

Rola witaminy D w organizmie

The role of vitamin D in the body

Agnieszka Grafka¹, Maciej Łopucki², Jarosław Kuna³, Anna Kuna⁴, Barbara Pęksa¹

¹ Medyczne Laboratorium Diagnostyczne, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli w Lublinie

² I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

³ Katedra i Zakład Epidemiologii i Metodologii Badań Klinicznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁴ Klinika Diagnostyki i Mikrochirurgii Jaskry Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Witamina D pełni bardzo wiele ważnych funkcji w organizmie, a jej niedobór jest równie szkodliwy, co nadmiar. Z jej cennych właściwości czerpiemy przede wszystkim w sezonie letnim przebywając na słońcu, natomiast w innych porach roku należy zadbać o odpowiednią dietę oraz wdrożyć suplementację witaminy D. Odpowiedni poziom witaminy D w organizmie człowieka warunkuje prawidłową mineralizację kości, reguluje czynność wewnątrzwydzielniczą trzustki, nadnerczy, tarczycy i przysadki. Pełni ona rolę czynnika antyproliferacyjnego niektórych nowotworów takich jak czerniak, rak piersi, prostaty, jelita grubego i okrężnicy oraz zwiększa różnicowanie i hamuje apoptozę keratynocytów, fibroblastów i melanocytów skóry. Wpływa na prawidłowe funkcjonowanie wielu układów oraz reguluje odpowiedź immunologiczną.

Abstract

Vitamin D performs a lot of important functions in the body, and its deficiency is just as harmful as the excess. From its precious properties, we draw primarily in the summer while staying in the sun, while in other seasons you should take care of a appropriate diet and implement vitamin D supplementation. The proper level of vitamin D in the human body results in proper bone mineralization, regulates the endocrine function of the pancreas, adrenal glands, thyroid gland and pituitary glands. It acts as an anti-proliferative factor of some tumor such as melanoma, breast, prostate, colon, and increases differentiation and inhibits apoptosis of keratinocytes, fibroblasts and skin melanocytes. It has an influence on the proper functioning of many systems and regulates the immune response.

Słowa kluczowe: witamina D, rola, receptor dla witaminy D, endogenna synteza

Key words: vitamin D, role, Vitamin D Receptor, endogenous synthesis

Wstęp

Wpływ witaminy D na organizm był oceniany ze wzmożonym zainteresowaniem przez ostatnie 20 lat. Dawniej sądzono, że jej funkcja ogranicza się jedynie do prawidłowego rozwoju kości u dzieci. Dziś już wiadomo, że ma ona również wpływ na metabolizm tkanek i narządów pozakostnych [1]. Odkrycie receptora dla witaminy D (VDR; *Vitamin D Receptor*) w większości komórek organizmu wskazało na prawdopodobieństwo plejotropowego działania tej witaminy [1, 2]. Na szczególną uwagę zasługują badania Stupmfa i wsp., którzy to już w 1979 roku odkryli obecność VDR w tkankach niezwiązanych z gospodarką wapniowo-fosforanową [3]. Witamina D wpływa na wiele procesów fizjologicznych, a jej prawidłowe stężenie pozwala zachować mocne kości, zdrowe zęby, prawidłowo funkcjonujący układ krążenia, wzmacnia układ odpornościowy, nerwowy oraz zmniejsza ryzyko rozwoju nowotworów [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

Budowa cząsteczki witaminy D

Nazwa „witamina D” obejmuje grupę rozpuszczalnych w tłuszczach 9,10-sekosteroidów, z których największe znaczenie mają: D₃ (cholekalcyferol) występujący w pokarmach zwierzęcych oraz D₂ (ergokalcyferol) w drożdżach i grzybach. Różnią się one tylko budową łańcucha bocznego przy ugrupowaniu sterolowym. Cholekalcyferol i ergokalcyferol nie są związkami biologicznie czynnymi i podlegają takim samym przemianom w wątrobie i nerkach w wyniku których powstają aktywne metabolity 1,25(OH)₂D₂ i 1,25(OH)₂D₃ (1,25 dihydroksywitamina D, kalcytriol, ergokalcytriol, cholekalcytriol) czyli aktywna postać hormonalna witaminy D [1, 9, 10].

