

## **Witamina D – składnik o wielostronnym działaniu**

### **Vitamin D- the component of multidirectional activity**

Joanna J. Sajkowska-Kozielewicz, Katarzyna Paradowska

Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Chemii Fizycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, e-mail: jsajkowska@wum.edu.pl

---

**Słowa kluczowe:** witamina D, historia, klasyczne działanie, nieklasyczne działanie  
**Keywords:** vitamin D, history, classical effects, non-classical effects

---

### **Streszczenie**

Biologicznie czynna forma witaminy D, czyli 1,25-dwuhydroksywitamina D<sub>3</sub>, przez lata była uważana jedynie za czynnik zapewniający odpowiedni rozwój układu kostnego i stosowana w profilaktyce zachorowań na krzywicę. Dziś coraz więcej badań wskazuje, że jest to związek mający wpływ na ponad 200 genów i większość narządów ludzkiego organizmu. Termin witamina D odnosi się zarówno do witaminy (substancja egzogenna dostarczana z zewnątrz wraz z pożywieniem), jak również prohormonu (związek endogeny produkowany w skórze pod wpływem promieni słonecznych i później przekształcanego w aktywną postać). Obecnie witamina D nie jest postrzegana wyłącznie jako czynnik zapobiegający rozwojowi krzywicy i osteoporozy. Zwiększa się liczba badań pokazujących jej udział w prawidłowej pracy układu sercowo-naczyniowego, profilaktyce cukrzycy oraz chorób nowotworowych, a także jej wpływu podczas terapii reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), zwyrodnienia plamki żółtej (AMD) czy łuszczycy. Celem artykułu jest przedstawienie wielokierunkowego działania witaminy D.

### **Summary**

Biologically active form of vitamin D, i.e. the 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, was considered as a factor contributing to the proper development of skeletal bones and applied in the prophylaxis of rickets and osteoporosis. Actually, numerous studies indicate that it influences over 200 genes and determines functioning of major human organs. Vitamin D denotes egzogenic substance, which has to be supplied with food but also a prohormone, endogenic compound produced in the skin under the influence of solar radiation and metabolized to the active form. Currently vitamin D is not regarded to be solely as a factor preventing the development of rickets and osteoporosis. An increasing number of studies showing its participation in the normal operation of the cardiovascular system, preventing diabetes and cancer, as well as its effect in the treatment of rheumatoid arthritis (RA), macular degeneration (AMD) or psoriasis. The aim of the article is to present multi-effect of vitamin D.

## Wstęp

Nazwa „witamina D” odnosi się do rozpuszczalnych w tłuszczach związków chemicznych o budowie steroidowej. Początkowo działanie witaminy D wiązano głównie z utrzymywaniem homeostazy wapnia i fosforu, co ściśle związane jest z wpływem na mineralizację kośćca. Jednak w ostatnich kilkunastu latach takie spojrzenie na jej wpływ na organizm ludzki uległo wyraźnej zmianie i w oparciu o wyniki aktualnych badań naukowych witamina D uznawana jest za składnik niezbędny do prawidłowego funkcjonowania organizmu człowieka, wpływający na szereg procesów metabolicznych poprzez działanie na ponad 200 genów.

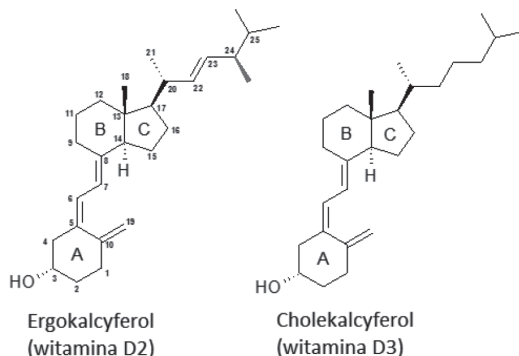
Chemiczna struktura witaminy D została określona na początku XX wieku w laboratorium Uniwersytetu w Göttingen (Niemcy), kierowanym przez profesora Adolfa Windausa, który w 1928 roku otrzymał Nagrodę Nobla w dziedzinie chemii za określenie zależności pomiędzy sterolami i witaminami. Jednakże pełną budowę „słonecznej witaminy”, bo tak jest obecnie nazywana, ustalono dopiero dwa lata później. W 1931 roku zespół naukowców z Anglii, a w rok później zespół z Niemczech wyizolował ergokalcyferol, czyli witaminę  $D_2$  z produktów spożywczych. Pięć lat później z 7-dehydrocholesterolu (7-DHC) niemiecka grupa badaczy kierowana przez profesora Windausa otrzymała witaminę  $D_3$ , czyli cholekalcyferol [1, 2].

Lata 70. XX wieku to czas intensywnych badań form witaminy D obecnych w organizmie człowieka. Pierwszy aktywny metabolit witaminy D, czyli 25-hydroksywitamina  $D_3$  została wyizolowana przez Marka R. Hausslera i współpracowników. Struktura końcowa aktywnej postaci witaminy D, czyli 1,25-dihydroksywitaminy  $D_3$  została zidentyfikowana przez trzy grupy badawcze niezależnie od siebie [2].

## Postacie witaminy D

Witamina D oraz jej metabolity to grupa związków organicznych z grupy 9,10-sekosteroidów, które rozpuszczalne są w tłuszczach. Charakteryzuje je układ trzech wiązań podwójnych (cis-trenowy), wskutek czego absorbują promieniowanie ultrafioletowe, a maksimum absorpcji wykazują przy 264–265 nm. Różnica pomiędzy witaminą  $D_2$  (ergokalcyferol) i witaminą  $D_3$  (cholekalcyferol) dotyczy budowy łańcucha bocznego (Rys. 1). Cząsteczka witaminy  $D_2$  ma wiązanie podwójne oraz dodatkową grupę metylową. Ergosterol (prewitamina  $D_2$ ) występuje w roślinach i grzybach, po raz pierwszy został wyizolowany w 1889 roku ze sporyszu ryżu przez francuskiego aptekarza Charlsa Tanreta.

## Witamina D-składnik o wielostronnym działaniu



**Rysunek 1.** Budowa ergokalciferolu (witaminy D<sub>2</sub>) i cholekalciferolu (witaminy D<sub>3</sub>)  
**Figure 1.** Structure of ergocalciferol (vitamin D<sub>2</sub>) and cholecalciferol (vitamin D<sub>3</sub>)

Rolę prewitaminy D<sub>3</sub> u zwierząt spełnia 7-dehydrocholesterol (7DHC), powstający z cholesterolu (Rys. 1). Częsteczka cholesterolu zaangażowana jest w biosyntezę szeregu związków, np. hormonów płciowych oraz kwasów żółciowych.

Istnieje kilka związków określanych mianem witaminy D. Dwie główne postacie to witamina D<sub>2</sub> (ergokalciferol) i witamina D<sub>3</sub> (cholekalciferol). Nazwa „witamina D” bez indeksu dotyczy D<sub>2</sub> lub D<sub>3</sub>, lub obu – są one znane jako kalciferol [3]. Możliwe formy witaminy D i pochodnych związków to:

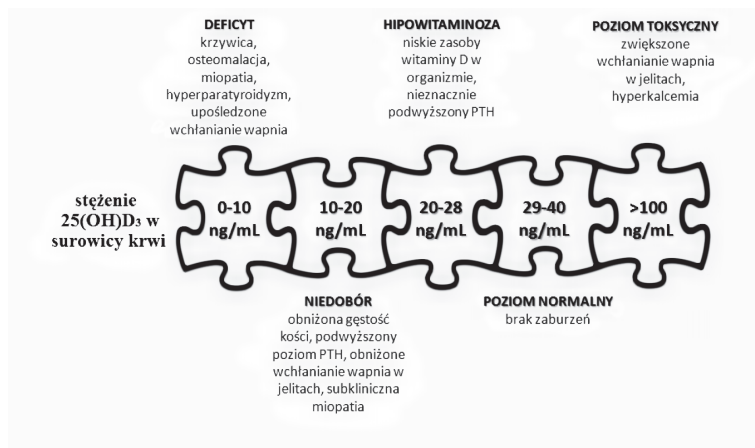
- D<sub>1</sub> – ergokalciferol z lumisterolem (1:1),
- D<sub>2</sub> – ergokalciferol, powstaje z ergosterolu,
- D<sub>3</sub> – cholekalciferol, powstaje z 7-dehydrocholesterolu (synteza w skórze),
- D<sub>4</sub> – 22-dihydroergokalciferol,
- D<sub>5</sub> – sitokalciferol, powstaje z 7-dehydrositosterolu.

