

10 powodów, dla których warto przyjmować witaminę D

10 reasons, why it is worth to take vitamin D

prof. dr hab. n. med. Witold Tłustochowicz, dr n. med. Anna Raczkiewicz

Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny,
Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Obrony Narodowej
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Witold Tłustochowicz

POWÓD 1.

Naturalne źródła witaminy D są niewystarczające

Głównym źródłem witaminy D₃ jest jej nieenzymatyczna synteza w skórze pod wpływem promieniowania ultrafioletowego. W jej wyniku w ciągu doby może powstać nawet 15–20 tys. jednostek międzynarodowych (IU) tej witaminy. Źródłem pokarmowym witaminy D₃ (cholekalcyferolu) są tłuste ryby morskie (łosoś, makrele, śledzie), a witaminy D₂ (ergokalcyferolu) – grzyby poddane działaniu promieni słonecznych. Czynniki ryzyka hipowitaminozy witaminy D są: mała ekspozycja na promieniowanie słoneczne, otyłość, starszy wiek (z wiekiem maleje zdolność do syntezy skórnej), wcześniactwo, znaczna pigmentacja skóry i jelitowe zaburzenia wchłaniania.

Niedobór witaminy D jest powszechny na świecie. W krajach Europy Środkowej występuje u ponad 80% populacji. Pod naszą szerokością geograficzną odpowiednia synteza skórna jest możliwa jedynie od maja do września, pod warunkiem właściwego nasłonecznienia i braku ochrony przed słońcem. Wiele osób obecnie w uzasadnionej obawie przed nowotworami skóry stosuje kremy z filtrem UV. Według badania przeprowadzonego w Polsce w 2014 r. na 2687 ochotnikach niedobór witaminy D stwierdzono u 90,3% z nich [2]. Ze względu na częstsze przebywanie w domu i małą ekspozycję na promieniowanie UV u większości ludzi konieczne jest stosowanie preparatów

doustnych witaminy D, zwłaszcza w okresie jesienno-zimowym [2, 3]. W 2013 r. opublikowano wytyczne dotyczące suplementacji witaminą D dla Europy Środkowej [4]. Według nich wszystkie osoby dorosłe powinny przyjmować witaminę D w dawce 800–2000 IU/24 h (lub większych przy większej masie ciała) w okresie od września do kwietnia, a osoby po 65. r.ż. i osoby unikające opalania – przez cały rok. U dzieci i młodzieży zaleca się odpowiednio 600–1000 IU/24 h, u noworodków i niemowląt do 6. m.ż. – 400 IU/24 h, a od 6. do 12. m.ż. – 400–600 IU/24 h. Kobiety ciężarne najpóźniej w drugim tryestrze ciąży powinny przyjmować 1500–2000 IU/24 h. W przypadku osób otyłych zalecana dawka jest większa i wynosi u dorosłych i seniorów 1600–4000 IU/24 h, u dzieci i młodzieży zaś 1200–2000 IU/24 h. Zwiększoną dawkę (1000–2000 IU/24 h) zaleca się również pracownikom nocnej zmiany i osobom ciemnoskórym [4].

POWÓD 2.

Niedobory witaminy D zwiększają ryzyko złamań

Zarówno endogenna, jak i przyjęta drogą pokarmową witamina D ulega dwukrotnej hydroksylacji: w wątrobie do 25-hydroksywitaminy D (25(OH)D) i w nerkach do 1,25-dihydroksywitaminy D (1,25(OH)₂D), czyli kalcitriolu. Dopiero ten metabolit jest aktywny biologicznie. Wnikając do komórek, łączy się ze swoistym recepto-