Synteza oraz działanie witaminy D

Witamina D₃ (cholekalcyferol) to prehormon steroidowy. Jego prekursorem jest 7-dehydrocholesterol występujący w błonach komórkowych keratynocytów warstwy podstawnej i kolczystej

naskórka. Pod wpływem promieniowania UVB ulega on w ciągu 30 minut spontanicznej izomeryzacji do cholekalcyferolu [11, 12, 13]. Jest to forma nieaktywna, która do pełnej aktywacji wymaga dwóch reakcji hydroksylacji (w pozycji „25” oraz w pozycji „1”). Cholekalcyferol w kompleksie ze swoistym białkiem wiążącym (VDBP) jest transportowany do wątroby gdzie pod wpływem enzymu 25-hydroksylazy cholekalcyferolu ulega pierwszej hydroksylacji przy 25 węglu w łańcuchu bocznym. Tak powstaje 25-hydroksy-cholekalcyferol ((25(OH)D, kalcydiol) czyli dominujący w osoczu metabolit witaminy D. Aktywność 25-hydroksylazy cholekalcyferolu stwierdzono we frakcji mikrosomalnej i mitochondrialnej hepatocytów. 25(OH)D wiąże się z VDBP i krąży we krwi obwodowej. Kompleks VDBP-25(OH)D ulega filtracji w kłębuszkach nerkowych, a następnie reabsorpcji kanaliką proksymalnego [1, 11, 12, 13] – gdzie zachodzi druga reakcja hydroksylacji, tym razem w pozycji „1”. Przy udziale enzymu 1 α -hydroksylazy 25-hydroksycholekalcyferolu – 25(OH)D zostaje przekształcona we właściwy hormon czyli najbardziej aktywny metabolit witaminy D – 1,25(OH)₂D (1,25 dihydroksycholekalcyferol, kalcytriol). Enzym 1 α -hydroksylaza 25-hydroksywitaminy D występuje powszechnie w organizmie. W wielu komórkach oraz tkankach występują tzw. hydroksylazy obwodowe, które produkują aktywny hormon na potrzeby lokalne (m.in. jelito, osteoblasty, makrofagi, komórki układu immunologicznego, rozrodczego, prostaty). Poziomy lokalne 1,25(OH)₂D często przekraczają stu bądź nawet tysiąc krotnie stężenia osoczowe [1, 12, 13]. Lokalna wewnątrzkomórkowa synteza 1,25(OH)₂D nie wpływa na stężenie tego metabolitu we krwi obwodowej. Wyjątek stanowią niektóre choroby (sarkoidoza, choroby ziarniniakowe, gruźlica), w których synteza 1,25(OH)₂D jest tak duża, że aktywna witamina D „wycieka” z komórek i zwiększa jej stężenie we krwi obwodowej, co może doprowadzić do hiperkalcemii. Stymulując na syntezę 1,25(OH)₂D wpływa parathormon (PTH), peptyd podobny do parathormonu (PTHrP), niskie stężenie wapnia oraz fosforanów nieorganicznych w osoczu. Natomiast niedobór PTH, wzrost stężenia fosforanów nieorganicznych, wapnia oraz fosfatonina FGF-23 (Fibroblast Growth Factor 23) i kalcytonina hamują jej syntezę [11, 12, 13].

