związana z dawką i masą ciała. Autorzy podali równanie oparte na masie ciała, pozwalające oszacować ilość witaminy D₃ potrzebnej do podniesienia stężenia 25(OH)D₃ o dowolną ilość (Drincic i in., 2013).

Niedobór witaminy D wywołuje wtórną nadczynność przytarczyc, która powoduje nadmierny napływ wapnia do adipocytów, a tym samym nasila lipogenezę. Zwiększona ilość wapnia wewnątrzkomórkowego w adipocytach zwiększa ekspresję syntazy kwasów tłuszczowych, kluczowego enzymu regulującego odkładanie lipidów i zmniejsza lipolizę (Dura-Trave i in., 2006).

Leptyna to hormon peptydowy produkowany głównie w białej tkance tłuszczowej. Jej poziom wzrasta proporcjonalnie do powiększającej się objętości tkanki tłuszczowej. Reguluje uczucie głodu i sytości, wywiera efekt lipolityczny na adipocyty, działa na receptor witaminy D (VDR), kontroluje metabolizm lipidów poprzez hamowanie lipogenezy i stymulację lipolizy. Ekspresja i wydzielanie leptyny były zmniejszone u myszy pozbawionych receptora witaminy D (VDR) i zwiększone u myszy transgenicznych (Tg) o nadekspresji VDR w adipocytach. W badaniach stwierdzono,

że 1,25-dihydroksywitamina D stymuluje produkcję leptyny w tkance tłuszczowej w sposób zależny od VDR, co sugeruje, że witamina D może wpływać na homeostazę energetyczną poprzez bezpośrednią regulację ekspresji leptyny (Kong i in., 2013). Witamina D reguluje ekspresję genów adipogennych, jak również apoptozę adipocytów. W adipocytach oddziałuje z receptorami błonowymi, cząsteczkami adaptorowymi i białkami korelatorów jądrowych. Dzięki swojemu genomowemu działaniu uczestniczy w regulacji metabolizmu energetycznego poprzez kontrolę ekspresji białek wysprzęglających. *In vitro* witamina D stymuluje lipogenezę i hamuje lipolizę poprzez oddziaływanie z mVDR (Abbas, 2017).

W obecności witaminy D₃ VDR blokuje różnicowanie pre-adipocytów poprzez obniżenie regulacji szeregu regulatorów transkrypcji i białek funkcyjnych odgrywających kluczową rolę w adipogenezie, takich jak PPAR- γ , lipaza lipoproteinowa, białko aP2 – nośnik kwasów tłuszczowych niezbędnych do lipolizy. Niższe stężenie witaminy D₃ może zwiększać różnicowanie preadipocytów do dojrzałych adipocytów. Dojrzałe adipocyty nie wykazują ekspresji VDR. Witamina D₃ może wpływać na różnicowanie, jeśli zostanie wprowadzona we wczesnej fazie różnicowania adipocytów. Niektórzy badacze donoszą również, że witamina D reguluje ekspresję hormonu uwrażliwiającego na insulinę – adiponektyny (Abbas, 2017).

W otyłości dochodzi do przerostu tkanki tłuszczowej, co powoduje zaburzenie równowagi przepływu krwi prowadzące do niedotlenienia, zapalenia i nacieku makrofagów. Ponadto w przerośniętych adipocytach obserwuje się wzrost wydzielania cytokin prozapalnych (TNF- α i interleukin-6 i 8), jak i białka ostrej fazy (haptoglobiny, białka C-reaktywnego). Ponadto dochodzi do podwyższonego wydzielania innych białek o charakterze prozapalnym, takich jak leptyna, MCP-1 (białko chemotaktyczne monocytów) oraz zmniejszone wydzielanie adiponektyny. W badaniach na zwierzętach wykazano, że witamina D₃ wywołuje reakcję przeciwzapalną na adipocytach poprzez zmniejszenie uwalniania chemokin i cytokin oraz zmniejszenie chemotaksji monocytów (Szymczak-Bajor i Śliwińska, 2019).

Otyłość jest związana z niedoborem witaminy D. Nie ma jednak naukowych dowodów na to, że niedobór witaminy D predysponuje do otyłości. Suplementacja witaminą D może zapobiegać otyłości, ale nie prowadzi do utraty masy ciała u osób otyłych.

6.7. Witamina D a choroby neurodegeneracyjne

Związek pomiędzy witaminą D a zaburzeniami poznawczymi u osób starszych został dodatkowo wzmocniony przez odkrycie, że witamina D i jej metabolity przekraczają barierę krew–mózg. Wczesne badania donosiły o obecności półproduktów i produktów metabolizmu witaminy D w ludzkim płynie mózgowo-rdzeniowym. Ponadto, ze względu na obecność w mózgu hydroksylaz, może następować synteza aktywnej postaci witaminy D. Występowanie VDR w komórkach neuronalnych i glijowych sugeruje, że witamina D może wpływać na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego. Annweiler i in. (2013) stwierdzili zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń poznawczych u pacjentów, u których stężenie 25(OH)D₃ w surowicy było niższe niż 10 ng/ml.

Witamina D wpływa na strukturę mózgu, jego unaczynienie i procesy metaboliczne. Wilson i in. (2014) badali związek pomiędzy poziomem witaminy D a wydajnością poznawczą starszych osób (70–79 lat). Wykazano hipowitaminozę witaminy D (poziom < 30 ng/mL) u 68% uczestników badania. Co więcej, u tych osób stwierdzono niższy wyjściowy poziom funkcji poznawczych i zwiększony spadek w ciągu 4 lat obserwacji.

W badaniu Bartali i in. (2014) uczestniczyło 1185 kobiet w wieku 65–70 lat, u których badano poziom 25(OH)D₃. Niższe poziomy witaminy D były związane z gorszymi funkcjami poznawczymi 9 lat później.

Chorobę Alzheimera (ang. *Alzheimer's disease*, AD) można określić jako wieloczynnikową chorobę metaboliczną, ponieważ charakteryzuje się ona upośledzeniem wielu procesów komórkowych. Patologia AD obejmuje zmiany w sekwencyjnym proteolitycznym przetwarzaniu białka prekursorowego amyloidu (APP), co prowadzi do powstawania neurotoksycznych blaszek A β , fosforylacji białka Tau związanego z mikrotubulami, w metabolizmie lipidów i energii oraz w stanie zapalnym. Na patogenezę AD wpływają między innymi lipofilne witaminy. Badania epidemiologiczne

wskazują na związek między niedoborem witaminy D a chorobą Alzheimera. W przeglądzie systematycznym i metaanalizie 7 prawidłowo przeprowadzonych badań klinicznych stwierdzono, że pacjenci dotknięci AD mają niższe stężenie 25(OH)D₃ w surowicy niż zdrowe osoby z grupy kontrolnej (Annweiler i in., 2013). W metaanalizie Shen i Li (2015) wykazali, że hipowitaminoza witaminy D (poziom 25(OH)D₃ < 50 nmol/L) wiąże się ze zwiększonym o 21% ryzykiem zachorowania na AD. Odmienne wyniki uzyskano w badaniu, w którym mierzono stężenie 25(OH)D₃ w surowicy metodą radioimmunologiczną u pacjentów z łagodnym zaburzeniem poznawczym MCI (ang. *mild cognitive impairment*) lub rozpoznaną demencją w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych. Analiza wyników poznawczych wykazała istotne różnice pomiędzy tymi grupami. Poziomy witaminy D wynosiły 65,2 ± 17,9 nmol/L w grupie kontrolnej, 61,4 ± 18,8 nmol/L w grupie MCI i 65,0 ± 20,3 nmol/L w grupie AD, jednak różnice w stężeniach witaminy D pomiędzy tymi grupami nie były statystycznie istotne. Autorzy podkreślają, że pacjenci z grupy MCI i AD oraz grupy kontrolnej stosowali regularną suplementację witaminami, co mogłoby mieć wpływ na uzyskane wyniki. Autorzy komentują, że ich „wyniki nie mogą wykluczyć możliwości, że ukierunkowana suplementacja witaminowa może działać jako środek modyfikujący, chociaż jest mało prawdopodobne, że przyjmowanie witamin może zapobiec wystąpieniu demencji” (Ulstein i Bohmer, 2017). W badaniu prospektywnym analizowano poziom 25(OH)D₃, zaburzenia poznawcze i częstość występowania otępienia u 916 pacjentów przez 12 lat i wykazano wyraźniejsze pogorszenie funkcji poznawczych oraz trzykrotnie zwiększone ryzyko wystąpienia AD u osób z hipowitaminozą D. Badanie to sugeruje, że utrzymanie odpowiedniego statusu witaminy D w starszym wieku może przyczynić się do spowolnienia spadku poznawczego i opóźnienia lub zapobiegania wystąpieniu otępienia, zwłaszcza o etiologii AD (Feart i in., 2017).

W badaniu Ouma i in. (2018) analizującym poziom witaminy D w surowicy u pacjentów z różnymi stadiami AD i łagodnymi zaburzeniami poznawczymi opisano obniżone poziomy tej witaminy w opisywanych stanach chorobowych. Poziom 25(OH)D₃ w surowicy może być biomarkerem służącym do przewidywania i diagnozowania MCI i różnych stadiów choroby Alzheimera. Wyniki potwierdzają przydatność suplementacji witaminy D w schemacie leczenia AD. Wang i in. (2019) potwierdzili opóźniony początek objawów psychiatrycznych w przypadku stosowania witaminy D u pacjentów z AD i sugerują różnice w genach wpływających na witaminę D jako biomarkery dla osób, które mogą odnieść korzyści z suplementacji witaminy D.

Choroba Parkinsona charakteryzuje się utratą neuronów produkujących dopaminę w istocie białej dolnej (*substantia nigra pars compacta*) oraz nagromadzeniem ciał Lewy'ego zlokalizowanych korowo i podkorowo, skupisk α -synukleiny, wywołującej stres oksydacyjny i dalszą śmierć komórek, co prowadzi do upośledzenia funkcji poznawczych.

W badaniu kohortowym z 29-letnią obserwacją stwierdzono zmniejszone ryzyko wystąpienia choroby Parkinsona (ang. *Parkinson's disease*, PD) u osób z wyższym stężeniem witaminy D w surowicy. Poza istotnie obniżonym stężeniem 25(OH)D₃ w surowicy zaobserwowano również związek między stężeniem witaminy D na poziomie wyjściowym a nasileniem ruchowym choroby po 36 miesiącach (Knekt i in., 2010).

Objawy motoryczne występujące w chorobie Parkinsona to: drżenie spoczynkowe, sztywność mięśniowa, pojawiające się problemy z utrzymaniem równowagi i upadki. Suplementacja witaminą D ogranicza upadki i kołysanie się u osób starszych nieuszkodzonych neurologicznie. W badaniu, w którym uczestniczyło 35 pacjentów z PD, zastosowano Kwestionariusz Objawów Pozamotorycznych (ang. *Non-Motor Symptoms Questionnaire*, NMSQ) oraz wykonywano pomiar ciśnienia tętniczego przez 24 godziny (ciśnienie tętnicze mierzono co 15 min. w ciągu dnia oraz co 30 min. w nocy). Wykazano, że poziom witaminy D u pacjentów z PD nie ma wpływu na nocne zmiany ciśnienia tętniczego krwi, markera dysfunkcji autonomicznej serca jako objawu niemotorycznego w PD (Duz i Yilmaz, 2018). Ścisły związek między stężeniem witaminy D w surowicy a ryzykiem i ciężkością PD pokazuje systematyczny przegląd i metaanaliza Luo i in. (2018) – 2088 pacjentów, 28 prac. W porównaniu z grupą kontrolną pacjenci z PD mieli niższe stężenie witaminy D w surowicy, szczególnie w regionach o wyższej szerokości geograficznej. Poziom witaminy D w surowicy był również ujemnie skorelowany ze Skalą Oceny Choroby Parkinsona, ale nie korelował z czasem trwania PD. W celu wyjaśnienia mechanizmów molekularnych, dzięki którym witamina D

wywiera swoją potencjalnie korzystną rolę, przeprowadzono eksperymenty na zwierzętach i w hodowlach komórkowych. Wykazano, że witamina D₃ ma pozytywny wpływ na syntezę i magazynowanie dopaminy w OUN poprzez ochronę przed toksynami dopaminergicznymi, takimi jak 6-hydroksydopamina (6-OHDA) czy nadtlenek wodoru u szczurów. Ten neuroprotekcynny efekt witaminy może wynikać ze zdolności do zwiększania ekspresji czynnika neurotroficznego pochodzącego z linii komórek glejowych (ang. *glial cell line derived neurotrophic factor*, GDNF), który wpływa na dopaminergiczny układ. Ponieważ zarówno H₂O₂, jak i 6-OHDA mogą uszkadzać komórki poprzez wolne rodniki i reaktywne formy tlenu, neuroprotekcja może działać poprzez odwrócenie mechanizmu toksycznego (Wang i in., 2018). Badania na hodowlach komórkowych wykazały, że podwyższony wewnątrzkomórkowy wapń i stres oksydacyjny mogą działać synergistycznie w celu promowania agregacji α -synukleiny. Analog witaminy D₃ – kalcypotriol – jest w stanie indukować ekspresję kalbindiny-D28k, tym samym hamuje agregację α -synukleiny wywołaną przez wapń w ludzkich komórkach neuroblastoma (Wang i in., 2018).

6.8. Witamina D a kalcyfikacja naczyń

Zwapnienie naczyń (ang. *vascular calcification*, VC) jest złożonym schorzeniem zarówno dużych, jak i mniejszych naczyń krwionośnych, które charakteryzuje się przede wszystkim odkładaniem wapnia wzdłuż ścian naczyń. Złogi te składają się głównie z minerałów wapnia i fosforanu w postaci kryształów hydroksyapatytu. W obrębie naczyń krwionośnych ekspansja zwapnień doprowadza do ich usztywnienia i jest silnie związana ze śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych. VC jest powszechnie spotykane w populacji chorych na przewlekłą chorobę nerek (ang. *chronic kidney disease*, CKD). Zwapnienia mogą występować w głównych tętnicach obwodowych, a także w mięśniu sercowym, zastawkach serca i tętnicach wieńcowych (Wang i in., 2018).

Wpływ witaminy D na VC nie został jeszcze w pełni wyjaśniony i pozostaje kontrowersyjny. Badania sugerują jednak, że zarówno nadmiar witaminy D (tj. hiperwitaminoza D), jak i jej niedobór sprzyja zwapnieniom, a długotrwała suplementacja zapewnia efekt ochronny.

Komórki śródbłonna i mięśniówki gładkiej ścian naczyń posiadają receptory dla witaminy D₃. Wpływ kalcytriolu na homeostazę naczyń wynika z bezpośredniego oddziaływania na komórki śródbłonna i VSMCs (ang. *mesenchymal vascular smooth muscle cells*) oraz z pośredniej interakcji z innymi hormonami calciotropowymi i immunomodulacji. W stężeniach fizjologicznych witamina D₃ wpływa miorelaksacyjnie, zmniejsza trombogenność śródbłonna, zwiększa fibrylizę oraz hamuje reakcje odczynu zapalnego. Zarówno zbyt niskie, jak i zbyt wysokie poziomy kalcytriolu powodują wzrost aktywności metaloproteinaz (MMP-2, MMP-9), kluczowych enzymów w przebudowie zrębu naczyń. Nadmierna podaż witaminy D₃ doprowadza do intensywnego odkładania złogów wapniowych w warstwie wewnętrznej i w warstwie środkowej ściany naczynia, degradacji elastyny, wzrostu sztywności ścian oraz przerostu lewej komory serca. Przywrócenie fizjologicznych stężeń kalcytriolu skutkuje szybką regresją kalcyfikacji naczyń (Chung i in., 2009).

W badaniach *in vitro* na ludzkich komórkach mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych VSMCs wysokie stężenie fosforanów w podłożu powodowało zwapnienie, które wzmagano się po dodaniu czynnika TNF- α . Zarówno komórki śródbłonna, jak i mięśniówki gładkiej ścian naczyń posiadają receptory dla witaminy D₃. Wpływ kalcytriolu na homeostazę naczyń wynika z bezpośredniego oddziaływania na komórki śródbłonna i VSMCs oraz z pośredniej interakcji z innymi hormonami calciotropowymi i immunomodulacji (Aoshima i in., 2012). Niedobór witaminy D₃ w surowicy wiąże się z zaburzeniami funkcji śródbłonna naczyniowego poprzez nasilenie stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego. W reakcji zapalnej biorą udział cytokiny prozapalne, których ekspresja kontrolowana jest przez regulatorowe czynniki transkrypcyjne, do których należy NF- κ B (ang. *nuclear factor κ B*). W hodowlanych komórkach śródbłonna naczyniowego kalcytriol hamuje aktywację TNF- α , czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, następuje także uwalnianie prozapalnej cytokiny interleukiny-6. Wykazano również, że krążące cytokiny są odwrotnie proporcjonalne do stężenia fetuiny-A w surowicy krwi, która jest inhibitorem zwapnień pozaszkieletowych (Stenvinkel i in., 2005).