### Zapotrzebowanie na witaminę D

Na podstawie stężenia 25(OH)D w surowicy można określić stan zaopatrzenia organizmu w witaminę D. Klasyfikacja ta została zaproponowana w 2007 roku przez zespół kilku ekspertów [4]. Wynik prac zespołu przedstawiono na Rysunku 2.

W przypadku dużych niedoborów witaminy D, gdy poziom 25(OH)D<sub>3</sub> jest poniżej 20 ng/mL oznacza to, iż mamy do czynienia z wyczerpaniem zasobów ustrojowych witaminy D. Uzupełnić go można dużymi farmakologicznymi dawkami witaminy D. Takie postępowanie może podnieść stężenie 25(OH)D<sub>3</sub> w surowicy do wartości niebezpiecznych, powinno zatem odbywać się pod

kontrolą lekarza. Polecane dawki w celu szybkiego uzupełnienia niedoborów wynoszą od 1000 do 2000 IU dziennie przez okres 12 tygodni lub raz w tygodniu przez krótszy czas, tj. stosowanie dawki 15 000 IU przez 8 tygodni.



**Rysunek 2.** Stężenie 25(OH)D<sub>3</sub> (kalcyfediol, znany również jako kalcydiol lub 25-hydroksywitamina D) w surowicy krwi oraz symptomy niedoboru i nadmiaru

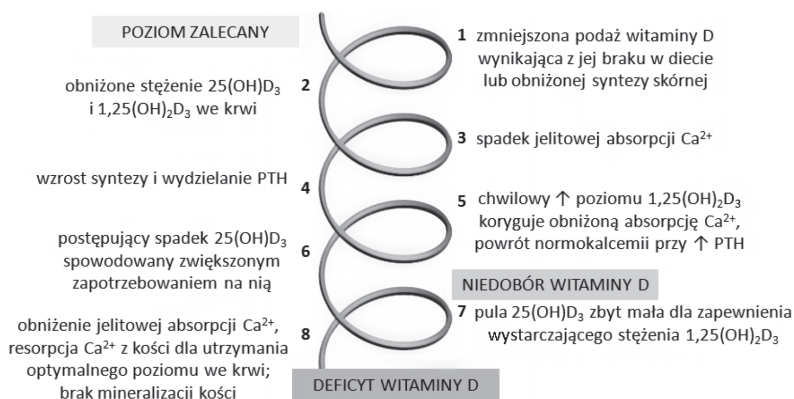
**Figure 2.** The concentration of 25(OH)D<sub>3</sub> (calcifediol also known as calcidiol or 25-hydroxyvitamin D) serum levels and symptoms of deficiency and excess

Suplementacja witaminy D u kobiet w ciąży jest polecana w dawce od 1500 do 2000 IU/dziennie (czyli od 37,5 do 50,0 µg). Suplementację zaleca się już od trzeciego trymestru ciąży, choć ostatnie wyniki badań sugerują, iż ginekolodzy powinni zalecać witaminę D już w momencie, gdy ciąża została potwierdzona. Poziom witaminy D w surowicy krwi powinien być regularnie oznaczany, w celu ustalenia dawki optymalnej, uwzględniając przy tym tryb życia oraz dietę ciężarnej kobiety. Kobiety planujące ciążę powinny sprawdzić poziom witaminy D w organizmie oraz przyjmować takie dawki, które są zalecane dla dorosłej polskiej populacji.

U niemowląt, które karmione są wyłącznie piersią i którym nie jest podawana dodatkowo witamina D, może wystąpić jej niedobór [5]. Mleko kobiece dostarcza 8–60 IU w 1 litrze, co odpowiada 0,2–1,5 mcg/L. Zakładając, iż dziecko wypija średnio 0,75 litra mleka dziennie, to przyjmuje tą drogą za mało witaminy D dla zachowania odporności i prawidłowego wzrostu kości. Lekarze w USA rekomendują podawanie 400 IU/dziennie wszystkim karmionym piersią dzieciom. Te same dawki są polecane również w krajach europejskich.

Szczegółowe omówienie dawkowania witaminy D w różnych grupach ryzyka zawarto w opracowaniu „Witamina D: Rekomendacje dawkowania w populacji osób zdrowych oraz w grupach ryzyka deficytów – wytyczne dla Europy Środkowej 2013 r.” [6].

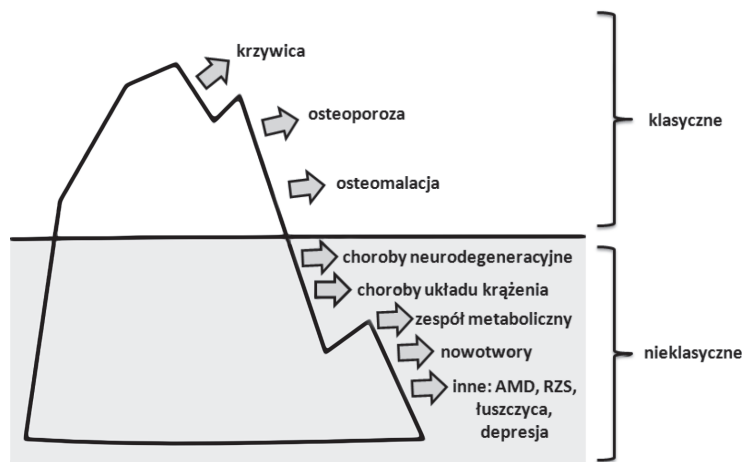
Obniżony poziom witaminy D we krwi jest niepokojącym zjawiskiem, nie tylko ze względu na zagrożenie wystąpienia zaburzeń w ilości jonów wapnia i fosforu w organizmie. Wapń jest składnikiem kości, ale co ważniejsze, jest istotnym elementem procesów metabolicznych komórki oraz układów sygnalizacyjnych. W sytuacji zmniejszonej podaży witaminy D dochodzi do obniżenia stężenia jej metabolitów we krwi i spadku jelitowej absorpcji jonów wapnia. W efekcie organizm realizuje zasadę wyboru „mniejszego zła”, tj. wzrostu syntezy i wydzielania parathormonu (PTH) oraz zmniejszenia syntezy 1,25-dihydrowitaminy D. Najważniejsze etapy pogłębiającego się procesu nieprawidłowego stężenia witaminy D we krwi prowadzące do jej deficytu przedstawiono na Rysunku 3.



**Rysunek 3.** Kaskada zdarzeń prowadzących do deficytu witaminy D w organizmie  
**Figure 3.** The cascade of events leading to a deficit of vitamin D

### Działanie witaminy D

Działanie witaminy D można podzielić na klasyczne i nieklasyczne. Do zakresu działania klasycznego, dość dobrze udokumentowanego i zbadanego, należą schorzenia takie jak krzywica, osteomalacja oraz osteoporoza (Rysunek 4). Jednak wiele badań wskazuje również na udział witaminy D w większym zakresie działań.



**Rysunek 4.** Wybrane kierunki działań witaminy D na organizm człowieka  
**Figure 4.** Selected lines of action of vitamin D in the human body

Do nieklasycznych działań witaminy D zalicza się wpływ na układ sercowo-naczyniowy, choroby nowotworowe, otyłość, procesy endokrynologiczne. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują też na działanie dermo-, neuro-, kardioprotekcyjne oraz przeciwzapalne. Ma również wpływ na przebieg reumatoidalnego zapalenia stawów, atopowego zapalenia skóry, łuszczycy i innych chorób skóry oraz demencję, choroby psychiczne i neurologiczne wieku podeszłego (m.in. na chorobę Alzheimera, stwardnienie rozsiane czy otępienie). W literaturze istnieją też doniesienia o roli witaminy D w chorobie Parkinsona, autyzmie, padaczce, udarze mózgu oraz chorobach układu oddechowego.

### **Klasyczne działanie witaminy D**

W klasycznym postrzeganiu klinicznym witamina D uznawana jest za główny czynnik odpowiedzialny za prawidłową gospodarkę wapniowo-fosforanową oraz rozwój układu kostnego. Dotychczas jej niedobory wiązano z występowaniem krzywicy u dzieci oraz osteomalacji i osteoporozy u dorosłych.

W połowie XVII wieku dr Daniel Whistler opisał krzywicę, a prof. Francis Glisson podał jej dokładny obraz kliniczny (m.in. zahamowanie wzrostu kości długich, deformacja klatki piersiowej i kręgosłupa, koślawość kolan). W 1822 roku polski lekarz i filozof dr Jędrzej Śniadecki, po wielu latach

obserwacji dzieci cierpiących z powodu krzywicy, jako pierwszy opisał metodę jej leczenia, tj. zażywanie „kąpeli słonecznych” [2].

