

# **Witamina D- rola i znaczenie dla organizmu**

---

Mgr farm. Beata Kaźmierska

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji aptecznej

Kierownik specjalizacji-Mgr farm. Joanna Gałczyńska

## Spis treści

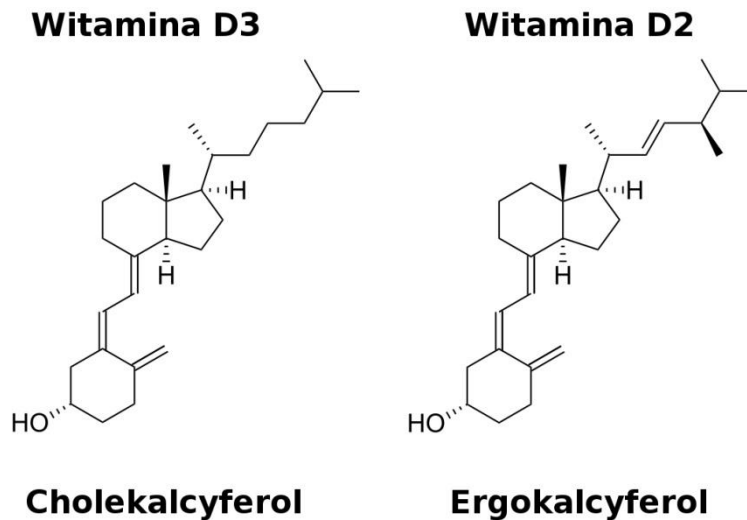
1. Wstęp .....	3
2. Witamina D.....	4
2.1. Budowa i właściwości .....	4
2.2. Źródła witaminy D .....	5
3. Skutki niedoboru witaminy D .....	7
4. Zasady suplementacji witaminy D .....	7
4.1. Kobiety w ciąży i laktacji .....	7
4.2. Noworodki urodzone $\leq 32$ tygodnia ciąży .....	8
4.3. Noworodki urodzone w 33-36 tygodniach ciąży .....	8
4.4. Noworodki urodzone w terminie i niemowlęta .....	8
4.5. Dzieci (1-10 lat).....	9
4.6. Młodzież (11-18 lat), Dorośli (19-65 lat), Seniorzy (66-75 lat) i ludzie o ciemnej karnacji .....	9
4.7. Seniorzy >75 lat .....	9
5. Rola witaminy D w gospodarce mineralnej .....	9
6. Plejotropowe działanie witaminy D.....	10
6.1. Immunomodulujące działanie witaminy D.....	10
6.2. Antykancerogenne działanie witaminy D.....	10
6.3. Neuroprotekcjne działanie witaminy D .....	11
6.4. Wpływ witaminy D na gospodarkę węglowodanową .....	12
6.5. Kardioprotekcjne działanie witaminy D.....	12
6.6. Rola witaminy D w chorobach reumatologicznych .....	12
7. Toksyczność witaminy D.....	13
8. Podsumowanie .....	14
9. Bibliografia.....	15

## 1. Wstęp

Witamina D jest przedmiotem rosnącego zainteresowania i jest zaangażowana w wiele procesów fizjologicznych wykraczających poza jej pierwotnie uznaną rolę w absorpcji i metabolizmie wapnia [1]. W minionej dekadzie opisano również wiele jej nieklasycznych działań. Pozwoliło to na określenie związku między zwiększoną zachorowalnością na niektóre jednostki chorobowe lub też ich zaostrzeniem, a obniżonym poziomem witaminy D. Choroby te, to między innymi: cukrzyca typu 1, astma oskrzelowa, choroba Leśniowskiego-Crohna, pierwotne nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, miażdżycza tętnic dolnych kończyn, reumatoidalne zapalenie stawów, nowotwory jelita grubego, sutka, prostaty czy też stwardnienie rozsiane [2]. Większość witaminy D jest produkowana w skórze, gdy ta jest wystawiona na promieniowanie UV z promieni słonecznych. Witamina D występuje również w kilku produktach spożywczych (np. ryby, wątróbka, żółtko jaja) oraz suplementach. Odkąd niektórzy zaczęli propagować przyjmowanie większych dawek witaminy D rozpoczęły się dyskusje na temat prawidłowej suplementacji tą witaminą, dlatego w tej pracy umieszczę nie tylko mechanizm oraz zasady działania witaminy D, ale również nowe zasady suplementacji tej witaminy dla naszego kraju.

