

Miejsce witaminy D w codziennej praktyce klinicznej — interdyscyplinarne stanowisko ekspertów

Place of vitamin D in everyday clinical practice — an interdisciplinary expert opinion

STRESZCZENIE

Niedobory witaminy D są jednymi z najczęściej występujących niedoborów w populacji ogólnej. Ich konsekwencje obejmują wiele układów, w tym krwionośny, kostno-stawowy, endokrynnny i inne. Korygowanie niedoborów witaminy D może mieć niezwykle istotne znaczenie w leczeniu wielu chorób i powinno być przedmiotem zainteresowania lekarzy wielu specjalności. Poniżej przedstawiono interdyscyplinarne stanowisko ekspertów dotyczące znaczenia witaminy D w patogenezie wielu jednostek chorobowych oraz zasadności uzupełnienia jej niedoborów, bazujące na najnowszych doniesieniach i publikacjach.

Forum Medycyny Rodzinnej 2015, tom 9, nr 6, 423–434

słowa kluczowe: witamina D, suplementacja, niedobory witaminy D

ABSTRACT

Vitamin D deficiency are among the most common deficiencies in the general population. Their consequences include many systems, including the circulatory, muscle and joints, endocrine and others. Correcting the deficiency of vitamin D can have extremely crucial impact on many diseases and should be of interest to doctors of many specialties. The following is a multi-disciplinary expert opinion on the significance of vitamin D in the pathogenesis of a number of diseases and their reasonableness supplement its deficiencies, based on the latest reports and publications.

Forum Medycyny Rodzinnej 2015, vol 9, no 6, 423–434

key words: vitamin D, supplementation, vitamin D deficiency

Filip M. Szymański¹,
Dorota A. Bomba-Opoń²,
Paweł Łęgosz³,
Joanna Głogowska-Szeląg⁴,
Wojciech Baran⁵,
Jacek C. Szepietowski⁵,
Beata Kos-Kudła⁴,
Krzysztof J. Filipiak¹,
Małgorzata Kozłowska-
Wojciechowska⁶

¹Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski

Uniwersytet Medyczny, Warszawa

²Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii,

Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

³Katedra i Klinika Ortopedii i Traumatologii

Narządu Ruchu, Warszawski Uniwersytet

Medyczny, Warszawa

⁴Katedra Patofizjologii i Endokrynologii,

Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

⁵Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii

i Alergologii, Uniwersytet Medyczny

we Wrocławiu

⁶Zakład Farmacji Klinicznej i Opieki

Farmaceutycznej, Warszawski Uniwersytet

Medyczny, Warszawa

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Filip M. Szymański
I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski
Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa
Tel.: +48 22 599–19–58
Faks: +48 22 599–19–57
E-mail: filip.szymanski@wum.edu.pl

Tabela 1

Zawartość witaminy D w wybranych produktach żywnościowych

Zawartość witaminy D w 100 g wybranych produktów spożywczych

Jaja	1,70 μg
Wątroba wieprzowa	1,1 μg
Dorsz	1 μg
Łosoś	13 μg
Śledź	19 μg
Śledź solony	9,2 μg
Makrela wędzona	8,4 μg
Margaryny	5,00–7,50 μg

WPROWADZENIE

Wyniki dotychczasowych badań oceniających stężenie witaminy D w różnych populacjach w przeważającej liczbie wskazują na wartości poniżej rekomendowanych, co ma już wymiar epidemii XXI wieku. Korygowanie niedoborów witaminy D może mieć niezwykle istotne znaczenie w leczeniu wielu chorób i powinno być przedmiotem zainteresowania lekarzy wielu specjalności. W produktach żywnościowych witamina D występuje w niewielkiej ilości. Przede wszystkim obecna jest w produktach pochodzenia zwierzęcego, na przykład wątrobie i jajach, rzadko jednak jej podaż zaspokaja dobowe zapotrzebowanie (tab. 1). Poniżej przedstawiono interdyscyplinarne stanowisko ekspertów dotyczące znaczenia witaminy D w patogenezie wielu jednostek chorobowych oraz zasadności uzupełniania jej niedoborów, bazujące na najnowszych doniesieniach i publikacjach.