rem (VDR), ten zaś przyłącza się do DNA komórkowego w konkretnych miejscach, tzw. VDRE (*vitamin D response elements*), przez które może uruchamiać bądź hamować aktywność licznych genów. Konwersja do kalcytriolu jest w organizmie ściśle regulowana [5]. W normalnych warunkach, czyli przy dostępności wapnia w pożywieniu, kalcytriol wyrównuje jego stężenie w surowicy, uruchamiając aktywny transport z jelita cienkiego. Na niskie stężenie wapnia reaguje najpierw białko znajdujące się w komórkach przytarczyc (*calcium-sensing protein*), powodując sekrecję parathormonu, który dociera do osteoblastów w kościach i kanalików proksymalnych nerek, gdzie powstaje aktywny metabolit witaminy D. Wyrównanie stężenia wapnia przez zwiększone wchłanianie hamuje dalsze uwalnianie parathormonu, a przez to konwersję witaminy D. W przypadku niedoboru wapnia w pożywieniu kalcytriol wraz z parathormonem uruchamia 2 inne mechanizmy homeostazy: uwalniania wapnia z kości poprzez stymulowanie osteoklastów oraz reabsorpcji w dystalnych kanalikach nerkowych. Niedobór witaminy D powoduje, że niezależnie od dostępności wapnia w diecie stężenie zjonizowanego wapnia w surowicy jest zbyt niskie, co daje sygnał do wydzielania parathormonu i uwalniania wapnia z kości. W efekcie mineralizacja kości jest niedostateczna i może dojść do krzywicy u dzieci, a do osteomalacji u dorosłych. Ponieważ zwiększone wydzielanie parathormonu silnie stymuluje konwersję 25(OH)D do 1,25(OH)₂D, stężenie kalcytriolu w surowicy jest z reguły prawidłowe lub nawet podwyższone [6, 7]. Z tego względu, jak również z powodu dłuższego okresu półtrwania (ok. 2 tygodni vs 4–6 h dla 1,25(OH)₂D) i w związku z tym łatwiejszych pomiarów, standardowo określamy zasoby witaminy D przez oznaczenie w surowicy stężenia 25(OH)D, a nie aktywnego metabolitu. Przy przewlekłym niedoborze witaminy D stale podwyższone wydzielanie parathormonu prowadzi do przewagi resorpcji kości nad kościotworzeniem i do zwiększonego ryzyka złamań, czyli osteoporozy. Szacuje się, że graniczne stężenie 25(OH)D, poniżej którego zwiększa się wydzielanie parathormonu, wynosi 75 nmol/l (30 ng/ml) [1].

Za optymalne stężenie 25(OH)D w surowicy uznaje się 40–60 ng/ml, stężenie w granicach 21–29 ng/ml uważane jest za niewystarczające, a poniżej 20 ng/ml – za niedobór. Objawy krzywicy lub osteomalacji pojawiają się przy stężeniu poniżej 5 ng/ml, natomiast objawy zatrucia witaminą D mogą wystąpić przy stężeniu przekraczającym 150 ng/ml [8]. Według badań nad osteoporozą pome-

nopauzalną (*Women's Health Initiative*) ryzyko złamań kości udowej było odwrotnie proporcjonalne do stężenia 25(OH)D w surowicy. W metaanalizie badań obejmującej ponad 30 tys. uczestników wykazano, że suplementacja witaminą D zmniejsza ryzyko złamań kości udowej o 30%, zaś innych złamań (poza kręgosłupem) o 14% [8]. Zmniejszenie ryzyka złamań wynika nie tylko z poprawy jakości kości, ale w dużej mierze także ze zmniejszenia częstości upadków. W wielu badaniach wykazano bowiem, że niedobór witaminy D może być przyczyną osłabienia mięśni proksymalnych (atrofii włókien mięśniowych), pogorszenia sprawności ruchowej i przewlekłego bólu, natomiast wyrównanie stężenia 25(OH)D w surowicy poprawia siłę mięśniową i redukuje częstość upadków [8].

POWÓD 3.

