



WITAMINA D

Właściwości, działanie i znaczenie dla organizmu



Mgr farm. Monika Bejtka
Praca pogładowa w ramach specjalizacji aptecznej
Kierownik specjalizacji mgr farm. Monika Talaga-Urbańska

Spis treści

1. Wstęp.....	2
2. Witamina D – budowa i właściwości.....	2
3. Metabolizm witaminy D.....	3
4. Mechanizm działania witaminy D.....	4
5. Źródła witaminy D.....	5
6. Wpływ witaminy D na organizm człowieka.....	6
6.1 Rola witaminy D w gospodarce mineralnej.....	6
6.2 Rola witaminy D w chorobach reumatologicznych.....	7
6.3 Wpływ witaminy D na układ immunologiczny.....	7
6.4 Antykancerogenne działanie witaminy D.....	7
6.5 Kardioprotekcyjne działanie witaminy D.....	8
6.6 Rola witaminy D w gospodarce węglowodanowej.....	8
7. Zasady suplementacji witaminą D.....	8
8. Toksyczność witaminy D.....	11
9. Skutki niedoboru witaminy D.....	11
10. Wpływ witaminy D na ciężkość zakażenia COVID-19.....	11
11. Podsumowanie.....	12
12. Bibliografia	14

1. Wstęp

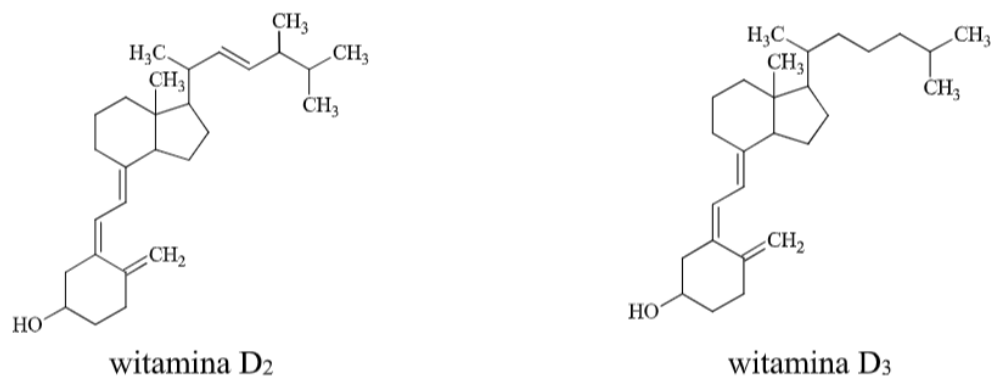
Ze względu na zaangażowanie witaminy D w szereg procesów fizjologicznych znaczenie i zainteresowanie „witaminą słońca” nieustannie rośnie. Oprócz pierwotnie udokumentowanej roli w gospodarce wapniowo-fosforanowej badania nad witaminą D potwierdzają jej pozytywny wpływ na układ immunologiczny, sercowo-naczyniowy oraz układ kostno-szkieletowy człowieka [1]. Rozszerzone zainteresowanie i skupienie się nad pobocznym działaniem witaminy D pozwoliło na określenie związku pomiędzy obniżonym poziomem witaminy D w organizmie a zwiększoną zachorowalnością na niektóre jednostki chorobowe takie jak cukrzyca typu 1, choroba Leśniowskiego-Crohna, pierwotne nadciśnienie tętnicze i choroba wieńcowa, miażdżyca tętnic kończyn dolnych, reumatoidalne zapalenie stawów, stwardnienie rozsiane czy nowotwory jelita grubego sutka i prostaty [2].

Pod wpływem promieniowania UV z promieni słonecznych skóra posiada zdolność produkcji witaminy D na potrzeby organizmu. Poza tym witamina D występuje w produktach spożywczych takich jak: ryby, żółtka jaj, wątroba oraz w niezliczonej ilości suplementów diety. Liczne badania epidemiologiczne dowodzą, iż mieszkańcy krajów Europy Środkowej w tym Polski cechują się silnym deficytem witaminy D [3]. W 2013r. w Endokrynologii Polskiej zostały opublikowane „Wytyczne suplementacji witaminy D dla Europy Środkowej – rekomendowane dawki witaminy D dla populacji zdrowej oraz dla grup deficytu witaminy D”. Zespół ekspertów opracował kryteria diagnostyczne określające stan zapotrzebowania organizmu w witaminę D oraz wytyczne dotyczące suplementacji jak i maksymalnych dawek bezpiecznych dla populacji osób zdrowych [4].

2. Witamina D – Budowa i właściwości

Termin „witamina D” odnosi się zarówno do cholekalcyferolu, czyli witaminy D₃ występującej w żywności pochodzenia zwierzęcego oraz do ergokalcyferolu, czyli witaminy D₂, obecnej w drożdżach, grzybach oraz tkankach roślinnych. Obie formy są związkami sekosteroidowymi a aktywność biologiczna witaminy D₂ i witaminy D₃ jest równoważna [5]. Witamina D oraz jej metabolity należą do grupy związków organicznych rozpuszczalnych w tłuszczach o ogólnym wzorze C₂₈H₄₃OH (9,10-sekosteroidów). Ergokalcyferol (m.cz. 396,7) różni się od cholekalcyferolu (m.cz. 384,6) budową łańcucha bocznego [6]. Witamina D₂ posiada dodatkową grupę metylową oraz dodatkowe wiązanie podwójne (Ryc. 1 – źródło *Internet*).