Witamina D działa w organizmie w mechanizmie receptorowym, przy współdziałaniu cytoplazmatycznego receptora VDR, który jest aktywowanym ligandem (kalcytriol) czynnikiem transkrypcyjnym. Receptory te występują w komórkach docelowych, czyli nabłonku jelit, kanalikach nerkowych oraz kościach. VDR ma masę cząsteczkową około 55kDa i należy do nadrodziny receptorów hormonów steroidowych. Gen kodujący VDR posiada szereg wariantów co jest związane z efektywnością jego działania. Funkcja regulacyjna witaminy D może być zrealizowana zarówno drogą „klasyczną” (regulacja homeostazy mineralnej) jak i „nieklasyczną” (receptory w komórkach i tkankach niezwiązanych z gospodarką mineralną) [2, 14]. Odkrycie obecności receptora VDR w tkankach nie związanych z gospodarką mineralną (makrofagi, keratynocyty, łożysko, przytarczycy, mięśniówka gładka naczyń, komórki nowotworowe) potwierdza rolę witaminy D w regulacji czynności wewnątrzwydzielniczej trzustki, nadnerczy, tarczycy i przysadki oraz aktywności układu immunologicznego i krwiotwórczego. Wpływa również na prawidłowe funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego,

a także zwiększa różnicowanie i hamuje apoptozę keratynocytów, fibroblastów i melanocytów skóry. Jest również silnym czynnikiem antyproliferacyjnym niektórych nowotworów takich jak czerniak, rak piersi, prostaty, jelita grubego oraz okrężnicy [1, 5, 9, 15].

Rola witaminy D w organizmie człowieka

Droga „klasyczna”

Utrzymanie homeostazy mineralnej wymaga współdziałania dwóch hormonów: aktywnej witaminy D i PTH oraz receptorów dla tych hormonów. W regulacji gospodarki wapniowej docelowymi narządami działania witaminy D są przewód pokarmowy, kości, nerki i przytarczycy. Odpowiedni poziom witaminy D optymalizuje wchłanianie wapnia w przewodzie pokarmowym warunkując prawidłową mineralizację kości. Wpływa ona na utrzymanie w prawidłowym zakresie stężenia PTH chroniąc tym samym przed wtórną nadczynnością przytarczyc i zwiększeniem obrotu kostnego [16]. Niedobór witaminy D prowadzi do zaburzenia mineralizacji kostnej co u dzieci manifestuje się krzywicą, a u dorosłych osteomalacją [1, 2]. Bischoff-Ferrari i wsp. [17] dowiedli, że poziom witaminy D jest powiązany z częstością występowania złamań kości. Bischoff-Ferrari i wsp. [18] oraz Broe i wsp. [19] zauważyli, że witamina D wpływając na wytrzymałość naszych kości wpływa pośrednio również na zmniejszenie częstości upadków u osób starszych. Natomiast jej niedobór prowadzi do krzywicy [20]. Witamina 1,25(OH)₂D wyprodukowana w nerce pod wpływem stymulacji PTH wiąże się z receptorem na kanalikach nerkowych hamując 1-alfa hydroksylazę i tym samym uczestniczy w regulacji własnej syntezy. Przytarczycy również są kluczowe w utrzymaniu homeostazy mineralnej organizmu. Związanie aktywnej witaminy D do receptora w przytarczycach destabilizuje transkrypt dla PTH i tym samym hamuje jego syntezę [12, 13].

Droga „nieklasyczna”

Receptory dla witaminy D wykryto w wielu w komórkach i tkankach niezwiązanych z gospodarką mineralną organizmu. Witamina D jest regulatorem czynności wewnątrzwydzielniczej trzustki, nadnerczy, tarczycy i przysadki. Ze względu na to, że kalcytriol wpływa na ekspresję ponad 200 różnych genów (w tym biorących udział w proliferacji, różnicowaniu, apoptozie, angiogenezie komórek) pełni rolę w procesach nowotworowych. Pełni rolę czynnika antyproliferacyjnego niektórych nowotworów takich jak czerniak, rak piersi, prostaty, jelita grubego i okrężnicy oraz zwiększa różnicowanie i hamuje apoptozę keratynocytów, fibroblastów i melanocytów skóry [1, 5, 19, 15]. Potwierdzono również korzystny wpływ witaminy D na układ nerwowy. Receptory VDR występują zarówno w centralnym jak i obwodowym układzie nerwowym [1]. Zaobserwowano korelację niewystarczającej syntezy witaminy D lub jej niskiej podaży z dietą, a występowaniem zaburzeń poznawczych [21, 22], choroby Alzheimera [23], stwardnienia rozsianego [24] objawów depresji [25] oraz zaburzeń snu [26]. Pilz i wsp. [27] oraz Wehr i wsp. [28] dowiedli, że podniesienie stężenia witaminy D skutkuje wzrostem poziomu testosteronu oraz spadkiem poziomu SHBG u mężczyzn. Suplementacja może również spowolnić spadek poziomu androgenów, który zachodzi w miarę starzenia się organizmu [29]. Kalcytriol może regulować

