Witamina D jako związek o działaniu pleiotropowym – przegląd aktualnych badań

Pleiotropic effects of vitamin D – a review of current studies

Nicola Szeja✉

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Zakład Profilaktyki Chorób Nowotworowych, ul. Piekarska 18, 41-902 Bytom
✉ nicola.szeja@med.sum.edu.pl

ABSTRACT

Vitamin D is traditionally connected with the mineralization of the human skeleton. It has been proven, however, that it has many other functions in the body. Identification of vitamin D receptor, responsible for the biological activity of vitamin D, and present in many tissues, allowed for confirmation of the pleiotropic, or multidirectional effects of the active form of vitamin D (calcitriol). This finding has contributed to the development of in vivo and in

vitro studies on the impact of vitamin D deficiency on systems of the human body. These studies confirmed that very low levels of vitamin D in serum are associated with an increased risk of cardiovascular, respiratory and immune disorders, or certain cancers. This is extremely important knowledge, mainly due to the fact that the vast majority of the population are exposed to a deficiency of this vitamin.

Keywords: vitamin D; pleiotropic effects; vitamin D receptor.

ABSTRAKT

Witamina D tradycyjnie łączona jest z mineralizacją ludzkiego kośćca. Udowodniono jednak, iż nie jest to jedyna rola w organizmie, którą odgrywa. Identyfikacja receptora witaminy D, odpowiadającego za aktywność biologiczną witaminy D i jednocześnie znajdującego się w wielu tkankach, pozwoliła na potwierdzenie pleiotropowego, czyli wielokierunkowego oddziaływania aktywnej formy witaminy D (kalcytriolu). Przyczyniło się to z kolei do intensyfikacji badań in vivo i in vitro z zakresu wpływu niedoborów witaminy D na poszczególne

układy organizmu człowieka. Dzięki nim potwierdzono, iż zbyt niskie stężenie witaminy D w surowicy krwi wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia m.in. schorzeń układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, immunologicznego, nerwowego czy niektórych nowotworów. Jest to wiedza niezwykle ważna, głównie ze względu na fakt, iż zdecydowana większość populacji narażona jest na niedobory tej witaminy.

Słowa kluczowe: witamina D; działanie pleiotropowe; receptor witaminy D.

WSTĘP

Witamina D jest związkiem, którego podstawową funkcją jest regulacja metabolizmu kostnego oraz homeostazy wapnia i fosforu, co ściśle wiąże się z mineralizacją kośćca. Jednak na przełomie ostatnich lat naukowcy przeprowadzili wiele badań in vitro i in vivo, które pozwoliły na rozpoznanie niekalcemicznych oddziaływań metabolitów witaminy D. Nastąpiło to dzięki identyfikacji receptorów kalcytriolu (aktywnej formy witaminy D) w różnych tkankach organizmu człowieka i tym samym potwierdziło tzw. pleiotropowe, czyli wielokierunkowe działanie witaminy D [1]. Niedobory stężenia tej witaminy związane są ze wzrostem ryzyka wystąpienia i rozwojem różnych chorób, m.in. infekcji układu oddechowego, cukrzycy typu 1 i 2, nadciśnienia tętniczego i chorób układu sercowo-naczyniowego czy zaburzeń nerwowo-mięśniowych i nowotworów [2, 3, 4].

STRUKTURA I ŹRÓDŁA WITAMINY D

W środowisku naturalnym znaleźć można dwa związki, które są prekursorami witaminy D. Są to cholekalcyferol

(witamina D₃) oraz ergokalcyferol (witamina D₂). Różnią się one między sobą przede wszystkim budową strukturalną, a dokładnie budową łańcucha bocznego przy ugrupowaniu sterolowym. Witamina D₂ posiada podwójne wiązanie pomiędzy węglami C22 i C23 oraz dodatkową grupę metylową przy węglu C24. Inne mają również pochodzenie, cholekalcyferol jest syntetyzowany w skórze pod wpływem działania promieni UVB o długości fal 290–315 nm, z kolei ergokalcyferol powstaje pod wpływem światła w roślinach, drożdżach i grzybach [3, 5, 6]. Co ważne, synteza skórna zależna jest od wielu czynników, m.in. czasu ekspozycji i jej intensywności, zachmurzenia, poziomu zanieczyszczenia powietrza, odsłoniętej powierzchni ciała, cery, wieku, masy ciała, czy ilości tkanki tłuszczowej [7].

Witamina D posiada zarówno źródła egzogenne (produkty spożywcze), jak i endogenne (synteza w skórze człowieka). Do najlepszych konsumpcyjnych źródeł witaminy D należą tłuste ryby morskie (łosoś, śledź, makrela), tran oraz jaja, mleko i produkty mleczne czy suszone na słońcu grzyby. Należy jednak zaznaczyć, iż wg różnych źródeł 80–90% pozyskiwane jest dzięki syntezowaniu obecnego w skórze 7-dehydrocholesterolu. Warto również zauważyć, że wystąpienie nadmiaru witaminy D

(spotykane niezwykle rzadko) powoduje jej magazynowanie w tkance tłuszczowej, co organizm może wykorzystać jako rezerwar w momencie niedostatecznej podaży tego składnika. Oczywiście sytuacja taka nie może trwać zbyt długo, gdyż zmagazynowana witamina wystarczy najdłużej na kilka miesięcy prawidłowego funkcjonowania organizmu [8, 9, 10].

METABOLIZM WITAMINY D

7-dehydroksycholesterol w skórze ulega fotochemicznej konwersji do cholekalcyferolu, który w ludzkim organizmie podlega 2-krotnej hydroksylacji do formy aktywnej biologicznie, czyli kalcytriolu. Pierwszy etap przebiega przy udziale 25-hydroksylazy (należy do grupy enzymów cytochromu P-450) w wątrobie, gdzie następuje przekształcenie do 25-hydroksycholekalcyferolu (kalcydiol). Jego stężenie zależne jest od ilości witaminy D przyjmowanej z pożywieniem, suplementami czy lekami. Z tego względu to kalcydiol jest podstawowym biomarkerem poziomu witaminy D w organizmie [11, 12]. Drugi etap przemiany zachodzi głównie w kanalikach nerkowych. Tam właśnie następuje konwersja kalcydiolu w kalcytriol (1,25-dihydroksycholekalcyferol) przy udziale 1- α -hydroksylazy. Warto zaznaczyć, iż w przeciwieństwie do kalcydiolu stężenie kalcytriolu jest ściśle regulowane przy udziale parathormonu, poprzez stężenia wapnia i fosforanów oraz samego metabolitu w surowicy krwi [13, 14, 15].