Współcześnie, po blisko 200 latach, naukowe wyjaśnienie procesu krzywicy jest znane. Witamina D to molekula niezbędna dla zapewnienia prawidłowej mineralizacji kości – czyni to poprzez zapewnienie odpowiednich stężeń jonów  $\text{Ca}^{2+}$  i  $\text{PO}_4^{3-}$  we krwi. Niedobór witaminy D zarówno u dzieci, jak i dorosłych prowadzi do spadku jelitowej absorpcji wapnia, co skutkuje przejściowym zmniejszeniem stężenia zjonizowanego wapnia we krwi. W celu utrzymania prawidłowego poziomu  $\text{Ca}^{2+}$  dochodzi do uwalniania wapnia z kości (demineralizacji). Efektem przedłużającej się hipowitaminozy D u dzieci jest obniżenie sztywności kości, a w następstwie tego zjawiska: liczne deformacje szkieletu, zwłaszcza kończyn dolnych. Natomiast u dorosłych postępująca demineralizacja skutkuje zwiększoną podatnością kości na złamania [3].

### Nieklasyczne działanie witaminy D

Badania molekularne, eksperymentalne i epidemiologiczne przeprowadzone w ostatnim dziesięcioleciu potwierdzają, iż witamina D jest czynnikiem wykazującym więcej niż jeden efekt [7]. Przełomem, w ocenie działań witaminy D na organizm, było odkrycie w 1979 roku obecności receptorów VDR (*vitamin D receptor*) w tkankach i narządach niezaangażowanych w gospodarkę wapniowo-fosforanową [8]. Rozpoczęto badania zmierzające do wykazania nowych właściwości witaminy D oraz jej wpływu pozagenomowego na tkanki pozakostne.

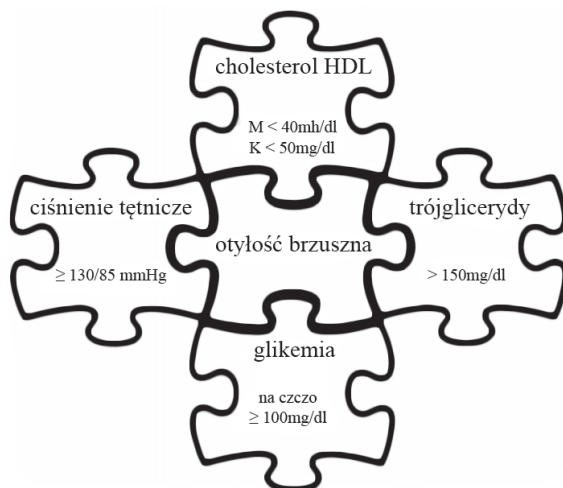
Lepsze poznanie działania systemu immunologicznego związane było z odkryciem, że makrofagi produkują witaminę  $\text{D}_3$  [6]. Zakłócenie funkcji receptora witaminy D (VDR) powoduje spadek odporności oraz chroniczne infekcje wywołane bakteriami i/lub grzybami. Badania nad biochemicznymi mechanizmami cukrzycy, chorobami zapalnymi czy transplantacją organów potwierdziły wpływ witaminy  $\text{D}_3$  na komórki systemu odpornościowego (komórki T). Obecność odpowiedniej ilości witaminy  $\text{D}_3$  powoduje poprawę odporności organizmu.

Na podstawie szeregu badań epidemiologicznych stwierdzono również, że odpowiedni poziom witaminy D w organizmie człowieka zmniejsza ryzyko zmian nowotworowych w błonach śluzowych oraz ryzyko raka piersi i prostaty. Pokazano, iż ekspozycja na światło słoneczne w znaczący sposób zmniejsza zachorowalność na raka piersi. Kobiety zamieszkujące w krajach



o ciepłym klimacie, spędzające większość czasu na dworze, znacznie rzadziej zapadają na tę chorobę [9].

Według Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością, co piąty Polak ma zespół metaboliczny [10, 11]. Kryterium upoważniającym do dalszej diagnostyki, według IDF (International Diabetes Federation), jest obecność otyłości brzusznej oraz dwóch dodatkowych warunków z czterech (Rysunek 5):



**Rysunek 5.** Kryteria warunkujące zespół metaboliczny według IDF  
**Figure 5.** Criteria for conditioning the metabolic syndrome by IDF

W wielu pracach wnioskuje się, iż ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego wiąże się z niedoborem witaminy D – niedobór witaminy D występuje częściej u ludzi otyłych [12, 13, 14]. Oprócz negatywnej korelacji między poziomem witaminy D a wskaźnikiem BMI [15], zaobserwowano, że poziom witaminy D<sub>3</sub> w surowicy krwi wzrósł zarówno u pacjentów otyłych, jak i u osób z grupy kontrolnej po ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe [14]. Oczekiwano, iż u osób z nadwagą, mających większą powierzchnię ciała wystawioną na działanie promieni słonecznych, poziom witaminy D we krwi będzie wyższy. Tymczasem (przy podobnej zawartości 7-dehydrocholesterolu), stężenie we krwi było o około 57% mniejsze niż w grupie kontrolnej. Witamina D rozpuszczalna jest w tłuszczach, a magazynowana w tkance tłuszczowej, dlatego wysunięto hipotezę, że podskórna



tkanka tłuszczowa zatrzymuje witaminę D, hamując jej transport do krwioobiegu, wynikiem czego jej stężenie w surowicy u osób z nadwagą jest niższe. Zatem doustne podawanie witaminy D wydaje się bardziej biodostępne, gdyż przypuszczalnie po absorpcji trafia poprzez układ limfatyczny do krwioobiegu.

Powiązanie między występowaniem syndromu metabolicznego a poziomem 25(OH)D w surowicy przeanalizowano na populacji 4164 dorosłych mieszkańców Australii (w wieku około 50 lat). Mierzono obwód w pasie, czyli klasyczny i prosty do zmierzenia czynnik ryzyka syndromu metabolicznego [16] oraz oznaczano poziom 25(OH)D we krwi. Po 5 latach obserwacji w grupie, w której poziom 25(OH)D był w granicach 18–23 ng/mL, a zwłaszcza poniżej 18 ng/mL, wyraźnie występowały objawy syndromu metabolicznego (otyłość, cukrzyca, nadciśnienie), nie obserwowano ich w grupie o poziomie >34 ng/mL. Niedobór witaminy D nie tylko zwiększał ryzyko wystąpienia otyłości brzusznej, co pokazywał zwiększony obwód w talii, ale również zwiększoną oporność na insulinę, wyższy poziom glukozy i triglicerydów we krwi.

Coraz więcej danych literaturowych potwierdza również, że narastająca epidemia zachorowań na cukrzycę (typu-1 i typu-2) może być związana z niedoborem witaminy D, a wpływ na rozwój tych chorób może mieć zawartość witaminy D w pierwszych miesiącach życia, a nawet już u kobiety w ciąży. Cukrzyca typu-1 to choroba autoimmunologiczna, przejawia się brakiem możliwości syntezy insuliny przez komórki trzustki. Przeprowadzone badania *in vivo* wykazały, iż witamina D<sub>3</sub> zmniejsza częstość zapalenia wysp trzustkowych Langerhansa i zapobiega rozwojowi cukrzycy typu-1 u zwierząt laboratoryjnych, pod warunkiem gdy jest podawana profilaktycznie, od trzeciego tygodnia życia. U myszy (NOD), którym podawano 1,25(OH)<sub>2</sub>D lub analogi, cukrzyca się nie rozwijała lub następowało to znacznie później.

W komórkach trzustki, które produkują insulinę występuje receptor VDR. Wyniki przeprowadzonych badań na zwierzętach sugerują, że 1,25-dihydroksywitamina D odgrywa rolę stymulatora wydzielania insuliny w sytuacji, gdy istnieje na nią wzmożone zapotrzebowanie.

Znaczenie witaminy D i ekspozycji na słońce w rozwoju cukrzycy potwierdzają badania na dużych populacjach dzieci żyjących w Finlandii czy Norwegii, których stan zdrowia śledzono przez następne 30 lat. Zaobserwowano, że podawanie witaminy D w pierwszym roku życia miało znaczący wpływ na wystąpienie cukrzycy w późniejszym okresie. Ryzyko zachorowania na cukrzycę typu-1 było o 88% mniejsze u dzieci, które dostawały

2000 IU witaminy D<sub>3</sub> jako profilaktykę krzywicy w porównaniu do grupy suplementowanej najniższą dawką. U tych, u których zdiagnozowano krzywicę w pierwszym roku życia, trzykrotnie wzrosło ryzyko cukrzycy typu-1, w porównaniu do dzieci zdrowych [17].