Poprzez działanie receptorowe witamina D wpływa na wiele tkanek, narządów i układów

Gen kodujący receptor witaminy D (VDR) odkryto w 1988 r. Od tego czasu obecność VDR stwierdzono w większości komórek i tkanek, m.in. w komórkach przytarczyc, tarczycy, makrofagach, keratynocytach, komórkach układu nerwowego i komórkach cewek nerkowych. Wiele z nich wykazuje zdolność do 1 α -hydroksylacji (głównie poprzez enzym CYP27B1), czyli miejscowej syntezy kalcytriolu, która podlega lokalnej, pozanerkowej regulacji. Autokrynnie wydzielany kalcytriol jest miejscowo rozkładany przez 24-hydroksylazę i nie trafia do krążenia. Aktywna forma witaminy D powstaje m.in. w komórkach układu odpornościowego (makrofagach, limfocytach T i B, komórkach dendrytycznych), wielu gruczołów dokrewnych (tarczycy, przytarczyc, jajników, jąder, wysp trzustkowych), komórkach mięśni gładkich, jelit, kości, prostaty i łożyska, jak również w nowotworach wydzielających się z tych komórek [6, 7]. Poprzez VDR kalcytriol odpowiada za regulację ok. 2000 ludzkich genów [8]. Połączenie VDR z VDRE uruchamia kompleksy regulatorowe specyficzne dla danego genu i dla danej komórki, co w efekcie umożliwia selektywne działanie 1,25(OH)₂D [7]. Nie wszystkie działania kalcytriolu wymagają jednak zaangażowania genów. Jelitowy transport wapnia uruchamiany jest również za pośrednictwem VDR (w innej konfiguracji) oraz MARRS (*membrane-associated rapid response steroid binding protein*) z pominięciem mechanizmu genowego, co umożliwia szybką reakcję na zmiany stężenia tego jonu w surowicy. Ewentualność rozdzielania funkcji VDR odpowiedzialnych za transport wapnia i pozostałych dała

asumpt do tworzenia analogów witaminy D. Pierwszymi sztucznymi analogami witaminy D były proleki (wymagające konwersji w organizmie), do dziś wykorzystywane w terapii, takie jak: 1 α OHD3 (alfakalcydol), 1 α OHD2 (dokserkalciferol; w USA w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc) i 26,27F₆-1,25(OH)₂D₃ (falekalcytrol; w Japonii w leczeniu osteoporozy i zaburzeń przytarczyc). Kolejne analogi tworzone z myślą o ograniczeniu działania hiperkalcemizującego. Należą do nich: kalcypotriol, makskalcytrol i parykalcytol (pierwszy z nich stosowany jest w leczeniu łuszczyca, 2 pozostałe również w nadczynności przytarczyc) oraz BXL628 – w próbach klinicznych nad leczeniem przerostu prostaty i raka [7].

POWÓD 4.

Witamina D wspomaga odporność i chroni przed infekcjami

Uważa się, że prawidłowe stężenie 25(OH)D w surowicy jest istotne dla funkcjonowania systemu odporności wrodzonej. Ekspresja VDR w komórkach immunokompetentnych znacząco rośnie w warunkach ich aktywacji. Wykazano, że 1,25(OH)₂D wpływa na nieswoistą obronę przed infekcją poprzez stymulację różnicowania monocytów w kierunku makrofagów, zwiększanie ich zdolności do chemotaksji i fagocytozy, jak również stymulację wydzielania katelicydyny (CAMP) i defensyny β_2 – peptydów o właściwościach niszczących drobnoustroje, wydzielanych po stymulacji receptorów *toll-like* [7, 9]. Ma to istotne znaczenie w zapobieganiu rozwojowi gruźlicy i prawdopodobnie również innych infekcji, dostających się do dróg oddechowych lub łożyska (krztusiec, zakażenia paciorkowcowe, listeria, pałeczka ropy błękitnej) [8, 10]. Suplementacja witaminą D wydaje się również sprzyjać szybszej eliminacji prątków u chorych leczonych z powodu gruźlicy [8]. W niektórych badaniach stwierdzono działanie ochronne przeciwko infekcji grypowej [8]. W 2013 r. opublikowano metaanalizę badań randomizowanych, w której wykazano wpływ suplementacji witaminą D na znaczące zmniejszenie ryzyka infekcji dróg oddechowych, zwłaszcza w przypadku codziennego dawkowania (gorsze efekty przy dawce uderzeniowej) [11]. Wykazano również pozytywny wpływ suplementacji witaminą D na efekty leczenia przeciwwirusowego w zakażeniu HCV [10].

