

## Wielokierunkowe działanie witaminy D

### Multidirectional effect of vitamin D

Anna Dittfeld<sup>1</sup>, Katarzyna Gwizdek<sup>2</sup>, Aneta Koszowska<sup>3</sup>, Katarzyna Fizia<sup>3</sup>

#### STRESZCZENIE

Postępy w badaniach nad witaminą D ujawniają coraz szersze możliwości jej wykorzystania w zapobieganiu, a nawet leczeniu wielu jednostek chorobowych. Witamina D jest coraz częściej określana również jako prohormon lub cytokina, obecnie nie jest już tylko kojarzona z regulacją gospodarki wapniowo-fosforanowej, wiadomo, że wpływając na produkcję cytokin zmniejsza częstość występowania chorób autoimmunologicznych, np. cukrzycy typu 1. Witamina D ma również zastosowanie w profilaktyce i leczeniu nowotworów, chorób układu krążenia oraz depresji. Zmiany w metabolizmie, zbyt małe pozyskiwanie tego związku w trakcie syntezy skórnej, zaburzenia przemian biochemicznych do formy aktywnej czy niedostateczna podaż w diecie tego związku mogą zaburzyć wiele ważnych dla zachowania zdrowia procesów.

#### SŁOWA KLUCZOWE

witamina D, metabolizm, prewencja, leczenie

#### ABSTRACT

Advances in studies on vitamin D reveal increasingly wider possibilities for its use in the prevention and even treatment of many diseases. Vitamin D is increasingly more frequently called prohormone or cytokine, and nowadays it is not only associated with the regulation of calcium and phosphate metabolism. It is now known that because of the fact that vitamin D has an influence on the production of cytokine, it reduces the incidence of autoimmune illnesses such as diabetes type 1. Vitamin D is also used in the prevention and treatment of cardiovascular diseases, tumors and depression. Changes in metabolism, insufficient acquisition of this compound during skin synthesis, abnormal biochemical changes to the active form, or inadequate dietary intake of this compound may disrupt many important processes for maintaining health.

#### KEY WORDS

Vitamin D, metabolism, prevention, treatment

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Histologii i Embriologii  
Wydziału Lekarskiego  
z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze  
<sup>2</sup>Zakład Kinezylogii Wydziału Nauk o Zdrowiu  
oraz <sup>3</sup>Studium Doktoranckie  
Wydziału Farmaceutycznego  
z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej  
w Sosnowcu  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego  
w Katowicach

#### ADRES DO KORESPONDENCJI:

Lek. Anna Dittfeld  
Katedra i Zakład Histologii i Embriologii  
Wydziału Lekarskiego  
z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego  
w Katowicach  
ul. Jordana 19  
41-808 Zabrze  
tel. 664 464 567  
e-mail: annadittfeld@gmail.com

Ann. Acad. Med. Siles. 2014, 68, 1, 47–52  
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny  
w Katowicach  
eISSN 1734-025X  
www.annales.sum.edu.pl

## WPROWADZENIE

Witaminę D stanowi grupa związków steroidowych wykazujących taką samą jakościowo aktywność biologiczną cholekalcyferolu, oddziałującą głównie na gospodarkę wapniowo-fosforanową. Występuje ona w przyrodzie pod postacią witaminy D<sub>2</sub> (ergokalcyferolu) i D<sub>3</sub> (cholekalcyferolu) [1]. Ergokalcyferol znajduje się w produktach pochodzenia roślinnego, natomiast cholekalcyferol w produktach pochodzenia zwierzęcego: tłustych rybach (makreła, łosoś, sardynki), olejach rybich (tran), jajach kurzych i wątrobie [2,3], a w mniejszych ilościach w mięsie, podrobach, drobiu i przetworach mlecznych [1]. Sprzedawany w aptekach tran zawiera zwykle około 1000 IU/5 ml [4]. Również mieszanki mleczne, kaszki i mleka modyfikowane wzbogacane są o witaminę D [5]. Według badań, w Polsce około 37% spożywanej witaminy D dostarczają tłuszcze, 36% mięso i podroby, a tylko około 2% ryby i przetwory rybne. Do prawidłowego wchłaniania niezbędna jest obecność tłuszczów w pożywieniu [1].