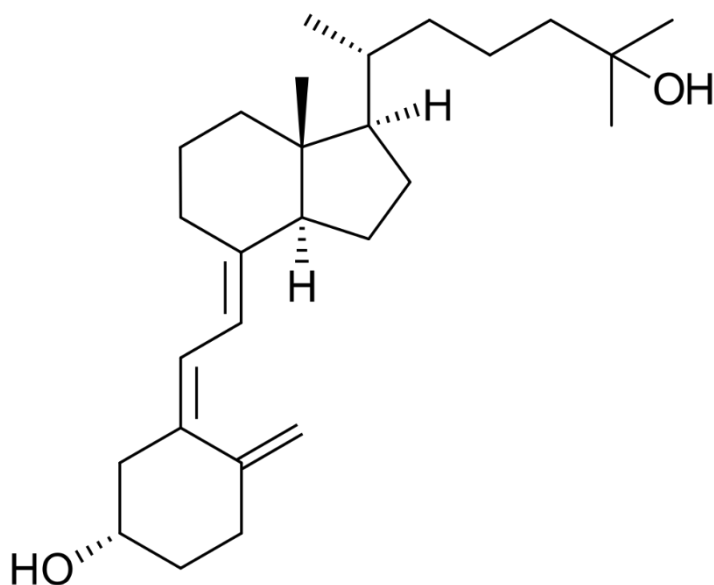
Ryc. 1



3. Metabolizm witaminy D

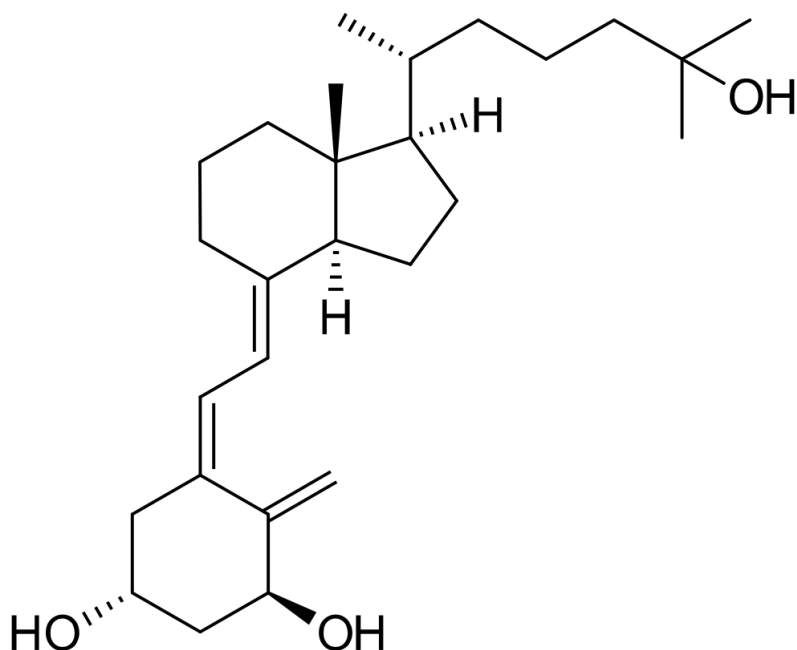
Witamina D jako prohormon posiada szereg czynnych metabolitów, zachowujących się jak aktywne hormony. Powstają one w wyniku dwuetapowej reakcji hydroksylacji. Pierwszy etap aktywacji metabolicznej witaminy D₃, którym jest hydroksylacja przy atomie C25 zachodzi w komórkach wątrobowych pod wpływem 25-hydroksylazy. W wyniku tej reakcji powstaje krążący we krwi główny metabolit witaminy D₃ czyli 25-hydroksywitamina D₃, 25(OH)D₃, 25(OH)D-kalcydioł, znana także pod nazwą kalcyfediol (Ryc.2 – źródło *Internet*).

Ryc.2



Oznaczenie stężenia kalcyfediolu pozwala ocenić stan wysycenia organizmu witaminą D pochodzącą zarówno z endogennej syntezy w skórze jak i z pokarmów czy suplementacji egzogennej. W porównaniu z innymi metabolitami, okres półtrwania kalcyfediolu jest długi i wynosi około 21 dni, tak więc stężenie w surowicy nie ulega gwałtownym i częstym wahaniom. Z kolei w drugim etapie aktywacji metabolicznej 1 α -hydroksylaza umożliwia powstawanie 1 α ,25-dihydroksycholekalcyferolu 1 α ,25(OH) $_2$ D zwanego kalcytriolem (Ryc.3 – źródło *Internet*). Kluczowym miejscem metabolizmu witaminy D $_3$ są więc nerki, gdzie w wyniku hydroksylacji przy atomie C1 powstaje najbardziej aktywna ze wszystkich forma witaminy D – kalcytriol, którego okres półtrwania wynosi od 1 do 7 godzin [7]. Reasumując z wymienionych dwóch metabolitów to kalcytriol jest formą aktywną, natomiast kalcyfediol jest markerem poziomu witaminy D w organizmie [8].