PUNKT WIDZENIA ORTOPEDY

Witamina D znana jest głównie z oddziaływania na metabolizm kości. Następstwem jej działania na układ kostny i mięśniowy jest prawidłowe stężenie wapnia. Niedobór prowadzi u dzieci do krzywicy, a u osób starszych do osteomalacji, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem złamań kości. Optymalne stężenie witaminy D zapewnia prawidłowe funkcjonowanie naszego szkieletu jako konstrukcji nośnej dla całego organizmu. Każdy niedobór

(współcześnie szacuje się, że stężenie witaminy D poniżej 20 ng/ml występuje u 41% pacjentów między 49. a 83. rokiem życia) może spowodować obniżenie sprawności ruchowej i osłabienia pracy mięśni antygravitacyjnych i w konsekwencji upadki [1, 2]. W 2007 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) uznała upadek za jeden z najistotniejszych problemów zdrowotnych i społecznych starzejących się społeczeństw [3]. Upadki są jedną z głównych przyczyn inwalidztwa i piątą, co do częstości, przyczyną zgonów u osób powyżej 75. roku życia [1]. Upadki u osób po 65. roku życia są przyczyną 90% złamań bliższego końca kości udowej [1]. Te złamania były przed wprowadzeniem nowych technik operacyjnych nazywane „ostatnim złamaniem w życiu człowieka”, ponieważ z powodu unieruchomienia pacjent pozostawał w łóżku do śmierci.

Jest wiele publikacji wskazujących na protekcyjny wpływ suplementacji witaminą D na ryzyko upadków. Z metaanalizy z 2009 roku przeprowadzonej przez Bischoff-Ferrari i Dawson-Hughes wynika, że suplementacja witaminą D w dawce 700–1000 j.m./d. u osób powyżej 65. roku życia zmniejsza ryzyko złamań o 19%, a stężenie witaminy D na poziomie 60 nmol/l lub więcej pozwala na 23% redukcję ryzyka upadku [1, 4]. Dhese i wsp. porównali w swoim badaniu wyniki w grupie chorych z podażą domięśniową 600 000 j.m. ergokalcyferolu u 70 badanych (średnia wieku 76,6 lat) z upadkiem w wywiadzie i krytycznym stężeniem 25(OH)D poniżej 12 ng/ml w odniesieniu do 69 pacjentów grupy kontrolnej z podawanym placebo. Wykazano istotną statystycznie różnicę w redukcji zaburzeń postawy związanych z zaburzeniami siły nerwowo-mięśniowej u osób starszych o 13% [1, 5].

U osób dorosłych z niedoborem witaminy D poniżej stężenia 10 ng/ml obserwuje się uogólnione osłabienie mięśni, zwłaszcza proksymalnych kończyn górnych i dolnych. Niewielki niedobór witaminy D (< 20 ng/ml) obniża siłę mięśni szkieletowych, szczególnie

mięśnia czworogłowego [6]. Uzupełnienie niedoborów poprawia sprawność funkcjonalną, zmniejsza ryzyko upadków i przyspiesza powrót do zdrowia po złamaniach u osób rehabilitowanych. Jeszcze lepszą skuteczność wykazuje suplementacja witaminą D wspomagająca regularną aktywnością fizyczną [7].

Witamina D wykazuje również protekcyjny wpływ na ograniczenie ryzyka złamań kości. Metaanaliza z 2005 roku, przeprowadzona na podstawie wyników z 12 badań klinicznych, które objęły ogółem 19 114 kobiet powyżej 60. roku życia, wykazała obniżenie ryzyka złamania bliższego końca kości udowej o 26%, przy podaży dawką 700–800 j.m./d. [8]. Wpływ witaminy D na postęp lub hamowanie wzrostu kostnego oraz gojenie złamań nie został jednoznacznie zweryfikowany. W badaniach przeprowadzonych na modelu złamania kości udowej u szczurów stwierdzono większy przyrost kostniny i poprawę jej remodelingu [9]. Suplementację wapniem i witaminą D kobietom po menopauzie i mężczyznom po 65. roku życia zaleca się na podstawie metaanalizy Tanga i wsp. z 2007 roku, w której udokumentowano, że podaż wapnia 1200 mg/d. samodzielnie lub w połączeniu z witaminą D 800 j.m./d. zmniejsza ryzyko złamań osteoporotycznych [10].