RECEPTOR WITAMINY D

Działanie biologiczne kalcytriolu i jego analogów zależne jest od obecności receptora witaminy D (*vitamin D receptor* – VDR), który należy do receptorów hormonów steroidowych i wywiera działanie czynnika transkrypcyjnego [11]. Receptor witaminy D reguluje ponad 3% ludzkiego genomu, w tym geny biorące udział w różnicowaniu komórek i regulacji cykli komórkowych oraz oddziałujące na niekalcemiczny (pleiotropowy) efekt w pozaszkieletowych tkankach docelowych [8, 16]. Częsteczką VDR poprzez połączenie z ligandem (kalcytriolem) tworzy heterodimer z receptorem kwasu retynowego (RXR), dzięki czemu zyskuje funkcję regulatora transkrypcji genów zależnych od witaminy D. Zmieniony pod względem budowy przestrzennej VDR-RXR oddziałuje ze pośrednictwem kalcytriolu z określonymi sekwencjami DNA w promotorach genów regulatorowych, tzn. VDRE (*vitamin D response elements*) [2, 12, 17, 18, 19].

Niezwykle ważne jest również występowanie polimorfizmów VDR oraz ich potencjalny wpływ na funkcjonowanie tkanek. Dotychczas opisano co najmniej 5 polimorfizmów pojedynczych nukleotydów VDR związanych z budową kośćca oraz ryzykiem wystąpienia złamań. Są to: Cdx2, FokI, BsmI, ApaI oraz TaqI [16, 20, 21]. Polimorfizmy VDR wiąże się też ze zmianami siły mięśni u mężczyzn oraz różną odpowiedzią organizmu na trening siłowy [22, 23]. Ponadto badacze łączą je z występowaniem insulinooporności i syndromu metabolicznego [24, 25].

SUPLEMENTACJA WITAMINY D

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż światowe grupy eksperckie uznają różne stężenia witaminy D za wystarczające do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Institute of Medicine zakłada, iż jest to stężenie 20 $\mu\text{g/mL}$, z kolei Endocrine Society Clinical Practice Guidelines zaleca wyższe docelowe stężenie 30 $\mu\text{g/mL}$ i wyjaśnia równocześnie, że może się ono różnić znacznie w zależności od określonych cech, np. występowania otyłości, niedożywienia, uszkodzeń nerek, nietolerancji laktozy czy przyjmowania niektórych leków [26, 27, 28]. Niestety, pomimo prowadzonych od lat i zakrojonych na szeroką skalę działań uświadamiających powszechnie występują niedobory witaminy D. Dotyczy to ludzi zamieszkujących zarówno Europę Środkową, jak i inne regiony świata. Autorzy wyników badań epidemiologicznych w dalszym ciągu wykazują brak poprawy sytuacji w tej istotnej kwestii [29, 30]. W związku z tym w 2013 r. stworzono rekomendacje dawkowania tej witaminy dla mieszkańców Europy Środkowej, które zostaną przedstawione poniżej:

- noworodki i niemowlęta (do 12. miesiąca życia)

Suplementacja witaminy D, niezależnie od sposobu karmienia, powinna rozpocząć się niezwłocznie po narodzinach. Do 6. miesiąca życia należy stosować dawkę 10 $\mu\text{g/dobę}$ (400 IU), następnie do 12. miesiąca życia 10–15 $\mu\text{g/dobę}$ (400–600 IU), uzależniając dawkę od codziennej podaży witaminy D z pożywieniem.

- dzieci i młodzież (1–18. r.ż.)

Suplementacja witaminy D, uzależniona od masy ciała, przez cały rok (jeśli nie istnieje efektywna synteza skórna w miesiącach letnich) lub jedynie w okresie wrzesień–kwiecień w dawce 15–25 $\mu\text{g/dobę}$ (600–1000 IU).

- dorośli (18–65. r.ż.)

Suplementacja witaminy D, uzależniona od masy ciała, przez cały rok (jeśli nie istnieje efektywna synteza skórna w miesiącach letnich) lub jedynie w okresie wrzesień–kwiecień w dawce 20–50 $\mu\text{g/dobę}$ (800–2000 IU).

- seniorzy (powyżej 65. r.ż.)

Suplementacja witaminy D, uzależniona od masy ciała, przez cały rok w dawce 20–50 $\mu\text{g/dobę}$ (800–2000 IU).

- kobiety ciężarne i karmiące

Suplementacja witaminy D, nie później niż od II trymestru ciąży, w dawce 37,5–50 $\mu\text{g/dobę}$ (1500–2000 IU). Niezbędny jest jednocześnie stały monitoring stężenia 25(OH)D w celu utrzymania go na poziomie 30–50 ng/mL.

Zostały również rozpisane zalecenia dla grup ryzyka niedoborów witaminy D, które są następujące:

- wcześniaki

Suplementacja witaminy D powinna rozpocząć się wraz z możliwością karmienia drogą przewodu pokarmowego. Do użycia wieku skorygowanego 40 tygodni należy stosować dawkę 10–20 $\mu\text{g/dobę}$ (400–800 IU), następnie wprowadzić suplementację zgodnie z dawkami przeznaczonymi dla dzieci urodzonych o czasie.

- dzieci i młodzież z otyłością

Suplementacja witaminy D, uzależniona od stopnia otyłości, przez cały rok (jeśli nie istnieje efektywna synteza skórna

w okresie letnim) lub jedynie w okresie wrzesień–kwiecień w dawce 30–50 µg/dobę (1200–2000 IU).

— dorośli i seniorzy z otyłością

Suplementacja witaminy D, uzależniona od stopnia otyłości, przez cały rok w dawce 40–100 µg/dobę (1600–4000 IU).