Witamina D<sub>2</sub> jest także syntetyzowana w skórze z 7-dehydrocholesterolu pod wpływem promieniowania słonecznego [2]. Jej synteza zależy od takich czynników, jak: stopień nasłonecznienia, szerokość geograficzna, pora dnia, pora roku, ekspozycja część ciała, korzystanie z solarium, karnacja skóry, masa ciała, ilość tkanki tłuszczowej, grubość pokrywy chmur oraz stopień zanieczyszczenia powietrza [5]. W tkance tłuszczowej produkowana jest leptyna, a zależność jej stężeń od 25(OH)D może sugerować, że mimo długotrwałej ekspozycji na promieniowanie UV, osoby otyłe mogą nieefektywnie produkować aktywne formy witaminy D. Wywołana otyłością produkcja leptyny mogłaby potencjalnie prowadzić do obniżania konwersji witaminy D do 25(OH)D, a następnie do 1,25(OH)<sub>2</sub>D [6].

Na podstawie badań przeprowadzonych w 2005 r. wykazano, iż w przypadku nasłonecznienia UVB powodującego rumień fotochemiczny, określanego jako 1 MED (*minimal erythematous dose*), produkowane jest ok. 10 000–25 000 IU witaminy D<sub>3</sub>. Dla osób rasy białej wystarczy więc 4–10 min ekspozycji na UVB, zaś w przypadku rasy czarnej trzeba 60–80 min [5]. Najintensywniejsza synteza witaminy D<sub>3</sub> zachodzi w południe, kiedy to stosunek UVB do UVA jest największy [7]. Badania w różnych regionach geograficznych na całym świecie opisywały sezonowe wahania stężenia 25(OH)D o najniższym poziomie mierzonym zimą [8].

U osób wymagających korekty niedoboru witaminy D, nietolerujących lub słabo przyswajających doustnie podawaną witaminę, ekspozycja na światło słoneczne jest uważana za jej najlepsze źródło [9]. Alternatywnym źródłem promieniowania są lampy UVB, które

mogą być przydatne u osób mających zbyt niską podaż doustną witaminy D<sub>3</sub> lub zaburzenia jej wchłaniania [10]. Należy jednak pamiętać, że promieniowanie UVA zwiększa częstość występowania raka podstawonokomórkowego i czerniaka skóry, natomiast promieniowanie UVB raka kolczystokomórkowego [5]. Nie znaleziono żadnych wiarygodnych badań, odpowiadających na pytanie, jaki poziom ekspozycji na światło słoneczne jest wystarczający do utrzymania prawidłowego stężenia 25(OH)D, ale jednocześnie nie zwiększa ryzyka wystąpienia czerniaka i innych nowotworów złośliwych skóry [11]. Istnieje wiele dowodów na to, że okresowe, intensywne nasłonecznienie wiąże się z większym ryzykiem rozwoju nowotworu niż regularna kilkunastominutowa ekspozycja na promienie słoneczne [5].

## Działanie witaminy D

Witamina D w rzeczywistości okazała się biologicznie nieaktywnym prohormonem, który aktywność uzyskuje podczas reakcji hydroksylacji w wątrobie i nerkach. Obie formy witaminy D są transportowane do wątroby przez układ limfatyczny i/lub krwionośny, gdzie podlegają hydroksylacji do 25-hydroksykalcyferolu i 25-hydroksycholekalcyferolu. Ostateczne uaktywnienie witaminy D zachodzące w nerkach jest stymulowane przez parathormon i hamowane przez produkty hydroksylacji: 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> i 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.

Swoje działania aktywna forma witaminy D, czyli 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> realizuje za pośrednictwem współdziałających ze sobą jądrowych receptorów witaminy D (VDR) i kwasu retinowego (RXR) oraz procesów transkrypcji około 50 rodzajów genów. Możliwe jest także bezpośrednie oddziaływanie 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> na specyficzne receptory zlokalizowane w błonach komórkowych.