Witamina D ma zatem ogromne znaczenie w ortopedii, a utrzymanie jej prawidłowego stężenia osocznego łączy się z poprawą stanu zdrowia pacjentów. Aby osiągnąć pożądane u pacjentów „ortopedycznych” stężenie witaminy D, niezbędna jest jej suplementacja. Trzeba jednak podkreślić, że suplementacja wapniem i witaminą D nie wystarcza do optymalnej ochrony przed utratą masy kostnej wskutek osteoporozy i ochrony przed złamaniami osteoporotycznymi u osób z osteoporozą, u których już doszło do złamań. Osoby te są obciążone nadal dużym ryzykiem złamania, pomimo suplementacji, i wymagają dodatkowo leczenia farmakologicznego osteoporozy. Suplementy wapnia i witaminy D w tej sytuacji zapewniają nie tylko odpowiednie zaopa-

trzenie organizmu w wapń i witaminę D, ale i maksymalną skuteczność terapii lekowej [2].

PUNKT WIDZENIA DERMATOLOGA

Witamina D₃ została wprowadzona do dermatologii na szeroką skalę na początku lat 90. ubiegłego wieku w postaci miejscowych preparatów — kalcytriolu i takalcytolu [11]. Są to syntetyczne analogi witaminy D₃ stosowane z powodzeniem w leczeniu łuszczycy oraz *off-label* (poza zarejestrowanymi wskazaniami terapeutycznymi), między innymi u pacjentów z twardziną ograniczoną, liszajem twardziniowym i bielactwem.

Stosowanie preparatów doustnych witaminy D₃ w chorobach dermatologicznych nie jest szeroko rozpowszechnione. Są one rutynowo stosowane w profilaktyce osteoporozy u pacjentów dermatologicznych leczonych ogólnie glikokortykosteroidami. Według najnowszych zaleceń witaminę D₃ należy podawać w dawce 800–2000 j.m./d. u pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy w dawce ≥ 5 mg prednizonu na dobę [12].

W najnowszej dermatologicznej literaturze fachowej pojawia się coraz więcej doniesień o roli, jaką może odgrywać witamina D₃ w rozwoju wielu przewlekłych dermatoz. Związane jest to z odkryciem jej receptorów na wielu komórkach układu immunologicznego, takich jak komórki dendrytyczne, limfocyty B, limfocyty T i komórki NK (*natural killer cells*) [13].

Część tych prac dotyczy zagadnienia niedoboru witaminy D₃ u pacjentów chorujących na toczeń rumieniowaty układowy (SLE, *systemic lupus erythematosus*). Badania eksperymentalne i epidemiologiczne wykazały, że niedobór witaminy D₃ występuje u 38 do 96% pacjentów z SLE, a jej stężenie w surowicy koreluje między innymi z mianem przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA (ds-DNA) oraz nasileniem objawów klinicznych, zwłaszcza zajęciem nerek, układu krążenia, krwiotwórczego i mięśniowo-szkieletowego. Dodatkowo polimorfizm genu receptora wi-

taminy D₃ wpływa na ryzyko zachorowania na tę chorobę. Pacjenci z rozpoznaniem tocznia układowego mają zaleconą ścisłą fotoprotekcję, leczeni są często przewlekłe glikokortykosteroidami i może dojść u nich do zaburzeń funkcji nerek. Wszystkie te czynniki wpływają na obniżenie stężenia witaminy D₃ w surowicy [14]. Najnowsze doniesienia dotyczące suplementacji witaminą D₃ (2000 j.m./d. cholekalcyferolu) u pacjentów z toczniem układowym rumieniowatym są obiecujące, u pacjentów obserwuje się widoczną poprawę parametrów klinicznych i laboratoryjnych [15]. Nie dysponujemy jeszcze wytycznymi dotyczącymi obowiązkowej suplementacji witaminą D₃ w grupie pacjentów z SLE, ale zasadne wydaje się, że należy rozważyć oznaczenie jej stężenia i włączenie suplementacji w dawce 2000 j.m./d. lub większej w przypadku stwierdzenia niedoboru.