autokrynną sekrecję insuliny [30]. Potwierdzono także wpływ kalcytriolu na zmniejszenie ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 [15]. Witamina D bierze również udział w etiopatogenezie wielu chorób sercowo-naczyniowych. Optymalny poziom witaminy D wpływa pozytywnie na regulację ciśnienia tętniczego. Istnieje zależność między niskim stężeniem kalcytriolu w osoczu, a dużą aktywnością reninową osocza i wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego. Osoby z niedoborem witaminy D wykazują większą tendencję do zachorowań na choroby sercowo-naczyniowe, niż osoby z prawidłowym poziomem tej witaminy [1, 31]. Wpływ na układ odpornościowy również nie pozostaje bez kontroli układu hormonalnego witaminy D. Jest ona regulatorem odpowiedzi immunologicznej. Receptory VDR znajdują się na aktywowanych limfocytach B i T, neutrofilach, makrofagach oraz komórkach dendrytycznych [1]. Niskie stężenie witaminy D skutkuje większym prawdopodobieństwem występowania chorób autoimmunologicznych, takich jak stwardnienie rozsiane [24]. Wzrasta również ryzyko zachorowania na niektóre nowotwory, np. piersi [32], okrężnicy, prostaty, jajników [1]. Przy atopowym zapaleniu skóry często obserwowane jest niskie stężenie witaminy D, a suplementacja może potencjalnie zmniejszać objawy choroby [33]. W przypadku astmy suplementacja również zmniejsza ilość ataków u chorych dzieci [34].

Źródła witaminy D

Aby witamina D mogła pełnić prawidłowo swoje funkcje w organizmie musi być dostarczana organizmowi w odpowiedniej ilości. Głównym jej źródłem jest endogenna synteza skórna, która dostarcza 90% tej witaminy [35, 36]. Witamina D powstaje podczas fotochemicznej konwersji 7-dehydrocholesterolu pod wpływem promieniowania słonecznego (UVB – 290-315 nm). Udowodniono, że aby synteza skórna była efektywna należy przebywać na słońcu przynajmniej przez 15 minut dziennie między godziną 10 – 15 oraz mieć odsłonięte przynajmniej 18% powierzchni ciała bez naniesionych wcześniej filtrów przeciwsłonecznych. Wtedy w skórze następuje synteza takiej ilości kalcydiolu, jaka byłaby osiągalna po spożyciu 10000-20000 jednostek (IU) cholekalcyferolu [36]. Przy nadmiernej ekspozycji na słońce aktywowane zostają procesy degradacyjne i powstają nieaktywne związki – lumisterol, tachysterol. To zapobiega nadmiernemu gromadzeniu się witaminy D w organizmie [14]. W przypadku braku syntezy witaminy D jej nadmiar jest uwalniany do krwioobiegu w ciągu kolejnych dwóch miesięcy [37, 38]. Synteza skórna jest często utrudniona z powodu braku odpowiedniej ekspozycji na słońce (szerokość geograficzna, pora dnia, pora roku, poziom zanieczyszczenia powietrza, grubość pokrywy chmur, czas oraz powierzchnia ciała poddana ekspozycji słonecznej). W Polsce synteza skórna naturalnej witaminy D praktycznie nie zachodzi w okresie od września do kwietnia. Dlatego w tym okresie należy dostarczać organizmowi witaminę D w inny sposób (pożywienie, suplementy diety). Formą suplementacyjną witaminy D jest cholekalcyferol. Tran jest najbogatszym naturalnym źródłem witaminy D, dostępny w aptekach zawiera około 1000 IU witaminy D w jednej łyżce stołowej. Najlepszym egzogennym źródłem witaminy D są tłuste ryby morskie – węgorz, łosoś, makrela, śledź. Niektóre produkty