W Norwegii zbadano związek między zaopatrzeniem w witaminę D matkę a ryzykiem rozwoju cukrzycy typu-1 u noworodka. Badanie przeprowadzono na dużej populacji, ok. 20 tys. kobiet [18]. Wykazano, że poziom 25(OH)D  $\leq 54$  nmol/L w czasie ciąży dwukrotnie zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy w późniejszym wieku dziecka, w porównaniu do dzieci matek z odpowiednio wysokim poziomem ( $>89$  nmol/L).

Objawem cukrzycy typu-2 jest przede wszystkim zmniejszone wydzielanie insuliny, co powoduje między innymi niedobór witaminy D. Wniosek ten potwierdza wiele opracowań, w tym metaanaliza dokonana na podstawie 16 odrębnych badań [19]. Zebrane zostały dane dla 9841 osób w trakcie 29 lat obserwacji. U wszystkich badanych, u których rozwinęła się cukrzyca typu-2 odnotowano niski poziom 25(OH)D w surowicy krwi. Graniczne stężenie, powyżej którego nie ma tego zagrożenia określono na 32 ng/mL (80 nmol/L). Natomiast optymalne stężenie 25(OH)D, którego osiągnięcie wyraźnie poprawia wrażliwość na insulinę jest między 32,0 a 47,6 ng/mL. Analiza wyników badań tolerancji glukozy w ciągu kilku lat u osób w wieku 35–56 lat, a więc w wieku, gdy cukrzyca ujawnia się, potwierdziło zwiększone ryzyko choroby u osób, u których odnotowano niedobór 25(OH)D. Istotne były dane liczbowe sugerujące, że ryzyko cukrzycy staje się o 25% mniejsze ze wzrostem poziomu o kolejne 4 ng/mL (10 nmol/L).

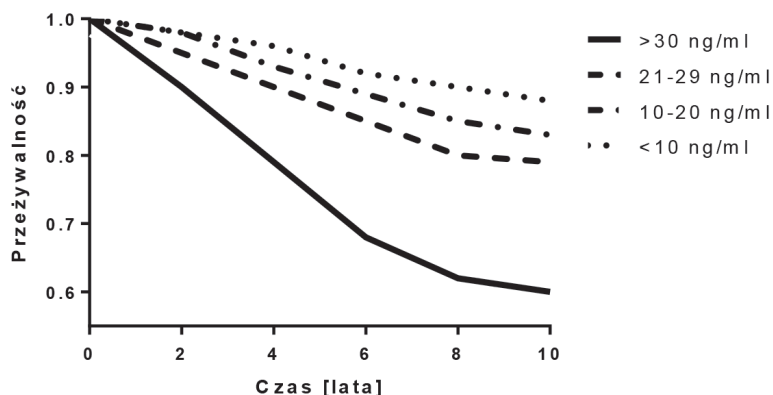
Najnowsze badania pokazują, że duży niedobór witaminy D ( $< 20$  ng/mL) nie tylko powoduje zwiększenie prawdopodobieństwa rozwoju cukrzycy typu-2, ale zwiększa też ryzyko zgonu z powodu syndromu metabolicznego. Pokazały to badania o akronimie LURIC z udziałem pacjentów ze zdiagnozowanym syndromem metabolicznym [20]. W grupie pacjentów z odpowiednio wysokim poziomem 25(OH)D ( $> 30$  ng/mL), ryzyko zgonu z powodów chorób układu krążenia było zmniejszone o 66%. Przedstawiono to na Rysunku 6, na podstawie danych z pracy przeglądowej [21]. Przeżywalność tych osób w ciągu 10 lat obserwacji silnie zależała od poziomu witaminy D w organizmie. Najmniej zgonów było w grupie osób z poziomem większym niż 30 ng/mL, a najwięcej w grupie z dużym deficytem, tj. poniżej 10 ng/mL.

Stan pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą typu-2 poprawić może suplementacja witaminy D<sub>3</sub>. Polecana dawka to 50 000 IU witaminy D<sub>3</sub> na tydzień przez okres 8 tygodni. Jej skuteczność potwierdzają badania przeprowadzone

## Witamina D-składnik o wielostronnym działaniu

na grupie stu 54-latków [22]. Otrzymane rezultaty to wzrost poziomu 25(OH)D (z 43,03 do 60,12 ng/mL) oraz zmniejszenie oporności na insulinę. Średni poziom insuliny przed podaniem witaminy D wynosił 10,76  $\mu$ U/mL, a po 8,6  $\mu$ U/mL, natomiast średni poziom glukozy na czczo przed wynosił 134,48 mg/dL (7,69 mmol/L) i zmniejszył się do 131,02 mg/dL (7,28 mmol/L).

Poziom witaminy D a śmiertelność osób z syndromem metabolicznym



**Rysunek 6.** Śmiertelność osób z syndromem metabolicznym i o podwyższonym ryzyku chorób układu krążenia a poziom witaminy D<sub>3</sub> (ng/mL) w organizmie w ciągu 10 lat obserwacji [21]

**Figure 6.** The mortality rate of people with metabolic syndrome and an increased risk of cardiovascular disease and the level of vitamin D<sub>3</sub> (ng/mL) in the body during 10 years of observation [21]

### Choroby neurodegeneracyjne

Rozwój choroby neurodegeneracyjnej przebiega przez długi czas (często latami) bezobjawowo. Pierwsze objawy pojawiają się kiedy znacząca liczba neuronów ulegnie uszkodzeniu lub kiedy uszkodzenie dotyczy określonej części ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [23]. Do chorób neurodegeneracyjnych należą m.in.: choroba Alzheimera, choroba Parkinsona czy stwardnienie rozsiane (MS).

### Choroba Alzheimera

Alzheimer (AD) choroba demencyjna, w ostatnich czasach ujawniająca się dość powszechnie. Opublikowane wyniki badań przeprowadzonych na modelach zwierzęcych w 2014 roku wskazują, iż niedobór witaminy D i/lub za-

kłócenia jej metabolizmu mogą wpływać na degenerację neuronów i utratę funkcji poznawczych [24]. Witamina D reguluje kanały wapniowe, co ma istotną rolę w neuroprotekcji i immunomodulacji.

Niski poziom 25-hydroksy witaminy D w surowicy może mieć związek z degeneracyjnymi zaburzeniami mózgu, w szczególności u seniorów. Wiele badań obserwacyjnych potwierdziło związek pomiędzy niskim poziomem witaminy D i łagodnym otępieniem u osób starszych. W trakcie 4-letniego okresu obserwacji (1604 mężczyzn i 6257 kobiet w wieku powyżej 65 lat) odnotowano 60% więcej przypadków upośledzenia umysłowego oraz zwiększone ryzyko demencji o 58% u osób ze stężeniem witaminy D w surowicy wynoszącym poniżej 10 ng/mL w porównaniu do osób u których poziom oznaczanego składnika wynosił  $\geq 30$  ng/mL. W innym badaniu, z udziałem ponad 5 tys. kobiet (średnia wieku 80,5 lat), gdzie głównie zajmowano się osteoporozą i złamaniami kości biodrowej, dodatkowo zebrano dane dotyczące upośledzenia zdolności umysłowej (dane z kwestionariusza Pfeiffer Short Portable Mental State Questionnaire, SPMSQ) [25]. Na podstawie tych francuskich badań stwierdzono, że stopień upośledzenia jest związany z małą ilością witaminy D w diecie ( $<1400$  IU/tydzień). Jednak systematyczny przegląd publikacji związanych z AD i ich metaanaliza [26] nie dały jednoznacznych dowodów na związek pomiędzy statusem witaminy D a występowaniem AD.

Niewątpliwie jednak potrzeba dalszych badań, w celu ustalenia związku między zaopatrzeniem w witaminę D a stanem funkcji umysłowych. Wydaje się, że powszechne niedobory witaminy D u seniorów nie powinny zostać zlekceważone, bowiem dotyczą nawet 90% tej populacji [27, 28].

### **Choroba Parkinsona**

Osoby cierpiące na chorobę Parkinsona (PD), szczególnie mało mobilni, mają duże niedobory witaminy D. Badania kontrolne pacjentów w wieku średnio 65 lat pokazały, że 55% z nich ma poziom witaminy D w surowicy poniżej 30 ng/mL, podczas gdy u pacjentów z chorobą Alzheimera tak niski poziom miało 41,2% osób i 36,4% osób zdrowych. W innym badaniu, u pacjentów we wczesnym stadium choroby, nie powodującym jeszcze problemów z poruszaniem się, niewystarczający poziom witaminy D ( $<30$  ng/mL) stwierdzono u 69% osób.