Istnieją również dowody na to, że kalcytriol hamuje replikację VSMC i zmniejsza odpowiedź mitogenną na czynniki stymulujące wzrost, takie jak trombina czy płytkopochodny czynnik wzrostu

(Zittermann i Koerfer, 2008). Ponadto kalcytriol zwiększa ekspresję antykoagulacyjnego białka trombomoduliny i zmniejsza szkodliwy wpływ końcowych produktów zaawansowanej glikacji na komórki śródbłonka. Uważa się, że zaawansowane produkty końcowe glikacji indukują dysfunkcję naczyń krwionośnych u pacjentów z cukrzycą i mocznicą i mogą wyjaśniać związek między hiperqlikemią a rozwojem powikłań naczyniowych (Price i in., 2001).

Nadmierna podaż witaminy D₃ doprowadza do intensywnego odkładania złogów wapniowych w warstwie wewnętrznej i w warstwie środkowej ściany naczynia degradację elastyny, zwiększoną aktywację ALP (fosfataza zasadowa), co skutkuje degradacją pirofosforanów. Ponadto doprowadza do wzrostu stężenia jonów wapniowych i fosforanowych, będących istotnym stymulatorem produkcji pęcherzyków macierzy. Zatrucie witaminą D wiąże się z nadmiernym wchłanianiem wapnia i fosforu. Objawy toksyczności witaminy D obejmują hiperkalcemię, hiperkalciurię, ektopowe zwapnienia tkanek miękkich, w tym VC i nefrokalcynozę, oraz niewydolność nerek. Model witaminy D i nikotyny jest stosowany jako model zwapnienia tętnic. Ponadfizjologiczne dawki witaminy D (7,5 mg/kg) plus nikotyna mogą szybko wywołać przeciążenie wapniowe i fosforanowe u młodego szczura (Niederhoffer i in., 1997; Jegger i in., 2007). Takie dawki powodują długotrwały 10- do 40-krotnego wzrost zawartości wapnia oraz 80-krotny wzrost fosforanów w aorcie (Zipitis i Akobeng, 2008).

W populacji ogólnej zatrucia witaminą D, takie jak hiperkalcemia, nie występują do momentu, gdy doustne spożycie witaminy D i stężenie 25(OH)D₃ w surowicy przekroczy odpowiednio 250 µg/dobę (około 3–5 µg/kg masy ciała) i 500 nmol/l (Hathcock i in., 2007).

Z wyjątkiem kilku sytuacji przypadkowego zatrucia ryzyko intoksykacji witaminą D jest niezwykle rzadkie u zdrowych osób dorosłych (Zittermann, 2003). Badania wskazują, że odpowiedź witaminy D na zwapnienie może być połączeniem jej obrotu i aktywności sygnalizacyjnej oraz lokalnej biodostępności tkankowej, która będzie miała skumulowany efekt – ostatecznie pro- lub antyzwapnieniowy. Pomiar poziomu metabolitów witaminy D, aktywność jej enzymów metabolicznych i poziom sygnalizacji w tkankach docelowych zapewni informację o tym, jak nadmiar lub niedobór wpływają na patogenezę VC. Konieczne są dalsze badania w celu wyjaśnienia mechanizmów działania witaminy D w procesach zwapnienia (Wang i in., 2018).

6.9. Witamina D a cukrzyca

Cukrzyca typu 1 charakteryzuje się autoimmunologicznym niszczeniem komórek beta trzustki produkujących insulinę. Z badań epidemiologicznych wynika, że istnieje związek między szerokością geograficzną a zapadalnością na cukrzycę typu 1. Choroba ta występuje częściej na północnych szerokościach geograficznych. Podawanie 1,25(OH)₂D₃ zmniejszyło częstość występowania cukrzycy do 80% u myszy z cukrzycą typu 1 bez otyłości (NOD). Odwrotnie było w przypadku myszy, u których były niskie poziomy witaminy D – zwierzęta te wykazywały większą podatność na zachorowanie (Giulietti i in., 2004). Hypponen i in. (2001) badali, czy suplementacja witaminą D lub jej niedobór w okresie niemowlęcym mogą mieć wpływ na rozwój cukrzycy typu 1. W pierwszym roku życia niemowląt zbierano dane na temat częstości i dawki suplementacji witaminą D oraz obecności krzywicy. Suplementacja witaminą D wiązała się z mniejszą częstością występowania cukrzycy typu 1. Metaanaliza danych z badań kliniczno-kontrolnych Zipitisa i Akobeng (2008) wykazała również, że ryzyko cukrzycy typu 1 było znacznie niższe u niemowląt, które otrzymały suplementację witaminą D w porównaniu z tymi, które nie otrzymały suplementu.

W przeciwieństwie do badań, które potwierdziły związek suplementacji witaminą D w zmniejszaniu ryzyka rozwoju cukrzycy typu 1, badanie Stene i Joner (2003) pokazało, że stosowanie przez matkę oleju z wątroby dorsza czy suplementacja witaminą D w czasie ciąży nie zmniejszają ryzyka rozwoju cukrzycy typu 1 u potomstwa. Przyczyną takiej rozbieżności wyników mogą być prawdopodobnie warianty genetyczne genu VDR występujące w różnych populacjach.

Cukrzyca typu 1 wiąże się z zaburzeniem równowagi cytokin pro-/antyzapalnych, takich jak: transformujący czynnik wzrostu beta1 (ang. *transforming growth factor β*, TGF-1), interferon gamma (INF-γ), antagonist receptoru interleukiny-1 (IL-1ra), interleukina-1 alfa (IL-1α), interleukina-1b (IL-1β), IL-4, IL-6, IL-12 oraz czynnik martwicy nowotworów (TNF)-α. Głównym

źródłem tych cytokin i innych mediatorów zapalenia jest układ immunologiczny, a w szczególności aktywowane limfocyty T i B, komórki dendrytyczne (ang. *dendritic cells*, DCs), komórki NK (ang. *natural killer*) i makrofagi. Przeciwdziałanie zaburzeniom równowagi w zakresie tych mediatorów zapalnych mogłoby zapobiec cukrzycy lub zmniejszyć ryzyko jej wystąpienia. W badaniach Halminen i in. (2001) nowo zdiagnozowane dzieci z cukrzycą miały niższe poziomy sygnałów IFN- γ , IL-4 i TGF- β 1 (ang. *transforming growth factor β 1*) w porównaniu z grupą kontrolną.

Zidentyfikowano VDR na prawie wszystkich komórkach układu immunologicznego, zwłaszcza na komórkach prezentujących antygen (makrofagi i komórki dendrytyczne) oraz na aktywowanych limfocytach T. Uszkodzenie komórek beta przez cytokiny i inne czynniki zapalne może odgrywać istotną rolę w patogenezie cukrzycy typu 1. Niedobór witaminy D wyraźnie upośledza sekrecję insuliny i indukuje nietolerancję glukozy. Komórki β wysp trzustkowych izolowane od zwierząt z niedoborem witaminy D wykazują upośledzone uwalnianie insuliny w hodowli *in vitro* i po obciążeniu glukozą, podczas gdy zaburzeniom tym można zapobiec poprzez hodowlę komórek w obecności wysokich stężeń witaminy D. 1,25(OH) $_2$ D $_3$ zapobiega *in vitro* zahamowaniu funkcji komórek beta indukowanemu przez IL-1 β lub IFN- γ (Mathieu i in., 2005).

Natomiast Mauricio i in. (1995) nie zaobserwowali wpływu 1,25(OH) $_2$ D $_3$ na dysfunkcję komórek beta indukowaną IL-1 β . Rozbieżność ta może wynikać z faktu, że w tym ostatnim badaniu zastosowano 24-godzinny czas inkubacji, podczas gdy w badaniach opisujących protekcję stosowano okresy inkubacji od 48 do 72 godzin. Bouillon i in. (2003) przeprowadzili badania porównawcze różnych systemów komórkowych (całe wysepki szczurze, komórki beta oczyszczone metodą cytometrii przepływową FACS oraz komórki insulinoma INS-1E pochodzące z insulinoma szczurów) i nie zaobserwowali bezpośredniej ochrony przez 1,25(OH) $_2$ D $_3$ przed indukowaną cytokinami śmiercią komórek beta, ale wykazali zmniejszoną ekspresję chemokin przez komórki beta poddane działaniu 1,25(OH) $_2$ D $_3$. Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się insulinoopornością i zaburzonym wydzielaniem insuliny. Na rolę witaminy D w cukrzycy typu 2 wskazują różnice kontroli glikemii u chorych związane z porami roku. Kontrola ta jest gorsza w miesiącach mniej nasłonecznionych, gdzie dochodzi do przeważającej hipowitaminozy. W kilku badaniach wykazano związek między witaminą D a wystąpieniem cukrzycy typu 2. De Boer i in. (2008) zbadali wpływ suplementacji wapnia i witaminy D na częstość występowania cukrzycy leczonej farmakologicznie u kobiet po menopauzie i stwierdzili, że suplementacja wapnia i witaminy D $_3$ nie zmniejszyła ryzyka rozwoju cukrzycy w ciągu siedmiu lat obserwacji. Jednak zasugerowali, że wyższe dawki witaminy D mogą wpłynąć na ryzyko rozwoju cukrzycy. W badaniu kohortowym z Finlandii przeprowadzonym w latach 1978–1980 (4223 mężczyzn i kobiet w wieku 40–69 lat) pobrano próbki krwi od pacjentów i zamrożono je. W latach 2003–2004 za pomocą testu radioimmunologicznego oznaczono poziom 25(OH)D $_3$. Zaobserwowano statystycznie istotny odwrotny związek między stężeniem 25(OH)D $_3$ w surowicy a częstością występowania cukrzycy typu 2 (Mattila i in., 2007). Zostało to potwierdzone w badaniach Nurses' Health Study – dużej, prospektywnej, obserwacyjnej kohorcie. Kobiety z najwyższym spożyciem wapnia i witaminy D $_3$ (odpowiednio > 1200 mg i > 800 IU dziennie) miały o 33% niższe ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 niż kobiety z najniższym spożyciem wapnia i witaminy D $_3$ (odpowiednio < 600 mg i < 400 IU dziennie) (Pittas i in., 2008). Badania te nie były jednak w stanie rozróżnić, czy uzyskane wyniki wynikały z wpływu niedoboru witaminy D $_3$ na funkcję komórek beta czy na insulinooporność. W komórkach beta znajdują się nie tylko receptory dla 1,25(OH) $_2$ D $_3$, ale również część efektorowa szlaku witaminy D w postaci zależnego od witaminy D $_3$ białka wiążącego wapń kalbindyny-D28k (CaBP-D28k). Ekspresja kalbindyny-D(28k) chroni komórki beta przed śmiercią spowodowaną cytokinami, np. IL-1beta, TNFalpha, interferonem gamma. W badaniach Rabinovitch i in. (2001) szczurza kalbindyna-D(28k) została trwale wyeksprymowana w linii komórek beta wysepki trzustkowych betaTC-3, gdzie obserwuje się jej najwyższe stężenie. Komórki poddano działaniu cytokin IL-1beta, TNF α (ang. *tumor necrosis factor*), interferonu gamma. Liczba komórek apoptotycznych była znacząco obniżona w komórkach betaTC-3 poddanych nadekspresji kalbindyny D(28k) (Rabinovitch i in., 2001).

Opublikowane piśmiennictwo przemawia za możliwą rolą witaminy D $_3$ w patogenezie i prewencji cukrzycy. Niedobór witaminy D $_3$ wydaje się być szkodliwy dla funkcji komórek beta i prowadzi do nietolerancji glukozy w modelach zwierzęcych i u ludzi, a w konsekwencji – do cukrzycy

typu 2. Niedobór witaminy D₃ we wczesnym okresie życia predysponuje myszy NOD i ludzi do późniejszego rozwoju cukrzycy o podłożu autoimmunologicznym. Witamina D₃ i związane z nią szlaki metaboliczne i immunologiczne mogą być zaangażowane w patogenezę cukrzycy na poziomie środowiskowym i genetycznym. Badania nad suplementacją witaminy D₃ w zapobieganiu cukrzycy nie są jednoznaczne. Konieczne są jednak solidne dane kliniczne, które potwierdzą rolę suplementacji witaminą D₃ w zapobieganiu cukrzycy.

7. Witamina D₃ czy D₂

Dotychczasowe badania wskazują, że wchłanianie obu postaci witaminy D przebiega z podobną wydajnością. Jednorazowe podanie dużej dawki, tj. 1,25 mg (50 000 IU) witaminy D₂ lub D₃ powoduje w ciągu pierwszych kilku dni porównywalny wzrost stężenia odpowiednich 25-hydroksypochodnych we krwi u wszystkich badanych, jednak już po upływie dwóch tygodni stężenie 25(OH)D₂ u osób, które otrzymały witaminę D₂, było niższe w porównaniu z grupą otrzymującą D₃. Może to świadczyć o nasilonym katabolizmie 25-hydroksypochodnej witaminy D₂, wywołanym jej wysokim stężeniem. Przemiany kataboliczne 25(OH)D₂ zachodzą najprawdopodobniej z udziałem CYP3A4, który efektywniej hydroksyluje w pozycji C24 i C25 pochodną D₂ niż D₃ (Felson i in., 2007; Houghton i Vieth, 2006).

Spożycie witaminy D wyrażane jest w jednostkach międzynarodowych (IU) lub w mikrogramach (µg). 1 µg witaminy D₃ jest równoważny 40 IU. Chociaż definicja ta oparta jest na aktywności witaminy D₃, konwersja nadal jest uogólniana na obie formy witaminy, niezależnie od różnicy w ich masie cząsteczkowej. Stężenie 25-hydroksywitaminy D [25(OH)D₃] w surowicy/plazmie, która jest głównym krążącym metabolitem witaminy D, wyrażane jest w nanomolach na litr (nmol/L) lub nanogramach na mililitr (ng/ml) w zależności od stosowanego systemu jednostek: 1 nmol/l odpowiada 0,4 ng/ml (współczynnik konwersji: 2,5). Najbardziej zalecany zakres, który jest uważany za odpowiedni, to 40–60 ng/ml (100–150 nmol/l) (Ghanaati i in., 2020).

8. Witamina D – toksyczność

Toksyczność witaminy D (ang. *vitamin D toxicity*, DCs), zwana również zatruciem witaminą D lub hiperwitaminozą D z hiperkalcemią, rozwija się po niekontrolowanym stosowaniu megadawek witaminy D lub jej metabolitów [25(OH)D₃, 1,25(OH)₂D₃]. Endogenna VDT może powstać w wyniku nadmiernej produkcji aktywnego metabolitu witaminy D 1,25(OH)₂D₃ w chorobach ziarniniakowych i w niektórych chłoniakach lub w wyniku zmniejszonej degradacji tego metabolitu w idiopatycznej hiperkalcemii niemowlęcej. Endogenna VDT może również powstać w wyniku nadmiernej produkcji 25(OH)D₃ i 1,25(OH)₂D₃ w zaburzeniach wrodzonych, takich jak zespół Williamsa–Beurena.

U osób zdrowych egzogenna VDT jest zwykle spowodowana długotrwałym (wielomiesięcznym) stosowaniem megadawek witaminy D₃, ale nie nadmierną ekspozycją skóry na słońce czy stosowaniem urozmaiconej diety. Organizm ludzki może regulować ilość prewitaminy D (tachysterol i lumisterol) produkowanej w skórze przez promieniowanie ultrafioletowe B. Urozmaicona dieta zazwyczaj nie dostarcza dużych ilości witaminy D, a fortyfikacja produktów spożywczych w witaminę D nie jest tak duża. Egzogenną hiperwitaminozę rozpoznaje się po podwyższonym stężeniu 25(OH)D₃ (> 150 ng/ml), któremu towarzyszą ciężka hiperkalcemia i hiperkalciuria oraz bardzo niska lub niewykrywalna aktywność hormonu przytarczyc (PTH) (Marcinowska-Suchowierska i in., 2018; Dudenkov i in., 2015).

Dudenkov i in. (2015) zbadali ponad 20 308 pomiarów stężenia 25(OH)D₃ w surowicy krwi wykonanych w Mayo Clinic w latach 2002–2011 (przez okres 10 lat) w celu określenia częstości występowania VDT. Liczba osób ze stężeniem 25(OH)D₃ w surowicy > 50 ng/ml (> 75 nmol/l) wzrosła w tym okresie 20-krotnie. Wysokie stężenia 25(OH)D₃ wiązały się z prawidłowym stężeniem wapnia w surowicy. Tylko u jednego pacjenta, u którego stężenie 25(OH)D₃, wynosiło 364 ng/ml (910 nmol/l), rozpoznano hiperkalcemię. Pietras i in. (2009) przeprowadzili przegląd dokumentacji medycznej za lata 2001–2007. Do badań włączono pacjentów, u których leczono niedobór witaminy

D (stężenie 25-hydroksywitminy D 25(OH)D₃ w surowicy 20 ng/mL) poprzez podanie 50 000 j.m. ergokalcferolu raz w tygodniu przez 8 tygodni. W celu podtrzymania prawidłowego poziomu pacjenci otrzymywali 50 000 j.m. witaminy D₂ raz na 2 tygodnie (co odpowiada około 3300 j.m./dobę) przez okres do 6 lat. Stężenie 25(OH)D₃ utrzymywało się na poziomie 40–60 ng/ml (100–150 nmol/l). Nie zaobserwowano toksycznego działania witaminy D. Ekwaru i in. (2014) badali zasadność stosowania wyższych dawek witaminy D u osób otyłych. Pacjentom podawano od 15 000 do 20 000 IU dziennie. Uzyskano wzrost stężenia 25(OH)D₃, do 60 ng/ml (150 nmol/l), bez żadnych dowodów toksyczności.