— osoby pracujące na nocne zmiany (z wyraźnie zmniejszoną aktywnością w dzień)

Suplementacja, uzależniona od masy ciała, przez cały rok w dawce 25–50 µg/dobę (1000–2000 IU).

— ciemnoskórzy dorośli

Suplementacja, uzależniona od masy ciała, przez cały rok w dawce 25–50 µg/dobę (1000–2000 IU) [29].

Dotychczasowe analizy potwierdzają, iż suplementacja witaminy D dawkami w przedziale 1000–4000 IU/dobę nie wykazuje efektów ubocznych. Z kolei korzystnym zmianom ulegają parametry kliniczne związane z ryzykiem wystąpienia schorzeń sercowo-naczyniowych, autoimmunologicznych, nowotworowych oraz te związane z poprawą odporności organizmu [31]. Jednocześnie autorzy zwracają jednak uwagę na fakt, iż istnieje wiele czynników, które mogą wpływać na efektywność suplementacji witaminy D, a tym samym jej stężenie w ludzkim organizmie. Zaliczyć do nich można m.in.: wiek, predyspozycje genetyczne, masę ciała, sposób żywienia, aktywność fizyczną czy pierwotne stężenie witaminy D [32].

BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA

Ze względu na długi okres półtrwania witaminy D oraz możliwość jej magazynowania w organizmie ludzkim suplementacja preparatami farmakologicznymi musi być ściśle określona i monitorowana. Jednorazowa dawka witaminy D nie może przekroczyć 60 000 IU, z kolei za toksyczne uznano spożywanie dłużej niż 3 miesiące dawki przekraczającej 30 000 IU [27, 31, 33]. W takim przypadku można zaobserwować następujące objawy: hiperkalcemię, skurcze brzucha, nudności, wymioty, zaparcia występujące na przemian z biegunką, wzmożone pragnienie, wielomocz, świąd, bóle mięśni i stawów, dezorientację, a w skrajnych przypadkach również śpiączkę [34].

Analiza mechanizmów odpowiedzialnych za aktywację i transport witaminy D, syntezę jej aktywnej formy oraz uczestniczących w ekspresji funkcji kalcytriolu na poziomie genomu dała szansę na zapisanie teorii, które mogą wyjaśniać toksyczne działanie witaminy D i dają swoje potwierdzenie w badaniach *in vivo* i *in vitro*. Z jednej strony przez zbyt dużą podaż witaminy D wzrasta stężenie kalcydiolu w surowicy, co powoduje przerost potencjału DBP (białka wiążącego witaminę D) do wiązania kalcydiolu i jego uwalnianie oraz oddziaływanie na genom przez VDR znajdujące się w komórkach docelowych, natomiast z drugiej strony nadwyżka kalcydiolu wypiera z DBP kalcytriol i ten w wolnej postaci oddziałuje na genom przez VDR znajdujące się w komórkach docelowych [31, 35].

Warto również zwrócić uwagę na nadwrażliwość na witaminę D. Jest to patologiczna reakcja powstająca po podaniu bezpiecznej dawki witaminy i występująca m.in. w sarkoidozie,

pierwotnej nadczynności przytarczyc czy nowotworach. W takich przypadkach suplementacja może być prowadzona przy stałym monitorowaniu stężenia kalcytriolu w surowicy krwi [27].

ZNACZENIE DLA UKŁADU KOSTNO-STAWOWEGO I MIĘŚNIOWEGO

Ludzka tkanka kostna składa się w 90% z wapnia i fosforu, jednak do jej prawidłowej mineralizacji niezbędna jest obecność witaminy D, która wywiera wpływ na metabolizm tkanki kostnej oraz utrzymuje odpowiednią proporcję pomiędzy kościotwórczym a resorpcją kości. Apoptoza pełni podstawową funkcję w utrzymywaniu homeostazy osteoblastów, które wytwarzają macierz kostną. Witamina D wykazuje, poprzez hamowanie czynników mitochondrialnych i związanych z receptorami, działanie proliferacyjne i antyapoptotyczne na osteoblasty. Reguluje ona ponadto syntezę białka DMP1 (macierzy dentyiny 1) przez osteocyt oraz BSP1 (sialoproteiny kostnej), spełniającej funkcję w adhezji komórek do macierzy kości [36, 37]. W związku z powyższym niedobór witaminy D u dzieci prowadzi do krzywicy, natomiast u dorosłych do osteomalacji i osteoporozy. To z kolei wiąże się z podniesionym wskaźnikiem ryzyka złamań, które wynikają ze spadku wytrzymałości mechanicznej szkieletu oraz wzrostu liczby upadków. Sytuacja ta szczególnie dotyczy osób starszych [38, 39, 40, 41].

Aktywna forma witaminy D pełni również funkcję w proliferacji, różnicowaniu i hamowaniu apoptozy komórek mięśniowych. Jest ponadto odpowiedzialna za aktywację procesów metabolicznych w tkance mięśniowej oraz pobudzanie syntezy białek mięśniowych, dzięki czemu zwiększa się siła mięśni. Niedostateczne stężenie kalcytriolu w surowicy prowadzi do sarkopenii (utraty masy mięśniowej), obniżenia sprawności ruchowej, osłabienia siły mięśni oraz zwiększa ryzyko upadków i urazów [8, 42, 43].

ZNACZENIE DLA UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Analizy naukowe potwierdzają, że u pacjentów z niedoborem witaminy D występowanie schorzeń takich jak choroba niedokrwienna serca, zawał serca, udar mózgu, zaburzenia rytmu serca czy nadciśnienie tętnicze jest częstsze, a śmiertelność nimi spowodowana znacznie wzrasta. Wykazano również, iż częstość występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, m.in. hipertriglicerydemii, hipercholesterolemii, cukrzycy oraz nadwagi i otyłości, była zwiększona [7]. To właśnie witaminie D przypisuje się rolę w zmniejszaniu stężenia czynników ryzyka chorób serca, m.in. fibrynogenu, homocysteiny, asymetrycznej dimetyloargininy czy białka C-reaktywnego (CRP) we krwi. W pracach opublikowanych w ostatnich latach wykazano, że witamina ta, poprzez różne mechanizmy, takie jak wydzielanie insuliny, hamowanie układu

renina–angiotensyna, hamowanie proliferacji komórek i modulacji procesów zapalnych, jest bezpośrednio zaangażowana w patofizjologiczne procesy skorelowane z rozwojem chorób sercowo-naczyniowych [34].