W przypadku odporności nabytej witamina D moduluje przebieg reakcji, głównie poprzez hamowanie dojrzewania komórek dendrytycznych i aktywacji limfocytów

T i makrofagów (promuje przewagę linii Th2 nad Th1). Zmniejsza tym samym wydzielanie cytokin prozapalnych, takich jak: TNF- α , Il-1, Il-2, Il-6, Il-12, Il-17, Il-23 i IFN- γ [7, 9]. Hamuje również przemianę limfocytów B w komórki plazmatyczne i produkcję przeciwciał [9].

POWÓD 5.

Witamina D może mieć znaczenie w prewencji nowotworów

W warunkach fizjologicznych witamina D reguluje programowaną śmierć komórek, czyli apoptozę – odpowiada m.in. za zmiany w gruczołach sutkowych po zakończeniu ciąży i karmienia [6]. Podobną funkcję wydaje się pełnić w przypadku nowotworów sutka i jelita grubego. W tym ostatnim przypadku większa liczba receptorów VDR w komórkach guza determinuje jego wolniejszy wzrost [6]. Z wielu badań doświadczalnych wiadomo, że kalcytrol może hamować rozwój komórek nowotworowych na wiele sposobów: przez hamowanie proliferacji, angiogenezy, stymulację naprawy DNA oraz wpływ na apoptozę. Dotychczasowe badania obserwacyjne wskazują na niewielki korzystny wpływ witaminy D jedynie w prewencji i leczeniu raka sutka i raka jelita grubego. Brakuje badań randomizowanych [7].

POWÓD 6.

Niedobór witaminy D może sprzyjać rozwojowi chorób autoimmunologicznych

Niedobór witaminy D może mieć wpływ na utratę tolerancji immunologicznej, stąd wykazywany w badaniach doświadczalnych i epidemiologicznych związek z rozwojem cukrzycy typu 1, chorób zapalnych jelit, zapalenia tarczycy, stwardnienia rozsianego (MS, *multiple sclerosis*), toczenia rumieniowatego układowego i reumatoidalnego zapalenia stawów [12]. Niewiele jest jednak kontrolnych badań klinicznych na ten temat. Jedno z nich wykazało związek niedoboru witaminy D (zwłaszcza przed 20. r.ż.) ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na MS. Stwierdzono również korzystne oddziaływanie wysokich dawek witaminy D na zmniejszenie częstości rzutów tej choroby [13]. W innym badaniu wykazano wpływ niedoborów witaminy D u matek na rozwój cukrzycy typu 1 u dzieci (przy najniższych wartościach witaminy D ryzyko było dwukrotnie większe niż przy prawidłowych stężeniach) [14]. Mimo iż niedobór witaminy D jest dość powszechny w chorobach z autoagresji i często wiąże

się z ich cięższym przebiegiem, nie wykazano jak dotąd (poza badaniami doświadczalnymi) istotnego wpływu suplementacji witaminą D na przebieg ich leczenia. Wydaje się, że niedobór witaminy D w przewlekłych chorobach autoimmunologicznych może być w dużej mierze ogólnym efektem ciężkości choroby (mniej ruchu, mała ekspozycja na słońce, przewlekły stan zapalny) niż czynnikiem modyfikującym jej przebieg [15].

POWÓD 7.