Chociaż VDT prowadząca do hiperkalcemii jest rzadka, to jednak powinna być brana pod uwagę. Najczęstszą przyczyną egzogennej VDT jest niezamierzone przedawkowanie związane z nadmierną suplementacją. Zatrucia te są niezwykle rzadkie. Objawy VDT mogą być podobne do objawów innych stanów hiperkalcemicznych i obejmują objawy neuropsychiatryczne, takie jak: trudności w koncentracji, dezorientację, apatię, senność, depresję, psychozę, a w skrajnych przypadkach – śpiączkę. Objawy żołądkowo-jelitowe VDT obejmują nawracające wymioty, bóle brzucha, polidypsję, anoreksję, zaparcia, chorobę wrzodową i zapalenie trzustki. Objawy sercowo-naczyniowe VDT wiążą się z nadciśnieniem tętniczym, skróceniem odstępu QT, uniesieniem odcinka ST i bradyarytmiami z blokiem serca pierwszego stopnia w elektrokardiogramie. Objawy ze strony nerek obejmują hiperkalcemię jako najwcześniejszy objaw, a dalej wielomocz, odwodnienie, nefrokalcynozę i niewydolność nerek. Do innych objawów VDT spowodowanych hiperkalcemią należą utrata słuchu i bolesna kalcyfikacja okołostawowa (Khieng i Stevens, 2010).

Ostrą toksyczność wywołałyby dawki witaminy D prawdopodobnie przekraczające 10 000 j.m./dobę, które powodują stężenie 25(OH)D₃ w surowicy > 150 ng/ml (> 375 nmol/l). Poziom ten jest wyraźnie wyższy niż zalecany przez IOM (Institute of Medicine) wynoszący 4000 j.m./dobę. Potencjalna toksyczność przewlekła wynikałaby z podawania dawek powyżej 4000 j.m./dobę przez dłuższy czas, być może przez lata, co powodowałoby stężenie 25(OH)D₃ w surowicy w zakresie 50–150 ng/ml (125–375 nmol/l) (Marcinowska-Suchowierska, 2018).

9. Zalecenia dotyczące suplementacji (Rusińska i in., 2018)

Noworodki donoszone i niemowlęta

- 0–6 miesięcy: 400 IU/dobę od pierwszych dni życia, niezależnie od sposobu karmienia,
- 6–12 miesięcy: 400–600 IU/dobę zależnie od dobowej ilości witaminy D przyjętej z pokarmem.

Dzieci (1–10 lat)

- u dzieci zdrowych przebywających na słońcu z odkrytymi przedramionami i podudziami przez co najmniej 15 minut w godzinach od 10:00 do 15:00 bez kremów z filtrem w okresie letnim (maj–wrzesień): suplementacja nie jest konieczna, choć wciąż zalecana i bezpieczna,
- jeżeli powyższe warunki nie są spełnione, zalecana jest suplementacja w dawce 600–1000 IU/dobę przez cały rok.

Młodzież (11–18 lat)

- u zdrowych nastolatków przebywających na słońcu z odkrytymi przedramionami i podudziami przez co najmniej 15 minut w godzinach od 10:00 do 15:00 bez kremów z filtrem w okresie letnim (maj–wrzesień): suplementacja nie jest konieczna, choć wciąż zalecana i bezpieczna,
- jeżeli powyższe warunki nie są spełnione, zalecana jest suplementacja w dawce 800–2000 IU/dobę przez cały rok.

Dorośli (19–65 lat)

- u osób zdrowych przebywających na słońcu z odkrytymi przedramionami i podudziami, przez co najmniej 15 minut w godzinach od 10:00 do 15:00 bez kremów z filtrem w okresie letnim (maj–wrzesień): suplementacja nie jest konieczna, choć wciąż zalecana i bezpieczna,
- jeżeli powyższe warunki nie są spełnione, zalecana jest suplementacja w dawce 800–2000 IU/dobę przez cały rok.

Seniorzy (> 65–75 lat) oraz osoby z ciemną karnacją skóry

- wymagana suplementacja przez cały rok w dawce 800–2000 IU/dobę.

Seniorzy (> 75 lat)

- z uwagi na zmniejszoną skuteczność syntezy skórnej i zmieniony metabolizm witaminy D suplementacja przez cały rok w dawce 2000–4000 IU/dobę.

Kobiety w czasie ciąży i laktacji

- suplementacja prowadzona pod kontrolą 25(OH)D₃ w surowicy (stężenie 30–50 ng/ml),
- jeżeli oznaczenie witaminy 25(OH)D₃ nie jest możliwe, to zalecana jest suplementacja w dawce 2000 IU/dobę.

Tabela 2. Terminologia umożliwiająca określenie stanu zaopatrzenia organizmu osób dorosłych w witaminę D na podstawie stężenia 25(OH)D₃ w surowicy.

Terminologia zakresów stężeń 25OH witaminy D w surowicy krwi		
Terminologia	Stężenie 25OHD ₃ w surowicy krwi	
	nmol/l	ng/ml
Deficyt	<25	<10
Niedobór	25-50	10-20
Poziom suboptymalny	>50-75	>20-30
Poziom zalecany	>75-200	>30-80
Poziom toksyczny	>250	>100

Pacjenci z ciężkim lub średnim niedoborem witaminy D powinni ją suplementować do uzyskania poziomu optymalnego 30–80 ng/ml. Terapia powinna trwać 1–3 miesiące. Uzyskanie stężenia 25(OH)D₃ > 30 ng/ml po 3–6 miesiącach świadczy o możliwości plejotropowego działania witaminy D.

Dobór dawek leczniczych powinien uwzględniać 3 parametry: wyjściowy deficyt (stężenie 25(OH)D₃ w surowicy), masę ciała pacjenta, czas terapii.

W terapii pacjentów dorosłych można rozważyć wykorzystanie wzoru, który pozwala na obliczenie dawki całkowitej:

$$\text{CAŁKOWITA DAWKA TERAPII (IU)} = 40 \times (75 - \text{stężenie } 25(\text{OH})\text{D}_3 \text{ nmol/l w surowicy pacjenta}) \times \text{masa ciała (kg)}$$

Obliczoną w ten sposób dawkę należy podzielić na dawki codzienne lub tygodniowe i w ten sposób rozłożyć leczenie na 2–3 miesiące. Dawka jednorazowa nie powinna być większa niż 60 000 IU. Według najnowszych standardów zatwierdzona dawka bezpieczna to 4000 IU/dobę). Za dawkę toksyczną uważa się przyjmowanie > 30 000 IU witaminy D na dobę przez okres dłuższy niż 3 miesiące. W trakcie leczenia konieczne jest monitorowanie stężenia 25(OH)D₃ w surowicy krwi.

Sytuacje, w których wskazane jest badanie poziomu w surowicy 25(OH)D₃ :

- zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej (zaburzenia kalcemii, kalcurii, fosfatemii),
- leki stosowane w chorobach przewlekłych (kortykosterydy, leki przeciwdrgawkowe, antyretrowirusowe),
- zaburzenia wchłaniania i trawienia (mukowiscydoza),
- choroby wątroby (niewydolność wątroby, niealkoholowe stłuszczenie wątroby),
- choroby nerek (niewydolność nerek, kamica nerkowa, przeszczep nerek),
- choroby układu nerwowego (stwardnienie rozsiane, autyzm, padaczka),
- choroby gruczołów wydzielania wewnętrznego (niedoczynność i nadczynność przytarczyc, nadczynność i niedoczynność tarczycy, anoreksja, cukrzyca typu 1),
- choroby alergiczne (atopowe zapalenie skóry, astma oskrzelowa),
- zaburzenia odporności (nawracające infekcje układu oddechowego, stany zapalne),
- choroby układu krążenia (choroby niedokrwienne serca, nadciśnienie tętnicze),
- choroby nowotworowe,
- choroby metaboliczne (cukrzyca typu 2, otyłość, zaburzenia gospodarki lipidowej).

10. Preparaty farmakologiczne zawierające witaminę D

W suplementacji i leczeniu niedoboru witaminy D w Polsce i Europie najczęściej stosowany jest cholekalcyferol (D₃), w odróżnieniu od rynku amerykańskiego, gdzie popularny jest również ergokalcyferol (D₂). W Polsce witamina D₃ jest dostępna bez recepty w dawkach dobowych 400, 500, 800, 1000, 2000, 4000 IU. Cholekalcyferol (witamina D₃) jest również stosowany wraz z wapniem w celu zapobiegania i leczenia chorób kości, takich jak krzywica, osteomalacja oraz osteoporoza. Witamina D₃ jest również dostępna w preparatach multiwitaminowych, w oleju z wątroby dorsza. Na rynku dostępnych jest wiele rodzajów preparatów farmaceutycznych do suplementacji VD, w tym krople olejowe, kapsułki i tabletki.

Lekiem stosowanym u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby, niedoczynności przytarczyc, osteoporozy, przy długotrwałym stosowaniu kortykosteroidów i leków przeciwdrgawkowych jest kalcyfediol – 25(OH)D₃. Podczas leczenia należy kontrolować stężenie wapnia i fosforu w osoczu oraz okresowo całodobowe wydalanie wapnia z moczem, stężenie kreatyniny w surowicy, stężenie mocznika w surowicy, aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy, stężenie fosforu w surowicy oraz stosunek stężenia wapnia do stężenia kreatyniny w moczu, konieczna jest także kontrola poziomu 25-hydroksycholekalcyferolu.

Interakcje (ulotka leku wg: Kalcyfediol, n.d.; Kalcyfediol, 2021):

- preparaty wapnia: przeciwwskazane jest stosowanie dużych dawek preparatów zawierających wapń, może dojść do rozwoju hiperkalcemii, trudności z koncentracją,
- leki moczopędne: diuretyki pętlowe (Furosemid), tiazydy (Klopamid) może dojść do rozwoju hiperkalcemii,
- glikozydy nacercowe (Digoxin, Bemecor) – hiperkalcemia może nasilić toksyczne działanie naparstnicy,
- leki przeciwpadaczkowe (Phenytoina, Phenobarbital) powodują zwiększenie metabolizmu w wątrobie kalcyfediolu,
- preparaty zawierające fosfor: stosowanie dużych dawek razem z kalcyfediolem może doprowadzić do hiperfosfatemii,
- substancje przeczyszczające – parafina: zmniejszone wchłanianie jelitowe kalcyfediolu.

Aktywne metabolity i analogi witaminy D, takie jak alfakalcydol (1 α OHD₃), kalcytriol (1 α ,25(OH)₂D₃), parikalcytol (19nor1 α ,25(OH)₂D₂), nie mogą być traktowane jako alternatywny sposób suplementacji witaminy D.

Alfakalcydol nie jest aktywowany w nerkach, stosowany jest u osób z upośledzoną czynnością nerek: niewydolnością nerek, zespołem nerczycowym, przewlekłą chorobą nerek, krzywicą hipofosfatemiczną i innymi krzywicami opornymi na witaminę D oraz w niedoczynności przytarczyc.

Dawka dobierana jest indywidualnie w zależności od stanu choroby, wieku, masy, stanu zdrowia pacjenta. Podczas leczenia należy monitorować stężenia wapnia we krwi. Interakcje są takie same jak w przypadku kalcyfediolu (Alfakalcydol, n.d.).

Parikalcytol to nowy analog witaminy D stosowany w zapobieganiu i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc w związku z przewlekłą niewydolnością nerek oraz w przewlekłej niewydolności nerek. Dawkę ustala się na podstawie wyjściowego stężenia parathormonu (PTH). Interakcje:

- należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania ketokonazolu, dochodzi do interakcji ketokonazolu z enzymami odpowiedzialnymi za metabolizm leku,
- tak jak w przypadku kalcyfediolu należy uważać na glikozydy, preparaty zawierające wapń, diuretyki ze względu na możliwość wystąpienia hiperkalemii.

Należy ponownie podkreślić, że stosowanie analogów aktywnych metabolitów witaminy D nie prowadzi do zmian stężenia 25(OH)D₃, nie jest alternatywą dla suplementacji klasyczną witaminą D (lub w szczególnych przypadkach kalcyfediolem) i nie zwalnia pacjenta z konieczności jej równoległego przyjmowania, przynajmniej w kontekście troski o plejotropowe korzyści zdrowotne.

Alternatywą dla doustnego podawania VD, które może mieć niską skuteczność z powodu wielu barier wynikających z chorób, jest aplikacja skórna. Podawanie transdermalne daje szansę na uniknięcie efektu pierwszego przejścia przez wątrobę, zapewnia uwalnianie przez długi czas i może być przeznaczone dla osób z chorobami, które upośledzają wchłanianie doustne. Aplikacja skórna mogłaby zapewnić wysokie stężenie substancji czynnej w górnych warstwach skóry. Jest to ważne w przypadku leczenia chorób skóry, gdzie dochodzi do dysfunkcji keratynocytów w dolnej części naskórka, głównie łuszczycy. Taka forma podawania witaminy D może być również wprowadzona u osób z zaburzeniami wchłaniania tłuszczów w jelicie spowodowanymi chorobą Crohna, ominięciem żołądka, lekami wiążącymi kwasy żółciowe, mukowiscydozą i celiakią. Jednak ten sposób podawania ma niewielkie zastosowanie, a literatura naukowa na ten temat jest niewielka (Glowka i in., 2019). D'Angelo Costa i in. (2018) wykonali badania u osób po operacjach brzusznych związane z przenikaniem przez skórę i zatrzymywaniem w skórze witaminy D₃. W podawanych preparatach zastosowano substancje umożliwiające przenikanie przez skórę t.j. lecytynę sojową, palmitynian izopropylu, glikol propylenowy, etoksydiglikol i alkohol zbożowy. Badano różne postacie farmaceutyczne: żel i krem. W przypadku zastosowania żelu wykrywano obecność witaminy D₃ w warstwie rogowej naskórka w ciągu 4 h oraz naskórka i skóry właściwej w ciągu 24 h. Witamina D₃ z kremu była wykryta na powierzchni skóry. Nie stwierdzono aktywności w płynie receptorowym dla obu preparatów. Autorzy podkreślili, że witamina D₃ nie przenika przez skórę ze względu na dużą lipofilność i nie może mieć zastosowania transdermalnego. Podkreślono, że podanie tą drogą byłoby skuteczniejsze przy zastosowaniu innych substancji, mniej lipofilnych, które zwiększałyby przenikanie żelu. W badaniach Alsaqr i in. (2015) przygotowano trzy formułacje z witaminą D₃:

- I formułacja kontrolna (maść z witaminą D bez substancji zwiększających penetrację),
- II formułacja zawierała wzmacniacz penetracji w postaci kwasu oleinowego,
- III formułacja zawierała dodecyloaminę jako wzmacniacz penetracji.

Transdermalne dostarczanie witaminy D₃ było zwiększone w przypadku połączenia dodecyloaminy i etanolowych środków zwiększających penetrację. Badania były przeprowadzone na świńskiej skórze, ale jest ona dobrym odpowiednikiem skóry ludzkiej w testach transdermalnego podawania substancji *in vitro*. Dlatego można przypuszczać, że podobne wyniki zostaną uzyskane *in vivo* u ludzi.

Podsumowanie

Witamina D odgrywa ważną rolę w różnych funkcjach fizjologicznych. Jej podstawowa rola to wpływ na wchłanianie wapnia z jelita (tj. homeostaza wapnia w organizmie), jest także niezbędna dla zdrowia szkieletu (mineralizacja, przebudowa i utrzymanie kości). Wszechobecny charakter receptora witaminy D (VDR) sugeruje możliwość jej szerokiego działania, co doprowadziło do nowych badań nad wpływem witaminy D na różne tkanki. Odkryto oddziaływanie na proliferację i różnicowanie komórek, regulację ekspresji genów i transdukcji sygnałów w praktycznie każdej tkance.

Oprócz źródeł żywności, takich jak tłuste ryby, jaja, wzbogacone mleko i olej z wątroby dorsza, organizm ludzki wykorzystuje promieniowanie ultrafioletowe B(UVB) ze światła słonecznego do syntezy znacznej części zapotrzebowania na witaminę D. Istnieją dwie formy witaminy D: witamina D₂ (ergokalcyferol) i D₃ (cholekalcyferol). Witamina D jest syntetyzowana przez skórę po ekspozycji na słońce i może być uzyskana ze źródeł zwierzęcych, podczas gdy witamina D₂ jest formą syntetyczną, która często spotyka się w żywności wzbogaconej, pochodzi z roślin.