Witamina D, poprzez regulację homeostazy wapniowej, wpływa na kurczliwość serca, więc jej niedobory mogą stać się przyczyną dysfunkcji mięśnia sercowego i jego niewydolności. Z takiego założenia wyszli autorzy badania VINDICATE, które zostało przeprowadzone u osób z przewlekłą niewydolnością serca. Analiza wyników wykazała, iż wysokie dawki witaminy D podawane pacjentom były dla nich bezpieczne, dobrze tolerowane i wiązały się z istotną kliniczną poprawą czynności serca [44]. Natomiast optymalne stężenie wewnątrzkomórkowego wapnia skorelowane jest ze zmniejszeniem się ryzyka sercowo-naczyniowego, w szczególności w odniesieniu do choroby niedokrwiennej serca. Odpowiedzialne jest ono bowiem za blokowanie syntezy kwasów tłuszczowych, zwiększenie syntezy i wrażliwości insuliny oraz hamowanie agregacji płytek krwi. Niskie stężenie kalcydiolu wiąże się także ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego, z kolei odpowiednia ekspozycja na promieniowanie UVB wydaje się sprzyjać obniżeniu jego wartości [10, 34, 45]. Można więc wnioskować, iż niedostateczne stężenie witaminy D w organizmie ludzkim jest skorelowane ze wzrostem częstości występowania wszystkich klasycznych czynników ryzyka chorób serca [46, 47].

ZNACZENIE W CHOROBYCH NOWOTWOROWYCH

Na powiązania witaminy D z niektórymi nowotworami wskazuje m.in. udział jej metabolitów w procesach proliferacji i różnicowania się komórek oraz apoptozie. Ponadto badania prowadzone na poziomie komórkowym wykazały, iż kalcytriol ingeruje w cykl życiowy komórek. Prawdopodobnie kompleks kalcytriol/VDR odpowiada za blokowanie cyklu podziałowego komórki nowotworowej na granicy faz G1/Go, co zostało potwierdzone w badaniach prowadzonych na komórkach raka głowy i szyi oraz czerniaka. Z kolei w komórkach raka stercza i okrężnicy zaobserwowano hamowanie wydzielania podstawowych czynników angiogenezy, czyli VEGF, transportera glukozy 1 i endoteliny 1 [48, 49]. Również badania epidemiologiczne potwierdziły związek między niedoborem witaminy D a występowaniem nowotworu jelita grubego, prostaty, sutka czy piersi oraz korelację pomiędzy stężeniem kalcydiolu i przeżywalnością chorych na raka piersi, prostaty, jajnika, jelita grubego, pęcherza, płuc, głowy i szyi, przełyku lub nowotworów hematologicznych. Łączy się to ściśle z zaobserwowaną przez badaczy odwrotną korelacją pomiędzy stopniem nasłonecznienia poszczególnych obszarów oraz śmiertelnością spowodowaną powyższymi nowotworami [50, 51, 52, 53].

Należy zauważyć, iż pomimo stale prowadzonych badań na ten temat prewencyjne i lecznicze oddziaływanie witaminy D oraz jej metabolitów na choroby nowotworowe nadal budzi duże kontrowersje.

ZNACZENIE DLA UKŁADU NERWOWEGO

Zarówno w mózgu, jak i obszarach centralnego oraz obwodowego układu nerwowego potwierdzono obecność VDR. Niskie stężenie witaminy D u osób starszych wiąże się z chorobą Alzheimera (*Alzheimer's disease* – AD) oraz zaburzeniami procesów poznawczych czy zdolności do przyswajania nowych faktów [15]. Choroba Alzheimera jest stanem klinicznym charakteryzującym się postępującym spadkiem funkcji poznawczych. Autorzy wyników badań potwierdzają, iż u osób z AD występują niższe stężenia witaminy D niż u grupy kontrolnej. Ponadto wiele analiz genetycznych zidentyfikowało polimorfizmy VDR, które są ściśle związane ze wzrostem ryzyka spadku funkcji poznawczych lub AD [54].

Na podstawie wieloletnich obserwacji stwierdzono, iż nowe rzuty stwardnienia rozsianego (*sclerosis multiplex* – SM), które jest chorobą autoimmunologiczną, jednak dotyczącą uszkodzenia otoczki mielinowej komórek nerwowych, są związane z okresowymi niedoborami witaminy D. Pojawiają się również analizy, których autorzy twierdzą, że duża ekspozycja na promieniowanie UVB w dzieciństwie wpływa na niższe ryzyko zachorowania na SM [55]. Ponadto witamina D, podawana pacjentom ze zdiagnozowanym SM, prawdopodobnie wykazuje działanie ochronne i stabilizujące stan chorego [56].

Wnosi się również o związku niedoboru witaminy D z chorobą Parkinsona, gdyż odpowiada ona za nasilenie syntezy neurotransmiterów (głównie dopaminy) oraz związana jest ze wzrostem ryzyka wystąpienia depresji [15].

ZNACZENIE DLA UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO

Receptory witaminy D występują prawie we wszystkich komórkach układu immunologicznego. Kalcytriol, przeciwdziałając nadmiernej ekspresji cytokin prozapalnych i promując produkcję cytokin przeciwzapalnych, wywiera modulujący wpływ. Przeciwdziała reakcjom autoimmunologicznym, a w wyniku zwiększonej produkcji limfocytów Th1 jego niedobór zwiększa ryzyko ich wystąpienia [19]. Stymuluje on jednocześnie działanie γ -interferonu oraz ekspresję potencjalnie przeciwbakteryjnych peptydów występujących w monocytach, komórkach NK (*natural killer*), neutrofilach, limfocytach T i B oraz komórkach prezentujących antygen (makrofagi i komórki dendrytyczne), hamując proces infekcyjny [6, 17]. Ponadto wysokie stężenie kalcytriolu w surowicy wywołuje zwiększoną produkcję ludzkiej katelicydiny, która jest naturalnym antybiotykiem o szerokim spektrum, ograniczającym rozwój bakterii [15]. Witamina D, dzięki możliwości modulacji odpowiedzi immunologicznej, ma potencjalne znaczenie dla przebiegu skórnych chorób o podłożu autoimmunizacyjnym, takich jak atopowe zapalenie skóry (AZS). Kalcytriol pobudza ekspresję cytokiny TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*), której funkcja polega na inicjacji fenotypu AZS. Wpływa ona również na zwiększenie liczby limfocytów T regulatorowych, które mogą blokować skórne reakcje alergiczne [57].