Witamina ta wykazuje wielokierunkowe działanie w organizmie człowieka. Dotychczas najczęściej opisywany był jej udział w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej, co ma na celu zapewnienie prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego i właściwej gęstości mineralnej kości. Odbywa się to poprzez: (1) stymulowanie syntezy białka wiążącego wapń, co zwiększa absorpcję wapnia w jelicie; (2) regulowanie absorpcji fosforu; (3) zwiększanie reabsorpcji Ca w kanalikach nerkowych [1]. Witamina D jest niezbędna do wchłaniania wapnia, pobudzania aktywności osteoblastów i utrzymania prawidłowej mineralizacji kości [12]. Mobilizuje wapń z kości, gdy jego podaż w diecie jest niedostateczna w stosunku do potrzeb organizmu [13].

Już w latach 70. ubiegłego wieku opisywano przypadki miopatii związanych z osteomalacją [14]. W badaniach wykazano, że uzupełnienie niedoborów witaminy D zwiększa siłę mięśni. Okazało się również, że regularne ćwiczenia fizyczne są bardziej skuteczne u osób

z prawidłowym jej stężeniem niż u osób z hipowitaminozą [15]. Nawet niewielkie niedobory tej witaminy obniżają siłę mięśni szkieletowych [16].

Witamina D hamuje nadmierną proliferację oraz stymuluje różnicowanie się komórek [17]. Zarówno sama witamina, jak i jej analogi indukują różnicowanie komórek nowotworowych oraz zdrowych (np. w układzie krwiotwórczym). Ponadto chroni genom przed kumulacją mutacji, które leżą u podstaw transformacji nowotworowej i progresji nowotworu [18]. Witamina D zwiększając różnicowanie tkanek oraz propagując apoptozę zmniejsza powstawanie przerzutów i angiogenezę [19]. Obecnie uważa się, że redukuje ryzyko rozwoju nawet 17 różnych nowotworów, wśród nich raka pęcherza moczowego, piersi, okrężnicy, przełyku, żołądka, jajników, prostaty, odbytu, nerki, macicy oraz chłoniaka [5].

Witamina D to istotny regulator odpowiedzi immunologicznej [20]. Badania wykazały ekspresję VDR w limfocytach T i B. Limfocyty Th wydają się głównym celem dla  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , gdzie powoduje hamowanie ich proliferacji, a także moduluje produkowane przez nie cytokiny. *In vitro* witamina D hamuje produkcję cytokin typu Th1, promuje zaś Th2. Trzecią grupą komórek Th są limfocyty Th produkujące interleukinę 17 (Th17) [21]. Badania pokazują, że witamina D hamując transkrypcję genu dla IL-17, a tym samym jej produkcję, może mieć regulacyjny wpływ na występowanie chorób autoimmunologicznych [22]. Limfocyty Treg biorą udział w supresji odpowiedzi immunologicznej, czego skutkiem jest hamowanie nadmiernej odpowiedzi immunologicznej. Badania wskazują znaczenie Treg w regulacyjnej funkcji witaminy D – podawanie jej pacjentom z chorobami nerek witaminy D zwiększa populację krążących limfocytów Treg. Korelację między aktywnością Treg a stężeniem  $25(\text{OH})\text{D}$  udowodniono u chorych na stwardnienie rozsiane (*sclerosis multiplex* – SM). Witamina D może wpływać na działanie limfocytów bezpośrednio przez  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , pośrednio przez regulację prezentacji antygenów przez komórki dendrytyczne poprzez miejscową ekspresję CYP27B1 i syntezę  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  oraz konwersję  $25(\text{OH})\text{D}$  do  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  w limfocytach T. Nie wiadomo, w jaki sposób witamina D wpływa na limfocyty, być może jest to wynik jej działania bezpośredniego lub pośredniego przez komórki dendrytyczne.

Mimo faktu, że ekspresja VDR w limfocytach B była znana od wielu lat, zdolność  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  do supresji proliferacji limfocytów B i produkcji immunoglobulin początkowo uważano za pośredni efekt limfocytów Th. Nowsze badania potwierdzają jednak bezpośredni wpływ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  na funkcjonowanie limfocytów B, z zauważalnym efektem obejmującym hamowanie komórek plazmatycznych, przelączenie klas przeciwciał oraz różnicowanie w komórki pamięci. Efekty te

mogą być związane z wpływem witaminy D na takie schorzenia, jak toczeń układowy [21].