Pomiar poziomu 25(OH)D₃ dostarcza informacji o niedoborze witaminy D u danej osoby. Istnieje wiele różnych testów używanych do pomiaru 25(OH)D₃. Testy radioimmunologiczne i kompetycyjne testy wiązania białek dla 25(OH)D₃ są użyteczne w wykrywaniu niedoboru i wystarczalności witaminy D. Jednakże istnieją pewne trudności techniczne w ich przypadku, zwłaszcza jeśli nie są przeprowadzane rutynowo. Kilka laboratoriów referencyjnych stosuje metodę LC-MS, które mierzy ilościowo zarówno 25(OH)D₂, jak i 25(OH)D₃. Lekarze powinni zwracać uwagę na całkowity poziom 25(OH)D (tj. 25(OH)D₂ i 25(OH)D₃) u swoich pacjentów. Poziom > 30 ng/mL jest obecnie uważany za preferowany zdrowy poziom, który wszystkie dzieci i dorośli powinni utrzymywać przez cały rok.

Niedobór witaminy D jest ogólnoswiatowym problemem zdrowotnym. Powszechny jest w Europie i na Bliskim Wschodzie. Występuje u < 20% populacji w Europie Północnej, u 30–60% w Europie Zachodniej, Południowej i Wschodniej oraz do 80% w krajach Bliskiego Wschodu. Ciężki niedobór (stężenie 25(OH)D < 30 nmol/L lub 12 ng/mL) stwierdza się u > 10% Europejczyków (Lips i in., 2019). Do grup ryzyka należą małe dzieci, młodzież, kobiety w ciąży, osoby starsze. Związane jest to ze stylem życia (np. zmniejszoną aktywnością na świeżym powietrzu) i czynnikami środowiskowymi (np. zanieczyszczeniem powietrza), które ograniczają ekspozycję na światło słoneczne potrzebne do produkcji witaminy D w skórze. Zalecenie unikania wszelkiej ekspozycji na słońce naraziło światową populację na ryzyko niedoboru witaminy D. Przykładem jest Australia, gdzie wzrost zachorowań na raka skóry spowodował, że zalecano nie wystawiać skóry na bezpośrednie działanie promieni słonecznych bez ochrony przeciwsłonecznej. Spowodowało to wyraźny wzrost ryzyka niedoboru witaminy D w tym kraju.

Poziom 25(OH)D w surowicy jest odwrotnie związany z nadwagą, otyłością brzuszną, zespołem metabolicznym, skurczowym ciśnieniem krwi i udarem mózgu oraz stężeniem glukozy w osoczu. Niedobór witaminy D jest związany z wtórną nadczynnością przytarczyc, wyższym skurczowym ciśnieniem krwi, niższym stężeniem wapnia w surowicy, niższym stężeniem lipoprotein o dużej gęstości oraz zwiększoną częstością występowania insulinooporności. Normalizacja stężenia witaminy D odwraca niektóre z tych negatywnych zjawisk.

Liczba osób z niedoborem stale wzrasta, dlatego tak ważne są badania związane ze znaczeniem witaminy D w zapobieganiu chorobom przewlekłym. Ponieważ niewiele produktów spożywczych zawiera witaminę D, wytyczne zalecają suplementację na poziomie sugerowanego dziennego spożycia i tolerowanej górnej granicy normy. U osób z ryzykiem niedoboru powinien być wykonany pomiar stężenia 25-hydroksywitaminy D w surowicy. Na podstawie tych wyników powinno wprowadzić się zindywidualizowaną suplementację. U pacjentów z niedoborem zaleca się leczenie witaminą D₂ lub witaminą D₃. Trwają badania oceniające efekty suplementacji witaminy D oraz ustalające optymalne stężenie 25(OH)D w surowicy.

Podziękowania: Panu Mikołajowi Ogińskiemu za pomoc w wykonaniu abstraktu graficznego.

Bibliografia

- Abbas M.A. 2017. Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 165, str. 369–381. DOI: [10.1016/j.jsbmb.2016.08.004](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.08.004).
- Achiron A., Grotto I., Balicer R., Magalashvili D., Feldman A., Gurevich M. 2010. Microarray analysis identifies altered regulation of nuclear receptor family members in the predisease state of multiple sclerosis. *Neurobiology of Disease* 38(2), str. 201–209. DOI: [10.1016/j.nbd.2009.12.029](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.12.029).
- Adams J.S., Clemens T.I., Parrish J.A., Holick M.F. 1982. Vitamin-D – synthesis and metabolism after ultraviolet irradiation of normal and vitamin-D-deficient subjects. *The New England Journal of Medicine* 306(12), str. 722–725. DOI: [10.1056/NEJM198203253061206](https://doi.org/10.1056/NEJM198203253061206).
- Adams J.S., Hewison M. 2010. Update in vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 95(2), str. 471–478. DOI: [10.1210/jc.2009-1773](https://doi.org/10.1210/jc.2009-1773).
- Ahmed A., Siman-Tov G., Hall G., Bhalla N., Narayanan A. 2019. Human antimicrobial peptides as therapeutics for viral infections. *Viruses* 11(8), nr artykułu 704. DOI: [10.3390/v11080704](https://doi.org/10.3390/v11080704).
- Alfakalcydol, alfacalcidol, alfacalcidolum – zastosowanie, działanie, opis. N.d. Dostępne online: <https://www.doz.pl/leki/w34-Alfakalcydol> (dostęp: 16.11.2021).
- Al Mheid I., Patel R.S., Tangpricha V., Quyyumi A.A. 2013. Vitamin D and cardiovascular disease: is the evidence solid? *European Heart Journal* 34(48), str. 3691–3698. DOI: [10.1093/eurheartj/ehz166](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz166).
- Albanes D., Mondul A.M., Yu K., Parisi D., Horst R.L., Virtamo J., Weinstein S.J. 2011. Serum 25-hydroxy vitamin D and prostate cancer risk in a large nested case-control study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 20, str. 1850–1860. DOI: [10.1158/1055-9965.EPI-11-0403](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0403).
- Alfakalcydol, alfacalcidol, Alfacalcidolum – zastosowanie, działanie, opis. N.d. Dostępne online: <https://www.doz.pl/leki/w592-Alfakalcydol> (dostęp: 16.11.2021).
- Ali N. 2020. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *Journal of Infection and Public Health* 13(10), str. 1373–1380. DOI: [10.1016/j.jiph.2020.06.021](https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.06.021).
- Alsaqr A., Rasouly M., Musteata F.M. 2015. Investigating Transdermal Delivery of Vitamin D3. *AAPS PharmSciTech*, 16(4), str. 963–972. DOI: [10.1208/s12249-015-0291-3](https://doi.org/10.1208/s12249-015-0291-3).
- Annweiler C., Llewellyn D.J., Beauchet O. 2013. Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease* 33(3), str. 659–674. DOI: [10.3233/JAD-2012-121432](https://doi.org/10.3233/JAD-2012-121432).
- Annweiler C., Montero-Odasso M., Llewellyn D.J., Richard-Devantoy S., Duque G., Beauchet O. 2013. Meta-analysis of memory and executive dysfunctions in relation to vitamin D. *Journal of Alzheimer's Disease* 37, str. 147–171. DOI: [10.3233/JAD-130452](https://doi.org/10.3233/JAD-130452).
- Aoshima Y., Mizobuchi M., Ogata H., Kumata C., Nakazawa A., Kondo F., Ono N., Koiwa F., Kinugasa E., Akizawa T. 2012. Vitamin D receptor activators inhibit vascular smooth muscle cell mineralization induced by phosphate and TNF- α . *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 227, str. 1800–1806. DOI: [10.1093/ndt/gfr758](https://doi.org/10.1093/ndt/gfr758).
- Araki M, Kondo T., Gumperz J.E., Brenner M., Miyake S., Yamamura T. 2003. Th2 bias of CD4+ NKT cells derived from multiple sclerosis in remission. *International Immunology* 15(2), str. 279–288. DOI: [10.1093/intimm/dxg029](https://doi.org/10.1093/intimm/dxg029).
- Aranow C. 2011. Vitamin D and the Immune System. *Journal of Investigative Medicine* 59(6), str. 881–886. DOI: [10.231/JIM.0b013e31821b8755](https://doi.org/10.231/JIM.0b013e31821b8755).
- Aregbesola A., Voutilainen S., Nurmi T., Virtanen J.K., Ronkainen K., Tuomainen T.P. 2013. Serum 25-hydroxyvitamin D3 and the risk of pneumonia in an ageing general population. *Journal of Epidemiology and Community Health* 67(6), str. 533–536. DOI: [10.1136/jech-2012-202027](https://doi.org/10.1136/jech-2012-202027).
- Aromaa A., Heliövaara M., Impivaara O., Knekt P., Maatela J. 1989. The Execution of the Mini-Finland Health Survey. Part 1: Aims, Methods, and Study Population [in Finnish with English summary]. Helsinki, Finland: Publications of the Social Insurance Institution; 1989. Publication ML:88.
- Ashwell M., Stone E.M., Stolte H., Kevin D., Cashman K.D., Macdonald H., Lanham-New S., Hiom S., Webb A., Fraser D. 2010. UK Food Standards Agency Workshop Report: an investigation of the relative contributions of diet and sunlight to vitamin D status. *British Journal of Nutrition* 104(4), str. 603–611. DOI: [10.1017/S0007114510002138](https://doi.org/10.1017/S0007114510002138).
- Baeke F., Takiishi T., Korf H., Gysemans C., Mathieu C. 2010. Vitamin D: modulator of the immune system. *Current Opinion in Pharmacology* 10(4), str. 482–496. DOI: [10.1016/j.coph.2010.04.001](https://doi.org/10.1016/j.coph.2010.04.001).

- Bartali B., Devore E., Grodstein F., Kang J.H. 2014. Plasma vitamin D levels and cognitive function in aging women: The nurses' health study. *Journal of Nutrition Health & Aging* 18(4), str. 400–406. DOI: [10.1007/s12603-013-0409-9](https://doi.org/10.1007/s12603-013-0409-9)
- Barth J. 1997. How Much Sun Do We Need to Produce Vitamin D? *Skin Cancer and UV Radiation* 6, str. 128–130.
- Belle A., Gizard E., Conroy G., Lopez A., Bouvier-Alias M., Rouanet S., Peyrin-Biroulet L., Pawlotsky J.M., Bronowicki J.P. 2017. 25-OH vitamin D level has no impact on the efficacy of antiviral therapy in naïve genotype 1 HCV-infected patients. *United European Gastroenterology Journal* 5(1), str. 69–75. DOI: [10.1177/2050640616640157](https://doi.org/10.1177/2050640616640157).
- Berry D.J., Hesketh K., Power C., Hyppönen E. 2011. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *British Journal of Nutrition* 106(9), str. 1433–1440. DOI: [10.1017/S0007114511001991](https://doi.org/10.1017/S0007114511001991).
- Beveridge, LA, Witham, MD. 2013. Vitamin D and the cardiovascular system. *Osteoporosis International* 24(8), str. 2167–2180. DOI: [10.1007/s00198-013-2281-1](https://doi.org/10.1007/s00198-013-2281-1).
- Bhattarai H.K, Shrestha S., Rokka K., Shakya R. J. 2020. Vitamin D, Calcium, Parathyroid Hormone, and Sex Steroids in Bone Health and Effects of Aging. *Osteoporosis*, nr artykułu 9324505. DOI: [10.1155/2020/9324505](https://doi.org/10.1155/2020/9324505).
- Bikle D.D, Rasmussen H. 1975. The ionic control of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ production in isolated chick renal tubules. *Journal of Clinical Investigation* 55(2), str. 292–298. DOI: [10.1172/JCI107932](https://doi.org/10.1172/JCI107932).
- Bikle D.D. 2014. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemical Biology* 21(3), str. 319–29. DOI: [10.1016/j.chembiol.2013.12.016](https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016).
- Bikle D.D. 2019. Vitamin D Binding Protein, Total and Free Vitamin D Levels in Different Physiological and Pathophysiological Conditions. *Frontiers of Endocrinology* 10, nr artykułu 317. DOI: [10.3389/fendo.2019.00317](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00317).
- Binkley N., Krueger D.C., Morgan S., Wiebe D. 2010. Current status of clinical 25-hydroxyvitamin D measurement: an assessment of between-laboratory agreement. *Clinica Chimica Acta* 411(23–24), str. 1976–1982. DOI: [10.1016/j.cca.2010.08.018](https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.08.018).
- Bitetto D., Fabris C., Fornasiero E., Pipan C., Fumolo E., Cussigh A., Bignulin S., Cmet S., Fontanini E., Falletti E., Martinella R., Pirisi M., Toniutto P. 2011. Vitamin D supplementation improves response to antiviral treatment for recurrent hepatitis C. *Transplant International* 24(1), str. 43–50. DOI: [10.1111/j.1432-2277.2010.01141.x](https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2010.01141.x).
- Blum M., Dolnikowski G., Seyoum E., Harris S.S., Booth S.L., Peterson J.P., Saltzman E., Dawson-Hughes B. 2008. Vitamin D(3) in fat tissue. *Endocrine* 33(1), str. 90–94. DOI: [10.1007/s12020-008-9051-4](https://doi.org/10.1007/s12020-008-9051-4).
- Bouillon R., Verstuyf A., Verlinden L., Eelen G., Mathieu C. 2003. Prospects for vitamin D receptor modulators as candidate drugs for cancer and (auto)immune diseases. *Recent Results Cancer Research* 164, str. 353–356. DOI: [10.1007/978-3-642-55580-0_25](https://doi.org/10.1007/978-3-642-55580-0_25).
- Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L., Van Etten E., Verstuyf A., Luderer H.F., Lieben L., Mathieu C., Demay M. 2008. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine Reviews* 29(6), str. 726–776. DOI: [10.1210/er.2008-0004](https://doi.org/10.1210/er.2008-0004).
- Bouillon R., Schuit F., Antonio L., Rastinejad F. 2019. Vitamin D Binding Protein: A Historic Overview. *Frontiers Endocrinology* 10, nr artykułu 910. DOI: [10.3389/fendo.2019.00910](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00910).
- Brenner H., Schöttker B. 2020. Vitamin D Insufficiency May Account for Almost Nine of Ten COVID-19 Deaths: Time to Act. Comment on: "Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients". *Nutrients* 27(12), str. 3642. DOI: [10.3390/nu12123642](https://doi.org/10.3390/nu12123642).
- Brockman-Schneider R.A., Pickles R.J., Gern J.E. 2014. Effects of vitamin D on airway epithelial cell morphology and rhinovirus replication. *PLoS One* 24;9(1), nr artykułu e86755. DOI: [10.1371/journal.pone.0086755](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086755).
- Buttriss J.L., Lanham-New S.A. 2020. Is a vitamin D fortification strategy needed? *Nutrition Bulletin* 45(2), str. 115–122. DOI: [10.1111/nbu.12430](https://doi.org/10.1111/nbu.12430).
- Cannell J.J., Hollis B.W., Zasloff M., Heaney RP. 2008. Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 9, str. 107–118. DOI: [10.1517/14656566.9.1.107](https://doi.org/10.1517/14656566.9.1.107).
- Capjack L., Kerr N., Davis S., Fedosejevs R., Hatch K.L., Markee N.L. 1994. Protection of humans from ultraviolet radiation through the use of textiles: a review. *Family and Consumer Sciences Research Journal* 23(2), str. 198–218. DOI: [10.1177/1077727X94232007](https://doi.org/10.1177/1077727X94232007).