żywnościowe takie jak: odżywki dla dzieci, mleko, tłuszcze bywają wzbogacane w witaminę D [37].

Stężenia witaminy D w surowicy

Optymalny poziom witaminy D (25(OH)D) w surowicy krwi mieści się w zakresie 30-50 ng/ml (75-125 mmol/l) [1]. Zapewnia on nam prawidłową mineralizację kości, zdrowe zęby, obniża ryzyko upadków i złamań, redukuje ryzyko wystąpienia raka prostaty, okrężnicy, jajników, piersi [1, 5, 9, 15].

Poziom poniżej 20 ng/ml informuje nas o niedoborze witaminy D, którego objawami mogą być: niskie stężenie wapnia lub wtórna nadczynność przytarczyc z normokalcemią, krzywica u dzieci i osteomalacja u dorosłych, bóle kostne i mięśniowe, większe ryzyko złamań, wypadanie włosów, przygnębienie, apatia, senność, brak energii i motywacji do działania, większa wrażliwość na ból, wyższe ciśnienie krwi. Przy bardzo niskim stężeniu witaminy D może także pojawić się: utrata apetytu, zaburzenie widzenia, niesmak i pieczenie w jamie ustnej lub gardle [39, 40, 41].

Niedobór witaminy D może być uzupełniony głównie farmakologicznie. Ze względu na powszechnie występujące jej niedobory rekomendowane od 1989 roku dawki witaminy D (200-600 IU/dobę) są niewystarczające do pokrycia dziennego zapotrzebowania na tę witaminę [42]. Nowsze zalecenia z 2013 roku sugerują suplementację witaminą D w celu osiągnięcia jej stężenia w zakresie 30-50 ng/ml (75-125 mmol/l) [1]. Jak powszechnie wiadomo przebywanie na słońcu wpływa na endogenną syntezę witaminy D. Dlatego też ciepłe kraje sprzyjają utrzymaniu optymalnego stężenia witaminy D. Wyjątkiem jak się okazuje są Zjednoczone Emiraty Arabskie gdzie odnotowano znaczny niedobór witaminy D [43].

Przedawkowanie witaminy D spożywanej w postaci leku lub suplementu może skutkować szkodliwymi konsekwencjami – głównie w postaci hiperkalcemii. Stężenie powyżej 100 ng/ml uważane jest za potencjalnie toksyczne. Nasz organizm w pewnym stopniu samodzielnie broni się przed nadmierną produkcją witaminy D dzięki melaninie. Ekspozycja słoneczna oraz spożywanie pokarmów bogatych w witaminę D nie jest szkodliwe, z przedawkowaniem możemy mieć do czynienia w przypadku stosowania suplementacji. Przedawkowanie witaminy D objawia się wzrostem wydalania wapnia z moczem co jest spowodowane obniżeniem absorpcji wapnia z kanalików nerkowych. Następnie zaczyna wzrastać poziom wapnia w surowicy [1]. Hiperkalcemia natomiast objawia się wymiotami, nudnościami, brakiem apetytu, wzmożonym pragnieniem, osłabieniem, zwiększonym oddawaniem moczu, nadmiernym poceniem się, biegunką lub zaparciami, spowolnieniem wzrostu, świądem skóry, bólem głowy i oczu oraz nadpobudliwością i rozdrażnieniem. Innymi poważnymi skutkami ubocznymi są: nadmierne odkładanie się wapnia w narządach i naczyniach krwionośnych, powiększenie wątroby i śledziony, nadciśnienie, niewydolność nerek. Przy chorobach takich jak: gruźlica, sarkoidoza oraz choroby ziarniniakowe nawet mniejsze dawki w suplementacji mogą powodować objawy przedawkowania, ponieważ u tych chorych i tak obserwuje się podwyższone stężenie witaminy D [44]. Makrofagi wyizolowane z ziarniniaków mają zdolność przekształcania 25(OH)D do 1,25(OH)₂D co potwier-