## 2. Witamina D

### 2.1. Budowa i właściwości



Sam termin „witamina D” odnosi się zarówno do witaminy D<sub>3</sub>, czyli cholekalcyferolu, występującego w żywności pochodzenia zwierzęcego oraz do witaminy D<sub>2</sub>-ergokalcyferolu, obecnego w drożdżach, grzybach czy tkankach roślin. Obie formy są związkami sekosteroidowymi. Badania potwierdziły, że witamina D jest formą nieaktywną. Odpowiedź biologiczna po jej podaniu pojawiała się dopiero po pewnym czasie. Zespół DeLuki wyjaśnił ten fakt i udowodnił, iż witamina D ulega metabolizmowi[3,4,5]. Witamina D, jako prohormon, ma wiele czynnych metabolitów zachowujących się jak hormony. Powstają one w wyniku dwuetapowej hydroksylacji. W pierwszym etapie w komórkach wątrobowych powstaje 25-hydroksycholekalcyferol (25(OH)D-kalcydiol) pod wpływem 25-hydroksylazy. Z kolei w drugim etapie 1 $\alpha$ -hydroksylaza umożliwia powstanie 1 $\alpha$ ,25-dihydroksycholekalcyferolu (1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D zwanego kalcytriolem). Z wymienionych dwóch metabolitów, tylko kalcytriol jest formą aktywną. Natomiast markerem poziomu witaminy D w organizmie jest 25(OH)D-kalcydiol[6].

Kalcytriol powstaje w większości komórek i tkanek organizmu. Występuje w: płucach, nerkach, okrężnicy, jelitach, prostaty, sutku, mózgu, skórze oraz innych tkankach. W ten sposób wykazuje różne fizjologiczne funkcje np. działając przeciwzapalnie, stymulując wydzielanie insuliny czy też regulując ciśnienie krwi.

Posiada właściwości immunomodulacyjne oraz reguluje różnicowanie i wzrost komórek. Biologiczne działanie witaminy D jest uzależnione od obecności specyficznego receptora jądrowego (VDR), występującego w wielu tkankach. Tak rozległe właściwości kalcytriolu świadczą o plejotropowym działaniu witaminy D, co zapoczątkowało wiele badań obejmujących jej „niekalcemiczne” działanie [6,7,8,9]. Badania molekularne ukazały, iż kalcytriol, oprócz działania w mechanizmie genomowym (jako transkrypcyjny czynnik), gdzie wpływa na ekspresję wybranych genów, działa także w mechanizmie pozagenomowym. To właśnie głównie na nim opierają się jego „nieklasyczne” oddziaływania[10].

## 2.2. Źródła witaminy D

Występują dwa źródła witaminy D. Najbardziej wydajne to endogenne, gdzie w wyniku ekspozycji na promienie słoneczne witamina D powstaje w skórze. Natomiast drugim, znacznie bardziej uboższym źródłem, jest żywność bogata w witaminę D. Pod wpływem promieniowania UVB (219-315 nm) powstaje w skórze z cholesterolu 7-dehydrocholesterol, który jest prekursorem witaminy D. Jego największa produkcja następuje przy długości fali promieniowania 297 nm. Z kolei przy 320 nm produkcja jest zerowa. W kolejnym etapie 7-dehydrocholesterol ulega izomeryzacji do stabilnego cholekalcyferolu (witaminy D<sub>3</sub>). Ta transformacja przy udziale reduktazy trwa mniej więcej 30 minut. Powstała witamina D z błon komórkowych trafia do przestrzeni międzykomórkowych, a kolejno do krwioobiegu. Synteza skórna jest źródłem 80-100% zapotrzebowania dziennego na witaminę D[6-7, 11-13]. Zależy ona od wielu czynników, m.in.: stopnia nasłonecznienia, zanieczyszczenia powietrza, pory dnia i roku, grubości pokrywy chmur, szerokości geograficznej, masy ciała czy też karnacji skóry. Bardzo znacząca jest szerokość geograficzna[7-9,11-12,14]. Badania dr Holicka i jego zespołu dowiodły, że na szerokości geograficznej odpowiadającej położeniu Gdańska, w przedziale między październikiem a marcem, organizm nie jest w stanie wytworzyć żadnej ilości witaminy D[15]. W Polsce synteza skórna witaminy D jest efektywna w sezonie wiosenno-letnim (maj-wrzesień), pomiędzy 10.00 a 15.00. Odpowiednie muszą być wówczas czynniki sprzyjające, takie jak: temperatura powietrza, odpowiedni kąt

padania promieni, czy też pokrywa chmur, która nie przysłania słońca[16,17]. Ekspozycja min. 18% powierzchni ciała przez 15 min. w takich warunkach powinna doprowadzić do naturalnej syntezy 2000-4000 IU/dobę witaminy D[16-18]. Ważną rolę odgrywa również pigmentacja skóry. U osób z ciemniejszą skórą melamina obniża absorpcję fotonów UVB, co wyjaśnia niedobory witaminy D u większości afroamerykanów.