Inną jednostką chorobową, która jest obecnie intensywnie badana pod kątem możliwego związku ze stężeniem witaminy D₃, jest atopowe zapalenie skóry (AZS). Atopowe zapalenie skóry to przewlekła, nawrotowa choroba zapalna skóry występująca często w populacji dziecięcej — 10 do 30% osób, natomiast u osób dorosłych jest obserwowana znacznie rzadziej — 1–3% [16]. Ponieważ w badaniach eksperymentalnych wykazano, że witamina D₃ poprzez swój receptor na komórkach dendrytycznych wpływa na aktywację limfocytów T i produkcję specyficznych cytokin istotnych dla rozwoju choroby, a także wpływa na syntezę białek bariery naskórkowej i produkcję peptydów przeciwbakteryjnych, rozpoczęto szeroko zakrojone badania epidemiologiczne [17, 18]. W metaanalizie opublikowanych do 2012 roku prac wykazano, że stężenie witaminy D₃ w surowicy koreluje odwrotnie z nasileniem AZS [19]. Są jednak inne doniesienia, które wykazują odwrotną zależność albo jej brak [20, 21]. Jeżeli chodzi o efekt suplementacji witaminą D₃ na przebieg choroby, to dane są również rozbieżne, chociaż większość doniesień sugeruje możliwy

korzystny efekt suplementacji u osób z AZS i jej niedoborem, zwłaszcza w przypadku AZS wyraźnie nasilającego się w okresie zimowym [22–24]. Być może wynika to z opisanego wpływu polimorfizmu genu receptora dla witaminy D₃ na przebieg choroby [25]. Bardzo interesujące wyniki opublikowali również polscy autorzy, którzy w swoim badaniu suplementowali witaminę D₃ u dzieci z AZS w zależności od jej wyjściowego stężenia. W grupie dzieci z niedoborem < 15 ng/ml, które otrzymywały 2000 j.m./d. witaminy D₃ przez trzy miesiące, uzyskano istotną poprawę stanu klinicznego i obniżenie stężenia IgE [26]. Pomimo braku wytycznych bezwzględnie zalecających suplementację witaminą D₃ u chorych na AZS, wydaje się, że należy rozważyć oznaczenie jej stężenia i włączenie suplementacji w dawce 2000 j.m./d. w przypadku stwierdzenia niedoboru, zwłaszcza u pacjentów, u których AZS ma największe nasilenie w okresie jesienno-zimowym.

Czerniak skóry jest złośliwym nowotworem wywodzącym się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych. Jest nowotworem o największej dynamice wzrostu liczby zachorowań — w Polsce na przestrzeni lat 1982–2002 liczba zachorowań zwiększyła się niemal 3-krotnie [27]. Melanocyty, podobnie jak keratynocyty, posiadają enzymy odpowiadające za powstanie aktywnych metabolicznie postaci witaminy D i ich przemiany [28]. Badania nad rolą witaminy D₃ w rozwoju czerniaka prowadzone są od lat 80. ubiegłego wieku i pierwsze wyniki wskazywały na możliwości jej antynowotworowego działania, wykazano między innymi, że witamina D₃ może stymulować apoptozę ludzkich komórek linii czerniaka [29]. Wyniki badań wpływu egzogennej witaminy D (przyjmowanej w pokarmach i jako suplement diety) oraz jej stężenia w surowicy na ryzyko zachorowania na czerniaka są niejednoznaczne [30]. W jednym z ostatnio opublikowanych badań wykazano związek pomiędzy stężeniem witaminy D w surowicy a zaawansowaniem nowotworu (w skali Bre-

słowa) w momencie diagnozy [31]. Włączeni do badania pacjenci oceniani byli w momencie rozpoznania nowotworu, a nie podczas leczenia, kiedy mają zalecaną ścisłą fotoprotekcję, przez co bezwzględnie unikają ekspozycji na promieniowanie słoneczne.