- Carpagnano J.G.E., Di Lecce V., Quaranta V.N., Zito A., Buonamico E., Capozza E., Palumbo A., Di Gioia G., Valerio V.N., Resta O. 2021. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *Journal of Endocrinological Investigation* 44(4), str. 765–771. DOI: [10.1007/s40618-020-01370-x](https://doi.org/10.1007/s40618-020-01370-x).
- Cashman K.D., Kiely M. 2014. Recommended dietary intakes for vitamin D: Where do they come from, what do they achieve and how can we meet them? *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 27(5), str. 434–442. DOI: [10.1111/jhn.12226](https://doi.org/10.1111/jhn.12226).
- Chadha M.K., Fakih M., Muindi J., Tian L., Mashtare T., Johnson C.S., Trump D.L. 2011. Effect of 25-hydroxyvitamin D status on serological response to influenza vaccine in prostate cancer patients. *Prostate* 71(4), str. 368–372. DOI: [10.1002/pros.21250](https://doi.org/10.1002/pros.21250).
- Chapuy M.C., Arlot M.E., Delmas P.D., Meunier P.J. 1994. The effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *British Medical Journal* 308, nr artykułu 1081. DOI: [10.1136/bmj.308.6936](https://doi.org/10.1136/bmj.308.6936).
- Chen T.C., Wang L., Whitlatch L.W., Flanagan J.N., Holick M.F. 2003. Prostatic 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase and its implication in prostate cancer. *Journal of Cellular Biochemistry* 88, str. 315–322. DOI: [10.1002/jcb.10342](https://doi.org/10.1002/jcb.10342).
- Chen T.C., Kittaka A. 2011. Novel vitamin d analogs for prostate cancer therapy. *ISRN Urology* 2011, nr artykułu 301490. DOI: [10.5402/2011/301490](https://doi.org/10.5402/2011/301490).
- Cheng J.B., Levine M.A., Bell N.H., Mangelsdorf D.J., Russell D.W. 2004. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proceedings National Academy of Sciences* 101(20), str. 7711–7715. DOI: [10.1073/pnas.0402490101](https://doi.org/10.1073/pnas.0402490101).
- Chinellato I., Piazza M., Sandri M., Peroni D., Piacentini G., Boner A.L. 2011. Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children. *Journal of Pediatrics* 158, str. 437–441. DOI: [10.1016/j.jpeds.2010.08.043](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.08.043).
- Chirumbolo S., Bjørklund G., Sboarina A., Vella A. 2017. The Role of Vitamin D in the Immune System as a Pro-survival Molecule. *Clinical Therapeutics* 39(5), str. 894-916. DOI: [10.1016/j.clinthera.2017.03.021](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.03.021).
- Christodoulou S., Goula T., Ververidis A., Drosos G. 2013. Vitamin D and Bone Disease. *Biomed Research International* 2013, nr artykułu 396541. DOI: [10.1155/2013/396541](https://doi.org/10.1155/2013/396541)
- Chung A.W.Y., Yang H.H.C., Kim J.M., Sigrist M.K., Chum E., Gourlaym W.A., Levin A. 2009. Upregulation of Matrix Metalloproteinase-2 in the Arterial Vasculature Contributes to Stiffening and Vasomotor Dysfunction in Patients With Chronic Kidney Disease. *Circulation* 120(9), str. 792–801. DOI: [10.1161/circulationaha.109.862565](https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.862565).
- Chyongchiou J.L., Martin J.M., Cole K.S., Zimmerman R.K., Susick M., Moehling K.K., Levine M.Z., Spencer S., Flannery B., Nowalka M.P. 2017. Are Children's Vitamin D Levels and BMI Associated with Antibody Titers Produced in Response to 2014–2015 Influenza Vaccine? *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 13(7), str. 1661–1665. DOI: [10.1080/21645515.2017.1299837](https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1299837).
- Clemens T.L., Adams J.S., Henderson S.L., Holick M.F. 1982. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D₃. *Lancet* 1(8263), str. 74–76. DOI: [10.1016/s0140-6736\(82\)90214-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(82)90214-8).
- Colston K., Colston M.I., Feldman D. 1981. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and malignant melanoma: the presence of receptors and inhibition of cell growth in culture. *Endocrinology* 108(3), str. 1083–1086. DOI: [10.1210/endo-108-3-1083](https://doi.org/10.1210/endo-108-3-1083).
- Coussens L.M., Werb Z. 2002. Inflammation and cancer. *Nature* 420(6917), str. 860–867. DOI: [10.1038/nature01322](https://doi.org/10.1038/nature01322).
- Cunniff C., Kratz L.E., Moser A., Natowicz M.R., Kelley R.I. 1997. Clinical and biochemical spectrum of patients with RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome and abnormal cholesterol metabolism. *American Journal of Medical Genetics* 68(3), str. 263–269.
- D'Angelo Costa G.M., Sales de Oliveira Pinto C.A., Rodrigues Leite-Silva V., Rolim Baby A., Robles Velasco M.V. 2018. Is Vitamin D₃ Transdermal Formulation Feasible? An Ex Vivo Skin Retention and Permeation. *AAPS PharmSciTech* 19(5), str. 2418–2425. DOI: [10.1208/s12249-018-1065-5](https://doi.org/10.1208/s12249-018-1065-5).
- De Boer J.H., Tinker L.F., Connelly S., Curb J.D., Howard B.V., Kestenbaum B., Larson J.C., Manson J.E., Margolis K.L., Siscovick D.S., Weiss N.S. 2008. Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care* 31(4), str. 701–707. DOI: [10.2337/dc07-1829](https://doi.org/10.2337/dc07-1829).

- DeLuca. 2014. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *Bonekey Reports* 8(3), nr artykułu 479. DOI: [10.1038/bonekey.2013.213](https://doi.org/10.1038/bonekey.2013.213).
- Drincic A.T., Armas L.A.G., Van Diest E.E., Heaney R.P. 2012. Volumetric Dilution, Rather Than Sequestration Best Explains the Low Vitamin D Status of Obesity. *Obesity* 20(7), str. 1444–1448. DOI: [10.1038/oby.2011.404](https://doi.org/10.1038/oby.2011.404).
- Drincic A., Fuller E., Heaney R.P., Armas L.A.G. 2013. LAG. 25-Hydroxyvitamin D Response to Graded Vitamin D3 Supplementation Among Obese Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 98(12), str. 4845–4851. DOI: [10.1210/jc.2012-4103](https://doi.org/10.1210/jc.2012-4103).
- Dudenkov D.V., Yawn B.P., Oberhelman S.S., Fischer P.R., Singh R.J., Cha S.S. 2015. Changing incidence of serum 25-hydroxyvitamin D values above 50 ng/ml: a 10-year population-based study. *Mayo Clinic Proceedings* 90(5), str. 577–586. DOI: [10.1016/j.mayocp.2015.02.012](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.02.012).
- Dunnigan M.G., Henderson J.B. 1997. An epidemiological model of privational rickets and osteomalacia. *Proceedings Nutrition Society* 56(3), str. 939–956. DOI: [10.1079/pns19970100](https://doi.org/10.1079/pns19970100).
- Durá-Travé T., Gallinas-Victoriano F., Chueca-Guindulain M.J., Berrade-Zubiri S., Urretavizcaya-Martinez M., Ahmed-Mohamed L. 2019. Assessment of vitamin D status and parathyroid hormone during a combined intervention for the treatment of childhood obesity. *Nutrition & Diabetes* 9(1), str. 1–8. DOI: [10.1038/s41387-019-0083-z](https://doi.org/10.1038/s41387-019-0083-z).
- Duz O.A., Helvacı Y.N. 2020. Nocturnal blood pressure changes in Parkinson's disease: Correlation with autonomic dysfunction and vitamin D levels. *Acta Neurologica Belgica* 120(4), str. 915–920. DOI: [10.1007/s13760-019-01113-7](https://doi.org/10.1007/s13760-019-01113-7).
- Ekwaru J.P., Zwicker J.D., Holick M.F., Giovannucci E., Veugelers P.J. 2014. The importance of body weight for the dose response relationship of oral vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers. *PLoS One* 9(11), nr artykułu e111265. DOI: [10.1371/journal.pone.0111265](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111265).
- Esvelt R.P., Schnoes H.K., DeLuca H.F. 1978. Vitamin D₃ from rat skins irradiated *in vitro* with ultraviolet light. *Archives of Biochemistry Biophysics* 188, str. 282–286.
- Feat C., Helmer C., Merle B., Herrmann F.R., Annweiler C., Dartigues J.F., Samieri C. 2017. Associations of lower vitamin D concentrations with cognitive decline and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in older adults. *Alzheimer's & Dementia* 13(11), str. 1207–1216. DOI: [10.1016/j.jalz.2017.03.003](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.03.003).
- Felson D.T., Niu J., Clancy M., Aliabadi P., Sack B., Guermazi A., Hunter D.J., Amin S., Rogers G., Booth S.L. 2007. Low levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis: Results of two longitudinal studies. *Arthritis & Rheumatology* 56, str. 129–136. DOI: [10.1002/art.22292](https://doi.org/10.1002/art.22292).
- Fleet J.C., Desmet M., Johnson R., Li Y. 2012. Vitamin D and cancer: a review of molecular mechanisms. *Biochemical Journal* 441(1), str. 61–76. DOI: [10.1042/bj20110744](https://doi.org/10.1042/bj20110744).
- Friedrich M., Diesing D., Cordes T., Fischer D., Becker S., Chen T.C., Flanagan J.N., Tangpricha V., Gherson I., Holick M.F., Reichrath J. 2006. Analysis of 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase in normal and malignant breast tissue. *Anticancer Research* 26, str. 2615–2620.
- Freisling H., Fahey M.T., Moskal A., Ocké M.C., Ferrari P., Jenab M., Norat T., Naska A., Welch A.A., Navarro C., Schulz M., Wirfält E., Casagrande C., Amiano P., Ardanaz E., Parr C., Engeset D., Grioni S., Sera F., Bueno-de-Mesquita B., van der Schouw Y.T., Touvier M., Boutron-Ruault M.C., Halkjaer J., Dahm C.C., Khaw K.T., Crowe F., Linseisen J., Kröger J., Huybrechts I., Deharveng G., Manjer J., Agren A., Trichopoulou A., Tsiotas K., Riboli E., Bingham S., Slimani N. 2010. Region-specific nutrient intake patterns exhibit a geographical gradient within and between European countries. *The Journal of Nutrition* 140(7), str. 1280–1286. DOI: [10.3945/jn.110.121152](https://doi.org/10.3945/jn.110.121152).
- Freishtat R.J., Iqbal S.F., Pillai D.K., Klein C.J., Ryan L.M., Benton A.S., Teach S.J. 2010. High prevalence of vitamin D deficiency among inner-city African American youth with asthma in Washington, DC. *The Journal of Pediatrics* 156(6), str. 948–952. DOI: [10.1016/j.jpeds.2009.12.033](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.12.033).
- Galior K., Grebe S., Singh R. 2018. Development of vitamin D toxicity from overcorrection of vitamin D deficiency: a review of case report. *Nutrients* 10(8), nr artykułu 953. DOI: [10.3390/nu10080953](https://doi.org/10.3390/nu10080953).
- Ghanaati S., Choukroun J., Volz U., Hueber R., Carlos Fernando de Almeida Barros Mourão C., Sader R., Kawase-Koga Y., Mazhari R., Amrein K., Meybohm P., Al-Maaw S. 2020. One Hundred Years after Vitamin D Discovery: Is There Clinical Evidence for Supplementation Doses? *The International Journal of Growth Factors and Stem Cells in Dentistry* 3(1), str. 1–11. DOI: [10.4103/GFSC.GFSC](https://doi.org/10.4103/GFSC.GFSC).

- Garabedian M., Holick M.F., Deluca H.F., Boyle I.T. 1972. Control of 25-hydroxycholecalciferol metabolism by parathyroid glands. *Proceedings of National Academy of Sciences USA*. 69(7), str. 1673–1676. DOI: [10.1073/pnas.69.7.1673](https://doi.org/10.1073/pnas.69.7.1673).
- Garland C.F., Gorham E.D., Mohr S.B., Grant W.B., Giovannucci E.L., Lipkin M., Garland F.C. 2007. Vitamin D and prevention of breast cancer: Pooled analysis. *The Journal Steroid Biochemistry of Molecular Biology* 103(3–5), str. 708–711. DOI: [10.1016/j.jsbmb.2006.12.007](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.12.007).
- Gilbert R., Metcalfe C., Fraser W.D., Donovan J., Hamdy F., Neal D.E., Lane J.A., Martin R.M. 2012. Associations of circulating 25-hydroxyvitamin D with prostate cancer diagnosis, stage and grade. *International Journal of Cancer* 131, str. 1187–1196. DOI: [10.1002/ijc.27327](https://doi.org/10.1002/ijc.27327).
- Ginde A.A., Mansbach J.M., Camargo C.A. Jr. 2009. Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Upper Respiratory Tract Infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey *Archives Internnal Medicine* 169(4), str. 384-390. DOI: [10.1001/archinternmed.2008.560](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.560).
- Giovannucci E., Liu Y., Rimm E.B., Hollis B.W., Fuchs C.S. 2006. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *Journal of National Cancer Institute* 98(7), str. 451–459. DOI: [10.1093/jnci/djj101](https://doi.org/10.1093/jnci/djj101).
- Gissel T., Rejnmark L., Mosekilde L., Vestergaard P. 2008. Intake of vitamin D and risk of breast cancer prevention: a quantitative meta-analysis. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 111(3–5), str. 195–199. DOI: [10.1016/j.jsbmb.2008.06.002](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2008.06.002).
- Giulietti A., Gysemans C., Stoffels K., Van Etten E., Decallonne B., Overbergh L., Mathieu C. 2004. Vitamin D deficiency in early life accelerates Type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. *Diabetologia* 47(3), str. 451–462. DOI: [10.1007/s00125-004-1329-3](https://doi.org/10.1007/s00125-004-1329-3).
- Glowka E., Stasiak J., Lulek J. 2019. Drug Delivery Systems for Vitamin D Supplementation and Therapy. *Pharmaceutics* 11(7), nr artykułu 347. DOI: [10.3390/pharmaceutics11070347](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11070347).
- Goltzman D., Mannstadt M., Marcocci C. 2018. Physiology of the Calcium-Parathyroid Hormone-Vitamin D Axis. *Frontiers of Hormone Research* 50, str. 1–13. DOI: [10.1159/000486060](https://doi.org/10.1159/000486060).
- Goodwin P.J., Ennis M., Pritchard K.I., Koo J., Hood N. 2008. Frequency of vitamin D (Vit D) deficiency at breast cancer (BC) diagnosis and association with risk of distant recurrence and death in a pro-spective cohort study of T1-3, No-1, MO B. *Journal of Clinical Oncology* 26, nr artykułu 511. DOI: [10.1200/jco](https://doi.org/10.1200/jco).
- Gordon C.M., DePeter K.C., Feldman H.A., Grace E., Emans S.J. 2004. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Archives of Pediatrics Adolescent Medicine* 158(6), str. 531–537. DOI: [10.1001/archpedi.158.6.531](https://doi.org/10.1001/archpedi.158.6.531).
- Gorham E.D., Garland CF, Garland F.C., Grant W.B., Mohr S.B., Lipkin M., Holick M.F. 2007. Optimal Vitamin D Status for Colorectal Cancer Prevention. *American Journal of Preventive Medicine* 32(3), str. 210–216. DOI: [10.1016/j.amepre.2006.11.004](https://doi.org/10.1016/j.amepre.2006.11.004).
- Gotsman I., Shauer A., Zwas D.R., Hellman Y., Keren A., Lotan C., Admon D. 2012. Vitamin D deficiency is a predictor of reduced survival in patients with heart failure; vitamin D supplementation improves outcome. *European Journal of Heart Failure* 14(4), str. 357–366. DOI: [10.1093/eurjhf/hfr175](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr175).
- Gross C., Stamey T., Hancock S. Feldman D. 1998. Treatment of early recurrent prostate cancer with 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol) *Journal Urology* 159(6), str. 2035–2039.
- Gui B., Chen Q., Hu C., Zhu C., He G. 2017. Effects of calcitriol (1,25-dihydroxy-vitamin D3) on the inflammatory response induced by H9N2 influenza virus infection in human lung A549 epithelial cells and in mice. *Virology Journal* 14(1), str. 10–20. DOI: [10.1186/s12985-017-0683](https://doi.org/10.1186/s12985-017-0683).
- Gupta D., Lammersfeld C.A., Trukova, K., Lis C.G. 2009. Vitamin D and prostate cancer risk: a review of the epidemiological literature. *Prostate Cancer Prostatic Diseases* 12(3), str. 215–226. DOI: [10.1038/pcan.2009](https://doi.org/10.1038/pcan.2009).
- Halminen M., Simell O., Knip M., Ilonen J. 2001. Cytokine expression in unstimulated PBMC of children with type 1 diabetes and subjects positive for diabetes-associated autoantibodies. *Scandinavian Journal of Immunology* 53(5), str. 510–513. DOI: [10.1046/j.1365-3083.2001.00904.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-3083.2001.00904.x).
- Hansdottir S., Monick M.M., Lovan N., Powers L., Gerke A., Hunninghake G.W. 2010. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state. *The Journal of Immunology* 184(2), str. 965–974. DOI: [10.4049/jimmunol.0902840](https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902840).