Źródłem egzogennym są jaja, produkty mleczne, tłuste ryby czy też olej z wątroby tuńczyka lub wieloryba. Dodatkowe źródło witaminy D stanowią suplementy oraz żywność fortifikowana. Sama dieta dostarcza tylko ok. 10-20% dziennego zapotrzebowania, czyli 100-200 IU witaminy D[6-7,11-13]. Wzbogacanie żywności w witaminę D jak na razie nie jest powszechną globalną czy lokalną praktyką[19-21]. Jedynie obligatoryjnie modyfikowane mleko dla niemowląt i małych dzieci jest wzbogacane w odpowiednie ilości witaminy D. Warty uwagi jest fakt, iż kobieta karmiąca piersią powinna suplementować witaminę D dziecku, gdyż mleko matki zawiera bardzo małą ilość witaminy D (ok. 40 IU/litr). Dzieje się tak nawet jeżeli matka sama stosuje suplementację witaminy D (wówczas ilość witaminy D w mleku może osiągnąć do 200 IU/litr)[22,23].

W Polsce witamina D jest dostępna bez recepty w dawkach 400, 500, 800, 1000, 2000, 4000 IU. Pojawił się również preparat zawierający 7000 IU witaminy D w jednej tabletkie. Witamina D dostępna jest również w preparatach multiwitaminowych, w oleju z wątroby dorsza czy też suplementach wapnia. Bardzo popularne stało się łączenie w jednym preparacie witaminy D z witaminą K<sub>2</sub>(MK7) i wapniem. Połączenie to nie jest obecnie zalecane. Podaż wapnia powinna nastąpić kilkakrotnie w ciągu doby, natomiast jednoczesne podanie witaminy K<sub>2</sub> (z witaminą D) nie zostało udokumentowane jako czynnik wspierający mineralizację tkanki kostnej oraz zapobiegający kalcyfikacji naczyń[24]. Podczas suplementacji witaminy D należy unikać jednoczesnego podawania wysokobłonnikowych płatków zbożowych, środków przeczyszczających lub zmiękczających stolec. Obniżają one przyswajalność witaminy D, dlatego warto rozdzielić ich przyjmowanie ok. 2 h odstępem czasowym.

Na receptę dostępny jest alfakalcydol. Najczęściej stosowany w przypadku zaburzeń metabolizmu nerkowego witaminy D m.in., w zespole nerczycowym, niewydolności i przewlekłej chorobie nerek, krzywicy czy niedoczynności przytarczyc.

### 3. Skutki niedoboru witaminy D

Stopień zaopatrzenia organizmu w witaminę D określa stężenie kalcydiolu-25(OH)D. Prawidłowym stężeniem jest obecnie 30-50 ng/ml 25(OH)D. Niedobór witaminy D, który występuje poniżej poziomu 30 ng/ml można umownie podzielić na:

- lekki: 20-30 ng/ml
- średni: 10-20 ng/ml
- ciężki: 0-10 ng/ml.

Niedobory witaminy D stanowią bardzo istotny problem epidemiologiczny. Dotyczą one 50-80 % populacji [9]. Niskie stężenie witaminy D w surowicy krwi oraz niewystarczająca jej podaż znacząco zaburzą fizjologiczną równowagę organizmu oraz powodują wzrost ryzyka rozwoju wielu przewlekłych chorób[7,25-27]. Udowodnionymi chorobami, które wynikają z niedoboru witaminy D są osteoporoza, krzywica i osteomalacja. Niedobór witaminy D wykazano również w chorobach nowotworowych, miopatii, chorobach układu krążenia (zespół metaboliczny, cukrzyca typu 2, nadciśnienie, zawał), chorobach autoimmunologicznych (reumatoidalne zapalenie stawów, stwardnienie rozsiane, cukrzyca typu 1, nieswoiste zapalenie jelit, łuszczyca), depresji, infekcji [7-9,11-12,14,28]. Hipowitaminozie D sprzyja upośledzone wchłanianie tłuszczów z przewodu pokarmowego, choroby przewlekłe nerek i wątroby, otyłość, a także stosowanie takich leków jak glikosteroidy i leki przeciwdrgawkowe.