Suplementacja witaminą D może mieć znaczenie w zapobieganiu cukrzycy związanej z otyłością

U osób otyłych z reguły stwierdza się niskie stężenie witaminy D w surowicy. Receptory VDR są obecne w komórkach β wysp trzustkowych, natomiast kalcytriol promuje wydzielanie insuliny. Badania obserwacyjne wskazują, że przyjmowanie witaminy D może zapobiegać rozwojowi pełnoobjawowej cukrzycy u osób z zespołem metabolicznym, brakuje jednak badań randomizowanych [7, 16].

POWÓD 8.

Witamina D może hamować rozwój chorób sercowo-naczyniowych

Obecność receptorów VDR oraz hydroksylazy (CYP27B1) wykazano w miocytach i fibroblastach serca oraz komórkach śródbłonna naczyń [16]. Badania eksperymentalne wskazują, że poprzez regulację odpowiedzi immunologicznej (przewaga odpowiedzi Th2 nad Th1) witamina D działa przeciwzapalnie, a więc może hamować rozwój miażdżycy, powstawanie tętniaków i innych uszkodzeń w naczyniach, m.in. przez wpływ na proliferację komórek. Dysfunkcja śródbłonna i związana z nią obecność cytokin prozapalnych powoduje szybką indukcję CYP27B1 i połączoną z nią lokalną produkcję $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, ponadto w dłuższym czasie rośnie również ekspresja VDR w komórkach. Ostatnie badania wskazują na korzystny wpływ witaminy D poprawiający elastyczność mięśni gładkich naczyń (VSMC, *vascular smooth muscle cells*) i zwiększenie rezerwy przepływu (badania na zdrowych ochotnikach i na chorych na cukrzycę typu 2). $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ stymuluje produkcję czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), co może korzystnie wpływać na gojenie się uszkodzeń i remodeling naczyń. Aktywna forma witaminy D hamuje zwrótnie układ renina–an-

giotensyna, zapobiegając rozwojowi nadciśnienia [6]. W badaniach obserwacyjnych (4 prospektywne i 14 przekrojowych) stwierdzono, że zarówno aktywność reninowa osocza, jak i wysokość ciśnienia były odwrotnie proporcjonalne do stężenia $25(\text{OH})\text{D}$ w surowicy [16]. Badania doświadczalne i ostatnie badania przekrojowe wskazują również na możliwą rolę niedoboru witaminy D w zwiększaniu ryzyka zakrzepowego [16]. Eksperymentalnie wywołany niedobór witaminy D u myszy miał niekorzystny wpływ na kardiomiocyty: powodował ich hipertrofię i włóknienie. U ludzi z głębokim niedoborem tej witaminy stwierdzono związek z kardiomiopatią [8, 17]. Wiele badań obserwacyjnych wykazało związek niedoborów witaminy D z chorobą niedokrwienną serca i ze zwiększonym ryzykiem zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, jednak biorąc pod uwagę fakt, że na ryzyko sercowo-naczyniowe składa się wiele czynników, a niedobór witaminy D może tu znów być efektem ciężkiej choroby i współchorobowości, dane te należy traktować ostrożnie. Niektóre badania sugerują, że ewentualny związek witaminy D z ryzykiem sercowo-naczyniowym może nie być liniowy – obserwowano zwiększone ryzyko zgonów zarówno przy niedoborze, jak i przy wysokich (powyżej 50 ng/ml) stężeniach $25(\text{OH})\text{D}$ [16]. Nadal brakuje dużych randomizowanych badań, które określiłyby rolę witaminy D w leczeniu i prewencji chorób serca.

POWÓD 9.