dza, że u osób cierpiących na choroby ziarniniakowe hiperkalcemia jest wynikiem pozanerkowej syntezy aktywnej witaminy D. Wysokie stężenie 1,25(OH)₂D u tych chorych spowodowane jest również zwiększoną aktywnością enzymu CYP27B1 obecnego w chorobowo zmienionych makrofagach [45].

Piśmiennictwo

- Pludowski P, Holick MF, Grant WB, et al. Vitamin D supplementation guidelines. 2018; 175: 125-135.
- Holick MF. Evolution and Function of Vitamin D. 2003.
- Stumpf WE, Sar M, Reid FA, et al. Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science*. 1979; 206: 1188-1190.
- Larrosa M, Gomez A, Casado E. Hypovitaminosis D as a risk factor of hip fracture severity. *Osteoporos Int*. 2011; Doi: 21394494 [uid].
- Yao S, Sucheston LE, Millen AE, et al. Pretreatment serum concentrations of 25-hydroxy-vitamin d and breast cancer prognostic characteristics: a case-control and a case-series study. *PLoS One*. 2011; 6(2): e17251.
- Janisse HC, Cakan N, Ellis D, et al. Dietary Vitamin D Intake among high-risk adolescents with insulin dependent diabetes. *Diab Educ*. 2011; 37(2): 222-226.
- Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, et al. Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med*. 2010; 153(12): 815-825.
- Manson JE. Vitamin D and the heart: why we need large-scale clinical trials. *Cleve Clin J Med*. 2010; 77(12): 903-910.
- Pierrot-Deseilligny Ch, Souberbielle JC. Widespread vitamin D insufficiency: a new challenge for primary prevention, with particular reference to multiple sclerosis. *Press Med*. 2011; Doi: 10.1016/j.lpm.2011.01.003.
- Marcinowska-Suchowierska E, Walicka M, Tałałaj M, et al. Suplementacja witaminy D u ludzi dorosłych – wytyczne. *Postępy Nauk Medycznych*. 2010; 160-166.
- Juzeniene A, Moan J. Beneficial effects of UV radiation other than via vitamin D production. *Dermatoendocrinol*. 2012; 4: 109-117.
- Jones G. Metabolism and biomarkers of Vitamin D. *J Clin Lab Invest*. 2012; 72: 7-13.
- Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. Thematic review series: fat-soluble vitamins: vitamin D cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *J Lipid Res*. 2014; 55(1): 13-31.
- Chen T, Lu Z, Holick MF. Photobiology of Vitamin D. In: Holick MF (ed.), *Vitamin D. Physiology, Molecular Biology and Clinical Application*. Humana Press. 2010: 35-60.
- Choi HS, Kim KA, Lim CY, et al. Low serum vitamin D is associated with high risk of diabetes in Korean adults. *J Nutr*. 2011; 141(8): 1524-1528.
- Abrams SA, Hawthorne KM, Chen Z. Supplementation with 1000 IU vitamin D/d leads to parathyroid hormone suppression, but not increased fractional calcium absorption, in 4-8-y-old children: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2013; 97(1): 217-223.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2009; 169(6): 551-561.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009; 339: b3692. Doi: 10.1136/bmj.b3692.
- Broe KE, Chen TC, Weinberg J, et al. A higher dose of vitamin d reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc*. 2007; 55(2): 234-239.
- Sahay M, Sahay R. Rickets-vitamin D deficiency and dependency. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012; 16(2): 164-176.
- Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, et al. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med*. 2010; 170(13): 1135-1141.
- Slinin Y, Paudel ML, Taylor BC, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men. *Neurology*. 2010; 74(1): 33-41.
- Annweiler C, Llewellyn DJ, Beauchet O. Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2013; 33(3): 659-674.
- Rhead B, Bäärnhielm M, Gianfrancesco M, et al. Mendelian randomization shows a causal effect of low vitamin D on multiple sclerosis risk. *Neurol Genet*. 2016; 2 e97: doi:http://dx.doi.org/10.1212/nxg.0000000000000097.
- Högberg G, Gustafsson SA, Hällström T, et al. Depressed adolescents in a case-series were low in vitamin D and depression was ameliorated by vitamin D supplementation. *Acta Paediatr*. 2012; 101(7): 779-783.
- Gominak SC, Stumpf WE. The world epidemic of sleep disorders is linked to vitamin D deficiency. *Med Hypotheses*. 2012; 79(2): 132-135.
- Pilz S, Frisch S, Koertke H, et al. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. *Horm Metab Res*. 2011; 43(3): 223-225.
- Wehr E, Pilz S, Boehm BO, et al. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 73(2): 243-248.
- Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Additive benefit of higher testosterone levels and vitamin D plus calcium supplementation in regard to fall risk reduction among older men and women. *Osteoporos Int*. 2008; 19(9): 1307-1314.
- Pittas AG, Dawson-Hughes B. Vitamin D and diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010; 121: 425-429.
- Parker J, Hashmi O, Dutton D, et al. Levels of vitamin D and cardio-metabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2010; 65(3): 225-236.
- Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007; 103(3-5): 708-711.
- Amestegani M, Salehi BS, Vasigh M, et al. Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study. *J Drugs Dermatol*. 2012; 11(3): 327-330.
- Urashima M, Segawa T, Okazaki M, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91(5): 1255-1260.
- Alpert PT, Shaikh U. The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine systems. *Biol Res Nurs*. 2007; 9: 117-129.
- Armas LA, Dowell S, Akhter M, et al. Ultraviolet-B radiation increases serum 25-hydroxyvitamin D levels: the effect of UVB dose and skin color. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57: 588-593.
- European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the substantiation of health claims related to vitamin D and normal function of the immune system and inflammatory response (ID 154, 159), maintenance of normal muscle function (ID 155) and maintenance of normal cardiovascular function (ID 159) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006". *EFSA J*. 2010; 8: 1468-1485.
- Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington DC: National Academies Press. 2011.
- Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on B, American Academy of Pediatrics Committee on N. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008; 122(5): 1142-1152.