### 4. Zasady suplementacji witaminy D

Zarząd Polskiego Towarzystwa Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej zaktualizował obowiązujące od 2013r. zalecenia suplementacji witaminy D w Polsce. Publikacja ukazała się 31.05.2018 roku obejmując poniższe grupy:

#### 4.1. Kobiety w ciąży i laktacji

- planujące ciążę-dawka, taka jak dla osób dorosłych, jeśli jest to możliwe pod kontrolą stężenia kalcydiolu,

- gdy ciąża zostanie potwierdzona należy prowadzić suplementację pod kontrolą stężenia 25(OH)D w celu utrzymania optymalnych stężeń w zakresie 30-50 ng/ml,
- jeżeli nie ma możliwości oceny stężenia podaje się **2000 IU/dobę** przez całą ciążę i laktację.

#### 4.2. Noworodki urodzone ≤32 tygodnia ciąży

- rozpoczęcie suplementacji w dawce 800 IU/dzień od pierwszych dni życia (jeśli możliwe jest żywienie dojelitowe), niezależnie od sposobu karmienia
- suplementacja powinna nastąpić pod kontrolą stężenia kalcydiolu, zarówno podczas hospitalizacji (pierwsza kontrola po 4 tygodniach suplementacji), jak i w opiece ambulatoryjnej,
- po osiągnięciu dawki **1000 IU/dobę** istnieje ryzyko przedawkowania witaminy D, szczególnie u noworodków o masie urodzeniowej poniżej 1000g.

#### 4.3. Noworodki urodzone w 33-36 tygodniach ciąży

- **400 IU** od 1 dni życia, niezależnie od sposobu żywienia
- nie ma potrzeby rutynowego oznaczania stężeń witaminy D
- suplementacja pod kontrolą stężenia kalcydiolu powinna być brana pod uwagę u dzieci w grupach ryzyka (żywienie pozajelitowe >2 tygodnie, leczenie przeciwdrgawkowe, zastój żółci w wątrobie i drogach żółciowych, masa urodzeniowa mniejsza niż 1500g).

#### 4.4. Noworodki urodzone w terminie i niemowlęta

- 0-6 miesięcy: **400 IU** od pierwszych dni życia, niezależnie od sposobu karmienia,
- 6-12 miesięcy: **400-600 IU**, w zależności od dawki witaminy D spożytej z pokarmem.



#### **4.5. Dzieci (1-10 lat)**

- **600-1000 IU** przez cały rok.

#### **4.6. Młodzież (11-18 lat), Dorośli (19-65 lat), Seniorzy (66-75 lat) i ludzie o ciemnej karnacji**

- **800-2000 IU** przez cały rok.

Dla pacjentów w przedziale wiekowym 1-65 lat opalającym się od maja do września z odsłoniętymi przedramionami i podudziami co najmniej przez 15 min. między godziną 10.00 a 15.00 bez kremu z filtrem, należy pamiętać, iż suplementacja jest niekonieczna, chociaż nadal bezpieczna i zalecana. W przypadku osób otyłych należałoby przyjmować podwójną dawkę witaminy D w odniesieniu do zalecanych dawek dla osób o prawidłowej masie ciała.

#### **4.7. Seniorzy >75 lat**

- **2000-4000 IU** przez cały rok[24].

### **5. Rola witaminy D w gospodarce mineralnej**

Witamina D odgrywa kluczową rolę w regulacji homeostazy fosforanów i wapnia, co powszechnie nazywane jest działaniem kalcemicznym. Aktywne metabolity witaminy D działają na jelita, nerki oraz kości, które są głównymi narządami efektorowymi związanymi z kalcemicznym działaniem. Pod wpływem kalcytriolu w jelitach następuje zwiększone wchłanianie wapnia poprzez zwiększenie syntezy białka, które wiąże wapń. Z kolei w nerkach dochodzi do reabsorpcji wapnia przy współudziale PTH. Działanie prokalcemiczne kalcytriolu przejawia się hamowaniem wydzielania PTH przez

przytarczyce w bezpośredni (na drodze sprzężenia zwrotnego) oraz pośredni sposób (wzrost stężenia jonów wapnia). Działania te zwiększają stężenia fosforanów i wapnia w surowicy[29].

Natomiast w kościach witamina D powoduje pobudzenie osteoblastów do wzrostu wytwarzania osteokalcyny (białka kostnego zależnego od wit.K) oraz fosfatazy alkalicznej. Ma wpływ również na zmniejszone wytwarzanie kolagenu[30-32].