Wydaje się, że witamina D wpływając na produkcję cytokin lub działając przez mechanizmy receptorowe zmniejsza ryzyko rozwoju różnych chorób autoimmunologicznych [20]. Dotychczas udowodniono związek niskiej podaży witaminy D z takimi chorobami o etiologii autoimmunologicznej, jak cukrzyca typu 1, stwardnienie rozsiane (*sclerosis multiplex* – SM) i nieswoiste zapalenia jelit. Odpowiednie zaopatrzenie w witaminę D działa ochronnie i zmniejsza ryzyko zachorowania na SM, zaś u osób chorujących na SM jej podawanie zmniejsza częstość rzutów i ciężkość choroby [23]. Witamina D wpływa także na wielkość odpowiedzi insulinowej na stymulację glukozą, lecz nie na podstawową insulinemię [24,25]. Dowiedziono ponadto występowanie ujemnej korelacji między stężeniem  $25(\text{OH})\text{D}$  a glikemią w teście doustnego obciążenia glukozą [26]. Witamina D wpływa także na czynność komórek beta związaną z wczesną i późną odpowiedzią insulinową [26]. Witamina D poprawia wrażliwość tkanek na insulinę, stymulując ekspresję receptorów insulinowych w tkankach docelowych [27]. Większość badań wskazuje na związek niskiego poziomu witaminy D i zwiększonej podatności na astmę [28].

Liczne badania ukazują wpływ witaminy D na odporność wrodzoną, której zadaniem jest zainicjowanie bezpośrednich mechanizmów obrony przed inwazją patogenów. Jednym z elementów odporności wrodzonej są receptory Toll-podobne (TLR). Część z nich wykazała wysoką wrażliwość na witaminę D. W monocytach aktywacja TLR2 skutkuje sekrecją IL-15, indukcją CYP27B1, ekspresją VDR i transkrypcją genu LL37, co wiąże się z bezpośrednio z odpowiedzią przeciwbakteryjną. Regulacja i funkcja CYP27B1 obecnego w monocytach i makrofagach jest miejscowa i zapewnia wysoki poziom  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  biorącej udział w procesach auto- i parakrynych, nie wpływając jednocześnie na jej stężenie w surowicy. Ekspresja CYP27B1 w monocytach zależy od stymulacji immunologicznej takimi czynnikami, jak interferon alfa, ligandy TLR czy infekcje wirusowe, nie jest jednak związana z ujemnym sprzężeniem zwrotnym zależnym od  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Wzrost stężenia  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  powoduje aktywację VDR, a przez to transkrypcję genu LL37. Powstałe w tym procesie antybakteryjne białko uczestniczy w odpowiedzi przeciwbakteryjnej. Okazuje się ponadto, że u pacjentów dializowanych z powodu przewlekłej choroby nerek, stężenie LL37 w najniższym tercyli jest niezależnym czynnikiem zgonu z powodu infekcji. Wysokie spożycie witaminy D korzystnie wpływa na odpowiedź przeciwbakteryjną [29].

Udowodniono udział witaminy D w regulacji ciśnienia krwi i profilaktyce choroby niedokrwiennej serca –

u osób z nadciśnieniem tętniczym ekspozowanych w okresie zimowym na UVB trzy razy w tygodniu przez sześć tygodni nastąpił wzrost stężenia witaminy D oraz znacząco obniżyły się wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach 24-godzinnych. Wykazano również, że u starszych kobiet istnieje związek między podażą witaminy D w ilości 1600 IU i wapnia w ilości 800 mg a obniżeniem ciśnienia tętniczego o 9% [5]. Przeprowadzono wiele badań potwierdzających fakt, że podaż witaminy D wiąże się z mniejszym ryzykiem rozwoju zawału serca [30].

W doświadczeniach na zwierzętach wykazano ponadto neuroprotektoryjne mechanizmy działania witaminy D<sub>3</sub>. Udowodniono bowiem opóźnianie związanych z wiekiem zmian gęstości neuronów w obrębie hipokampa oraz ochronę komórek nerwowych przed śmiercią w przypadku udaru. Ponadto witamina ta odgrywa rolę ochronną przed neurotoksycznym efektem reakcji utleniania, poprzez zwiększanie poziomu wewnątrzkomórkowego glutationu [18].