40. Goldacre M, Hall N, Yeates DG. Hospitalisation for children with rickets in England: a historical perspective. *Lancet*. 2014; 383(9917): 597-598.
41. Jones AN, Hansen KE. Recognizing the musculoskeletal manifestations of vitamin D deficiency. *J Musculoskelet Med*. 2009; 26(10): 389-396.
42. Cannell JJ, Hollis BW. Use of vitamin D in clinical practice. *Altern Med Rev*. 2008; 13: 6-20.
43. Haq A, Wimalawansa SJ, Pludowski P, et al. Clinical practice guidelines for vitamin D in the United Arab Emirates. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018; 175: 4-11.
44. Ozkan B, Hatun S, Bereket A. Vitamin D intoxication. *Turk J Pediatr*. 2012; 54(2): 93-98.
45. Myszka M, Klinger M. Immunomodulatory działanie witaminy D. *Post Hig Med Dośw*. 2014; 68: 865-878.

Autor do korespondencji

dr n. med. Agnieszka Grafka
Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli w Lublinie
20-090 Lublin, ul. dr K. Jaczewskiego 7
tel: 81 454 1002, 81 454 1003
e-mail: grafkaagnieszka@yahoo.com

Otrzymano: 22.08.2018

Akceptacja do druku: 13.02.2019

Nie zgłoszono sprzeczności interesów