## **6. Plejotropowe działanie witaminy D**

### **6.1. Immunomodulujące działanie witaminy D**

Kalcytriol reguluje odpowiedź immunologiczną. Jego niedobór wywołuje zaburzenie równowagi immunologicznej, co może przyczynić się do rozwoju choroby autoimmunologicznej. Receptory dla witaminy D są obecne w neutrofilach, makrofagach, aktywowanych limfocytach B i T oraz komórkach dendrytycznych. Witamina D zmniejsza stężenie cytokin prozapalnych (IL-1, TNF $\alpha$ ), jednocześnie zwiększając stężenie cytokin przeciwzapalnych (IL-4, IL-10, IL-5). Przyjmowanie preparatów witaminy D może zatem być czynnikiem ochronnym [6,33,34].

### **6.2. Antykancerogenne działanie witaminy D**

Badania wykazały zwiększoną zachorowalność, jak i śmiertelność z powodu nowotworów trzustki, jelit, sutka, gruczołu krokowego oraz chłoniaków u osób zamieszkujących północne rejony kuli ziemskiej, o słabym nasłonecznieniu. Udowodniono, iż kalcytriol redukuje namnażanie się zarówno komórek nowotworowych, jak i prawidłowych przyczyniając się do ich ostatecznego zróżnicowania [35-37].

Antykancerogenne działanie witaminy D potwierdza również ekspresja 1 $\alpha$ -hydroksylazy w wielu pozakostnych tkankach oraz jej zmniejszona synteza w przypadku

niektórych chorób nowotworowych np. gruczołu krokowego[36-39]. Kalcytriol bierze również udział w regulacji cyklu komórkowego. Kompleks  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3/\text{VDR}$  hamuje na granicy faz G1/G0 podziały komórek nowotworowych[40]. Witamina D ma również korzystny wpływ w hamowaniu reakcji odrzucania przeszczepu. Wpływ ten jest silniejszy nawet od zwykle stosowanej cyklosporyny, wykazując zmniejszoną podatność na infekcje wirusowe i grzybicze, które towarzyszą transplantacji [41].

### 6.3. Neuroprotektoryjne działanie witaminy D

W obwodowym i centralnym układzie nerwowym również występują receptory VDR. Niewystarczająca synteza witaminy D lub niska jej podaż z dietą wpływa na rozwój choroby Alzheimera oraz pojawienie się zaburzeń kognitywnych[29]. Nawet czasowe niedobory witaminy D mogą wywołać zwiększoną zachorowalność na stwardnienie rozsiane. Na zmniejszenie ryzyka wystąpienia tej choroby ma wpływ odpowiednia inwolacja w dzieciństwie [42,43]. Neuroprotektoryjne działanie witaminy D jest również wykorzystywane w łagodnych zaburzeniach poznawczych, które występują w początkowym etapie demencji starczej. Zatem suplementacja witaminy D pozwala na wsparcie standardowej farmakoterapii chorób neurodegeneracyjnych [42].

Kalcytriol odgrywa korzystną rolę w rozwoju mózgu oraz jego późniejszym funkcjonowaniu. Witamina D pobudza wydzielanie neurotrofiny oraz ma działanie ochronne na mózg, dzięki obecności buforujących antyoksydantów. W regionach powiązanych z regulacją zachowań, neuronowe receptory są aktywowane przez witaminę D, dlatego też wiele badań sugerowało, że niedobór witaminy D wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia depresji. Badanie Schipowicka i współpracowników dowiodły, iż wyższy współczynnik depresji występował u osób z obniżonym poziomem witaminy D [44-46].

## **6.4. Wpływ witaminy D na gospodarkę węglowodanową**

Niedobory kalcytriolu towarzyszą zwiększonej zachorowalności na cukrzycę typu 2, zaś prawidłowe jego stężenia opóźniają jej rozwój u osób z upośledzoną tolerancją glukozy, dlatego też wiele badań sugeruje przyjmowanie witaminy D w rozwoju cukrzycy typu 2, jak i typu 1 [38,47,48]. Kalcytriol zwiększa syntezę insuliny. W przypadkach jego niedoboru dochodzi do obniżenia wrażliwości beta komórek trzustki na glikemię, zaburzenia wydzielania insuliny oraz insulinooporności obwodowych tkanek. Podsumowując witamina D może wywołać działanie zarówno bezpośrednie (przez aktywację receptora VDR), jak i pośrednie (regulując homeostazę wapnia) na różne mechanizmy dotyczące patofizjologii obu typów cukrzycy[48].

## **6.5. Kardioprotekcyjne działanie witaminy D**

Wykazano udział witaminy D w etiopatogenezie wielu chorób układu krążenia. Potwierdzono odwrotną korelację pomiędzy stężeniem kalcytriolu, a poziomem reniny w osoczu, a tym samym ciśnieniem tętniczym krwi. Suplementacja witaminy D hamuje syntezę reniny poprzez receptorowy mechanizm VDR, nie wpływając na stężenie wapnia w osoczu [49]. Jej odpowiednia podaż determinuje zmniejszoną zachorowalność na nadciśnienie tętnicze i choroby serca u zamieszkałych na terenach powyżej 35<sup>o</sup> szerokości geograficznej. Kalcytriol zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe także poprzez wpływ na kurczliwość serca [50,51].