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu, w którym uczestniczyło 112 pacjentów z chorobą Parkinsona (średnia wieku 72 lata), oprócz standardowego zestawu leków, podawano dodatkowo 1200 IU wita-

miny D dziennie (lub placebo) przez cały rok. Suplementacja spowodowała dwukrotny wzrost poziomu witaminy D w surowicy (średnio z 22,5 ng/mL do 41,7 ng/mL) u osób otrzymujących witaminę i zahamowanie postępu choroby, co wykazały odpowiednie testy (np. United Parkinson Disease Rating Scale). Nie wiadomo, czy niedobór witaminy D odgrywa jakąś rolę w patogenezie tej choroby, ale uzupełnienie poziomu witaminy do poziomu fizjologicznego przynosi wyraźne korzyści zdrowotne.

Niedobór witaminy D zwiększa ryzyko osteoporozy i ryzyko złamania kości szczególnie u pacjentów cierpiących z powodu chorób neurologicznych, takich jak choroba Parkinsona, Alzheimerera czy stwardnienie rozsiane (SM). Takim pacjentom bardzo pomaga ekspozycja na słońce [29], która powoduje syntezę witaminy D w skórze.

### **Stwardnienie rozsiane**

W przypadku choroby jaką jest stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*, MS) witamina D może hamować demielinizację nerwów. Zwiększona ekspozycja na światło słoneczne działa protekcyjnie, bowiem pod wpływem promieniowania nadfioletowego dochodzi do syntezy witaminy D<sub>3</sub> w skórze. Modelem doświadczalnym były myszy z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu i rdzenia. Podanie tym myszom aktywnej witaminy D spowodowało stymulację syntezy dwóch cytokin o silnym działaniu przeciwzapalnym: IL4- i TGF-β. W innych badaniach zaobserwowano, że myszy, którym podawano aktywną witaminę D w ciągu 72 godzin odzyskiwały częściowo władzę w kończynach tylnych, podczas gdy osobniki grupy kontrolnej były nadal sparaliżowane.

Niedobór witaminy D stwierdzono u większości osób chorych na stwardnienie rozsiane. Odpowiednia suplementacja organizmu może prawdopodobnie przyczynić się do zminimalizowania ryzyka wystąpienia MS u osób z obciążeniem genetycznym [30].

### **Układ sercowo-naczyniowy**

Niedobór witaminy D, tj. poziom 25(OH)D poniżej 20 ng/mL, zwiększa o 53%–80% prawdopodobieństwo zawału serca lub udaru niedokrwinnego [31]. Okazało się jednak, że receptor witaminy D jest obecny w śródbłonku naczyń, mięśniach gładkich naczyń krwionośnych i kardiomiocytach, zatem istotna jest ona dla prawidłowego funkcjonowania naczyń krwionośnych i mię-

śnia sercowego. Witamina D może chronić przed miażdżycą, hamując pobieranie cholesterolu przez makrofagi i tworzenie komórek piankowych, redukuje proliferację komórek mięśni, redukuje ekspresję molekuł adhezyjnych w komórkach śródbłonna, a w ten sposób może hamować uwalnianie cytokin.

W badaniu znanym jako Intermountain Heart Collaborative Study [32], z udziałem 41 504 pacjentów, ustalono niedostateczne zaopatrzenie w witaminę D u ponad połowy osób (26 396 poziom 25(OH)D wynosił  $< 30$  ng/mL). Osoby z niedoborem tej witaminy (25(OH)D  $< 15$  ng/mL) miały znacząco więcej przypadków cukrzycy typu-2, wysokie ciśnienie krwi, dyslipidemię, więcej chorób naczyń wieńcowych, chorób serca, w tym zawałów i udarów, niż osoby, które miały odpowiednio wysoki poziom 25(OH)D ( $>30$  ng/mL).

Metaanaliza [33] dotycząca statusu witaminy D i ryzyka chorób układu krążenia (w tym ponad 1200 przypadków udaru) pokazała, że w grupie osób i poziomie 25(OH)D poniżej  $\leq 12,4$  ng/mL obserwowano 53% wzrost ryzyka udarów w porównaniu do grupy o poziomie powyżej 18,8 ng/mL.

Status 25(OH)D badano u 10 000 kobiet i mężczyzn w wieku od 50 do 74 lat przez 9,5 roku. Badania te, o akronimie ESTHER, które prowadzili naukowcy z Saarland (Niemcy) wykazały, że niedobór witaminy D znacznie zwiększył ryzyko śmierci z powodu chorób układu krążenia. Niedobór witaminy D zwiększył ryzyko śmierci również z innych przyczyn: z powodu chorób nowotworowych i chorób układu oddechowego [34]. Niedoborowi witaminy D często towarzyszy podwyższony poziom parathormonu (PTH). Wzrost PTH powoduje zwiększone ryzyko chorób serca, ponieważ zmniejsza się kurczliwość mięśnia sercowego, postępuje kalcyfikacja naczyń krwionośnych. Wysoki poziom PTH obserwowano u osób z syndromem metabolicznym, hiperlipidemią, zmniejszoną produkcją insuliny. Wartości PTH to wskaźnik diagnostyczny w wielu chorobach, takich jak choroby serca i nerek. Aby zapobiec wzrostowi poziomu PTH, stężenie 25(OH)D we krwi powinno być większe niż 40 ng/mL (100 nmol/l).

Nadciśnienie tętnicze – to choroba układu krążenia charakteryzująca się stałym lub okresowo podwyższonym ciśnieniem tętniczym krwi, powyżej wartości prawidłowych, przyjętych jako 120/80 mmHg. Przegląd badań klinicznych dokumentujących związek między występowaniem nadciśnienia a poziomem witaminy D pozwolił na stwierdzenie, że: witamina D obniża skurczowe ciśnienie o 6,18 mmHg, zaś rozkurczowe – 3,1 mmHg u pacjentów z wysokim ciśnieniem [35]. U osób z normalnym ciśnieniem nie obserwowano zmian.

Ciekawe, że Afroamerykanie znacznie częściej cierpią na nadciśnienie niż biali. Przyczyną może być obniżony poziom 25(OH)D, ponieważ ludzie



o ciemnym kolorze skóry produkują mniej witaminy D w skórze z powodu wysokiej zawartości barwnika – melaniny. Wykonano randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie z udziałem 283 czarnych Amerykanów w wieku ok. 51 lat [36]. Podawano im 1000 IU, 2000 IU lub 4000 IU witaminy D<sub>3</sub> dziennie, lub placebo, przez 3 miesiące, kontrolując ciśnienie krwi i poziom 25(OH)D. Okazało się, że wzrost poziomu 25(OH)D o 1 ng/mL powodował zmniejszenie skurczowego ciśnienia o 0,2 mmHg, jednak nie odnotowano zmiany ciśnienia rozkurczowego.

### Układ odpornościowy

Witaminę D stosowano w leczeniu chorób zakaźnych, takich jak gruźlica. Było to w czasach, gdy nie znano antybiotyków, nie znano też mechanizmu jej działania. Pacjentów chorych na gruźlicę wywożono do sanatoriów w góry, gdzie obowiązkowym elementem terapii było leżenie na słonecznym tarasie. Wierzono, że to słońce leczy gruźlicę, ale pacjenci rzeczywiście zdrowieli. Podawano im też tran, bogate źródło witaminy D, wtedy uważano go za lek przeciwko gruźlicy, ale również środek przeciwko infekcjom [37].

Jest wiele badań pokazujących, że populacje, które z różnych powodów, mają niski poziom witaminy D są bardziej narażone na infekcje. W raporcie analizującym dane zebrane w latach 1988–1994 dla 19 000 osób wzięto pod uwagę takie czynniki jak: pora roku, płeć czy masa ciała. Okazało się, że osoby mające niski poziom witaminy D (> 30 ng/mL) znacznie częściej zgłaszały niedawno przebytą infekcję górnych dróg oddechowych.

Poziom witaminy D w organizmie zmienia się w ciągu roku, podobnie zmienia się nasilenie infekcji. Najmniej zachorowań występuje w lecie, najwięcej w okresie jesienno-zimowym. Najniższy poziom witaminy D w organizmie jest skorelowany z maksimum infekcji.

Udowadniały to także badania 800 rekrutów w Finlandii, wojskowi o niskim poziomie witaminy D stracili znacznie więcej dni służby z powodu infekcji górnych dróg oddechowych niż ci z wysokim poziomem (powyżej 40 nmoli). Podobne zależności obserwowano między poziomem witaminy D a zachorowaniami na grypę. W przypadku innych chorób zakaźnych nie było tak wyraźnej zależności, głównie z powodów metodologicznych, takich jak mała grupa chorych.