Ryc.3



4. Mechanizm działania witaminy D

Hormonopodobne działanie kalcytriolu uwarunkowane jest poprzez jego strukturę zbliżoną do hormonów steroidowych. Kalcytriol działa na komórki docelowe za pośrednictwem jądrowego receptora VDR (Vitamin D Receptor). Receptor ten obecny jest praktycznie w większości komórek organizmu ludzkiego: w komórkach kanalików nerkowych, w nabłonku jelit, w komórkach kostnych a także w kardiomiocytach, w mózgu, ścianie naczyń krwionośnych,

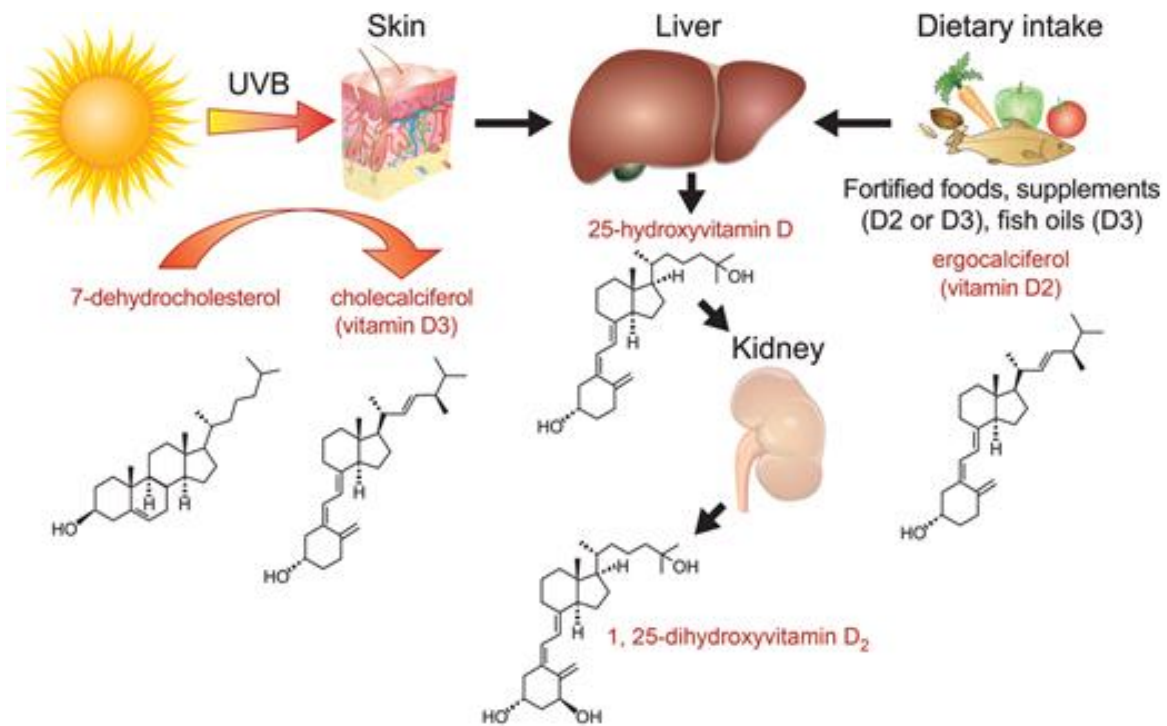
jelicie cienkim, jelicie grubym, w trzustce, nadnerczach, gruczole krokowym, gruczole sutkowym, przytarczycach, makrofagach, limfocytach, keratynocytach oraz w komórkach nowotworowych. Plejotropowe działanie witaminy D uwarunkowane jest obecnością receptora VDR na wielu rodzajach komórek organizmu ludzkiego [9,10].

5. Źródła witaminy D

Możemy wyróżnić dwa źródła pozyskiwania witaminy D. Źródło endogenne, związane z produkcją witaminy D pod wpływem ekspozycji skóry na promienie słoneczne, oraz mniej wydajne źródła egzogenne, które stanowi żywność bogata w witaminę D. Pod wpływem promieniowania UVB, o długości fali w zakresie 219-315 nm, w skórze powstaje 7-dehydrocholesterol, który jest prekursorem witaminy D. Następnie 7-dehydrocholesterol ulega izomeryzacji do cholekalcyferolu – stabilnej formy witaminy D (Ryc.4 – źródło *Internet*). Przy udziale reduktazy transformacja trwa 30 minut. Witamina D która powstaje w tym procesie z błon komórkowych trafia do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, a dalej do krwioobiegu. Badania potwierdzają, że synteza skórna pokrywa 80-100% zapotrzebowania dziennego na witaminę D [8, 23]. Wpływ na intensywność endogennej produkcji witaminy D₃ wykazuje wiele czynników, m.in. szerokość geograficzna, stopień nasłonecznienia i grubość pokrywy chmur, pora dnia i roku, stopień zanieczyszczenia powietrza, masa ciała i karnacja populacji [24]. W Polsce synteza skórna witaminy D jest najbardziej efektywna w okresie wiosenno-letnim (maj-wrzesień), przy sprzyjających warunkach atmosferycznych: wysoka temperatura powietrza, odpowiedni kąt padania promieni słonecznych, cienka pokrywa chmurna. W takich warunkach ekspozycja około 18% powierzchni ciała przez okres 15 minut powinna doprowadzić do endogennej syntezy witaminy D w dawce 2000-4000 IU/ dobę [25]. Należy pamiętać również, że pigmentacja skóry wpływa na intensywność procesu endogennej syntezy witaminy D. U osoby z ciemniejszą karnacją skóry melanina obniża absorpcję fotonów UVB, co tłumaczy niedobory witaminy D u większości populacji afroamerykańskiej.