## **6.6. Rola witaminy D w chorobach reumatologicznych**

Wykazano korelację między niskim stężeniem witaminy D a nasileniem chorób autoimmunologicznych. Witamina D i jej analogi w odpowiedzi na stan zapalny modulują odpowiedź immunologiczną. W reumatoidalnym zapaleniu stawów odpowiedź ta wpływa na zmniejszenie wytwarzania cytokin prozapalnych, jednocześnie

nasilając sekrecję przeciwzapalnych cytokin. Dochodzi również do zmniejszenia liczby limfocytów Th1 i Th17 oraz zwiększenia liczby komórek Th2, które pełnią znaczną rolę w rozwoju autoimmunizacji w przebiegu RZS [52]. Dzięki temu zmniejsza się stan zapalny oraz ciężkość przebiegu choroby. Kalcetriol zmniejsza również ekspresję MMP-1, przez co minimalizuje uszkodzenia tkanki kostnej i chrzęstnej [53]. Witamina D ma wpływ na modyfikację funkcji synowocytów podobnych do fibroblastów (FLS), które syntetyzują proteazy oraz mediatory biorące udział w destrukcji tkanki chrzęstnej i kostnej [54]. Badania Rossini i wsp. oraz Craiga i wsp. wykazały dodatnią korelację między niskim stężeniem witaminy D a ciężkością reumatoidalnego zapalenia stawów oraz ryzykiem postępu niepełnosprawności [55,56]. Suplementacja witaminy D i jej analogów potencjalnie stanowi leczenie wspomagające w RZS, zapobiegając i zmniejszając uszkodzenie stawów.

## **7. Toksyczność witaminy D**

Działanie toksyczne witaminy D może wystąpić przy podaniu zbyt dużych dawek, lecz występuje niezmiernie rzadko. Badania R.Vietha udowodniły, iż dzienna suplementacja 10 000 IU nie stwarza ryzyka działań niepożądanych u większości populacji [57]. Dopiero stosowanie dawek przekraczających 10 000 IU/dzień podawanych kilkakrotnie lub po zastosowaniu dawki większej niż 50 000IU przy stężeniach wyższych niż 100-150 ng/cm<sup>3</sup> kalcydiolu w surowicy krwi może wywołać objawy toksycznego działania [58]. Wyjątek stanowią osoby z nadwrażliwością na witaminę D, w tym z idopatyczną hiperkalcemią dziecięcą, zespołem Williamsa-Beurena, niektórymi chłoniakami lub chorobami ziarniniakowymi.

## 8. Podsumowanie

W naszej szerokości geograficznej występuje powszechny niedobór witaminy D. Niska podaż w diecie, unikanie słońca, stosowane kremy z filtrami UV pogłębiają problem niedoboru kalcytriolu, dlatego bardzo ważna jest właściwa suplementacja witaminy D i skuteczne leczenie jej niedoborów. Dzięki jej właściwościom plejotropowym poprawi jakość życia pacjentów w wielu jego aspektach. Rynek farmaceutyczny jest pełen preparatów zawierających witaminę D, natomiast brak pewności, co do faktycznego składu podaje w wątpliwość skuteczność suplementacji, dlatego bardzo ważne jest by rekomendować jedynie leki lub preparaty posiadające standaryzację. Jako, że witamina D jest rozpuszczalna w tłuszczach, istotna jest jej podaż w formie kapsułki olejowej lub razem z pokarmem bogatym w tłuszcze.