Ponieważ nie wiadomo, gdzie leży granica pomiędzy dzienną dawką promieniowania UV, która jest korzystna dla zdrowia, a dawką szkodliwą, zarówno u pacjentów z rozpoznaniem czerniakiem, jak i w populacji ogólnej zalecana jest ochrona przeciwsłoneczna. Fotoprotekcja stanowi nie tylko najlepszy sposób profilaktyki czerniaka, spowalnia także procesy starzenia się skóry. Zalecane ograniczenie ekspozycji na promieniowanie UV może wpływać negatywnie na syntezę witaminy D w skórze, co skłania do zalecenia jej suplementacji. Zalecenie suplementacji u chorych na czerniaka nie ma na razie dobrych podstaw naukowych, dlatego też tę populację, podobnie jak wszystkie osoby stosujące ochronę przeciwsłoneczną, należy traktować jak populację ogólną i stosować wytyczne suplementacji witaminą D odnoszące się do tej populacji.

PUNKT WIDZENIA ENDOKRYNOLOGA

Od odkrycia witaminy D jej działanie wiązane było z tkanką kostną i metabolizmem wapnia. Witamina D bierze także udział w wielu innych procesach biologicznych, także znajdując swoje miejsce w patogenezie chorób układu endokrynnego. Jest ona najważniejszym czynnikiem stymulującym aktywny jelitowy transport wapnia oraz fosforanów i magnezu, powodować może zwiększenie wchłanianości wapnia do 40–50% i fosforanów do 80% [32]. W populacji osób dorosłych niedobór witaminy D stanowi jeden z głównych czynników prowadzących do wzrostu ryzyka złamań na skutek obniżenia wytrzymałości mechanicznej szkieletu i zwiększenia liczby upadków. Wtórna osteoporoza, do której mogą doprowadzić choroby układu endokrynnego (akromegalia, nadczynność tarczycy, zespół Cushinga, zaburzenia przytarczyc czy niedobory hormonów

płciowych) mogą współistnieć z niedoborami witaminy D. Istotne jest także pozakostne działanie witaminy D.

Wyniki dotychczasowych badań wskazują na udział witaminy D w patogenezie cukrzycy typu 2, zespołu metabolicznego i otyłości. Ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 i zespołu metabolicznego zwiększa się przy niedoborze witaminy D poprzez zwiększenie insulinooporności i obniżoną syntezę insuliny w komórkach wysp trzustkowych [33]. Osoby wykazujące nietolerancję glukozy należą do grupy wysokiego ryzyka niedoboru witaminy D. W przypadkach niedoboru witaminy D wyrównanie jej stężenia może prowadzić do normalizacji stężenia glukozy na czczo u osób z nieprawidłową glikemią. Sugeruje się, że leczenie witaminą D może wpłynąć na obniżenie ryzyka rozwoju cukrzycy, powoduje także znamienny wzrost insulinooporności [34, 35].

Tkanka tłuszczowa jest magazynem witaminy D. Otyłość stanowi czynnik ryzyka niedoboru witaminy D, bowiem rozpuszczalna w tłuszczach 25(OH)D jest sekwestrowana w tkance tłuszczowej, co powoduje, że jest biologicznie niedostępna [36]. Dane literaturowe oparte na wielu badaniach epidemiologicznych i klinicznych wskazują na częstsze występowanie niedoboru witaminy D u otyłych osób, w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała [37]. Ponadto zaburzenia gospodarki lipidowej i stosowanie leków obniżających stężenie cholesterolu skutkuje zmniejszonym wchłanianiem witaminy D z przewodu pokarmowego.

Należy pamiętać, że istotna dla indywidualnego dostosowania dawki witaminy D jest wartość indeksu masy ciała (BMI, *body mass index*), ponieważ stężenie 25(OH)D jest odwrotnie proporcjonalne do wskaźnika masy ciała [38, 39]. Leczenie niedoborów witaminy D u osób otyłych obejmuje dawki tej witaminy od 6000–10 000 j.m./d. przez okres 8–12 tygodni do uzyskania stężenia 25(OH)D powyżej 30 ng/ml [40]. Suplementację witaminą D u otyłych dorosłych i seniorów zaleca

się w dawce 1600–4000 j.m./d. przez cały rok, zależnie od stopnia otyłości, pamiętając, że racjonalna, bezpieczna ekspozycja skóry na promienie słoneczne stanowi cenne źródło witaminy D [41].