ZNACZENIE DLA UKŁADU POKARMOWEGO

Wchłanianie i metabolizm witaminy D zachodzi w przewodzie pokarmowym, w związku z czym wszystkie choroby, w których dochodzi do zaburzeń tych funkcji, najczęściej prowadzą do wystąpienia niedoborów witaminy. Wśród tych schorzeń można wymienić: chorobę trzewną (celiakę), nieswoiste zapalenie jelit (NZJ) oraz choroby wątroby i trzustki [14, 58].

Enteropatia glutenowa, znana powszechnie jako celiakia, jest genetycznie uwarunkowaną chorobą, charakteryzującą się nietolerancją glutenu, który działając toksycznie na komórki jelitowe, prowadzi do ich zaniku. Z tego względu wchłanianie witaminy D jest utrudnione, a jej stężenie w surowicy niewielkie [59]. Ponadto aż 75% nowo zdiagnozowanych pacjentów ma niską gęstość mineralną kości, a porównując z osobami zdrowymi w tym samym wieku i tej samej płci, chorujący na celiakię charakteryzują się zwiększonym o 40% ryzykiem złamań [60].

Do grupy nieswoistych zapaleń jelita zaliczane są wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz choroba Leśniowskiego-Crohna. Są to przewlekłe choroby autoimmunologiczne, które cechuje przewlekłe zapalenie przewodu pokarmowego z charakterystycznymi, powtarzającymi się okresami remisji i zaostrzenia [61]. Oba schorzenia ze względu na swój przebieg prowadzą do poważnych zaburzeń gospodarki witaminowo-mineralnej, w tym również nieodpowiedniego wchłaniania witaminy D. Prowadzone dotychczas badania wykazują również zmienność stężenia witaminy D w zależności od pory roku. Najwyższe stężenia zaobserwowano wczesną jesienią, natomiast najniższe na początku wiosny. U osób chorujących na NZJ często obserwuje się osteopenię i osteoporozę, których jedną z przyczyn jest diagnozowany niedobór witaminy D [62].

Na podstawie licznych badań wykazano ponadto, iż polimorfizm VDR może predysponować do autoimmunologicznych chorób wątroby, takich jak pierwotna marskość wątroby czy autoimmunologiczne zapalenie wątroby, a także korelować ze stopniem nasilenia choroby [63]. Również w przypadku przewlekłej cholestazy, czyli zastoju żółci, wykazano niedobory witaminy D. Jest to związane głównie z zaburzeniem wydzielania żółci do dwunastnicy, a co za tym idzie niższą ilością w niej kwasów żółciowych i tym samym upośledzeniem trawienia i wchłaniania tłuszczów oraz witamin w nich rozpuszczalnych, do których należy również witamina D. Podobna sytuacja występuje w schorzeniach trzustki, jednak badania wskazują, iż w tym przypadku najczęściej to choroby współistniejące (mukowiscydoza, cholestaza) prowadzą do obniżenia stężenia witaminy D. Ponadto niedobory witaminy D stwierdza się u chorych na mukowiscydozę, u których często dochodzi do niewydolności trzustki [64].

Również otyłość należy do schorzeń związanych z niedoborem witaminy D. Charakteryzują ją przede wszystkim zaburzenia wzrostu adipocytów, które prowadzą do zwiększenia tkanki tłuszczowej i tym samym masy ciała. Przyczyny niedoborów witaminy D w tym przypadku nadal dzielą naukowców. Jedni wskazują na zaburzenia lipidowe, inni z kolei twierdzą, że otyłość jest konsekwencją, a nie przyczyną obniżonego jej

stężenia. Z badań wynika jednak, iż kalcytriol odpowiada za modulację metabolizmu adipocytów poprzez nasilenie lipogenezy [65].

ZNACZENIE W ZABURZENIACH ODŻYWIANIA

Anorexia nervosa (AN) charakteryzuje się wieloma powikłaniami organicznymi, wśród których obserwuje się m.in. zmiany w metabolizmie kości (osteomalacja, osteoporoza) związane w dużym stopniu z niedoborami witaminy D [66]. Przeprowadzona w 2015 r. metaanaliza 15 badań przekrojowych dotycząca określenia dostarczenia witaminy D z pożywieniem oraz jej stężenia w surowicy krwi u pacjentów z AN oraz osób zdrowych wykazała, że stężenie kalcydiolu i kalcytriolu w surowicy osób z AN było znacznie niższe niż u zdrowych badanych, pomimo że pacjenci z AN zgłaszali podobny poziom spożycia do zdrowej grupy kontrolnej. Jest to sytuacja paradoksalna, ponieważ osoby z AN najczęściej wykazują wyższą aktywność fizyczną, a ze względu na niższe zasoby tkanki tłuszczowej stężenie witaminy D w surowicy powinno być wyższe [67, 68]. Coraz częściej pojawiają się również artykuły, których autorzy zwracają uwagę na fakt, iż witamina D może być stosowana jako jeden z paneli leczenia zaburzeń odżywiania. Jej odpowiednia suplementacja, przy niskich stężeniach w surowicy, powinna zapobiegać, a wręcz przeciwdziałać utracie masy kostnej i dalszym powikłaniom z tym związanym [69, 70].