## 9. Bibliografia

- [1] Marshall TG. Vitamin D discovery outpaces FDA decision making. *Bioessays*. 2008; 30:173-82.
- [2] Tuchendler D., Bolanowski M. Sezonowość zmian stężeń witaminy D w organizmie człowieka. *ViaMedica*, 2010, 36-41
- [3] Olędzka R. Witamina D w świetle badań ostatnich lat, *Bromat.Chem.Toksykol.-XLVI*, 2013, str.121-131
- [4] DeLuca H.F., Overview of general physiologic features and functions of vitamin D, *M.j.Clin.Nutr.*,2004;80:1689S-96S
- [5] Holick M.F. Schnoes H.K., DeLuca H.F., Suda T., Cousins R.J.: Isolation and identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol a metabolite of vitamin D active in intestine. *Biochem.*, 1971;10:2799-804
- [6] Bouvard B., Annweiler C., Salle A., Beauchet O., Chappard D., Audran M., Legrand E.: Extraskelatal effects of vitamin D: facts, uncertainties and controversies, *Joint Bone spine*, 2011;78:10-16
- [7] Holick M.F.: High prevalence of vitamin D inadequacy and implication for health. *Mayo Clin.Proc.*, 2006; 81:353-373
- [8] Timpini A.m Pini L., Tantucci C., Cossi S., Grassi V.: Vitamin D and health status in elderly. *Inter.Energ.Med.*, 2011;6:11-21
- [9] Thacher T.D., Clarke B.L.: Vitamin D insufficiency. *Mayo.Clin.Proc.*,2011;86(1):50-60
- [10] Richard C.L., Farach-Carson M.C., Rohe B., Nemere I., Meckling K.A. Involvement of 1,25D3-MARRS (membrane associated, rapid response steroid-binding), a novel vitamin D receptor, in growth inhibition of breast cancer cells. *Exp.Cell Res.*2010;316:695
- [11] Zhang R., Naughton D.P.: Vitamin D in health and disease: Current perspectives. *Nutr J.*,2010;9:65-70

- [12] 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(suppl): 1678S-88S.
- [13] Vasquez A, Manso G, Cannell J. : The clinical importance of vitamin D. *Alternative therapies*, 2004; 10: 28-36
- [14] Holick M.F, Chen T.C.: Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am.J.Clin.Nutr.*,2008;87: 1980S-1086S
- [15] Webb A.R., Kline L., Holick.M.F. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988 Aug;67(2):373-8
- [16] Krzyściński JW, Guzikowski J, Rajewska-Więch B. Optimal vitamin D3 daily intake of 2000 IU inferred from modeled solar exposure of ancestral humans in Northern Tanzania. *J Photochem Photobiol B* 2016;159:101–105 [doi: 10.1016/j.jphotobiol.2016.03.029].
- [17] Krzyściński JW, Jarosławski J, Sobolewski PS. A mathematical model for seasonal variability of vitamin D due to solar radiation. *J Photochem Photobiol B* 2011;105(1):106–112 [doi: 10.1016/j.jphotobiol.2011.07.008].
- [18] Łukaszkiwicz J. Vitamin D – skin synthesis revisited. Nowe spojrzenie na syntezę skórnej witaminy D. *Post N Med.* 2016;29(10): 747–749
- [19] Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18(2):153–165 [doi: 10.1007/s11154-017-9424-1]
- [20] Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J I wsp. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 2016;103(4):1033–1044 [doi: 10.3945/ajcn.115.120873]
- [21] Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: an overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull* 2014;39:322–350 [doi: 10.1111/nbu.12108]



- [22] Kalina M, Małecka-Tendera E. Zaburzenia gospodarki wapniowo-foforanowej. W: Endokrynologia kliniczna. Wydawnictwo Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, Wrocław 2012, 279–296
- [23] Czech-Kowalska J, Latka-Grot J, Bulsiewicz D, Jaworski M, Pludowski P i wsp. Impact of vitamin D supplementation during lactation on vitamin D status and body composition of mother-infant pairs: a MAVID randomized controlled trial. PLoS One 2014;18;9(9):e107708 [doi: 10.1371/journal.pone.0107708]
- [24] Zasady suplementacji i leczenia witaminą D-nowelizacja 2018r., Postępy Neonatologii 2018, 24(1)
- [25] Alpert P.T., Shaikh U.: The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine systems. Biol. Res. Nurs., 2007; 9: 117-129
- [26] Holick M.: Vitamin D deficiency. N. Engl. J. Med., 2007; 357: 266-281
- [27] Zittermann A., Gummert J.F., Börgermann J.: Vitamin D deficiency and mortality. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care, 2009; 12: 634-639
- [28] Kuryłowicz A., Bednarczuk T., Nauman J.: Wpływ niedoboru witaminy D na rozwój nowotworów i chorób immunologicznych. Endokrynol. Pol., 2007; 58: 140-152
- [29] Grant W.B.: Does vitamin D reduce the risk of dementia? J. Alzheimers Dis., 2009; 17: 151-159
- [30] Lewis III JL: Przemiana wapniowa. W: The Merck Manual. Wyd. Beers MH, Berkow R, II wydanie polskie, Urban & Partner, Wrocław 2001
- [31] Broadus AE: Physiologic functions of calcium, magnesium, and phosphorus. In: Primer of the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Eds.: Favus MJ, 1 st ed., ASBMR, Kelseyville 1990
- [32] Peacock M, Liu G, Carey M, McClintock R, Ambrosius W, Hui S, Johnston CC: Effect of calcium or 25OH vitamin D3 dietary supplementation on bone loss at the hip in men and women over the age of 60. J Clin Endocrinol Metab 2000, 85
- [33] Chun RF, Liu PT, Modlin RL, Adams JS, Hewison M. Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. Front Physiol 2014;21;5:151