### Normy spożycia

Normy spożycia witaminy D trudno oszacować ze względu na fakt, iż może ona pochodzić nie tylko z pożywienia, ale także z endogennej syntezy. Zależnie od ekspozycji na promieniowanie słoneczne, w organizmie może powstać taka ilość 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, która zaspokoi zapotrzebowanie na witaminę D od 0 do 100%.

W opracowywaniu norm spożycia tej witaminy założono, że endogenna synteza wynosi 0%, a całe zapotrzebowanie ma być zaspokojone przez źródła egzogenne. Witamina D pochodząca z żywności powinna utrzymać stężenie 25(OH)D w surowicy krwi powyżej 27,5 nmol/l, czyli powyżej dolnej granicy stężeń uznanych za wystarczające w celu zapewnienia prawidłowego przebiegu procesu mineralizacji kości.

Aktualne normy spożycia witaminy D dla Polski są identyczne jak dla Stanów Zjednoczonych i Kanady, FAO/WHO, Australii oraz Nowej Zelandii oraz porównywalne z normami w Niemczech, Austrii i Szwajcarii [1].

W Polsce obowiązują zalecenia konsultanta krajowego w dziedzinie pediatrii, dotyczące profilaktyki krzywicy i osteoporozy z 2004 r. Dzieci kobiet zażywających w okresie ciąży witaminę D, karmione piersią powinny otrzymywać 400 IU witaminy D<sub>3</sub> od 3 tygodnia życia, a jeśli matka nie stosowała suplementacji, zaleca się podawanie tej witaminy już od pierwszych dni życia. Niemowlęta karmione mlekiem modyfikowanym w wystarczającej objętości, wzbogaconym witaminą D<sub>3</sub> nie wymagają dodatkowej suplementacji. Dzieci od 1 do 18 roku życia wymagają dodatkowej podaży witaminy D<sub>3</sub> w dawce 400 IU/dobę, pochodzącej z żywności wzbogaconej tą witaminą lub suplementów [31]. W Polsce zaleca się suplementację

witaminy D w dawce 800–1000 IU/dobę od drugiego trymestru ciąży oraz przez cały okres karmienia piersią [32].

### Skutki zdrowotne niedostatecznego spożycia witaminy D

Z badań dotyczących spożycia witaminy D i wapnia w odniesieniu do zdrowia kości w dużej grupie osób dorosłych wynika, że przeciętne spożycie witaminy D było znacząco niższe od zalecanych norm. Hipowitaminoza występowała u 26% badanych. Hipowitaminoza lub awitaminoza D powstają, gdy podaż witaminy D nie jest wystarczająca w stosunku do zapotrzebowania organizmu. Może to wynikać z niskiej wydajności endogennej syntezy witaminy D oraz niskiego jej spożycia [10]. Rosnący odsetek niedoborów witaminy D jest spowodowany jej zmniejszoną endogenną syntezą związaną ze zmianą stylu życia, czyli spędzaniem mniejszej ilości czasu na świeżym powietrzu, stosowaniem filtrów UVB, zanieczyszczeniem powietrza, starzeniem się społeczeństwa, migracją ludności, a także zwyczajami religijnymi – rosnącym odsetkiem wyznawców islamu [32].

Zmniejszona ekspozycja na światło słoneczne, złe odżywianie i związane z wiekiem zmiany w skórze oraz zmiany czynności nerek predysponują szczególnie osoby starsze do wystąpienia niedoborów witaminy D. Istnieje też kilka jednostek chorobowych, w których dochodzi do zaburzeń wchłaniania i metabolizmu witaminy D, są to: nieswoiste zapalenia jelit, choroba trzewna, przewlekłe cholestazy, mukowiscydoza i zespół krótkiego jelita [10]. Na działanie kalcyferolu może również wpływać spożywanie pewnych produktów, m.in. saponin, czyli związków pochodzenia roślinnego, których obecność stwierdzono w szpinaku, burakach, szparagach i soi, a także chałwie. Wykazują one antagonizm w stosunku do witaminy D, objawiający się osteomalacją [33].