Metabolizm witaminy D ma także związek z przynależnością do grup wysokiego ryzyka niedoboru witaminy D należą osoby z zaburzeniami czynności przynależnych. Nadczynność przynależnych trzeciorzędowa to wieloletni brak witaminy D, skutkujący niedostatecznym wchłanianiem wapnia i przerostem przynależnych, co powoduje wzrost stężenia parathormonu (PTH) i wapnia. Drugorzędowa nadczynność przynależnych to wzrost stężenia PTH w odpowiedzi na bodziec, na przykład na brak witaminy D. Klincznym wskazaniem do oznaczenia 25(OH)D jest niedoczynność przynależnych, obniżenie stężenia witaminy D pobudza bowiem wydzielanie PTH przez przynależne, co ma odzwierciedlenie w zaburzeniach gospodarki wapniowo-fosforanowej. Leczenie wysokimi dawkami witaminy D wraz z preparatami wapnia i dietą bogatowapniową, powoduje normalizację stężeń wapnia i fosforu w surowicy krwi, a co za tym idzie również PTH. Należy pamiętać, że jedną z przyczyn niedoczynności przynależnych może być uszkodzenie lub wycięcie przynależnych w trakcie strumektomii. W przypadku pacjentów z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej — niezależnie od jej etiologii — suplementację witaminą D należy prowadzić pod kontrolą stężenia 25(OH)D i podstawowych parametrów wapniowo-fosforanowych co trzy miesiące terapii [42].

Kolejnym istotnym zagadnieniem są choroby autoimmunologiczne. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na powiązania między stanem zaopatrzenia organizmu w witaminę D a występowaniem chorób autoimmunologicznych [43]. Mimo iż do tej pory nie było spójnych badań populacyjnych dotyczących niedoborów witaminy D u pacjentów z chorobami gruczołu tarczowego, należy pamiętać, że często występująca choroba Ha-

shimoto czy Gravesa-Basedowa ma podłoże autoimmunologiczne. Dość często przy okazji oznaczeń witaminy 25(OH)D stwierdza się niedobory w tej grupie osób, w związku z tym również w tej grupie chorych należy włączyć leczenie w celu uzyskania stężenia 25(OH)D powyżej 30 ng/ml [40].

PUNKT WIDZENIA GINEKOLOGA I PERINATOLOGA

Problem deficytu witaminy D (25(OH)D), jak wskazują dane kliniczne z Polski, może dotyczyć ponad 50% kobiet w początkowym okresie ciąży, szczególnie w miesiącach o niskim nasłonecznieniu [44]. Niestety stosowne przez ciężarne preparaty wielowitaminowe zawierające najczęściej niską dawkę witaminy D nie uzupełniają w pełni jej niedoboru [45, 46]. Dodatkowo substancje czynne i wypełniające zawarte w preparatach wielowitaminowych mogą pogarszać wchłanianie witaminy D. W przypadku monoterapii problem ten nie zachodzi.

Witamina D pełni niezmiernie istotną rolę w początkowym okresie ciąży, gdyż reguluje transkrypcję genów odpowiedzialnych za procesy implantacji, inwazję trofoblastu oraz angiogenezę [47]. Poprzez swoje działanie immunomodulacyjne wpływa również na korzystny stosunek cytokin Th2 do Th1, zmniejszając ryzyko poronienia. Zaburzenia procesu inwazji trofoblastu i tworzenia łożyska są jedną z głównych przyczyn rozwoju preeklampsji (PE), często współistniejącej z zahamowaniem wzrastania wewnątrzmacicznego płodu. Stwierdzono, iż niskie stężenie witaminy D u ciężarnej zwiększa ryzyko tych najcięższych powikłań ciąży, stanowiących zagrożenie zarówno dla życia i zdrowia matki, jak również dziecka [48]. Wyniki badań epidemiologicznych populacji norweskiej wskazują, iż suplementacja witaminą D u ciężarnych zmniejsza o 27% częstość występowania PE [49].

Witamina D ma również ogromne znaczenie w rozrodzie człowieka. Wyniki badań ostatnich lat potwierdzają jej udział w procesach owulacji, jak również spermatoge-

nezy [50]. Pacjentki i pacjenci leczeni z powodu niepłodności często wykazują niedobór 25(OH)D. Suplementacja witaminą D znalazła szczególne zastosowanie u kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCOS, *polycystic ovary syndrome*), ze względu na działania wpływające na poprawę insulinowrażliwości. Prawidłowe stężenie witaminy D u tych kobiet zwiększa także skuteczność stymulacji owulacji [50]. Wykazano również, iż niskie stężenie 25(OH)D zmniejsza odsetek ciąży uzyskiwanych w procedurach zapłodnienia pozaustrojowego [51].