Witamina D jest istotna dla funkcjonowania układu nerwowego

VDR oraz CYP27B1 są obecne w licznych regionach mózgu, w tym w komórkach hipokampu. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ wydaje się czynnikiem neuroprotekcijnym dzięki działaniu na różnorodne czynniki wzrostu, fagocytozę amyloidu oraz ochronę naczyń [18]. Niekorzystny wpływ niedoboru witaminy D w dużym stopniu wynika z podobnych czynników jak ryzyko sercowo-naczyniowe (m.in. nadciśnienie tętnicze, dysfunkcja śródbłonna naczyń). Ponadto wykazano związek polimorfizmu VDR z występowaniem zaburzeń poznawczych, otępienia naczyniopochodnego, choroby Alzheimera i choroby Parkinsona [19]. Według metaanalizy badań obserwacyjnych u osób ze stężeniem $25(\text{OH})\text{D}$ poniżej 20 mg/ml ponaddwukrotnie częściej rozwijały się zaburzenia poznawcze niż u osób z wyższymi wartościami witaminy D w surowicy. Obecnie trwają randomizowane badania mające wyjaśnić wpływ suplementacji witaminą D na redukcję ryzyka demencji [18].

POWÓD 10. Witamina D może zmniejszać ogólne ryzyko zgonu

Niedawno ukazała się metaanaliza 95 badań, w tym 22 randomizowanych, na temat związku niedoborów witaminy D z umieralnością z różnych przyczyn [20]. Stwierdzono odwrotną zależność między stężeniem 25(OH)D a umieralnością z powodu: choroby wieńcowej, chorób układu oddechowego, chłoniaków i nowotworów przewodu pokarmowego. Wykazano, że suplementacja witaminą D₃ (nie D₂) wiązała się z blisko 11-procentową redukcją ryzyka zgonu [20]. W badaniu z tego samego roku nie wykazano istotnego wpływu suplementacji witaminą D na długość hospitalizacji ani na 6-miesięczne przeżycie u ciężko chorych osób [21].

PODSUMOWANIE

Niedobór witaminy D jest bardzo rozpowszechniony w populacji ludzkiej. Znaczne niedobory częściej wystę-

pują u osób przewlekle chorych, starszych i o niższym statusie socjoekonomicznym. Suplementacja witaminą D przynosi korzyści w zakresie zapobiegania złamaniom, prawdopodobnie również w prewencji chorób układu krążenia, zapalnych i niektórych nowotworów.

Wkład autorów/Authors' contributions:
Tłustochowicz W.: 50%; Raczekiewicz A.: 50%.

Konflikt interesów/Conflict of interests:
Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:
Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami UE oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. Anna Raczekiewicz

Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii,
Wojskowy Instytut Medyczny,
Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Obrony Narodowej
04-141 Warszawa 44, ul. Szaserów 128
e-mail: anna.raczekiewicz@gmail.com

STRESZCZENIE

Witamina D należy do grupy witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Jej najbardziej znaną funkcją jest ułatwienie wchłaniania wapnia i fosforanów w jelitach. Razem z parathormonem i kalcytoniną reguluje metabolizm kostny i utrzymuje stałe stężenie wapnia w surowicy krwi. Odkryta została ponad 100 lat temu, jednak dopiero w latach 30. ubiegłego stulecia powiązano jej niedobór z występowaniem krzywicy. Badania z drugiej połowy XX w. wykazały, że w istocie witamina D jest prohormonem, który dopiero po przekształceniu przejawia aktywność, łącząc się ze swoistym receptorem (VDR). W ostatnich latach nastąpił olbrzymi wzrost zainteresowania koncepcją uznającą witaminę D jako hormon o działaniu pleiotropowym. W licznych badaniach sugeruje się istotną rolę jej niedoboru jako czynnika ryzyka nie tylko krzywicy i osteomalacji, ale też chorób sercowo-naczyniowych, autoimmunologicznych, zakażeń, nowotworów, cukrzycy, a nawet depresji. W świetle tych badań wydaje się zasadna suplementacja witaminą D, szczególnie w okresie jesienno-zimowym.