Choroby układu oddechowego występują bardzo często, łatwo więc o dane obserwacyjne, jak i epidemiologiczne. Wykazano istnienie związku pomiędzy zachorowalnością a zaopatrzeniem w witaminę D. Dodatkowo,



wykazano obecność receptorów witaminy D we wszystkich częściach układu oddechowego.

W badaniu dużej populacji (18 883) osób w wieku powyżej 12 lat w USA poszukiwano korelacji pomiędzy poziomem 25(OH)D w surowicy krwi, a podatnością na infekcje górnych dróg oddechowych. Badanie było trzecim z serii (3<sup>rd</sup> National Health and Nutrition Examination Survey), dotyczącej związku sposobu żywienia ze stanem zdrowia. [38] Pokazało ono, że im gorszy status witaminy D, tym więcej infekcji. A dokładnie: populacja z niedoborem witaminy D (10–30 ng/mL) ma 1,24-krotny wzrost ryzyka infekcji, populacja z dużym niedoborem nawet 1,36-krotny, w porównaniu do osób z normalnym poziomem tej witaminy w surowicy krwi. U pacjentów z astmą oskrzelową lub obturacyjną chorobą płuc wzrost liczby infekcji był jeszcze silniejszy, odpowiednio: 2,26 i 5,67-krotny.

Na choroby górnych dróg oddechowych szczególnie często zapadają dzieci szkolne, jest to popularna przyczyna nieobecności na lekcjach. Takim infekcjom można przeciwdziałać, dbając o właściwy poziom witaminy D w organizmie dziecka. Pokazano to w randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach z udziałem 334 dzieci szkolnych w Japonii [39]. Dzieci otrzymywały 1200 IU witaminy D<sub>3</sub> dziennie (lub placebo) od grudnia do marca. Okazało się, że ryzyko zachorowania na grypę typu A zmalało o 42% w grupie otrzymującej suplement. U dzieci z astmą, częstość ataków zmalała nawet o 83%, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Zmniejszenie ryzyka sezonowych infekcji grypowych obserwowano też u osób dorosłych, które otrzymywały suplement z witaminą D.

Choć trudno udokumentować bezpośredni wpływ witaminy D na poprawę odporności, jednak zapewnienie jej odpowiedniego poziomu w organizmie działa korzystnie na jego funkcjonowanie.

Antyoksydacyjne, antyzapalne oraz antynowotworowe efekty witaminy D wskazują na to, że poziom witaminy D można traktować jako istotny wskaźnik ogólnego stanu zdrowia i prawdopodobnie istotny czynnik analizy statystycznej w przewidywaniu długości życia [40, 41].

## **Witamina D w leczeniu innych chorób**

### **Schizofrenia i depresja**

U pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią obserwuje się niedobory witaminy D. U chorych w fazie remisji schorzenia poziom witaminy D był wyż-

szy o 48% niż w grupie pacjentów w ostrej fazie choroby [42]. Obserwacje te pozwalają sądzić, iż występuje zależność pomiędzy stężeniem witaminy D a przebiegiem schorzenia. Nie wiadomo, czy niedobór witaminy D jest przyczyną choroby, czy efektem jej ostrej fazy, jednak chorym na schizofrenię zaleca się ekspozycję na słońce i zwiększenie podaży witaminy D w pożywieniu.

Podobnie znaczenie witaminy D dla rozwoju i leczenia zaburzeń o charakterze depresyjnym nie zostało jeszcze określone [43]. Badania opublikowane przez Józefowicza i współpracowników w 2014 roku wykazały, iż pacjenci z depresją mają znacznie niższy poziom witaminy D niż osoby z grupy kontrolnej [44].

### **Zwyrodnienie plamki żółtej**

Jest to przewlekła, postępująca choroba oczu o nie znanych nadal przyczynach powstawania. Schorzenie dotyka zazwyczaj osoby po 50 roku życia, ale może wystąpić także we wcześniejszym wieku. Uszkadza centralną część siatkówki – plamkę żółtą, co skutkuje pogorszeniem, częściowym ubytkiem lub całkowitą utratą widzenia centralnego, a w konsekwencji prowadzi do ślepoty.

Wobec starzenia się społeczeństwa, można oczekiwać, że będzie to nasilający się problem. Do rozwoju AMD (ang. Age-related Macular Degeneration) przyczynia się niedobór witamin i antyoksydantów w diecie, a także mikropierwiastków, takich jak cynk, miedź i selen. Wieloośrodkowe badania o kryptonimie ARED-8 (Age-Related Eye Disease) potwierdziły, iż wzbogacenie diety o wspomniane składniki zmniejsza ryzyko progresji zmian. Przebadano ponad 3 tys. pacjentów i stwierdzono, że plamka żółta oka u pacjentów chorych zawiera o 30% mniej luteiny i zeaksantyny niż w oku pacjentów zdrowych. Nadal jednak nie określono, czy jest to skutek choroby, czy też czynnik ją powodujący. Na podstawie wyników sześciolletnich obserwacji stwierdzono, że wyższy poziom luteiny we krwi wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia AMD. Przeprowadzono również badania, w których dokonano oceny zależności pomiędzy poziomem witaminy D (25-hydroksywitaminy D) w surowicy krwi a występowaniem związanego z wiekiem zwyrodnienia plamki żółtej (AMD) [45]. W innym badaniu przeprowadzonym na grupie 7752 osób powyżej 40 roku życia określano poziom spożycia ryb na podstawie ankiety żywieniowej i mierzono poziom witaminy D w osoczu. Jedynie u 11% uczestników zdiagnozowano AMD. Na podstawie badań można wnioskować, że nienasycone kwasy tłuszczowe z rodziny omega-3 wraz z witaminą D zmniejszają ryzyko AMD [46].

W 2016 opublikowano wyniki badań kliniczno-kontrolnych, które pokazują związek pomiędzy spożyciem składników odżywczych i związanym z wiekiem zwyrodnieniem plamki żółtej (AMD) [47]. Badania przeprowadzono w Japonii u 161 pacjentów ze stwierdzonym AMD z dwóch szpitali uniwersyteckich i 369 osobach zdrowych. Analizę badań przeprowadzono, stosując krótkie kwestionariusze dotyczące historii diety. Wykazano, że niskie spożycie kwasów omega-3,  $\alpha$ -tokoferolu, cynku, witaminy D, witaminy C i beta-karotenu zwiększa ryzyko wystąpienia AMD, nie stwierdzono tej zależności dla retinolu i kryptoksantyny.

### **Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)**

Schorzenie to prowadzi do inwalidztwa oraz zwiększonej śmiertelności. U wielu chorych na RZS wykazano niskie stężenie witaminy D w surowicy w porównaniu z osobami zdrowymi. L.A. Merlino wraz z zespołem na podstawie kwestionariuszy żywieniowych wykazali, zależność między zwiększoną podażą witaminy D a zmniejszoną zapadalnością na RZS (wczesnym początkiem choroby, jej aktywnością oraz stopniem niepełnosprawności pacjentów z RZS), jednakże te entuzjastyczne doniesienia nie zostały potwierdzone w dalszych dużych badaniach [48]. Wyniki retrospektywnego oznaczenia stężenia witaminy D nie różniły się istotnie od uzyskanych w grupie kontrolnej nawet u chorych, u których dostępny był zapas surowicy sprzed rozpoznania choroby [49]. Również w badaniu obejmującym dużą populację (186 389 kobiet), podczas którego u 722 rozwinęły się objawy RZS, nie odnotowano zależności przyjmowania witaminy D i różnic w stężeniu witaminy D w surowicy badanych osób a ryzykiem wystąpienia RZS [50]. Na modelach zwierzęcych zbadano wpływ ligandów VDR na przebieg choroby RZS. Zakażenie myszy bakterią *Borrelia burgdorferi* (przyczyna boreliozy) powoduje ostre uszkodzenia i artretyzm kości oraz obrzęki kostek. Suplementacja  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$  zminimalizowała objawy lub całkowicie im zapobiegła. Leczenie witaminą D może również zapobiegać zapaleniu stawów u myszy oraz rozwojowi ciężkich stanów zapalnych. Wyniki te sugerują, że ligandy VDR mogą kontrolować, przynajmniej częściowo, rozwój reumatoidalnego zapalenia stawów, ale wymaga to dalszych badań.

Oprócz czynników genetycznych i środowiskowych, brak witaminy D może być przyczyną nieswoistego zapalenia jelita. W rejonach świata charakteryzujących się niskim natężeniem światła słonecznego, np. w Ameryce Północnej i północnej Europie obserwuje się wzmożoną zachorowalność na tę

chorobę, zaś podawanie  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$  znacznie łagodzi jej objawy. Co ciekawe, ligandy VDR hamują proliferację komórek wrzodziejącego nabłonka odbytnicy oraz komórek T u pacjentów z zapaleniem jelita grubego [51, 52, 53].