Egzogennym źródłem witaminy D są jaja, produkty mleczne, tłuste ryby oraz olej z wątroby wieloryba czy tuńczyka. Dodatkowym źródłem witaminy D są suplementy diety i produkty lecznicze dostępne w szerokiej ofercie we wszystkich aptekach. Witamina D dostarczana z pokarmem pokrywa niewiele ponad 10-20% dziennego zapotrzebowania na witaminę D (100-200 IU) [8].

Ryc.4



6. Wpływ witaminy D na organizm człowieka

Najdokładniej opisanym kierunkowym działaniem witaminy D jest regulacja gospodarki wapniowo-fosforanowej, poprzez wpływ na parathormon, metabolizm kostny oraz absorpcję wapnia. Doniesienia naukowe z ostatnich lata zaświadcza, iż oprócz układu kostno-szkieletowego, kalcytriol wpływa również na: odpowiedź immunologiczną organizmu, stymulowanie aktywności fagocytów, różnicowanie monocytów do makrofagów, dojrzewanie i różnicowanie keratynocytów, koordynację nerwowo-mięśniową, układ RAA, trzustkową produkcję insuliny. Najnowsze badania naukowe sygnalizują, iż kalcytriol potencjalnie hamuje proliferację komórek nowotworowych, co stwarza konieczność analizy witaminy D pod kątem substytucji w trakcie terapii nowotworowej [11,12].

6.1. Rola witaminy D gospodarcie mineralnej

Witamina D pełni istotną rolę w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej, co określane jest jako działanie kalcemiczne. Głównymi narządami efektorowymi związanymi z działaniem kalcemicznym są jelita, nerki oraz kości. W jelitach pod wpływem kalcytriolu dochodzi do wzmożonego wchłaniania wapnia, poprzez wzrost syntezy białka odpowiedzialnego za wiązanie wapnia. W nerkach, przy współdziałaniu parathormonu, dochodzi do reabsorpcji jonów wapnia. Pod wpływem kalcytriolu hamowane jest wydzielanie parathormonu przez

przyczynę, w efekcie czego dochodzi do zwiększenia stężenia jonów wapnia i fosforanów w surowicy krwi, co jest przejawem działania prokalcemicznego [13]. W kościach witamina D odpowiedzialna jest za stymulację osteoblastów do wzrostu, pobudza wytwarzanie białka kostnego zależnego od witaminy K – osteokalcyny [14,15]. Niedobór witaminy D może prowadzić do krzywicy, osteomalacji oraz osteoporozy natomiast wyniki badań zaświadczenia, iż suplementacja witaminą D, w połączeniu z wapniem, zmniejsza ogólne ryzyko złamań u pacjentów [16].

6.2.Rola witaminy D w chorobach reumatologicznych

Istnieje związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy niskim stężeniem witaminy D a zaostrzeniem chorób autoimmunologicznych. W odpowiedzi na stan zapalny witamina D i jej analogi modulują odpowiedź autoimmunologiczną. W RZS odpowiedź ta polega na ograniczaniu wytwarzania cytokin prozapalnych, równoległe ze wzmożoną sekrecją cytokin przeciwzapalnych. Dochodzi również do zmniejszenia liczby limfocytów Th1 i Th17 oraz zwiększenia liczby komórek Th2, pełniących istotną rolę w rozwoju autoimmunizacji w przebiegu RZS [17]. Wpływa to na zmniejszenie stanu zapalnego oraz złagodzenie ciężkości przebiegu choroby. Kalcetriol wpływa także ograniczająco na ekspresję MMP-1, dzięki czemu minimalizuje uszkodzenia tkanki chrzęstnej oraz kostnej [18]. Suplementacja witaminą D oraz jej analogami może być traktowana jako leczenie wspomagające w reumatoidalnym zapaleniu stawów.

6.3 Wpływ witaminy D na układ immunologiczny

Kalcetriol wykazuje wpływ na odpowiedź immunologiczną organizmu. Deficyt witaminy D może powodować zaburzenie równowagi immunologicznej, co przyczynia się do rozwoju chorób autoimmunologicznych. Receptory dla witaminy D obecne są w neutrofilach, makrofagach, limfocytach B i T oraz w komórkach dendrytycznych. Udowodniono, że witamina D zmniejsza stężenie cytokin prozapalnych, takich jak IL-1 czy TNF α , równoległe zwiększając stężenie cytokin przeciwzapalnych, takich jak IL-4, IL-10, IL-5 [19, 20].