- [34] Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, Jensen M, Griffiths AP i wsp. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;5(9):CD011511
- [35] 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: 1867-1875
- [36] Hanchette C.L., Schwartz G.G.: Geographic patterns of prostate cancer mortality: evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer*, 1992; 70: 2861-2869
- [37] Nagpal S., Na S., Rathnachalam R.: Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr. Rev.*, 2005; 26: 662-687
- [38] Dusso A.S., Brown A.J., Slatopolsky E.: Vitamin D. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 2005; 289: F8-F28
- [39] Holick M.F.: Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J. Clin. Invest.*, 2006; 116: 2062-2072
- [40] Sung V., Feldman D.: 1,25-Dihydroxy-vitamin D<sub>3</sub> decreases human prostate cancer cell adhesion and migration. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2000; 164: 133-143
- [41] Zhang A.B., Zheng S.S.: Strong additive effect of calcitriol and cyclosporine A on lymphocyte proliferation in vitro and rat liver allotransplantations in vivo. *Chin. Med. J.*, 2006; 119; 2090-2095
- [42] Buell J.S., Dawson-Hughes B.: Vitamin D and neurocognitive dysfunction: preventing "D"ecline? *Mol. Aspects Med.*, 2008; 29: 415-422
- [43] Etgen T., Bickel H., Förstl H.: Metabolic and endocrine factors in mild cognitive impairment. *Ageing Res. Rev.*, 2010; 9: 280-288
- [44] Shipowick C.D., Moore B., Corbett C., Bindler R.: Vitamin D and depressive symptoms in women during the winter. A pilot study, *Appl. Nurs. Res.*, 2009; 22: 221-225
- [45] Bortone-Johanson E.R., Powers S.I., Spangler L. i współpr.: Vitamin D supplementation and depression in women's health initiative calcium and vitamin D trial. *Am. J. Epidemiol.*, 2012; 176: 1-13

- [46] Bortone- Johanson E.R.: Vitamin D and the occurrence of depression: causal association or circumstantial evidence? *Nutr. Rev.*, 2009; 67(8): 481-392
- [47] Norman A.W.: From vitamin D to hormone: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am. J. Clin.Nutr.*, 2008; 88: 491S-499S
- [48] Pittas A.G., Dawson-Hughes B.: Vitamin D and diabetes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2010; 121: 425-429
- [49] Li Y.C.: Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J. Cell. Biochem.*, 2003; 88: 327-331
- [50] Rostand S.G.: Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension*, 1997; 30: 150-156
- [51] Zittermann A.: Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 2006; 92: 39-48
- [52] Colin E.M., Asmawidjaja P.S., van Hamburg J.P., Mus A.M., van Driel M., Hazes J.M., van Leeuwen J.P., Lubberts E.: 1,25-dihydroxyvitamin D3 modulates Th17 polarization and interleukin-22 expression by memory T cells from patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2010; 62: 132-142
- [53] Tetlow L.C., Woolley D.E.: The effects of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 on matrix metalloproteinase and prostaglandin E2 production by cells of the rheumatoid lesion. *Arthritis Res.*, 1999; 1: 63-70
- [54] Kerr G.S., Sabahi I., Richards J.S., Caplan L., Cannon G.W., Reimold A., Thiele G.M., Johnson D., Mikuls T.R.: Prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in rheumatoid arthritis and associations with disease severity and activity. *J. Rheumatol.*, 2011; 38: 53-59
- [55] Craig S.M., Yu F., Curtis J.R., Alarcón G.S., Conn D.L., Jonas B., Callahan L.F., Smith E.A., Moreland L.W., Bridges S.L.Jr, Mikuls T.R.: Vitamin D status and its associations with disease activity and severity in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2010; 37: 275-281

[56] Rossini M., Maddali Bongi S., La Montagna G., Minisola G., Malavolta N., Bernini L., Cacace E., Sinigaglia L., Di Munno O., Adami S.: Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res. Ther.*, 2010; 12: R216-R223

[57] Vieth R., Vitamin D toxicity, policy and science, *Journal of bone and mineral research*, 22(2), 2007

[58] Vieth R.:Vitamin D and cancer mini-symposium: the risk of additional vitamin D. *Ann. Epidemiol.*, 2009; 19: 441-445