Niedobór witaminy D występuje u 60–100% ciężarnych na całym świecie [34,35]. Grupy szczególnego ryzyka to ciężarne o niskim statusie socjoekonomicznym, kobiety w ciąży mnogiej, otyłe, o ciemnym zabarwieniu skóry, Azjatki, tradycyjne muzułmanki oraz nastolatki [34,35].

Negatywny wpływ niedoboru witaminy D w okresie ciąży może mieć związek z nietolerancją glukozy w ciąży, cukrzycą ciężarnych, rzucawką przedporodową, krótszym czasem trwania ciąży i jej zakończeniem drogą cesarskiego cięcia oraz bakteryjnym zapaleniem pochwy w pierwszym trymestrze [36].

Niedobór witaminy D w okresie ciąży, szczególnie w jej drugiej połowie, wpływa na obniżoną masę kostną noworodka, rozmiękanie potylicy, zaburzenia rozwoju zawiązków zębowych, a także powoduje krzywicę i noworodkową hipokalcemię [36]. U niemowląt z krzywicą niedoborową występuje 4-krotnie

większe ryzyko niepowodzenia leczenia ciężkiego zapalenia płuc [37]. Krzywica znacznie zwiększa też ryzyko występowania cukrzycy typu 1 [38]. Konsekwencje hipowitaminozy u płodu może być negatywny wpływ na szczytową masę kostną i w późniejszym okresie większe ryzyko osteoporozy [34]. Odległe konsekwencje hipowitaminozy z okresu prenatalnego związane są również z występowaniem chorób alergicznych i cukrzycy u dzieci [36].

Całe dobrodziejstwo suplementacji witaminy D w okresie ciąży nie usprawiedliwia jej nadmiernego spożycia, gdyż istnieją dane wskazujące na negatywne skutki wysokich stężeń 25(OH)D w okresie ciąży [39].

Niedobór witaminy D powoduje zmiany kostne zależne od wieku: powoduje krzywicę u małych dzieci, osteomalację głównie u kobiet i zrzesotnienie kości u osób starszych [1]. Dane dotyczące wpływu witaminy D na rozwój osteoporozy są sprzeczne. Wyniki badań wskazują, że nie ma żadnych dowodów bezpośredniego negatywnego wpływu niskiego spożycia witaminy D na BMD (*bone mineral density*), jeśli w ogóle można mówić o jakiejś korelacji, to spożycie witaminy D jest ujemnie skorelowane z BMD.

Hipowitaminoza D powoduje także wtórną nadczynność przytarczyc i wydaje się związana ze zmniejszeniem równowagi ciała, czyli niezamierzonymi ruchami tułowia, a więc z podwyższonym ryzykiem upadków i złamań urazowych [8].

Niedobór witaminy D to jeden z czynników ryzyka rozwoju chorób autoimmunologicznych oraz określonych typów nowotworów [40]. Niskie stężenia 25(OH)D w surowicy opisywane są u osób chorujących na toczeń układowy, zespół antyfosfolipidowy, zespół Sjögrena, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, reumatoidalne zapalenie stawów, mieszaną chorobę tkanki łącznej, twardzinę układową oraz łuszczycę [41,42,43,44].

Niedobór kalcyferolu zmniejsza ekspresję genu kodującego reninę, hamując układ renina–angiotensyna–aldosteron, co prowadzi do nadciśnienia tętniczego [5]. Dane *National Health and Nutrition Examination Survey* jednoznacznie wskazują, że obniżone stężenie witaminy D wiąże się z częstszym występowaniem choroby wieńcowej, niewydolności serca, udaru i choroby obwodowej naczyni [45]. Liczne doniesienia wskazują, że niski poziom kalcytriolu jest związany z częstszym występowaniem zawału mięśnia sercowego, zastoinowej niewydolności serca i kalcyfikacji aorty oraz jej zwężenia. Niskie stężenie kalcytriolu wiąże się z wysoką śmiertelnością u osób z krańcową niewydolnością nerek i serca [30].

Wpływ witaminy D na zdrowie psychiczne związany jest ze sprzecznymi doniesieniami naukowców [46,47].