6.4 Antykancerogenne działanie witaminy D

Badania naukowe z ostatnich lat dowodzą, że kalcetriol redukuje namnażanie się komórek nowotworowych [30]. Potwierdzeniem antykancerogennego działania witaminy D może być także ekspresja 1 α -hydroksylazy w tkankach pozakostnych oraz zmniejszona synteza 1 α -hydroksylazy w niektórych chorobach, np. w nowotworze gruczołu krokowego [31]. Oprócz

tego, kalcytriol łączy się z regulacją cyklu komórkowego. Kompleks witamina/receptor czyli $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3/\text{VDR}$ hamuje podziały komórek nowotworowych na granicy faz G1/G0 [32]. Zaobserwowano również, że witamina D wykazuje korzystny wpływ w hamowaniu reakcji odrzucania przeszczepu [33].

6.5 Kardioprotekcyjne działanie witaminy D

Badania naukowe zaświadczenia o udziale witaminy D w etiopatogenezie schorzeń układu krążenia. Zauważono odwrotną korelację pomiędzy stężeniem kalcytriolu a poziomem reniny w osoczu (a tym samym ciśnieniem tętniczym krwi). Suplementacja witaminą D, poprzez receptorowy mechanizm VDR, ogranicza syntezę reniny [34]. Poprzez modulację stanu zapalnego oraz zwapnienia tkanek witamina D wpływa również na patogenezę chorób układu krążenia, uczestnicząc również w procesie powstawania blaszek miażdżycowych. Ostatnie badania naukowe odnotowują niedobory witaminy D u pacjentów nie tylko z nadciśnieniem tętniczym czy niewydolnością serca, ale także przy zawale mięśnia sercowego oraz przy migotaniu przedsionków [35]. Kardioprotekcyjna rola witaminy D u pacjentów po zawale mięśnia sercowego wiąże się głównie z jej wpływem przeciwzapalnym, przeciwzakrzepowym oraz przeciwapoptycznym [35].

6.6 Rola witaminy D w gospodarce węglowodanowej

Zwiększonej zachorowalności na cukrzycę typu 2 towarzyszą często deficyt kalcytriolu w surowicy krwi. Badania naukowe pokazują również, iż prawidłowe stężenie witaminy D opóźnia rozwój cukrzycy u pacjentów z upośledzoną tolerancją glukozy [36]. Przy stwierdzonych niedoborach witaminy D obniża się wrażliwość komórek B trzustki na glikemię, dochodzi do zaburzenia wydzielania insuliny oraz rozwija się insulinooporność tkanek obwodowych [36]. Niedobór witaminy D przyczynia się także do wzrostu stężenia prozapalnych cytokin, które odpowiadają za apoptozę komórek B wysp trzustkowych, co w konsekwencji może prowadzić do cukrzycy typu 1. Kalcytriol wpływa na pobudzenie syntezy insuliny, co wiąże się z obecnością receptorów VDR w komórkach B wysp trzustkowych [37].

7. Zasady suplementacji witaminą D

W Polsce bez recepty witamina D dostępna jest w dawkach 400, 500, 800, 1000, 2000, 4000 IU. Na receptę zarejestrowane są preparaty o wyższej zawartości witaminy D 7000 i 20 000IU. Witamina D jest dostępna w preparatach monoskładnikowych oraz wieloskładnikowych w wielu różnych formach podania: krople, tabletki, kapsułki, w oleju z wątroby dorsza oraz

wspólnie z suplementami wapnia czy w preparatach wielowitaminowych. Na rynku aptecznym niezwykle popularne jest łączenie witaminy D z preparatami zawierającymi wapń oraz witaminę K₂(MK7). Podczas suplementacji witaminą D należy pamiętać o konieczności ograniczenia podaży preparatów wysokobłonnikowych takich jak płatki zbożowe, środków przeczyszczających czy leków zmiękczejących stolec, które obniżają przyswajalność witaminy D. W razie konieczności zastosowania takich preparatów należy zachować 2 godzinny odstęp czasowy.

Najnowsze rekomendacje dotyczące suplementacji witaminą D w Polsce pochodzą z 2018r. Zostały opublikowane przez Zarząd Polskiego Towarzystwa Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej [29]. Zalecenia ogólne wskazują, iż profilaktyczna suplementacja witaminą D w populacji ogólnej musi być zindywidualizowana w zależności od wieku, masy ciała, nasłonecznienia (pory roku), diety i trybu życia pacjenta.

Zasady suplementacji witaminą D w populacji ogólnej:

NOWORODKI DONOSZONE I NIEMOWLETA

- 0 – 6 miesięcy: 400 IU/dobę, od pierwszych dni życia, niezależnie od sposobu karmienia
- 6 – 12 miesięcy: 400-600 IU/ dobę, w zależności od dobowej ilości egzogennej witaminy D

DZIECI (1-10 LAT)

- U dzieci zdrowych przebywających na słońcu w okresie od maja do września suplementacja nie jest konieczna, choć nadal zalecana i bezpieczna
- Jeśli powyższe warunki nie są spełnione, zalecona dawka wynosi 600-1000 IU/ dobę, w zależności od masy ciała oraz od podaży witaminy D w diecie

MŁODZIEŻ (11-18 LAT)