ZNACZENIE DLA ŻEŃSKIEGO UKŁADU ROZRODCZEGO

Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest endokrynopatią charakteryzującą się wzrostem wytwarzania androgenów jajnikowych i nadnerczowych, nieregularną menstruacją, hirsutyzmem (nadmiernym owłosieniem typu męskiego występującym u kobiet) i/lub obrazem policystycznych jajników w ultrasonografii. Zespół policystycznych jajników często współwystępuje z insulinoopornością i hiperinsulinią zwiększającymi ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2, zespołu metabolicznego, chorób układu sercowo-naczyniowego oraz niepłodności [13, 71]. Ze względu na fakt, iż VDR występuje w jajnikach, w ciągu ostatnich lat przystąpiono do prac dotyczących związku pomiędzy witaminą D i PCOS. Na podstawie wyników badań wykazano, iż kalcytriol odpowiedzialny jest w jajnikach za stymulację progesteronu, estradiolu oraz estronu [72]. Ponadto obniżone stężenie witaminy D ściśle wiąże się z zaburzeniami metabolizmu wapnia, co z kolei wpływa istotnie, poprzez blokowanie dojrzewania pęcherzyków jajnikowych u chorych na PCOS, na zaburzenia miesiączkowania i płodności [73]. Głównie wyniki badań wskazujących na relację witaminy D z PCOS skupiają się jednak na jej związku z insulinoopornością, hirsutyzmem i niepłodnością, czyli z podstawowymi objawami PCOS [13, 74].

Witamina D wiązana jest również z endometriozą, czyli obecnością endometrium (błony śluzowej macicy) poza jamą

macicy. Jest to przewlekła, estrogeno-zależna choroba zapalna charakteryzująca się przewlekłymi bólami okolic miednicy, bolesnymi i nieregularnymi miesiączkami i/lub niepłodnością. Jej etiologia nie została do końca poznana. Naukowcy wnoszą jednak, iż ze względu na działanie antyproliferacyjne, przeciwzapalne oraz immunomodulujące witaminy D, może mieć ona ścisły wpływ na ryzyko występowania i stan pacjentek chorujących na endometriozę. Prowadzone dotychczas na ten temat badania dały niejednoznaczne wyniki [13, 75].

ZNACZENIE DLA UKŁADU MOCZOWEGO

Przewlekła choroba nerek (*chronic kidney disease* – CKD) należy do zapalnych schorzeń postępujących. W wyniku jej rozwoju dochodzi do zaburzeń mineralno-kostnych, które łączą się ściśle ze wzrostem chorobowości i śmiertelności związanej z incydentami sercowo-naczyniowymi oraz chorobami infekcyjnymi [76, 77]. Do częstych powikłań CKD zaliczyć można wtórną nadczynność przytarczyc oraz hipokalcemię, które korelują z niedoborem witaminy D w organizmie. Należy zauważyć, iż dotyczy on ponad 80% chorych z CKD [77]. Prowadzone badania wykazują, iż odpowiednia suplementacja natywnej (nieaktywnej) witaminy D u pacjentów z CKD na wczesnym etapie rozwoju hamuje spadek funkcji nerek oraz zmniejsza częstość występowania nadczynności przytarczyc. Ponadto odpowiada za polepszenie funkcji osteoblastów, a co za tym idzie poprawę jakości tkanki kostnej i zwiększenie rentowności osteoblastów u pacjentów z niskim obrotem kostnym [78]. Obecne rekomendacje polecają suplementację witaminy D jedynie w leczeniu pacjentów z umiarkowaną CKD, której towarzyszy wtórna nadczynność przytarczyc oraz niedobór witaminy D. Należy jednak zaznaczyć, że niezbędne jest dalsze prowadzenie badań, aby ostatecznie potwierdzić lub zanegować nefroprotektoryjny mechanizm działania witaminy D u chorych z CKD [76].