### **Łuszczyca**

To przewlekła, zapalna, ale niezakaźna choroba skóry. W Europie i USA na łuszczycę cierpi około 2% populacji. Zaobserwowano korzystny wpływ fototerapii, w której stosuje się światło ultrafioletowe (UVB 280–320 nm). W 1980 roku naukowcy z Japonii i USA wykazali, że witamina D hamuje wzrost komórek skóry i charakterystycznych łusek. 16 lat później M.R. Hollick i współpracownicy opublikowali dane świadczące o tym, iż miejscowe zastosowanie witaminy D skutecznie leczy łuszczycę, a w 1998 roku, w terapii łuszczycy zastosowano aktywny metabolit i pochodne witaminy  $\text{D}_3$ , tj. kalcytriol, takalcytol i kalcypotriol [54, 55]. W wielu laboratoriach na świecie trwają prace związane z syntezą i badaniem właściwości analogów słonecznej witaminy [56, 57].

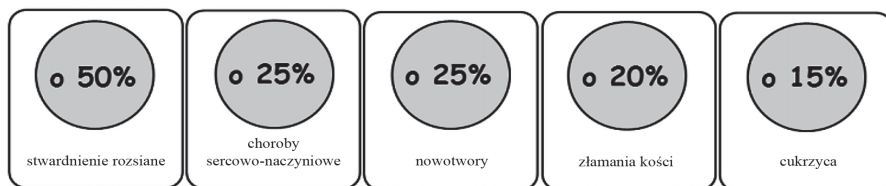
Obecnie 50% wszystkich leków stosowanych w leczeniu łagodnej i umiarkowanej postaci łuszczycy opiera się na stosowaniu ligandów VDR. Są one stosowane tylko miejscowo, ponieważ bezpieczne analogi do użytku ogólnoustrojowego nie zostały jeszcze opracowane. Ligandy VDR podaje się w celu zwiększenia produkcji interleukiny IL-10 w zmianach łuszczykowych i zmniejszenia wydzielania IL-6 i IL-8 przez keratynocyty.

Dotychczas przeprowadzono zbyt mało badań mających na celu wykazanie immunomodulacyjnego wpływu witaminy D, niemniej jednak można wiązać spore nadzieje z zastosowaniem jej w leczeniu chorób autoimmunologicznych oraz na przykład zapobieganiu odrzucaniu przeszczepów.

### **Podsumowanie**

Bezsprzecznie wszyscy mieszkańcy Europy, w tym Polski, wykazują niedobór witaminy D. W szczególności dotyczy on osób starszych, przebywających zbyt krótko na wolnym powietrzu, a także osób nadmiernie chroniących całe ciało przed promieniami słońca oraz używających kremów protekcyjnych. U ludzi stosujących dietę ubogą w ryby i produkty mleczne, jak również u osób z zaburzeniami wchłaniania witaminy D. Problem ten dotyczy też osób otyłych, u których tkanka tłuszczowa gromadzi duże ilości witaminy D i może być powodem jej niedoboru w innych tkankach [58].

Najlepsze podsumowanie stanowią wyniki badań przeprowadzone wśród populacji holenderskiej [59]. Korzyści, jakie płyną z suplementacji witaminy D wyrażone w procentach przedstawiono na Rysunku 7.



**Rysunek 7.** Spadek umieralności w przypadkach chorób przewlekłych, gdy prowadzona była suplementacja witaminy D

**Figure 7.** The decrease in mortality cases of chronic diseases after vitamin D supplementation

Przedstawione liczby potwierdzają pozytywny wpływ podawania witaminy D<sub>3</sub> w przypadkach chorób przewlekłych. W pięciu schorzeniach odnotowano znaczące zmniejszenie umieralności leczonych osób i dodatkowo suplementowanych słoneczną witaminą.

## Literatura

- [1] Norman, A.W., History of Vitamin D, University of California, 2011.
- [2] Sajkowska, J.J., Paradowska K., Wielokierunkowe działanie witaminy D, Biul. Wydz. Farm. WUM 2014, 1, s.1–6.
- [3] Hayes C.E., Nashold F.E., Spach K.M., Pedersen L.B., The immunological functions of the vitamin D endocrine system, Cellular and Molecular Biology (Noisy-le-grand), 2003, 49(2), s. 277–300
- [4] Karczmarewicz E., Łukaszkiwicz J., Lorenz R., Vitamin D – metabolism, action, requirements and treatment strategies, Standardy Medyczne 2007, 4, s. 137–142.
- [5] Dawodu A., Tsang R., Maternal vitamin D status: effect on milk vitamin D content and vitamin D status of breastfeeding infants, Advances Nutrition, 2012, 3(3), s. 353–361.
- [6] Płudowski P., Karczmarewicz E., Chlebna-Sokół D., Czech-Kowalska J., Dębski R., Dobrzańska A., Franek E., Głuszko P., Konstantynowicz J., Książczyk J.B., Książczowska-Orłowska K., Lewiński A., Litwin M., Lorenc R.S., Łukaszkiwicz J., Marcinowska-Suchowierska E., Milewicz A., Misiorowski W., Nowicki M., Rozentryt P., Socha P., Solnica B., Szalecki M., Tałałaj M., Żmijewski M.A., Witamina D: Rekomendacje dawkowania w populacji osób zdrowych oraz w grupach ryzyka deficytów – wytyczne dla Europy Środkowej 2013 r., Standardy Medyczne, 2013, 10, s. 573–578.

## Witamina D – składnik o wielostronnym działaniu

- [7] Holick M.F., Resurrection of vitamin D deficiency and rickets, *Journal of Clinical Investigation*, 2006, 116(8), s. 2062–2072.
- [8] Stumpf W.E., Sar M., Reid F.A., Tanaka Y., DeLuca H.F., Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid, *Science*, 1979, 206(4423), s. 1188–1190.
- [9] Grant W.B., An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation, *Cancer*, 2002, 94(6), s.1867–1875.
- [10] Cyganek K., Sieradzki J., Występowanie cech zespołu metabolicznego u otyłych chorych, *Diabetologia Praktyczna*, 2004, 5(3), s. 123–129.
- [11] Komperda J., Żurkowska J., Czapka M., Szczepańska M., Pierzak-Sominka J., Zespół metaboliczny – przegląd piśmiennictwa, *Problemy Nauk Stosowanych*, 2014, 2, s. 149–156.
- [12] Botella-Carretero J.I., Alvarez-Blasco F., Villafruela J.J., Balsa J.A., Vazquez C., Escobar-Morreale H.F., Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity, *Clinical Nutrition*, 2007, 26(5), s. 573–580.
- [13] Ford E.S., Ajani U.A., McGuire L.C., Liu S., Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults, *Diabetes Care*, 2005, 28(5), s.1228–1230.
- [14] Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C., Lu Z., Holick M.F., Decreased bioavailability of vitamin D in obesity, *American Journal of Clinical Nutrition*, 2000, 72(3), s. 690–693.
- [15] Liu S., Song Y., Ford E.S., Manson J.E., Buring J.E., Ridker P.M., Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women, *Diabetes Care*, 2005, 28(12), s. 2926–2932.
- [16] Gagnon C., Lu Z.X., Magliano D.J., Dunstan D.W., Shaw J.E., Zimmet P.Z., Sikaris K., Ebeling P.R., Daly R.M., Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national, population-based prospective study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab), *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2012, 97(6), s. 1953–1961.
- [17] Hypponen E., Laara E., Reunanen A., Jarvelin M.R., Virtanen S.M., Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study, *Lancet*, 2001, 358(9292), s. 1500–1503.
- [18] Sørensen I.M., Joner G., Jenum P.A., Eskild A., Torjesen P.A., Stene L.C., Maternal serum levels of 25-hydroxy-vitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring, *Diabetes*, 2012, 61(1), s. 175–178.
- [19] Afzal S., Bojesen S.E., Nordestgaard B.G., Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis, *Clinical Chemistry*, 2013, 59(2), s. 381–391.
- [20] Thomas G.N., Hartaigh B., Bosch J.A., Pilz S., Loerbroks A., Kleber M.E., Fischer J.E., Grammer T.B., Böhm B.O., März W., Vitamin D levels predict all-cause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study, *Diabetes Care*, 2012, 35(5), s. 1158–1164.
- [21] Gröber U., Spitz J., Reichrath J., Kisters K., Holick M.F., Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare, *Dermatoendocrinol*, 2013, 5(3), s. 331–347.
- [22] Talaei A., Mohamadi M., Adgi Z., The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes, *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 2013, 5(1), s. 8–13.
- [23] Kaitin K.I., Milne C.P., Schizofrenia koncernów, *Świat Nauki*, 2011, 241(9), s. 18–20.