Słowa kluczowe: witamina D, metabolizm, suplementacja

ABSTRACT

Vitamin D is a group of fat-soluble vitamins. The best known function of vitamin D is influence on intestinal calcium and phosphorus absorption. Together with PTH and calcitonin vitamin D regulates bone metabolism and maintains constant serum calcium concentration. Vitamin D was discovered more than 100 years ago, however only in 30s of the last century rickets was associated with its deficiency. Research from the second half of the 20th century have shown that vitamin D is actually a prohormone, which only after connection to specific receptor (VDR) and transformation, manifests its activity. In recent years there has been a huge increase in interest in pleiotropic action of vitamin D. The important role of vitamin D deficiency as a risk factor, not only of rickets and osteomalacia, but also of cardiovascular diseases, autoimmunology, infections, cancer, diabetes and depression have been suggested in numerous studies. In the light of these studies vitamin D supplementation seems reasonable, especially in the autumn-winter period.

Key words: vitamin D, metabolism, supplementation

Piśmiennictwo

1. DeLuca H.: Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J. Clin. Nutr.* 2004; 80(supl.): 1689S-1696S.
2. Płudowski P, Konstantynowicz J., Jaworski M. et al.: Ocena stanu zaopatrzenia w witaminę D w populacji osób dorosłych w Polsce. *Standardy medyczne/Pediatrics* 2014; 11: 609-617.
3. Płudowski P, Grant W.B., Bhattoa H.P. et al.: Vitamin status in Central Europe. *Int. J. Endocrinol.* 2014. DOI: 10.1135/2014/589587.
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 2013 r. *Standardy medyczne/Pediatrics* 2013; 10: 573-578.
5. Lips P.: Vitamin D physiology. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2006; 92: 4-8.
6. Lai Y.-H., Fang T.-C.: The pleiotropic effect of vitamin D. *ISRN Nephrology* 2013. DOI: org/10.5402/2013/898125.
7. Bikle D.D.: Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem. Biol.* 2014; 21(3): 319-329. DOI: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.
8. Wacker M., Holick M.: Vitamin D-effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013; 5: 111-148. DOI: 10.3390/nu5010111.
9. Baeke F., Takishi T., Korf H. et al.: Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010; 10: 482-496.
10. Van Belle T.L., Gysemans C., Mathieu C.: Vitamin D in autoimmune, infections and allergic diseases: A vital player? *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 25: 617-632.
11. Bergman P, Lindh A.U., Björkhem-Bergman L., Lindh J.D.: Vitamin D and respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS ONE* 2013; 8(6): e65835. DOI: 10.1371/journal.pone.0065835.
12. Pelajo C.F., Lopez-Benitez J.M., Miller L.C.: Vitamin D and autoimmune rheumatic disorders. *Autoimmun. Rev.* 2010; 9: 507-510.
13. Pierrot-Deseilligny C., Rivaud-Pechoux S., Clerson P. et al.: Relationship between 25-OH-D serum level and relapse rate in multiple sclerosis patients before and after vitamin D supplementation. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2012; 5: 187-198.
14. Sørensen I.M., Joner G., Jennum P.A. et al.: Maternal serum levels of 25-hydroxy-vitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes* 2012; 61: 175-178.
15. Autier P, Boniol M., Pizot C., Mullie P.: Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2(1): 76-89.
16. Norman P.E., Powell J.T.: Vitamin D and cardiovascular disease. *Circulation research* 2014; 114: 379-393.
17. Kosecik M., Ertas T.: Dilated cardiomyopathy due to nutritional vitamin deficiency rickets. *Pediatr. Int.* 2007; 49: 397-399.
18. Nimiphong H., Holick M.F.: Vitamin D, neurocognitive functioning and immunocompetence. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2010; 14: 7-14.
19. Schlägl M., Holick M.F.: Vitamin D and neurocognitive function. *Clin. Interv. Aging* 2014; 9: 559-568.
20. Chowdhury R., Kunutsor S., Vitezova A. et al.: Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 2014. DOI: 10.1136/bmj.g1903.
21. Amrein K., Schnedl C., Holl A. et al.: Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency. *The VITdAL-ICU Randomized clinical trial. JAMA* 2014; 312: 1520-1530.