- Hassanalilou T., Khalili L., Ghavamzadeh S., Shokri A., Payahoo L., Bishak K.Y. 2018. Role of vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus incidence and aggravation *Autoimmunity Highlights* 9(1), nr artykułu 1. DOI: [10.1007/s13317-017-0101-x](https://doi.org/10.1007/s13317-017-0101-x).
- Hathcock J.N., Shao A., Vieth R., Heaney R. 2007. Risk assessment for vitamin D. *American Journal of Clinical Nutrition* 85(1), str. 6–18. DOI: [10.1093/ajcn/85.1.6](https://doi.org/10.1093/ajcn/85.1.6).
- Haussler M.R., Haussler C.A., Jurutka P.W., Thompson P.D., Hsieh J.C., Remus L.S., Selznick S.H., Whitfield G.K. 1997. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states *Journal of Endocrinology* 154, str. S57–S73.
- Heikinheimo R.J., Inkovaara J.A., Harju E.J., Haavisto M.V., Kaarela R.H., Kataja J.M., Kokko A.M., Kolho L.A., Rajala S.A. 1992. Annual injections of vitamin D and fractures of aged bones. *Calcified Tissue International* 51(2), str. 105–110. DOI: [10.1007/BF00298497](https://doi.org/10.1007/BF00298497).
- Hintzpeter B., Mensink G.B., Thierfelder W., Muller M.J., Scheidt-Nave C. 2008. Vitamin D status and health correlates among German adults. *European Journal of Clinical Nutrition* 62, str. 1079–1089. DOI: [10.1038/sj.ejcn.1602825](https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602825).
- Holick M.F., Matsuoka L.Y., Wortsman J. 1989. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet* 2, str. 1104–1105. DOI: [10.1016/S0140-6736\(89\)91124-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)91124-0)
- Holick M.F. 2003. Vitamin D: A millenium perspective. *Journal of Cell Biochemistry* 88(2), str. 296–307. DOI: [10.1002/jcb.10338](https://doi.org/10.1002/jcb.10338).
- Holick M.F. 2004. Vitamin D: importance in the prevention of 8. cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *American Journal of Clinical Nutrition* 79(3), str. 362–371. DOI: [10.1093/ajcn/79.3.362](https://doi.org/10.1093/ajcn/79.3.362).
- Holick M.F. 2007. Vitamin D deficiency. *The New England Journal of Medicine* 357(3), str. 266–281. DOI: [10.1056/NEJMra070553](https://doi.org/10.1056/NEJMra070553).
- Holick M.F. 2011. Vitamin D: a d-lightful solution for health. *Journal of Investigative Medicine* 59(6), str. 872–880. DOI: [10.2310/JIM.0b013e318214ea2d](https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e318214ea2d).
- Holick M.F. 2011. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. *Current Drug Targets* 12, str. 4–18. DOI: [10.2174/138945011793591635](https://doi.org/10.2174/138945011793591635).
- Holick M.F. 2012. The D-lightful vitamin D for child health. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 36(Suppl), str. 9S–19S. DOI: [10.1177/0148607111430189](https://doi.org/10.1177/0148607111430189).
- Holick M.F. 2015. Vitamin D is not as toxic as was once thought: a historical and up-to-date perspective. *Mayo Clinic Proceedings* 90(5), str. 561–564. DOI: [10.1016/j.mayocp.2015.03.015](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.03.015).
- Holt S.K., Kolb S., Fu R., Horst R., Feng Z., Stanford J.L. 2013. Circulating levels of 25-hydroxyvitamin D and prostate cancer prognosis. *Cancer Epidemiology* 37, str. 666–670. DOI: [10.1016/j.canep.2013.07.005](https://doi.org/10.1016/j.canep.2013.07.005).
- Houghton L.A., Vieth R. 2006. The case against ergocalciferol (vitamin D-2) as a vitamin supplement. *The American Journal of Clinical Nutrition* 84(4), str. 694–697. DOI: [10.1093/ajcn/84.4.694](https://doi.org/10.1093/ajcn/84.4.694).
- Hsu J.Y., Feldman D., McNeal J.E., Peehl D.M. 2001. Reduced 1 α -hydroxylase activity in human prostate cancer cells correlates with decreased susceptibility to 25-hydroxyvitamin D₃-induced growth inhibition. *Cancer Research* 61(7), str. 2852–2856.
- Hussain S., Pan J., Chen Y., Yang Y., Xu J., Peng Y., Wu Y., Li Z., Zhu Y., Tien P. 2005. Identification of novel subgenomic RNAs and noncanonical transcription initiation signals of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Virology* 79(9), str. 5288–5295. DOI: [10.1128/JVI.79.9.5288-5295.2005](https://doi.org/10.1128/JVI.79.9.5288-5295.2005).
- Hyppönen E., Läärä E., Reunanen A., Järvelin M.R., Virtanen S.M. 2001. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 358, str. 1500–1503. DOI: [10.1016/S0140-6736\(01\)06580-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06580-1).
- Hyppönen E., Boucher B.J., Berry D.J., Power C. 2007. 25-Hydroxyvitamin D, IGF-1, and Metabolic Syndrome at 45 Years of Age: A Cross-Sectional Study in the 1958 British. *Birth Cohort Diabetes* 57(2), str. 298–305. DOI: [10.2337/db07-1122](https://doi.org/10.2337/db07-1122).
- Jäpelt R.B., Jakobsen J. 2013. Vitamin D in plants: a review of occurrence, analysis and biosynthesis. *Frontiers in Plant Science* 4, str. 136. DOI: [10.3389/fpls.2013.00136](https://doi.org/10.3389/fpls.2013.00136).
- Jenab M., Bueno-de-Mesquita H.B., Ferrari P., Van Duynhoven F.J., Norat T., Pischon T., Jansen E.H., Slimani N., Byrnes G., Rinaldi S., Tjønneland A., Olsen A., Overvad K., Boutron-Ruault M.C., Clavel-Chapelon F., Morois S., Kaaks R., Linseisen J., Boeing H., Bergmann M.M., Trichopoulou A., Misirli G., Trichopoulos D., Berrino F., Vineis P., Panico S., Palli D., Tumino R., Ros M.M., Van Gils C.H., Peeters P.H., Brustad M., Lund E., Tormo M.J., Ardanaz E., Rodríguez L., Sánchez MJ., Dorronsoro M., Gonzalez C.A., Hallmans G., Palmqvist R., Roddam A., Key T.J., Khaw K.T., Autier P., Hainaut P., Riboli E. 2010. Association between

- pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *The British Medical Journal* (online) 340, nr artykułu b5500. DOI: [10.1136/bmj.b5500](https://doi.org/10.1136/bmj.b5500).
- Jeon S.M., Shin E.A. 2018. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Experimental & Molecular Medicine* 50(4), str. 1–14. DOI: [10.1038/s12276-018-0038-9](https://doi.org/10.1038/s12276-018-0038-9).
- Johnson J.L., Mistry V.V., Vukovich M.D., Hogue-Lorenzen T., Hollis B.W., Specker B.L. 2005. Bioavailability of vitamin D from fortified process cheese and effects on vitamin D status in the elderly. *Journal Dairy Science* 88(7), str. 2295–301. DOI: [10.3168/jds.S0022-0302\(05\)72907-6](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(05)72907-6).
- Józefowicz O., Rabe-Jabłońska J., Bogaczewicz J., Woźniacka A. 2009. Rola witaminy D3 w patogenezie zaburzeń psychicznych *Psychiatria i Psychologia Kliniczna* 9(3), str. 200–206.
- Judd S., Morgan C., Panwar B., Howard V., Wadley V., Jenny N., Kissela B., Gutiérrez O. 2016. Vitamin D deficiency and incident stroke risk in community-living black and white adults. *International Journal of Stroke* 11, str. 93–102. DOI: [10.1177/1747493015607515](https://doi.org/10.1177/1747493015607515).
- Kanis JA. 1994. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporosis International* 4(6), str. 368–3681. DOI: [10.1007/BF01622200](https://doi.org/10.1007/BF01622200).
- Kalcyfediol, calcifediol, calcifediolum – zastosowanie, działanie, opis. N.d. Dostępne online: <https://www.doz.pl/leki/w592-Kalcyfediol> (dostęp: 16.11.2021).
- Kalcyfediol (opis profesjonalny). 2021. Dostępne online: <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=431> (dostęp: 16.11.2021).
- Kestenbaum B., Katz R., De Boer I., Hoofnagle A., Sarnak M.J., Shlipak M.G., Jenny N.S., Siscovick D.S. 2011. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults *Journal of American College of Cardiology* 27;58(14), str. 1433–1441. DOI: [10.1016/j.jacc.2011.03.069](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.069).
- Kheiri B., Abdalla A., Osman M., Ahmed S., Hassan M., Bachuwa G. 2018. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. *Clinical Hypertension* 24, nr artykułu 9. DOI: [10.1186/s40885-018-0094-4](https://doi.org/10.1186/s40885-018-0094-4).
- Khieng V., Stevens C. 2010. Vitamin D toxicity: a case study. *New Zealand Journal of Medical Laboratory Science* 64(2), str. 44–50.
- Kimlin M.G. 2008. Geographic location and vitamin D synthesis. *Molecular Aspects of Medicine* 29(6), str. 453–461. DOI: [10.1016/j.mam.2008.08.005](https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.08.005).
- Knekt P., Kilkkinen A., Rissanen H., Marniemi J., Saaksjarvi K., Heliovaara M. 2010. Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. *Archives of Neurology* 67(7), str. 808–811. DOI: [10.1001/archneurol.2010.120](https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.120).
- Ko J.A., Lee B.H., Lee J.S., Park H.J. 2008. Effect of UV-B exposure on the concentration of vitamin D2 in sliced shiitake mushroom (*Lentinus edodes*) and white button mushroom (*Agaricus bisporus*). *Journal of Agriculture Food Chemistry* 56(10), str. 3671–3674. DOI: [10.1021/jf073398s](https://doi.org/10.1021/jf073398s).
- Kong J., Chen Y., Zhu G., Zhao Q., Li Y.C. 2013. 1,25-dihydroxyvitamin D3 upregulates leptin expression in mouse adipose tissue. *Journal of Endocrinology* 216, str. 265–271. DOI: [10.1530/JOE-12-0344](https://doi.org/10.1530/JOE-12-0344).
- Kongsbak M., Levring T.B., Geisler C., Rode von Essen M. 2013. The Vitamin D Receptor and T Cell Function *Front Immunology* 4, nr artykułu 148. DOI: [10.3389/fimmu.2013.00148](https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00148).
- Koyyalamudi S.R., Jeong S.C., Song C.H., Cho K.Y., Pang G. 2009. Vitamin D2 formation and bioavailability from *Agaricus bisporus* button mushrooms treated with ultraviolet irradiation. *Journal Agriculture of Food Chemistry* 57(8), str. 3351–3355. DOI: [10.1021/jf803908q](https://doi.org/10.1021/jf803908q).
- Krishnan A.V., Feldman D. 2009. Molecular pathways mediating the anti-inflammatory effects of calcitriol: implications for prostate cancer chemoprevention and treatment. *Endocrine Related Cancer* 17(1), str. R19–R38. DOI: [10.1677/erc-09-0139](https://doi.org/10.1677/erc-09-0139).
- Krzowski B., Platek A.E., Rys A., Semczuk K., Kotkowski M., Szyderska A., Legosz P., Szymanski F.M., Filipiak K.J. 2016. Związek pomiędzy poziomem witaminy D i nadciśnieniem tętniczym u kobiet z grupy bardzo wysokiego ryzyka choroby sercowo-naczyniowej. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 2(1–2), str. 64–69.
- Kunachowicz H., Nadolna I., Iwanow K. 2017. *Tabele składu i wartości odżywczej żywności*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
- Krzyściń J.W., Jarosławski J., Sobolewski P.S. 2011. A mathematical model for seasonal variability of vitamin D due to solar radiation. *Journal of Photochemistry Photobiology* 105(1), str. 106–112. DOI: [10.1016/j.jphotobiol.2011.07.008](https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2011.07.008).

- Laaksi I., Ruohola J.P., Mattila V., Auvinen A., Ylikomi T., Pihlajamäki H. 2010. Vitamin D supplementation for the prevention of acute respiratory tract infection: A randomized, double-blinded trial among young Finnish men. *Journal of Infectious Diseases* 202, str. 809–814. DOI: [10.1086/654881](https://doi.org/10.1086/654881).
- Ladhani S., Srinivasan L., Buchanan C., Allgrove J. 2004. Presentation of vitamin D deficiency. *Archives of Disease in Childhood* 89, str. 781–784. DOI: [10.1136/adc.2003.031385](https://doi.org/10.1136/adc.2003.031385).
- Lebiedzińska A., Rypina M., Czaja J., Petrykowska K., Szefer P. 2010. Ocena zawartości witaminy D w całodziennych racjach pokarmowych dorosłych Polaków. *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna* 43(3), str. 255–259.
- Li Y.C. 2003. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *Journal Cell Biochemistry* 88(2), str. 327–331. DOI: [10.1002/jcb.10343](https://doi.org/10.1002/jcb.10343).
- Li H., Stampfer M.J., Hollis J.B., Mucci L.A., Gaziano J.M., Hunter D., Giovannucci E.L., Ma J. 2007. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor polymorphisms, and prostate cancer. *PLoS Medicine* 4(3), na artykule e103. DOI: [10.1371/journal.pmed.0040103](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040103).
- Li-Ng M., Aloia J.F., Pollack S., Cunha B.A., Mikhail M., Yeh J., Berbari N. 2009. A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of symptomatic upper respiratory tract infections. *Epidemiology & Infection* 137, str. 1396–1404. DOI: [10.1017/S0950268809002404](https://doi.org/10.1017/S0950268809002404).
- Libon F., Cavalier E., Nikkels A.F. 2013. Skin color is relevant to vitamin D synthesis. *Dermatology* 227(3), str. 250–254. DOI: [10.1159/000354750](https://doi.org/10.1159/000354750).
- Lin J., Manson J.E., Lee I.M., Cook N.R., Buring J.E., Zhang S.M. 2007. Intakes of calcium and vitamin D and breast cancer risk in women. *Archives of Internal Medicine* 167, str. 1050–1059. DOI: [10.1001/archinte.167.10.1050](https://doi.org/10.1001/archinte.167.10.1050).
- Lips P. 2006. Vitamin D physiology. *Progress of Biophysics & Molecular Biology* 92(1), str. 4–8. DOI: [10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.016](https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.016).
- Lips P., Wiersinga A., Van Ginkel F.C., Jongen M.J., Netelenbos J.C., Hackeng W.H., Delmas P.D., Van der Vijgh W.J. 1988. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 67(4), str. 644–650. DOI: [10.1210/jcem-67-4-644](https://doi.org/10.1210/jcem-67-4-644).
- Lips P., Graafmans W.C., Ooms M.E., Bezemer P.D., Bouter L.M. 1996. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons: a randomised placebo-controlled trial. *Annals Internal Medicine* 124, str. 400–406. DOI: [10.7326/0003-4819-124-4-199602150-00003](https://doi.org/10.7326/0003-4819-124-4-199602150-00003).
- Lips P., Hosking D., Lippuner K., Norquist J.M., Wehren J., Maalouf G., Ragi-Eis S., Chandler J. 2006. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *Journal of Internal Medicine* 260(3), str. 245–254. DOI: [10.1111/j.1365-2796.2006.01685.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01685.x).
- Lips P., Cashman K.D., Lamberg-Allardt C., Bischoff-Ferrari H.A., Obermayer-Pietsch B., Bianchi M.L., Stepan J., Ghada El-Hajj Fuleihan G.E., Bouillon R. 2019. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *European Journal of Endocrinology* 180, str. P23–P54. DOI: [10.1530/EJE-18-0736](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0736).
- Lo C.W., Paris P.W., Clemens T.I., Nolan J., Holick M.F. 1985. Vitamin D absorption in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption syndromes. *American Journal of Clinical Nutrition* 42(4), str. 644–649. DOI: [10.1093/ajcn/42.4.644](https://doi.org/10.1093/ajcn/42.4.644).
- Loeb M., Dang A.D.D., Thiem V.D., Thanabalan V., Wang B., Nguen N.B., Tran H.T.M., Luonh T.M., Singh P., Smieja M., Maguire J., Pullenayegum E. 2019. Effect of Vitamin D supplementation to reduce respiratory infections in children and adolescents in Vietnam: A randomized controlled trial. *Influenza Other Respiratory Viruses* 13(2), str. 176–183. DOI: [10.1111/irv.12615](https://doi.org/10.1111/irv.12615).
- Lopes N., Sousa B., Martins D., Gomes M., Vieira D., Veronese L., Milanezi F., Paredes J., Costa J., Schmitt F. 2010. Alterations in Vitamin D signalling and metabolic pathways in breast cancer progression: a study of VDR, CYP27B1 and CYP24A1 expression in benign and malignant breast lesions Vitamin D pathways unbalanced in breast lesions. *BMC Cancer* 10, nr artykułu 83. DOI: [10.1186/1471-2407-10-483](https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-483).
- Lu Z., Chen T.C., Zhang A., Persons K.S., Kohn N., Berkowitz R., Martinello S., Holick M.F. 2007. An evaluation of the vitamin D3 content in fish: Is the vitamin D content adequate to satisfy the dietary requirement for vitamin D? *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 103(3–5), str. 642–644. DOI: [10.1016/j.jsbmb.2006.12.010](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.12.010).