- [24] Gezen-Ak, D., Yilmazer S., Dursun E., Why vitamin D in Alzheimer's disease? The hypothesis, *Journal of Alzheimers Disease*, 2014, 40(2), s. 257–269.
- [25] Annweiler C., Schott A.M., Allali G., Bridenbaugh S.A., Kressig R.W., Allain P., Herrmann F.R., Beauchet O., Dietary intake of vitamin D and cognition in older women: a large population-based study, *Neurology*, 2010, 75(20), s. 1810–1816.
- [26] Lopes da Silva S., Vellas B., Elemans S., Luchsinger J., Kamphuis P., Yaffe K., Sijben J., Groenendijk M., Stijnen T., Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis, *Alzheimers and Dementia*, 2014, 10(4), s. 485–502.
- [27] Wilkins C.H., Sheline Y.I., Roe C.M., Birge S.J., Morris J.C., Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults, *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2006, 14, s. 1032–1040.
- [28] Vieth R., Kimball S., Hu A., Walfish P.G., Randomized comparison of the effects of the vitamin D3 adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients, *Nutrition Journal*, 2004, 3, s. 8–18.
- [29] Sato Y., Iwamoto J., Honda Y., Amelioration of osteoporosis and hypovitaminosis D by sunlight exposure in Parkinson's disease, *Parkinsonism and Related Disorders*, 2011, 17(1), s. 22–26.
- [30] Kfoczyńska M., Kucharska A., Sińska B., Rola witaminy D w stwardnieniu rozsianym, *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 2015, 69, s. 440–446.
- [31] Holick M.F., The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action, *Molecular Aspects of Medicine*, 2008, 29(6), s. 361–368.
- [32] Anderson J.L., May H.T., Horne B.D., Bair T.L., Hall N.L., Carlquist J.F., Lappé D.L., Muhlestein J.B., Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population, *American Journal of Cardiology*, 2010, 106(7), s. 963–968.
- [33] Sun Q., Pan A., Hu F.B., Manson J.E., Rexrode K.M., 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of stroke: a prospective study and meta-analysis, *Stroke*, 2012, 43(6), s.1470–1477.
- [34] Schöttker B., Haug U., Schomburg L., Köhrle J., Perna L., Müller H., Holleczeck B., Brenner H., Strong associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer, and respiratory disease mortality in a large cohort study, *American Journal of Clinical Nutrition*, 2013, 97(4), s. 782–793.
- [35] Witham, M.D., Nadir, M.A., Struthers, A.D., Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis, *Journal of Hypertension*, 2009, 27(10), s. 1948–1954.
- [36] Forman J.P., Scott J.B., Ng K., Drake B.D., Gonzalez Suarez E., Douglas L. Hayden D.L., Bennett G.G., Chandler P.D., Hollis B.W., Emmons K.M., Giovannucci E.L., Fuchs C.S., Chan A.T., Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks, *Hypertension*, 2013, 61(4), s. 779–785.
- [37] Williams C., On the use and administration of cod-liver oil in pulmonary consumption, *Journal of Medicine*, 1849, 1, s. 1–18.
- [38] Ginde A.A., Mansbach J.M., Camargo C.A Jr., Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, *Archives of Internal Medicine*, 2009, 169(4), s. 384–390.
- [39] Urashima M., Segawa T., Okazaki M., Kurihara M., Wada Y., Ida H., Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren, *American Journal of Clinical Nutrition*, 2010, 91(5), s.1255–1260.



## Witamina D-składnik o wielostronnym działaniu

- [40] Bischoff-Ferrari H.A., Dietrich T., Orav E.J., Dawson-Hughes B., Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults, *American Journal of Medicine*, 2004, 116(9), s. 634–639.
- [41] Visser M., Deeg D.J.H., Puts M.T.E., Seidell J.C., Paul Lips P., Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in older persons and the risk of nursing home admission, *American Journal Clinical Nutrition*, 2006, 84(3), s. 616–622.
- [42] Yüksel R.N., Altunsoy N., Tikir B., Külük M.C., Unal K., Goka S., Aydemir C., Goka E., Correlation between total vitamin D levels and psychotic psychopathology in patients with schizophrenia: therapeutic implications for add-on vitamin D augmentation, *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 2014, 4(6), s. 268–275.
- [43] Gowda, U., Gumbie M.P., Smith B., Renzaho A., Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: meta-analysis of randomized controlled trials, *Nutrition*, 2015, 31(3), s. 421–429.
- [44] Józefowicz, O., Rabe-Jabłońska J., Woźniacka A., Strzelecki D., Analysis of vitamin D status in major depression, *Journal of Psychiatric Practice*, 2014, 20(5), s. 329–337.
- [45] Millen A.M., Meyers K.J., Liu Z., Engelman C.D., Wallace R.B., LeBlanc E.S., Tinker L.F., Iyengar S.K., Robinson J., Sarto G.E., Mares J.A., Association between vitamin D status and age-related macular degeneration by genetic risk, *JAMA Ophthalmology*, 2015, 133(10), s. 1171–1179.
- [46] Parekh N., Chappell R.J., Millen A.E., Albert D.M., Julie A. Mares J.A., Association between vitamin D and age-related macular degeneration in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 through 1994, *JAMA Ophthalmology*, 2007, 125(5), s. 661–669.
- [47] Aoki A., Inoue M., Nguyen E., Obata R., Kadonosono K., Shinkai S., Hashimoto H., Sasaki S., Yanagi Y., Dietary n-3 Fatty Acid, alpha-Tocopherol, Zinc, vitamin D, vitamin C, and beta-carotene are Associated with Age-Related Macular Degeneration in Japan, *Scientific Reports*, 2016, 6, s. 20723–20730.
- [48] Merlino L.A., Curtiss J., Mikuls T.R., Cerhan J.R., Criswell L.A., Saag K.G., Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study, *Arthritis and Rheumatology*, 2004, 50(1), s. 72–77.
- [49] Nielen M.M.J., van Schaardenburg D., Lems W.F., van de Stadt R.J., de Koning M.H.M.T., Reesink H.W., Habibuw M.R., van der Horst-Bruinsma I.E., Twisk J.W.R., Dijkmans B.A.C., Vitamin D deficiency does not increase the risk of rheumatoid arthritis: comment on the article by Merlino et al, *Arthritis and Rheumatology*, 2006, 54(11), s. 3719–3720.
- [50] Costenbader K.H., Feskanich D., Holmes M., Karlson M.E.W., Benito-Garcia E., Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women, *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(4), s. 530–535.
- [51] Pappa H.M., Gordon C.M., Vitamin D status in children and young adults with inflammatory bowel disease, *Pediatric*, 2006, 118, s. 1950–1961.
- [52] Gokhale R., Favus M.J., Bone mineral density assessment in children with inflammatory bowel disease, *Gastroenterology*, 1998, 114, s. 902–911.
- [53] Pappa H.M., Gordon C.M., Report on Vitamin D status in adult and pediatric patients with inflammatory bowel disease and its significance for bone health and disease, *Inflammatory Bowel Diseases*, 2006, 12, s. 1162–1174.

- [54] Holick M.F., Clinical efficacy of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and its analogues in the treatment of psoriasis, *Retinoids*, 1998, 14, s. 12–17.
- [55] Perez A., Chen T.C., Turner A., Raab R., Bhawan J., Pochi P., Holick M.F., Efficacy and safety of topical calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin d3) for the treatment of psoriasis, *British Journal Dermatology*, 1996, 134(2), s. 238–246.
- [56] Kozielowicz P., Grafton G., Kutner A., Curnow S.J., Gordon J., Barnes N.M., Novel vitamin D analogues; cytotoxic and anti-proliferative activity against a diffuse large B-cell lymphoma cell line and B-cells from healthy donors, *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2015.
- [57] Leyssens C., Verlinden L., Verstuyf A., The future of vitamin D analogs, *Frontiers in Physiology*, 2014, 122(5), s. 177–194.
- [58] Snijder M.B., van Dam R.M., Visser M., Deeg D.J., Dekker J.M., Bouter L.M., Seidell J.C., Lips P., Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2005, 90(7), s. 4119–4123.
- [59] Grant W.B., Schuitemaker G.E., Health benefits of higher serum 25-hydroxyvitamin D levels in The Netherlands, *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2010, 121(1–2), s. 456–458.

Do cytowania:

Sajkowska-Kozielowicz J.J., Paradowska K., Witamina D – składnik o wielostronnym działaniu, *Herbalism*, 2016, 1 (2), s. 35–58.