Wykazano korelacje między niskim poziomem witaminy D<sub>3</sub> a częstością i ciężkością przebiegu niektórych zaburzeń psychicznych, takich jak choroba dwubiegunowa, nerwica i depresja [5]. Niedobór witaminy D w okresie prenatalnym może mieć również wpływ na rozwój zaburzeń funkcji werbalnych i schizofrenii w wieku dorosłym, nie wpływa jednak na inteligencję i funkcje poznawcze [34,46,47].

Stan niedoboru tej witaminy może wskutek zaburzenia barierowej funkcji skóry, dysregulacji immunologicznej i nieprawidłowej obrony przed czynnikami infekcyjnymi przyczynić się do procesu zliszajowacenia w przebiegu atopowego zapalenia skóry [48].

### Skutki zdrowotne nadmiernego spożycia witaminy D

Hiperwitaminoza D powstaje głównie z powodu nadmiernego stosowania suplementów diety zawierających witaminę D. Objawia się ona wzrostem mobilizacji wapnia i fosforu z kości, ich zwiększoną utratą w moczu, utratą łaknienia, zaburzeniami rytmu serca oraz wapnieniem tkanek miękkich [1].

## PIŚMIENNICTWO

- Jarosz M., Bulhak-Jachymczyk B. Normy żywienia człowieka. Podstawy prewencji otyłości i chorób niezakaźnych. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
- Endokrynologia ogólna i kliniczna. Red. F. Greenspan, G. Gardner. Czelej, Lublin 2004.
- Holick M.F. Vitamin D, importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 79: 362–371.
- Pludowski P., Karczmarewicz E., Czech-Kowalska J. i wsp. Nowe spojrzenie na suplementację witaminą D. *Stand. Med. Pediatr.* 2009; 6: 23–41.
- Grant W.B., Holick M.F. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: A review. *Altern. Med. Rev.* 2005; 2: 94–111.
- Maetani M., Maskarinec G., Franke A.A., Cooney R.V. Association of leptin, 25-hydroxyvitamin D, and parathyroid hormone in women. *Nutr. Cancer* 2009; 61: 225–231.
- Holick M.F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 80: 1678–1688.
- Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.
- Holick M.F., Garabedian M., Vitamin D, photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Ed. American Society for Bone and Mineral Research, Washington, DC USA, 6<sup>th</sup> edition, 2006, p. 106–114.
- Chandra P., Wolfenden L., Ziegler T. et al. Treatment of vitamin D deficiency with UV light in patients with malabsorption syndromes: a case series. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2007; 23: 179–185.
- Cranney A., Horsley T., O'Donnell S. et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid. Rep. Technol. Assess.* 2007; 158: 1–235.
- Williams S., Seidner D.L. Metabolic bone disease in gastrointestinal illness. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2007; 361: 161–190.
- Biochemia Harpera ilustrowana. Red. R. Murray, D. Granner, V. Rodwell. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
- Floyd F., Ayyar D., Barwick D., Hudgson P., Weightman D. Myopathy in chronic renal failure. *Q.J. Med.* 1974; 43: 509–524.
- Glerup H., Mikkelsen K., Poulsen L. et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacia bone involvement. *Calcif Tissue Int.* 2000; 66: 419–424.
- Malafarina V., Úriz-Otano F., Iñesta R., Gil-Guerrero L. Sarcopenia in elderly: Diagnosis, pathophysiology and treatment. *Maturitas* 2012; 71: 109–114.
- Prudencio J., Akutsu N., Wong T., Benlimame N. et al. Action of low calcemic 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> analogue EB1089 in head and neck squamous cell carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 2001; 93: 745–753.