- Luo X., Ou R., Dutta R., Tian Y., Xiong H., Shang H. 2018. Association between serum vitamin D levels and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology* 9, nr artykułu 909. DOI: [10.3389/fneur.2018.00909](https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00909).
- Lyra E.C., Katayama M.H., Basso R.A., Assis P.E., Brentani M., Guidugli Neto E.M.A., Milani C., Goes J.S., Figueira M.A. 2008. Ki67 tumor expression in breast cancer post-menopausal patients following calcitriol supplementation. *Journal of Clinical Oncology* 26(15), str. 14612–14612. DOI: [10.1200/jco.2008.26.15_suppl.14612](https://doi.org/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.14612).
- Malmberg P., Karlsson T., Svensson H., Lönn M., Carlsson N.G., Sandberg A.S., Jennische E., Osmancevic A., Holmäng A. 2014. A new approach to measuring vitamin D in human adipose tissue using time-of-flight secondary ion mass spectrometry: A pilot study. *Journal of Photochemistry Photobiology B* 138, str. 295–301. DOI: [10.1016/j.jphotobiol.2014.06.008](https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2014.06.008).
- MacLaughlin J., Holick M.F. 1985. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃. *Journal of Clinical Investigation* 76(4), str. 1536–1538. DOI: [10.1172/JCI112134](https://doi.org/10.1172/JCI112134).
- Maghbooli Z., Sahraian M.A., Ebrahimi M., Pazoki M., Kafan S., Tabriz H.M., Holick M.F. 2020. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS ONE* 15(9), nr artykułu e0239799. DOI: [10.1371/journal.pone.0239799](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239799).
- Manson J.E., Cook N.R., Lee I.M., Christen W., Bassuk S.S., Mora S., Buring J. E. 2018. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *The New England Journal of Medicine* 380(1), str. 33–44. DOI: [10.1056/nejmoa1809944](https://doi.org/10.1056/nejmoa1809944).
- Marcinowska-Suchowierska E., Kupisz-Urbańska M., Łukaszewicz J., Płudowski P., Jones G. 2018. Vitamin D Toxicity—A Clinical Perspective. *Frontiers of Endocrinology (Lausanne)* 20(9), nr artykułu 550. DOI: [10.3389/fendo.2018.00550](https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00550).
- Mathieu C., Waer M., Laureys J., Rutgeerts O., Bouillon R. 1994. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D₃. *Diabetologia* 37(6), str. 552–558. DOI: [10.1007/BF00403372](https://doi.org/10.1007/BF00403372).
- Mathieu C., Gysemans C., Giulietti A., Bouillon R. 2005. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 48(7), str. 1247–1257. DOI: [10.1007/s00125-005-1802-7](https://doi.org/10.1007/s00125-005-1802-7).
- Matsuoka L.Y., Ide L., Wortsman J., MacLaughlin J.A., Holick M.F. 1987. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 64(6), str. 1165–1168. DOI: [10.1210/jcem-64-6-1165](https://doi.org/10.1210/jcem-64-6-1165).
- Mattila P., Lehtikainen K., Kiiskinen T., Piironen V. 1999. Cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol content of chicken egg yolk as affected by the cholecalciferol content of feed. *Journal of Agricultural Food Chemistry* 47(10), str. 4089–4092. DOI: [10.1021/jf990183c](https://doi.org/10.1021/jf990183c).
- Mattila P., Valaja J., Rossow L., Venalainen E., Tupasela T. 2004. Effect of vitamin D₂- and D₃-enriched diets on egg vitamin D content, production, and bird condition during an entire production period. *Poultry Science* 83(3), str. 433–440. DOI: [10.1093/ps/83.3.433](https://doi.org/10.1093/ps/83.3.433).
- Mattila C., Knekt P., Mannisto S., Rissanen H., Laaksonen M.A., Montonen J., Reunanen A. 2007. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Subsequent Risk of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 30(10), str. 2569–2570. DOI: [10.2337/dc07-0292](https://doi.org/10.2337/dc07-0292).
- Mauricio D., Andersen H., Karlsen A., Mandrup-Poulsen T., Nerup J. 1995. Effect of steroidal hormones on interleukin-1β action on rat islets. *Diabetologia* 38S, nr artykułu A80.
- Mawer E.B., Davies M. 2001. Vitamin D nutrition and bone disease in adults. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2(2), str. 153–164. DOI: [10.1023/a:1010002710485](https://doi.org/10.1023/a:1010002710485).
- Mayne C.G., Spanier J.A., Relland L.M., Williams C.B., Hayes C.E. 2011. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ acts directly on the T lymphocyte vitamin D receptor to inhibit experimental autoimmune encephalomyelitis. *European Journal of Immunology* 41(3), str. 822–832. DOI: [10.1002/eji.20104063](https://doi.org/10.1002/eji.20104063).
- McAlindon T.E., Felson D.T., Zhang Y., Hannan M.T., Aliabadi P., Weissman B., Rush D., Wilson P.W., Jacques P. 1996. Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham Study. *Annals of Internal Medicine* 125, str. 353–359. DOI: [10.7326/0003-4819-125-5-199609010-00001](https://doi.org/10.7326/0003-4819-125-5-199609010-00001).
- McCollum E.V., Simmonds N., Becker J.E., Shipley P.G. 1922. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *Journal of Biological Chemistry* 53, str. 293–298.

- McCullough M.L., Bostick R.M., Mayo T.L. 2009. Vitamin D gene pathway polymorphisms and risk of colorectal, breast, and prostate cancer. *Annual Review of Nutrition* 29, str. 111–132.
DOI: [10.1146/annurev-nutr-080508-141248](https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-080508-141248).
- McDuffie J.R., Calis K.A., Booth S.L., Uwaifo G.I., Yanovski J.A. 2002. Effects of orlistat on fat-soluble vitamins in obese adolescents. *Pharmacotherapy* 22(7), str. 814–822. DOI: [10.1592/phco.22.11.814.33627](https://doi.org/10.1592/phco.22.11.814.33627).
- Mellanby E. An experimental investigation on rickets. *Lancet* 193(4985), str. P407–P412.
DOI: [10.1016/s0140-6736\(01\)25465-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)25465-8)
- Meltzer D.O., Best T.J., Zhang H., Vokes T., Arora V., Solway J. 2020. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA Network Open* 1, str. 3(9), nr artykułu e2019722.
DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2020.19722](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19722).
- Michaëlsson K., Baron J.A., Snellman G., Gedeberg R., Byberg L, Sundström J., Berglund L, Arnlöv J., Hellman P., Blomhoff R., Wolk A., Garmo H., Holmberg L., Melhus H. 2010. Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 92(4), str. 841–848. DOI: [10.3945/ajcn.2010.29749](https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29749).
- Mims F.M. 1996. Significant reduction of UVB caused by smoke 18. from biomass burning in Brazil. *Photochemistry and Photobiology* 64(5), str. 814–816. DOI: [10.1111/j.1751-1097.1996.tb01839](https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1996.tb01839).
- Moan J., Dahlback A., Ma L.W., Juzeniene A. 2009. Influenza, solar radiation and vitamin D. *Dermatoendocrinology* 1(6), str. 307–309. DOI: [10.4161/derm.1.6.11357](https://doi.org/10.4161/derm.1.6.11357).
- Mohr S.B., Garland C.F., Gorham E.D., Grant W.B., Garland F.C. 2008. Relationship between low ultraviolet B irradiance and higher breast cancer risk in 107 countries. *Breast Journal* 14, str. 255–260.
DOI: [10.1001/archinte.167.10.1050](https://doi.org/10.1001/archinte.167.10.1050).
- Morris M.J., Smaletz O., Solit D., Kelly W.K., Slovin S., Flombaum C., Curley T., Delacruz A., Schwartz L., Fleisher M., Zhu A., Diani M., Fallon M., Scher H.I. 2004. High-dose calcitriol, zoledronate, and dexamethasone for the treatment of progressive prostate carcinoma. *Cancer* 100(9), str. 1868–1875.
DOI: [10.1002/cncr.20185](https://doi.org/10.1002/cncr.20185).
- Muindi J.R., Peng Y., Potter D.M., Hershberger P.A., Tauch J.S., Capozzoli M.J., Egorin M.J., Johnson C.S., Trump D.L. 2002. Pharmacokinetics of high-dose oral calcitriol: results from a phase 1 trial of calcitriol and paclitaxel. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 72(6), str. 648–659. DOI: [10.1067/mcp.2002.129305](https://doi.org/10.1067/mcp.2002.129305).
- Mulligan G.B., Licata A. 2010. Taking vitamin D with the largest meal improves absorption and results in higher serum levels of 25-hydroxyvitamin D. *Journal of Bone Mineral Research* 25(4), str. 928–930.
DOI: [10.1002/jbmr.67](https://doi.org/10.1002/jbmr.67).
- Murphy A.B., Nyame Y., Martin I.K., Catalona W.J., Hollowell C.M., Nadler R.B., Kozlowski J.M., Perry K.T., Kajdacsy-Balla A., Kittles R. 2014. Vitamin D deficiency predicts prostate biopsy outcomes. *Clinical Cancer Research* 20, str. 2289–2299. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-13-3085](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-3085).
- Nair R., Maseeh A. 2012. Vitamin D: The "sunshine" vitamin. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics* 3(2), str. 118–126. DOI: [10.4103/0976-500X.95506](https://doi.org/10.4103/0976-500X.95506).
- Niloufer S.A., Nanji K. 2017. A Review on the Role of Vitamin D in Asthma. *Cureus* 9(5), nr artykułu e1288.
DOI: [10.7759/cureus.1288](https://doi.org/10.7759/cureus.1288).
- O'Mahony L., Stepien M., Gibney M.J., Nugent A.P., Brennan L. 2011. The Potential Role of Vitamin D Enhanced Foods in Improving Vitamin D Status. *Nutrients* 3(12), str. 1023–1041.
DOI: [10.3390/nu3121023](https://doi.org/10.3390/nu3121023).
- Osborn J.L., Schwartz G.G., Smith D.C., Bahnson R., Day R., Trump D.L. 1995. Phase II trial of oral 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol) in hormone refractory prostate cancer. *Urologic Oncology* 1(5), str. 195–198. DOI: [10.1016/1078-1439\(95\)00061-5](https://doi.org/10.1016/1078-1439(95)00061-5).
- Ouma S., Suenaga M., Bolukbasi Hatip F.F., Hatip-Al-Khatib I., Tsuboi Y., Matsunaga Y. 2018. Serum vitamin D in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain and Behavior* 8(3), nr artykułu e00936. DOI: [10.1002/brb3.936](https://doi.org/10.1002/brb3.936).
- Paller C.J., Kanaan Y.M., Beyene D.A., Naab T.J., Copeland R.L., Tsai H.L., Hudson T.S. 2015. Risk of prostate cancer in African-American men: Evidence of mixed effects of dietary quercetin by serum vitamin D status. *The Prostate* 75(13), str. 1376–1383. DOI: [10.1002/pros.23018](https://doi.org/10.1002/pros.23018).
- Park C.Y. 2019. Vitamin D in the Prevention and Treatment of Osteoarthritis: From Clinical Interventions to Cellular Evidence. *Nutrients* 11(2), nr artykułu 243. DOI: [10.3390/nu11020243](https://doi.org/10.3390/nu11020243).
- Partitt A.M. 1997. *Vitamin D and the Pathogenesis of Rickets and Osteomalacia*. Academic Press, San Diego, str. 1029–1048. DOI: [10.1016/B978-012252687-9/50066-8](https://doi.org/10.1016/B978-012252687-9/50066-8).

- Paul G., Brehm J.M., Alcorn J.F., Fernando Holguin F., Aujla S.J., Celedó J.C. 2012. Vitamin D and asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 185(2), str. 124–132.
DOI: [10.1164/rccm.201108-1502Cl](https://doi.org/10.1164/rccm.201108-1502Cl).
- Peechakara S.V., Pittas A.G. 2008. Vitamin D as a potential modifier of diabetes risk. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 4(4), str. 182–183. DOI: [10.1038/ncpendmet0762](https://doi.org/10.1038/ncpendmet0762).
- Pickholtz I., Saadyan S., Keshet G.I., Wang V.S., Cohen R., Bouwman P., Jonkers J., Byers S.W., Papa M.Z., Yarden R.I. 2014. Cooperation between BRCA1 and vitamin D is critical for histone acetylation of the p21waf1 promoter and for growth inhibition of breast cancer cells and cancer stem-like cells. *Oncotarget* 5(23), str. 11827–11846. DOI: [10.18632/oncotarget.2582](https://doi.org/10.18632/oncotarget.2582).
- Pietras S.M., Obayan B.K., Cai M.H., Holick M.F. 2009. Vitamin D2 treatment for vitamin D deficiency and insufficiency for up to 6 years. *Archives of Internal Medicine* 169, str. 1806–1818.
DOI: [10.1001/archinternmed.2009.361](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.361).
- Pittas A.G., Dawson-Hughes B., Li T., Van Dam R.M., Willett W.C., Manson J.E., Hu F.B. 2006. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 29, str. 650–656.
DOI: [10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1961](https://doi.org/10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1961).
- Porojnicu A.C., Dahlback A., Moan J. 2008. Sun exposure and cancer survival in Norway: changes in the risk of death with season of diagnosis and latitude. *Advances and Experimental Medicine and Biology* 624, str. 43–54. DOI: [10.1007/978-0-387-77574-6_4](https://doi.org/10.1007/978-0-387-77574-6_4).
- Price P.A., Buckley J.R., Williamson M.K. 2001. The amino bisphosphonate ibandronate prevents vitamin D toxicity and inhibits vitamin D-induced calcification of arteries, cartilage, lungs and kidneys in rats. *Journal of Nutrition* 131(11), str. 2910–2915. DOI: [10.1093/jn/131.11.2910](https://doi.org/10.1093/jn/131.11.2910).
- Rabinovitch A., Suarez-Pinzon W.L., Sooy K., Strynadka K., Christakos S. 2001. Expression of Calbindin-D28kin a Pancreatic Isletβ -Cell Line Protects against Cytokine-Induced Apoptosis and Necrosis. *Endocrinology* 142(8), str. 3649–3655. DOI: [10.1210/endo.142.8.8334](https://doi.org/10.1210/endo.142.8.8334).
- Radujkovic A., Hippchen T., Tiwari-Heckler S., Dreher S., Boxberger M., Merle U. 2020. Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients. *Nutrients* 12(9), nr artykułu 2757. DOI: [10.3390/nu12092757](https://doi.org/10.3390/nu12092757).
- Raphael I., Nalawade S., Eagar T.N., Forsthube T.G. 2015. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. *Cytokine* 74(1), str. 5–17. DOI: [10.1016/j.cyto.2014.09.011](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.09.011).
- Rene F., Chun R.F., Shieh A., Gottlieb C., Yacoubian V., Wang J., Hewison M., Adams J.S. 2019. Vitamin D Binding Protein and the Biological Activity of Vitamin D. *Frontiers Endocrinology (Lausanne)* 10, nr artykułu 718. DOI: [10.3389/fendo.2019.00718](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00718).
- Rhodes J.M., Subramanian S., Laird E., Griffin G., Kenny R.A. 2021. Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity – plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis. *Journal of Internal Medicine* 289(1), str. 97–115. DOI: [10.1111/joim.13149](https://doi.org/10.1111/joim.13149).
- Riek A.E., Oh J., Sprague J.E., Timpson A., De las Fuentes L., Bernal-Mizrachi L., Schechtman K.B., Bernal-Mizrachi C. 2012. Vitamin D Suppression of Endoplasmic Reticulum Stress Promotes an Antiatherogenic Monocyte/Macrophage Phenotype in Type 2 Diabetic Patients. *Journal of Biological Chemistry* 287(46), str. 38482–38494. DOI: [10.1074/jbc.M112.386912](https://doi.org/10.1074/jbc.M112.386912).
- Riggs B.L., Khosla S., Melton L.J. 2002. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocrine Review* 23(3), str. 279–302. DOI: [10.1210/edrv.23.3.0465](https://doi.org/10.1210/edrv.23.3.0465).
- Rosenstreich S., Rich C., Volwiler W. 1971. Deposition in and release of vitamin D3 from body fat: Evidence for a storage site in the rat. *Journal of Clinical Investigation* 50(3), str. 679–687. DOI: [10.1172/JCI106538](https://doi.org/10.1172/JCI106538).
- Ross A.C., Manson J.E., Abrams S.A., Aloia J.F., Brannon P.M., Clinton S.K., Durazo-Arvizu R.A., Gallagher C.J., Gallo R.L., Jones G., Kovacs C.S., Mayne S.T., Clifford J., Rosen C.J., Shapses S.A. 2011. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96(1), str. 53–58.
DOI: [10.1210/jc.2010-2704](https://doi.org/10.1210/jc.2010-2704).
- Rozporządzenie delegowane Komisji (UE) 2016/127 z dnia 25 września 2015 r. uzupełniające rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 609/2013 w odniesieniu do szczegółowych wymogów dotyczących składu preparatów do początkowego żywienia niemowląt i preparatów do dalszego żywienia niemowląt. Dostępne online: https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_del/2016/127/oj (dostęp: 25.10.2021).