- U zdrowych nastolatków przebywających na słońcu w okresie od maja do września suplementacja nie jest konieczna, choć nadal zalecana i bezpieczna
- Jeśli powyższe warunki nie są spełnione, zalecona dawka wynosi 800-2000 IU/ dobę, w zależności od masy ciała oraz od podaży witaminy D w diecie

DOROŚLI (19-65 LAT)

- U zdrowych nastolatków przebywających na słońcu w okresie od maja do września suplementacja nie jest konieczna, choć nadal zalecana i bezpieczna
- Jeśli powyższe warunki nie są spełnione, zalecona dawka wynosi 800-2000 IU/ dobę, w zależności od masy ciała oraz od podaży witaminy D w diecie

SENIORZY (>65-75 LAT) ORAZ OSOBY Z CIEMNĄ KARNACJĄ SKÓRY

- Z uwagi na zmniejszoną skuteczność skórnej syntezy witaminy D zalecana jest suplementacja przez cały rok w dawce 800-2000 IU/ dobę, w zależności od masy ciała i podaży witaminy D w diecie

SENIORZY (>75 LAT)

- Z uwagi na zmniejszoną skuteczność skórnej syntezy witaminy D oraz możliwość obniżenia absorpcji witaminy z przewodu pokarmowego jak i zmieniony metabolizm zalecana jest suplementacja przez cały rok w dawce 2000-4000 IU/ dobę, w zależności od masy ciała i podaży witaminy D w diecie

KOBIETY W CIĄŻY I W CZASIE LAKTACJI

- Po potwierdzeniu ciąży suplementacja witaminą D powinna być prowadzona pod kontrolą stężenia 25(OH)D w surowicy krwi, w celu utrzymania prawidłowego stężenia w granicach >30-50 ng/ml
- Jeśli nie jest możliwe wykonanie oznaczenia ilościowego stężenia 25(OH)D zaleca się suplementację witaminy D w dawce 2000 IU/dobę, przez cały okres ciąży i laktacji

PACJENCI Z GRUP RYZYKA NIEDOBORÓW WITAMINY D

- Szczególną grupę ryzyka stanowią pacjenci z otyłością, którzy wymagają podwojonej dawki witaminy D względem rekomendowanej dawki rówieśnikom o prawidłowej masie ciała
- W grupach ryzyka deficytów witaminy D suplementacja powinna być prowadzona w oparciu o kontrolne badania ilościowe stężenia 25(OH)D, w celu utrzymania prawidłowego stężenia w granicach >30-50 ng/ml

8. Toksyczność witaminy D

Toksyczne działanie witaminy D występuje wyjątkowo rzadko i wiąże się z stanem przedawkowania. Badania naukowców udowodniły, że dawka rzędu 10 000 IU podawana codziennie u większości pacjentów nie stwarza ryzyka wystąpienia działań niepożądanych [21]. Dopiero zastosowanie dawek które przekraczają poziom 10 000 IU/dobę poddawanych kilkakrotnie lub zastosowanie jednorazowo dawek przekraczających 50 000 IU może wywoływać objawy toksycznego działania witaminy D [22].

9. Skutki niedoboru witaminy D

Na podstawie stężenia kalcydiolu-25(OH)D można określić stopień wysycenia organizmu witaminą D. Za prawidłową można przyjąć wartość 30-50 ng/ml 25(OH)D. Wartości poniżej traktowane są jako stan niedoboru:

- 20 – 30 ng/ml lekki niedobór
- 10 – 20 ng/ml średni niedobór
- 0 – 10 ng/ml ciężki niedobór

Z uwagi na fakt, iż niedobory witaminy D mogą dotyczyć około 50-80% populacji światowej, stanowią one znaczący problem epidemiologiczny [26]. Wystąpienie niedoboru witaminy D w surowicy krwi może zaburzyć fizjologiczną homeostazę organizmu oraz przyczynić się do zwiększenia ryzyka rozwoju wielu chorób przewlekłych [27]. Stany patofizjologiczne, które w udowodniony sposób wynikają z hipowitaminozy witaminy D to przede wszystkim: osteoporoza, krzywica oraz osteomalacja. Niedobór witaminy D stwierdza się również w wielu innych patofizjologiach takich jak: choroby układu krążenia (zawał, nadciśnienie), cukrzyca, choroba nowotworowa, choroby autoimmunologiczne (RZS, SM, łuszczyca) [23,26,28]. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż niedoborom witaminy D sprzyjają pewne stany patofizjologiczne: zaburzenie wchłaniania tłuszczów z przewodu pokarmowego, otyłość, przewlekłe choroby nerek i wątroby, a także stosowanie leków z grupy glikokortykosteroidów i leków przeciwdrgawkowych.