PIŚMIENNICTWO

- Lucisano S, Buemi M, Passantino A, Aloisi C, Cernaro V, Santoro D. New insights on the role of vitamin D in the progression of renal damage. *Kidney Blood Press Rev* 2013;37(6):667-78.
- Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev* 2016;96(1):365-408.
- Grygiel-Górniak B, Puszczewicz M. Witamina D – nowe spojrzenie w medycynie i reumatologii. *Postępy Hig Med Dośw* 2014;68:359-68.
- Savica V, Bellinghieri G, Monardo P, Muraca U, Santoro D. An update on calcium metabolism alterations and cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease: questions, myths and facts. *J Nephrol* 2013;26(3):456-64.
- Matysiak-Luśnia K. Vitamin D in critically ill patients. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2016;48(3):201-7. doi: 10.5603/AIT.a2016.0034.
- Myszka M, Klinger M. Immunomodulatory działanie witaminy D. *Postępy Hig Med Dośw* 2014;68:865-78.
- Wrancik J, Szostak-Węgierek D. Health outcomes of vitamin D. Part II. Role in prevention of diseases. *Rocz Państ Zakł Hig* 2014;65(4):273-9.
- Caprio M, Infante M, Calanchini M, Mammi C, Fabbri A. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskelletal effects. *Eat Weight Disord* 2016;22(1):27-41. doi: 10.1007/s40519-016-0312-6.
- Białokoz-Kalinowska I, Konstantynowicz J, Abramowicz P, Piotrowska-Jastrzębska J. Dieta w profilaktyce osteoporozy – zalecenia i kontrowersje. *Pediatr Med Rodz* 2013;9(4):350-6.
- Szymański FM, Bomba-Opoń DA, Łęgosz P, Głogowska-Szeląg J, Baran W, Szepietowski JC, et al. Miejsce witaminy D w codziennej praktyce klinicznej – interdyscyplinarne stanowisko ekspertów. *Forum Med Rodz* 2015;9(6):423-34.
- Pojednic RM, Ceglia L. The emerging biomolecular role of Vitamin D in skeletal muscle. *Exerc Sport Sci Rev* 2014;42(2):76-81.
- Vojinovic J. Vitamin D receptor agonists' anti-inflammatory properties. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1317:47-56. doi: 10.1111/nyas.12429.
- Colanese F, Laganà AS, Colanese E, Sofo V, Salmeri FM, Granese R, et al. The pleiotropic effects of vitamin D in gynaecological and obstetric diseases: an overview on a hot topic. *BioMed Res Int* 2015;986281. doi: 10.1155/2015/986281.
- Perzanowska-Brzeszkiewicz K, Marcinkowska-Suchowierska E. Witamina D a choroby układu pokarmowego. *Post Nauk Med* 2012;25(3):247-51.
- Zdrojewicz Z, Chruszczewska E, Miner M. Wpływ witaminy D na organizm człowieka. *Med Rodz* 2015;2(18):61-6.
- Hajj A, Chedid R, Chouery E, Megarbané A, Gannagé-Yared M-H. Relationship between vitamin D receptor gene polymorphisms, cardiovascular risk factors and adiponectin in a healthy young population. *Pharmacogenomics* 2016;17(15):1675-86.
- Oleđzka R. Witamina D w świetle badań ostatnich lat. *Bromat Chem Toksykol* 2013;46(2):121-31.
- Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011;86(1):50-60.
- Rustecka A, Jung A, Kalicki B. Znaczenie witaminy D w chorobach atopowych u dzieci. *Pediatr Med Rodz* 2013;9(1):41-5.
- Ling Y, Lin H, Aleteng Q, Ma H, Pan B, Gao J, et al. Cdx-2 polymorphism in Vitamin D Receptor gene was associated with serum 25-hydroxyvitamin D levels, bone mineral density and fracture in middle-aged and elderly Chinese women. *Moll Cell Endocrinol* 2016;427:155-61.
- Casado-Díaz A, Cuenca-Acevedo R, Navarro-Valverde C, Díaz-Molina C, Caballero-Villarraso J, Santiago-Mora R, et al. Vitamin D status and the Cdx-2 polymorphism of the vitamin D receptor gene are determining factors of bone mineral density in young healthy postmenopausal women. *J Steroid Biochem* 2013;136:187-9.
- Bahat G, Saka B, Erten N, Ozbek U, Coskunpinar E, Yildiz S, et al. BsmI polymorphism in the vitamin D receptor gene is associated with leg extensor muscle strength in elderly men. *Aging Clin Exp Res* 2010;22(3):198-205.
- Murakami S, Otsuki T, Maeda M, Miura Y, Morii S, Kiyokane K, et al. Effects of vitamin D receptor gene polymorphisms on low-resistance training using exercise machines: the "Power Rehabilitation" program. *Int J Mol Med* 2009;23(1):81-8.
- Schuch NJ, Garcia VC, Vivolo SR, Martini LA. Relationship between vitamin D receptor gene polymorphisms and the components of metabolic syndrome. *Nutr J* 2013;12:96.
- Jain R, Von Hurst PR, Stonehouse W, Love DR, Higgins CM, Coad J. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with insulin resistance and response to vitamin D. *Metabolism* 2012;61(3):293-301.
- Christakos S, Hewison M, Gardner DG, Wagner CL, Sergeev IN, Rutten E, et al. Vitamin D: beyond bone. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1287:45-58.
- Holick MF, Binkley NC, Bishoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30.
- White JH. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Rev Endocr Metab Disord* 2012;13(1):21-9.
- Piłdowski P, Karczmarewicz E, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, Dębski R, Dobrzańska A, et al. Witamina D: rekomendacje dawkowania w populacji osób zdrowych oraz w grupach ryzyka deficytów – wytyczne dla Europy Środkowej 2013 r. *Stand Med, Pediatr* 2013;10:573-8.
- Głuszko P. Znaczenie witaminy D dla rokowania sercowo-naczyniowego i sprawności osób starszych. *Gerontol Pol* 2010;18(2):66-70.
- Piłdowski P, Kryśkiewicz E, Karczmarewicz E. Zasady suplementacji i standardy oceny zaopatrzenia organizmu w witaminę D w świetle jej działania pleiotropowego. *Post Nauk Med* 2012;25(3):265-72.
- Stokes CS, Lammert F. Vitamin D supplementation: less controversy, more guidance needed. *F1000Res* 2016;5. doi: 10.12688/f1000research.8863.1.

33. Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38(1):45-59.
34. Gueli N, Verrusio W, Linguanti A, Di Maio F, Martinez A, Marigliano B, et al. Vitamin D: drug of the future. A new therapeutic approach. *Arch Gerontol Geriatr* 2012;54(1):222-7.
35. Deluca HF, Prah J, Plum LA. 1,25-Dihydroxyvitamin D is not responsible for toxicity caused by vitamin D or 25-hydroxyvitamin D. *Arch Biochem Biophys* 2011;505(2):226-30.
36. Anderson PH, Lam NN, Turner AG, Davey RA, Kogawa M, Atkins GJ, et al. The pleiotropic effects of vitamin D in bone. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:190-4.
37. Walicka M, Czerwińska E, Marcinowska-Suchowierska E. Witamina D – wpływ na kość. *Post Nauk Med* 2012;25(3):232-6.
38. Girgis CM, Baldock PA, Downes M. Vitamin D, muscle and bone: integrating effects in development, aging and injury. *Mol Cell Endocrinol* 2015;410:3-10.
39. Sahota O. Understanding vitamin D deficiency. *Age Ageing* 2014;43(5):589-91.
40. Ryan JW, Anderson PH, Turner AG, Morris HA. Vitamin D activities and metabolic bone disease. *Anal Chim Acta* 2013;425:148-52.
41. Marcinowska-Suchowierska E, Sawicka A. Wapń i witamina D w prewencji złamań osteoporotycznych. *Post Nauk Med* 2012;25(3):273-9.
42. Czerwiński E, Borowy P, Kumorek A. Witamina D a układ mięśniowo-szkieletowy. *Stand Med* 2012;9(5):649-54.
43. Czerwiński E, Kumorek A. Upadki, witamina D i złamanie. *Post Nauk Med* 2012;25(3):226-31.
44. Witte KK, Byrom R, Gierula J, Paton MF, Jamil HA, Lowry JE, et al. Effects of vitamin D on cardiac function in patients with chronic HF. The VINDICATE Study. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(22):2593-603.
45. Ford JA, MacLennan GS, Avenell A, Bolland M, Grey A, Witham M. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014;100(3):746-55.
46. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, De Boer RA. Vitamin D deficiency and heart disease. *Kidney Int* 2011;1(4):111-5. doi.org/10.1038/kisup.2011.26.
47. Robbins J, Petrone AB, Gaziano JM, Djousse L. Dietary vitamin D and risk of heart failure in the Physicians' Health Study. *Clin Nutr* 2016;35(3):650-3.
48. Gruber BM. Fenomen witaminy D. *Postępy Hig Med Dośw* 2015;69:127-39.
49. Moukayed M, Grant WB. Molecular link between vitamin D and cancer prevention. *Nutrients* 2013;5(10):3993-4021.
50. Gröber U, Holzhauser P, Kisters K, Holick MF, Adamietz IA. Micronutrients in oncological intervention. *Nutrients* 2016;8(3):163.
51. Díaz L, Díaz-Muñoz M, García-Gaytán AC, Méndez I. Mechanistic effects of calcitriol in cancer biology. *Nutrients* 2015;7(6):5020-50.
52. Walentowicz-Sadłacka M, Sadłacki P, Walentowicz P, Grabiec M. Rola witaminy D w karcynogenezie raka piersi i raka jajnika. *Ginek Pol* 2013;84:305-8.
53. Pilz S, Kienreich K, Tomaschitz A, Ritz E, Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B, et al. Vitamin D and cancer mortality: systematic review of prospective epidemiological studies. *Anticancer Agents Med Chem* 2013;13(1):107-17.
54. Landel V, Annweiler C, Millet P, Morello M, Féron F. Vitamin D, cognition and Alzheimer's disease: the therapeutic benefit is in the D-Tails. *J Alzheimers Dis* 2016;53(2):419-44.
55. Góral A, Brola W, Kasprzyk M, Przybylski W. Wpływ witaminy D na patogenę i przebieg stwardnienia rozsianego. *Wiad Lek* 2015;68(1):58-64.
56. Kfoczyńska M, Kucharska A, Sińska B. Rola witaminy D w stwardnieniu rozsianym. *Postępy Hig Med Dośw* 2015;69:440-6.
57. Samochocki Z. Czy witamina D ma wpływ na rozwój i przebieg atopowego zapalenia skóry? *Stand Med* 2012;9:623-5.
58. Pappa HM, Mitchell PD, Jiang H, Kassiff S, Filip-Dhima R, Difabio D, et al. Treatment of vitamin D insufficiency in children and adolescents with inflammatory bowel disease: a randomized clinical trial comparing three regimens. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(6):2134-42.
59. Seety-Shah N, Maranda L, Nwosu BU. Increased risk for vitamin D deficiency in obese children with both celiac disease and type 1 diabetes. *Gastroenterol Res Pract* 2014;2014:561351. doi: 10.1155/2014/561351.
60. Grace-Farfaglia P. Bones of contention: bone mineral density recovery in celiac disease – a systematic review. *Nutrients* 2015;7(5):3347-69.
61. Veit LE, Maranda L, Fong J, Nwosu BU. The vitamin D status in inflammatory bowel disease. *PLoS ONE* 2014;9(7):e101583.
62. Socha P. Witamina D w chorobach przebiegających z zaburzeniami wchłaniania (mukowiscydoza, cholestaza, nieswoiste zapalenie jelit). *Stand Med* 2012;9:655-8.
63. Masri OA, Chalhoub JM, Sharara AI. Role of vitamins in gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol* 2015;21(17):5191-209.
64. Ferguson JH, Chang AB. Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD007298.
65. Wąsowski M, Czerwińska E, Marcinowska-Suchowierska E. Otyłość – stan predysponujący do niedoborów witaminy D. *Post Nauk Med* 2012;25(3):258-64.
66. Teng K. Premenopausal osteoporosis, an overlooked consequence of anorexia nervosa. *Cleve Clin J Med* 2011;78(1):50-8.
67. Giel KE, Kullmann S, Preissl H, Bischoff SC, Thiel A, Schmidt U, et al. Understanding the reward system functioning in anorexia nervosa: crucial role of physical activity. *Biol Psychol* 2013;94(3):575-81. doi: 10.1016/j.biopsycho.2013.10.004.
68. Veronese N, Solmi M, Rizza W, Manzato E, Sergi G, Santonastaso P, et al. Vitamin D status in anorexia nervosa: a meta-analysis. *Int J Eat Disord* 2015;48(7):803-13.
69. Amaya-Mejia AS, O'farrill-Romanillos PM, Galindo-Pacheco LV, Vargas-Ortega G, Mendoza-Zubieta V, Del Rivero-Hernandez LG, et al. Vitamin D deficiency in patients with common variable immunodeficiency, with autoimmune diseases and bronchiectasis. *Rev Alerg Mex* 2013;60(3):110-6.
70. Gatti D, El Ghoch M, Viapiana O, Ruocco A, Chignola E, Rossini M, et al. Strong relationship between vitamin D status and bone mineral density in anorexia nervosa. *Bone* 2015;78:212-5.
71. Krul-Poel YH, Snackey C, Louwers Y, Lips P, Lambalk CB, Laven JS, et al. The role of vitamin D in metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Eur J Endocrinol* 2013;169(6):853-65.
72. Parikh G, Varadinova M, Suwandi P, Araki T, Rosenwaks Z, Poretsky L, et al. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. *Horm Metab Res* 2010;42(10):754-7.
73. Selimoglu H, Duran C, Kiyici S, Ersoy C, Guclu M, Ozkaya G, et al. The effect of vitamin D replacement therapy on insulin resistance and androgens levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2010;33(4):234-8.
74. Brzozowska M, Karowicz-Bilińska A. Rola niedoboru witaminy D w patofizjologii zaburzeń występujących w zespole policystycznych jajników. *Ginek Pol* 2013;84:456-60.
75. Harris HR, Chavarro JE, Malspeis S, Willett WC, Missmer SA. Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2013;177(5):420-30.
76. Kim CS, Kim SW. Vitamin D and chronic kidney disease. *Korean J Intern Med* 2014;29(4):416-27.
77. Staszko M, Przedlacki J. Zalecenia postępowania w zaburzeniach mineralno-kostnych w przewlekłej chorobie nerek. *Wiad Lek* 2014;47(3):422-5.
78. Liu WC, Wu CC, Hung YM, Liao MT, Shyu JF, Lin YF, et al. Pleiotropic effects of vitamin D in chronic kidney vitamin D in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta* 2016;453:1-12.