- Rozporządzenie delegowane Komisji (UE) 2019/828 z dnia 14 marca 2019 r. zmieniające rozporządzenie delegowane (UE) 2016/2017 w odniesieniu do wymogów dotyczących witaminy D w preparatach do początkowego żywienia niemowląt. Dostępne online: <https://eur-lex.europa.eu> (dostęp: 25.10.2021).
- Rozporządzenie (WE) nr 1925/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 20 grudnia 2006 r. w sprawie dodawania do żywności witamin i składników mineralnych oraz niektórych innych substancji. 2006. Dostępne online: <https://bit.ly/2ZkVhSs> (dostęp: 25.10.2021).
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 września 2010 r. w sprawie substancji zubożających dodawanych do żywności. 2010. Dostępne online: <https://bit.ly/3vG2mZk> (dostęp: 25.10.2021).
- Rusińska A., Płudowski P., Walczak M., Borszewska-Kornacka M.K., Bossowski A., Chlebna-Sokół D., Czech-Kowalska J., Dobrzańska A., Franek E., Helwich E., Jackowska T., Kalina M., Konstantynowicz J., Książek J., Lewiński A., Łukaszewicz J., Marcinowska-Suchowierska E., Mazur A., Michałus I., Peregud-Pogorzelski J., Romanowska H., Ruchała M., Socha P., Szalecki M., Wielgoś M., Zwolińska D., Zygmunt A. 2018. Zasady suplementacji i leczenia witaminą D – nowelizacja 2018 r. *Postępy Neonatologii* 24(1), str. 1–24.
- Sahay M., Sahay R. 2012. Rickets – vitamin D deficiency and dependency. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 16(2), str. 164–176. DOI: [10.4103/2230-8210.93732](https://doi.org/10.4103/2230-8210.93732).
- Schwartz G.G, Hulka B.S. 1990. Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? *Anticancer Research* 10, str. 1307–13012.
- Scragg R., Sowers M., Bell C. 2007. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Hypertension* 20(7), str. 713–719. DOI: [10.1016/j.amjhyper.2007.01.017](https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2007.01.017).
- Segaert S., De Haesl P., Bouillon R. 2001. The epidermal vitamin D system. Proceedings of a Symposium Boston, Massachusetts June 16–18. *Biologic Effects of Light* 16–18, str. 245–253.
- Seshadria K.G., Tamilselvan B., Rajendran A. 2011. Role of Vitamin D in Diabetes. *Journal of Endocrinology and Metabolism* 1(2), str. 47–56. DOI: [org/10.4021/jem23w](https://doi.org/10.4021/jem23w).
- Shen L., Ji H.-F. 2015. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of Alzheimer’s disease and dementia: evidence from meta-analysis, *Nutrition Journal* 14, nr artykułu 76. DOI: [10.1186/s12937-015-0063-7](https://doi.org/10.1186/s12937-015-0063-7).
- Shi Y., Wang Y., Shao C., Huang J., Gan J., Huang X., Bucci. E.M, Piacentini M., Ippolito G., Melino G. 2020. COVID-19 infection: The perspectives on immune responses. *Cell Death & Differentiation* 27(5), str. 1451–1454. DOI: [10.1038/s41418-020-0530-3](https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3).
- Shirakawa A.K., Nagakubo D., Hieshima K., Nakayama T., Jin Z., Yoshie O. 2008. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Induces CCR10 Expression in Terminally Differentiating Human B Cells. *Journal of Immunology* 180, str. 2786–2795. DOI: [10.4049/jimmunol.180.5.2786](https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.5.2786).
- Siddiqui M., Manansala J.S., Abdulrahman H.A., Nasrallah G.K., Smatti M.K., Nadin Younes N., Althani A.A., Yassine H.M. 2020. Immune Modulatory Effects of Vitamin D on Viral Infections. *Nutrients* 12(9), nr artykułu 2879. DOI: [10.3390/nu12092879](https://doi.org/10.3390/nu12092879).
- Slatopolsky E., Delmez J.A. 1996. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 11, str. 130–135. DOI: [10.1046/j.1523-1755.1999.07304.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.07304.x).
- Somjen D., Weisman Y., Kohen F., Gayer B., Limor R., Sharon O., Jaccard N., Knoll E., Stern N. 2005. 25-Hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation* 111(13), str. 1666–1671. DOI: [10.1161/01.CIR.0000160353.27927.70](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000160353.27927.70).
- Stene L.C., Joner G. 2003. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. Norwegian Childhood Diabetes Study Group. *American Journal of Clinical Nutrition* 78(6), str. 1128–1234. DOI: [10.1093/ajcn/78.6.1128](https://doi.org/10.1093/ajcn/78.6.1128).
- Szymczak-Pajor I., Śliwińska A. 2019. Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. *Nutrients* 11(4), nr artykułu 794. DOI: [10.3390/nu11040794](https://doi.org/10.3390/nu11040794).
- Stenvinkel P., Ketteler M., Johnson R.J., Lindholm B., Pecoits-Filho R., Riella M., Girndt M. 2005. IL-10, IL-6, and TNF- α : Central factors in the altered cytokine network of uremia—The good, the bad, and the ugly. *Kidney International* 67(4), str. 1216–1233. DOI: [10.1111/j.1523-1755.2005.00200.x](https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00200.x).
- Sun Q., Pan A., Hu FB., Manson J.E., Rexrode K.M. 2012. 25-hydroxyvitamin D levels and risk of stroke: A prospective study and meta-analysis. *Clinical Trial* 43(6), str. 1470–1477. DOI: [10.1161/strokeaha.111.636910](https://doi.org/10.1161/strokeaha.111.636910).

- Sundaram M.E., Coleman L.A. 2012. Vitamin D and influenza. *Advances in Nutrition* 3, str. 517–525. DOI: [10.3945/an.112.002162](https://doi.org/10.3945/an.112.002162).
- Tat S.K., Lajeunesse D., Pelletier J.P., Martel-Pelletier J. 2010. Targeting subchondral bone for treating osteoarthritis: what is the evidence? Best Practice and Research. *Clinical Rheumatology* 24(1), str. 51–70. DOI: [10.1016/j.berh.2009.08.004](https://doi.org/10.1016/j.berh.2009.08.004).
- Tebben P.J., Singh R.J., Kumar R. 2016. Vitamin D-mediated hypercalcemia: mechanisms, diagnosis, and treatment. *Endocrine Review* 37(5), str. 521–547. DOI: [10.1210/er.2016-1070](https://doi.org/10.1210/er.2016-1070).
- Thompson G.R., Lewis B., Booth C.C. 1966. Absorption of vitamin D₃-³H in control subjects and patients with intestinal malabsorption. *Journal of Clinical Investigation* 45, str. 94–102.
- Thuesen B.H., Skaaby T., Husemoen L.L.N., Fenger M., Jørgensen T., Linneberg A. 2015. The association of serum 25OH vitamin D with atopy, asthma, and lung function in a prospective study of Danish adults. *Clinical & Experimental Allergy* 45, str. 265–272. DOI: [10.1111/cea.12299](https://doi.org/10.1111/cea.12299).
- Townsend K., Banwell C.M., Kay M.G., Colston W., Mansi J.L., Stewart P.M., Campbell M.J., Hewison M. 2005. Autocrine Metabolism of Vitamin D in Normal and Malignant Breast Tissue. *Clinical Cancer Research* 11(9), str. 3579–3586. DOI: [10.1158/1078-0432.ccr-04-2359](https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-04-2359).
- Trang H.M., Cole D.E., Rubin L.A., Pierratos A., Siu S., Vieth R. 1998. Evidence that vitamin D₃ increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D₂. *The American Journal of Clinical Nutrition* 68(4), str. 854–858. DOI: [10.1093/ajcn/68.4.854](https://doi.org/10.1093/ajcn/68.4.854)
- Tseng M., Giri V., Bruner D.W., Giovannucci E. 2009. Prevalence and correlates of vitamin D status in African American men. *BMC Public Health* 9, nr artykułu 191. DOI: [10.1186/1471-2458-9-191](https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-191).
- Tsiaras W.G., Weinstock M.A. 2011. Factors Influencing Vitamin D Status. *Acta Dermato- Venereologica* 91(2), str. 115–124. DOI: [10.2340/00015555-0980](https://doi.org/10.2340/00015555-0980).
- Ulstein I., Bohmer T. 2017. Normal vitamin levels and nutritional indices in Alzheimer's disease patients with mild cognitive impairment or dementia with normal body mass indexes. *Journal of Alzheimer's Disease* 55(2), str. 717–725. DOI: [10.3233/JAD-160393](https://doi.org/10.3233/JAD-160393).
- Urashima M., Segawa T., Okazaki M., Kurihara M., Wada Y., Ida H. 2010. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in school children. *The American Journal of Clinical Nutrition* 91(5), str. 1255–1260. DOI: [10.3945/ajcn.2009.29094](https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.29094).
- Vähävihi K., Ylianttila L., Kautiainen H., Viljakainen H., Lamberg-Allardt C., Hasan T., Tuohimaa P., Reunala T., Snellman E. 2010. Narrowband ultraviolet B course improves vitamin D balance in women in winter. *British Journal of Dermatology* 162(4), str. 848–853. DOI: [10.1111/j.1365-2133.2010.09629](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09629).
- Vaidya A., Sun B., Forman J.P., Hopkins P.N., Brown N.J., Kolatkar N.S., Williams G.H., Williams J.S. 2011. The Fok1 vitamin D receptor gene polymorphism is associated with plasma renin activity in Caucasians. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 74(6), str. 783–790. DOI: [10.1111/j.1365-2265.2011.03991.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.03991.x).
- Van Ballegooijen A.J., Cepelis A., Visser M., Brouwer I.A., Van Schoor N.M., Beulens J.W. 2017. Joint Association of Low Vitamin D and Vitamin K Status With Blood Pressure and Hypertension. *Hypertension* 69(6), str. 1165–1172. DOI: [10.1161/hypertensionaha.116.08869](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.08869).
- Villareal D.T., Civitelli R., Chines A., Avioli L.V. 1991. Subclinical vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass. *The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism* 72(3), str. 628–634. DOI: [10.1210/jcem-72-3-628](https://doi.org/10.1210/jcem-72-3-628).
- Vuolo L., Di Somma C., Faggiano A., Colao A. 2012. Vitamin D and Cancer. *Frontiers Endocrinology (Lausanne)* 3, str. 58. DOI: [10.3389/fendo.2012.00058](https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00058).
- Wacker M., Holick M.F. 2013. Sunlight and vitamin D. *Dermatoendocrinology* 5(1), str. 51–108. DOI: [10.4161/derm.24494](https://doi.org/10.4161/derm.24494).
- Wactawski-Wende J., Kotchen J.M., Anderson G.L., Assaf A.R., Brunner R.L., O'Sullivan M.J., Margolis K.L., Ockene J.K., Phillips L., Pottern L., Prentice R.L., Robbins J., Rohan T.E., Sarto G.E., Sharma S., Stefanick M.L., Van Horn L., Wallace R.B., Whitlock E., Bassford T., Beresford S.A., Black H.R., Bonds D.E., Brzyski R.G., Caan B., Chlebowski R.T., Cochrane B., Garland C., Gass M., Hays J., Heiss G., Hendrix S.L., Howard B.V., Hsia J., Hubbell F.A., Jackson R.D., Johnson K.C., Judd H., Kooperberg C.L., Kuller L.H., LaCroix A.Z., Lane D.S., Langer R.D., Lasser N.L., Lewis C.E., Limacher M.C., Manson J.E. 2006. Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine* 354(7), str. 684–696. DOI: [10.1056/NEJMoa055222](https://doi.org/10.1056/NEJMoa055222)

- Wang J.Y., Wu J.N., Cherng T.L., Hoffer B.J., Chen H.H., Borlongan C.V., Wang Y. 2001. Vitamin D(3) attenuates 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in rats. *Brain Research* 904(1), str. 67–75.
DOI: [10.1016/S0006-8993\(01\)02450-7](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(01)02450-7).
- Wang J., Zhou J., Robertson G., Lee V. 2018. Vitamin D in Vascular Calcification: A Double-Edged Sword? *Nutrients* 10(5), nr artykułu 652. DOI: [10.3390/nu10050652](https://doi.org/10.3390/nu10050652).
- Wang L., Ying J., Fan P., Weamer E.A., DeMichele-Sweet M.A., Lopez O.L., Kofler J.K., Sweet R.A. 2019. Effects of vitamin D use on outcomes of psychotic symptoms in Alzheimer disease patients. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 27(9), str. 908–917. DOI: [10.1016/j.jagp.2019.03.016](https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.03.016).
- Waterhouse J.C., Perez T.H., Albert P.J. 2009. Reversing bacteria-induced vitamin D receptor dysfunction is key to autoimmune disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1173, str. 757–765.
DOI: [10.1111/j.1749-6632.2009.04637.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04637.x).
- Webb A.R., Kline L., Holick M.F. 1988. Influence of season and 21. latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: ex-posure to winter sunlight in boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 67(2), str. 373–378.
DOI: [10.1210/jcem-67-2-373](https://doi.org/10.1210/jcem-67-2-373).
- Webb A.R., Engelsen O. 2008. Ultraviolet exposure scenarios: 20. risks of erythema from recommendations on cutaneous vitamin D synthesis. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 624, str. 72–85.
DOI: [10.1007/978-0-387-77574-6_6](https://doi.org/10.1007/978-0-387-77574-6_6).
- Welsh J., Wietzke J.A., Zinser G.M., Byrne B., Smith K., Narvaez C.J. 2003. Vitamin D receptor as a target for breast cancer prevention. *Journal of Nutrition* 133, str. 2425–2433S. DOI: [10.1093/jn/133.7.2425S](https://doi.org/10.1093/jn/133.7.2425S).
- Wicha J. 2021. Droga pod słońce. Wczesna historia witaminy D. *Wiadomości Chemiczne* 66, str. 7–8.
- Wilson V.K., Houston D.K., Kilpatrick L., Lovato J., Yaffe K., Cauley J.A., Harris T.B., Simonsick E.M., Ayonayon H.N., Kritchevsky S.B., Sink K.M. Health, Aging and Body Composition Study. 2014. Relationship between 25-hydroxyvitamin D and cognitive function in older adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *Journal of American Geriatrics Society* 62(4), str. 636–641. DOI: [10.1111/jgs.12765](https://doi.org/10.1111/jgs.12765).
- Woo T.C.S., Choo R., Jamieson M., Chander S., Vieth R. 2005. Pilot Study: Potential Role of Vitamin D (Cholecalciferol) in Patients With PSA Relapse After Definitive Therapy. *Nutrition Cancer* 51(1), str. 32–36. DOI: [10.1207/s15327914nc5101_5](https://doi.org/10.1207/s15327914nc5101_5).
- Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C., Lu Z., Holick M.F. 2000. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition* 72(3), str. 690–693. DOI: [10.1093/ajcn/72.3.690](https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.690).
- Yasuda H., Higashio K., Suda T. 2005. Vitamin D and osteoclastogenesis, Vitamin D. Feldman D., Pike J.W., Glorieux F.H. (eds.). Vol. 1. Elsevier Academic Press, San Diego str. 665–685.
- Yaturu S., Zdunek S., Youngberg B. 2012. Vitamin D levels in subjects with prostate cancer compared to age-matched controls. *Prostate Cancer* 2012, nr artykułu 524206. DOI: [10.1155/2012/524206](https://doi.org/10.1155/2012/524206).
- Yin L., Grandi N., Raum E., Haug U., Arndt V., Brenner H. 2009. Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 30(2), str. 113–125.
DOI: [10.1111/j.1365-2036.2009.04022](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04022).
- Yokoyama S., Takahashi S., Kawakami Y., Hayes C.N., Kohno H., Tsuji K., Aisaka Y., Kira S., Yamashina K., Nonaka M., Moriya T., Kitamoto M., Aimitsu S., Nakanishi T., Kawakami H., Chayama K. 2014. Effect of vitamin D supplementation on pegylated interferon/ribavirin therapy for chronic hepatitis C genotype 1b: A randomized controlled trial. *Journal of Viral Hepatitis* 21(5), str. 348–356. DOI: [10.1111/jvh.12146](https://doi.org/10.1111/jvh.12146).
- Yu S., Cantorna M.T. 2008. The vitamin D receptor is required for iNKT cell development. *Proceedings of The National Academy of Sciences USA*. 105(13), str. 5207–5212. DOI: [10.1073/pnas.0711558105](https://doi.org/10.1073/pnas.0711558105).
- Zdrenghea M.T., Makrinioti H., Bagacean C., Bush A., Johnston S.L., Stanciu L.A. 2017. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Reviews in Medical Virology* 27(1).
DOI: [10.1002/rmv.1909](https://doi.org/10.1002/rmv.1909).
- Zipitis C.S., Akobeng A.K. 2008. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood* 93(6), str. 512–517.
DOI: [10.1136/adc.2007.128579](https://doi.org/10.1136/adc.2007.128579).
- Zittermann A. 2003. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *British Journal of Nutrition* 89(05), nr artykułu 552. DOI: [10.1079/bjn2003837](https://doi.org/10.1079/bjn2003837).
- Zittermann A., Koerfer R. 2008. Protective and toxic effects of vitamin D on vascular calcification: Clinical implications. *Molecular Aspects of Medicine* 29(6), str. 423–432 DOI: [10.1016/j.mam.2008.04.002](https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.04.002).

Zittermann A., Trummer C., Theiler-Schwetz V., Lerchbaum E., März W., Pilz S. 2021. Vitamin D and Cardiovascular Disease: An Updated Narrative Review. *Journal of Molecular Sciences* 22(6), nr artykułu 2896. DOI: [10.3390/ijms22062896](https://doi.org/10.3390/ijms22062896).