10. Wpływ witaminy D na ciężkość przebiegu COVID-19

Wybuch pandemii koronawirusa SARS-CoV-2 na przełomie 2019/2020r. wymusił na naukowcach poszukiwanie nie tylko skutecznej szczepionki czy skutecznego schematu leczenia lecz także wytypowanie substancji, które są w stanie złagodzić przebieg infekcji oraz zwiększają odporność organizmu ludzkiego. Od wiosny 2020r. zaczęły pojawiać się badania

naukowe analizujące wpływ witaminy D na ciężkość przebiegu infekcji COVID-19, zwracając uwagę na możliwość zmniejszenia stopnia śmiertelności pacjentów. Na chwilę obecną analizując wszystkie doniesienia, żaden badacz nie jest w stanie jednoznacznie stwierdzić, że witamina D wpływa na ciężkość choroby COVID-19. Autorzy na razie nie postulują włączenia witaminy D do schematu leczenia. Wnioski powtarzające się we wszystkich pracach ograniczają się do stwierdzenia, że witamina D pozytywnie stymuluje funkcjonowanie układu odpornościowego człowieka oraz że pacjenci z grup ryzyka hipowitaminozy powinni suplementować witaminę słońca w czasie pandemii. Mechanizm wpływu witaminy D na układ odpornościowy człowieka w kontekście zakażenia SARS-CoV-2 wiąże się z aktywnością immunomodulującą oraz przeciwzapalną. Kompleks kalcytriol – receptor VDR indukuje transkrypcyjną ekspresję białek przeciwdrobnoustrojowych, takich jak defensyny czy katelicydyny. Defensyny przyczyniają się do chemotaksji komórek zapalnych poprzez zwiększoną przepuszczalność naczyń włosowatych natomiast katelicydyny wykazują zdolność do niszczenia błon komórkowych bakterii jak i wirusów otoczkowych, jakim jest wirus SARS-CoV-2 [38]. Doniesienia literaturowe wykazują, że witamina D ogranicza ryzyko infekcji dróg oddechowych głównie poprzez trzy mechanizmy. Pierwszym z nich jest utrzymywanie odpowiednio szczelnych połączeń komórkowych i szczelinowych w tkankach płuc i innych narządów układu oddechowego. Kolejny szlak związany jest z degradacją wirusów na drodze stymulacji mechanizmów przeciwwirusowych. Ostatni mechanizm związany jest z ograniczeniem syntezy cytokin prozapalnych, co wpływa hamująco na rozwój zapalenia płuc [39,40]. Utrzymanie prawidłowego poziomu witaminy D zmniejsza efekt burzy cytokin poprzedzających ARDS – zespół ostrej niewydolności oddechowej. Dzieje się tak na drodze ograniczenia ekspresji dwóch kluczowych cytokin: interleukiny 6 (IL-6) oraz czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α) [38,41]. Badania wykazują, że ciężki niedobór witaminy D obserwowany jest u pacjentów w stanie krytycznym zakażenia COVID-19 i wiąże się ze złym rokowaniem [41]. Naukowcy podkreślają konieczność przeprowadzanie większych randomizowanych badań klinicznych na wielu zróżnicowanych grupach chorych.

11. Podsumowanie

Powszechny niedobór witaminy D w populacji polskiej jest problemem rosnącym, na co bezpośredni wpływ ma przede wszystkim niska podaż witaminy D w diecie, zmiana trybu życia, unikanie słońca czy stosowanie kremów z filtrami UV. Stąd niezmiernie istotna jest edukacja społeczeństwa oraz prawidłowa suplementacja jak i leczenie niedoborów witaminy D. Coraz więcej doniesień naukowych potwierdza nie tylko kalcemiczne działanie witaminy

słońca, zwracając uwagę na jej działanie plejotropowe. Dzięki działaniu nieklasycznemu, witamina D poprawia jakość życia pacjentów w wielu aspektach zdrowotnych jednocześnie. Pomimo wątpliwości dotyczących związku przyczynowo skutkowego pomiędzy niedoborem witaminy D a ryzykiem rozwoju danej jednostki chorobowej, wobec problemu hipowitaminozy w populacji ogólnej, eksperci rekomendują wdrożenie opracowanych schematów profilaktyki i leczenia niedoborów. Należy mieć na uwadze, iż rynek farmaceutyczny pełen jest preparatów bogatych w witaminę D. Większość z nich to suplementy diety, których wątpliwości co do składu powinny wzbudzać ostrożność farmaceuty podczas rekomendacji pacjentom. Tylko preparaty posiadające standaryzację powinny być polecane w aptekach, aby osiągnąć pożądaną poziom skuteczności terapii. Pacjentów należy edukować o konieczności zażywania witaminy D w okolicach posiłku bogatego w tłuszcze w celu optymalizacji wchłaniania lub proponować preparaty zawierające witaminę D zamkniętą w formie kapsułek olejowych. Biorąc pod uwagę doniesienia naukowe ostatnich miesięcy, które analizują wpływ witaminy D na możliwość złagodzenia przebiegu zakażenia COVID-19 wysuwamy wniosek, iż pomimo znajomości struktury i właściwości witaminy D od wielu lat, nadal nie jesteśmy w stanie ostatecznie zdefiniować jej plejotropowego działania i zastosowania.