18. Lin R., White J.H. The pleiotropic actions of vitamin D. *BioEssays* 2008; 26: 21–28.
19. Van den Bemd G.J., Chang G.T. Vitamin D and vitamin D analogs in cancer treatment. *Curr. Drug Targets* 2002; 3: 85–94.
20. Tsoukas C., Provedini D., Manolagas S. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: A novel immunoregulatory hormone. *Science* 1984; 224: 1438–1440.
21. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2012; 76: 315–325.
22. Joshi S., Pantalena L.C., Liu X.K. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A. *Mol. Cell. Biol* 2011; 31: 3653–3669.
23. Kotulska K., Bilska M. Vitamin D and Multiple Sclerosis: mini review. *Stand. Med. Pediatr.* 2012; 9: 626–629.
24. Zeitz U., Weber K., Soegiarto D.W., Wolf E., Erben R.G. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J* 2003; 17: 509–511.
25. Bourlon P.M., Billandel B., Faure-Dussert A. Influence of vitamin D<sub>3</sub> deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *J. Endocrinol.* 1999; 160: 87–95.
26. Baynes K.C., Boucher B.J., Feskens E.J., Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 1997; 40: 344–347.
27. Maestro B., Molero S., Bajo S., Dávila N., Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr. J.* 2000; 47: 383–391.
28. Cantorna M. Vitamin D and its role in immunology: Multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2006; 92: 60–64.
29. Bacchetta J., Salusky I.B., Hewison M. Beyond mineral metabolism, is there an interplay between FGF23 and vitamin D in innate immunity? *Pediatr. Nephrol.* 2013; 28: 577–582.
30. Zittermann A., Koerfer R. Vitamin D in the prevention and treatment of coronary heart disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2008; 11: 752–757.
31. Dobrzańska A., Lukas W., Socha J. i wsp. Zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii dotyczące profilaktyki krzywicy i osteoporozy. *Med. Prakt.* 2004; 33: 31–34.
32. Charzewska J., Chlebna-Sokol D., Chybicka A. i wsp. Recommendations of prophylaxis of vitamin D deficiency in Poland (2009). *Med. Wieku Rozw.* 2010; 14: 218–223.
33. Nikonorow M., Urbanek-Karłowska. Toksykologia żywności. PZWL, Warszawa 1987.
34. Czech-Kowalska J., Wietrak E., Popiel M. Znaczenie witaminy D w ciąży i laktacji. *Ginekol. Położ.* 2011; 19: 48–61.
35. Ginde A.A., Sullivan A.F., Mansbach J.M., Camargo C.A.Jr. Vitamin D insufficiency in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in the United States. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 202: 431–438.
36. Czech-Kowalska J., Dobrzańska A. Suplementacja witaminy D u kobiet ciężarnych i karmiących oraz ich potomstwa. *Stand. Med. Pediatr.* 2012; 9: 689–698.
37. Banajeh S.M. Nutritional rickets and vitamin D deficiency – association with the outcomes of childhood very severe pneumonia: a prospective cohort study. *Pediatr. Pulmonol.* 2009; 44: 1207–1215.
38. Hypponen E., Laara E., Reunanen A. i wsp. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500–1503.
39. Specker B.L. Does vitamin D during pregnancy impact offspring growth and bone? *Proc. Nutr. Soc.* 2012; 71: 38–45.
40. Woźniacka A., Bogaczewicz J., Sysa-Jędrzejowska A. Drugie oblicze słońca – prawdziwy „Dylemat”. *Cz. 2. Prz. Dermatol.* 2009; 96: 37–44.
41. Straub H.R., Cutolo M. Neuro-endocrine-immunology of reumatic disease. *J WJ Bijlsma. EULAR Textbook on reumatic disesases. BJM Group* 2012; 60.
42. Pelajo C.F., Lopez-Benitez J.M., Miller L.C. Vitamin D and autoimmune rheumatologic disorder. *Autoimmun. Rev.* 2010; 9: 507–510.
43. Aminal H., Szekanez Z., Szucs G. et al. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: ist it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 1155–1157.
44. Howard A., Yehuda S. Disease associations of vitamin D in autoimmune disorder – prevention and therapy. *Stand. Med. Pediatr.* 2012; 9: 620–622.
45. Kim D.H., Sabour S., Sagar U.N. i wsp. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am. J. Cardiol.* 2008; 102: 1540–1544.
46. Gale C.R., Robinson S.M., Harvey N.C. et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2008; 62: 68–77.
47. Whitehouse A.J.O., Holt B.J., Serralha M. et al. Maternal Serum Vitamin D Levels During Pregnancy and Offspring Neurocognitive Development. *Pediatrics* 2012; 129: 485–493.
48. Woźniacka A. Sesja plenarna I: Rola witaminy D w rozwoju chorób ogólnoustrojowych. *Prz. Dermatol.* 2009; 96: 1–97.