12. Bibliografia

- [1] Marshall T. Vitamin D discovery outpaces FDA decision making. *Bioessays* 2008; 30:173-182
- [2] Tuchendler D., Bolanowski M. Sezonowość zmian stężeń witaminy D w organizmie człowieka. *ViaMedica* 2010; 36-41
- [3] Hilger J., Friedel A., Herr R. et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr* 2013; 9:1-2
- [4] Płudowski P., Karczmarewicz E., Chlebna-Sokół D et al. Witamina D: Rekomendacje dawkowania w populacji osób zdrowych oraz w grupach ryzyka deficytów – wytyczne dla Europy Środkowej 2013r. *Standardy medyczne/Pediatrics* 2013; 10: 573-557
- [5] Płudowski P. i wsp. Nowe spojrzenie na suplementację witaminą D. *Standardy Medyczne – Pediatrics* 2009; 6:23-41, s.26
- [6] Karczmarewicz E., Łukaszewicz J., Lorenc R. Vitamin D – metabolism, action, requirements and treatment strategies. *Standardy Medyczne* 2007; 4: 137-142
- [7] Napiórkowska L., Franek E. Rola oznaczania witaminy D w praktyce klinicznej. *Chor Serca Naczyn* 2009; 6(4):203-210
- [8] 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
- [9] Sajkowska J., Paradowska K. Wielokierunkowe działanie witaminy D. *Biul Wydz. Farm WUM* 2014; 1:1-6
- [10] Zdrojewicz Z., Chruszczewska E., Miner M. Wpływ witaminy D na organizm człowieka. *Med Rodz* 2015; 2(18):61-66
- [11] Holick M. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanism of action. *Mol Aspects Med* 2008; 29(6):361-368
- [12] Kosińska J., Billing-Marczak K., Krotkiewski M. Nowe nieznanne funkcje witaminy D. *Med Rodz* 2008; 2:34-47
- [13] Grant W. Does vitamin D reduce the risk of dementia? *J Alzheimers Dis* 2009; 17:151-159
- [14] Lewis III J. Przemiana wapniowa. The Merck Manual. Wyd. Beers MH, Berkow R, II wydanie polskie, Urban&Partner, Wrocław 2001
- [15] Broadus A. Physiologic functions of calcium, magnesium and phosphorus. Primer of the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism. Favus MJ, 1st ed. ASBMR, Kelseyville 1990
- [16] Heckman G., Papaioannou A., Sebaldt R. et al. Effect of vitamin D on bone mineral density of elderly patients with osteoporosis responding poorly to bisphosphonates. *BMC Musculoskelet Disord* 2002; 3:6
- [17] Colin E., Asmawidjaja P., van Hamburg J., Mus A., van Driel M., Hazes J., van Leeuwen J., 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

- [18] Tetlow L., Woolley D. The effects of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ on matrix metalloproteinase and prostaglandin E₂ production by cells of the rheumatoid lesion. *Arthritis Res* 1999; 1: 63-70
- [19] Chun R., Liu P., Modlin R., Adams J., Hewison M. Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. *Front Physiol* 2014; 21(5):151
- [20] Martineau A., Cates C., Urashima M., Jensen M., Griffiths A. et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 5(9): CD011511
- [21] Vieth R. Vitamin D toxicity, policy and science. *Journal of bone and mineral research* 2007; 22(2)
- [22] Vieth R. Vitamin D and cancer mini-symposium: the risk of additional vitamin D. *Ann Epidemiol* 2009; 19:441-445
- [23] Holick M. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune disease, cancers and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1678-1688
- [24] Holick M., Chen T. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:1980-1086
- [25] Krzyścin J., Guzikowski J., Rajwska-Więch B. Optimal vitamin D₃ daily intake of 2000IU inferred from modelled solar exposure of ancestral humans in Northern Tanzania. *J Photochem Photobiol B* 2016; 159: 101-105
- [26] Thacher T., Clarke B. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011; 86(1):50-60
- [27] Alpert P., Shaikh U. The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine system. *Biol Res Nurs* 2007; 9:117-129
- [28] Kuryłowicz A., Bednarczuk T., Nauman J. Wpływ niedoboru witaminy D na rozwój nowotworów i chorób immunologicznych. *Endokrynol Pol* 2007; 58:140-152
- [29] Zasady suplementacji i leczenia witaminą D – nowelizacja 2018r. *Postępy Neonatologii* 2018; 24(1)
- [30] Grant W. An estimate of premature cancer mortality in the US due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 2002; 94:1867-1875
- [31] Holick M. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116:2062-2072
- [32] Sung V., Feldman D. 1,25-Dihydroxy-vitamin D₃ decreases human prostate cancer cell adhesion and migration. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 164:133-143
- [33] Zhang A., Zheng 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
- [34] Li Y. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003; 88:327-331
- [35] Wiśniewski P., Nessler J. Witamina D a układ krążenia. *Kardiol Inwazyjna* 2016; 11(5):62-68
- [36] Pittas A., Dawson-Hughes B. Vitamin D and diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121:425-429

- [37] Żukowska-Szczechowska E., Kiszka B. Niedobór witaminy D – rozpoznawanie i postępowanie w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2011; 2(2):151-157
- [38] Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health* 2020; 13(10):1373-1380
- [39] Alexander J., Tinkov A., Strand T. et al. Early nutritional interventions with zinc, selenium and vitamin D for raising anti-viral resistance against progressive COVID-19. *Nutrients* 2020;12(8):2358
- [40] Grant W., Lahore H., McDonnell S. et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients* 2020; 12(4):988
- [41] Munshi R., Hussein M., Toraih E. et al. Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients. *J Med Virol* 2021; 93(2):733-740