Ponadto najczęstszym nowotworem występującym u kobiet w Polsce jest rak piersi. Witamina D poprzez swoje działanie antyproliferacyjne oraz pobudzające różnicowanie komórek w gruczole piersiowym może mieć istotne znaczenie w prewencji i leczeniu zmian rozrostowych [51]. Wpływa między innymi na zmniejszenie ekspresji receptorów estrogenowych, ograniczając stymulujący wpływ estrogenów. Wyniki badań pokazały, że komórki guza wykazują zwiększoną aktywność enzymu CYP24 odpowiedzialnego za degradację aktywnej witaminy D [51]. Z drugiej strony zwiększona ekspresja receptora dla tej witaminy w guzie piersi stanowi dobry czynnik rokowniczy [51]. Stwierdzono, że wzrost stężenia 25(OH)D o 5 ng/ml u kobiet po menopauzie wiązał się z niższym ryzykiem wystąpienia raka piersi [52].

W praktyce ginekologicznej suplementacja witaminą D wskazana jest we wszystkich wymienionych powyżej populacjach, a także u kobiet zdrowych, u których występują niedobory witaminy D.

PUNKT WIDZENIA KARDIOLOGA I HIPERTENSJOLOGA

Stężenia witaminy D w surowicy wykazują sezonową zmienność, z wyższymi stężeniami odnotowywanymi w miesiącach letnich, co związane jest z większym nasłonecznieniem [53]. Również w przypadku choroby niedokrwiennej serca obserwuje się pewną se-

zonową zmienność w częstości występowania niedoborów [54]. Wyniki dotychczasowych badań epidemiologicznych pokazują tendencję do częstszego występowania choroby niedokrwiennej serca i nadciśnienia tętniczego wraz ze wzrostem odległości od równika, a także większą częstość incydentów wieńcowych w miesiącach zimowych. Związane może to być z większą częstością występowania bardziej nasilonych niedoborów witaminy D w regionach z mniejszą ekspozycją na działanie promieni słonecznych [55, 56].

Wyniki wcześniejszych badań wykazały związek pomiędzy niskimi stężeniami witaminy D a zwiększeniem aktywności reninowej osocza, występowaniem zwapnienia tętnic wieńcowych, wzrostem wartości ciśnienia tętniczego krwi i ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego [57–60]. Wyniki dotychczasowych badań obserwacyjnych wskazują na istotny związek pomiędzy niskimi stężeniami 25(OH)D a podwyższonym ryzykiem rozwoju nadciśnienia tętniczego [59, 61]. Prawdopodobny mechanizm powiązania między witaminą D i wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego polega na udziale witaminy D w hamowaniu aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). Zmniejszone stężenie witaminy D łączy się z mniejszą supresją funkcji układu RAA i powoduje wzrost wartości ciśnienia tętniczego krwi [57, 62]. Wydaje się również, że wtórna nadczynność przytarczyc i hipokalcemia, które są powszechne u pacjentów z hipowitaminozą D, również tłumaczą jej związek z powstawaniem nadciśnienia tętniczego. Niemniej wyniki randomizowanych badań kontrolnych dotyczące suplementacji witaminą D i wartości ciśnienia tętniczego krwi wykazały niespójne wyniki, być może ze względu na różnice w rodzaju stosowanych preparatów witaminy D oraz brak ujednoczenia stężeń witaminy D uznawanych za wartości docelowe [63, 64]. Wskazuje to na rolę nie tylko suplementacji witaminą D, ale także dobieranie odpowiednich, skutecznych preparatów.

Kolejnym istotnym z punktu widzenia dobrostanu układu sercowo-naczyniowego zagadnieniem jest związek witaminy D ze stanem łożyska naczyniowego, śródbłonka naczyń krwionośnych, a więc także ryzykiem powstawania zmian miażdżycowych. Częste współwystępowanie nadciśnienia tętniczego oraz niedoborów witaminy D może wykazywać niekorzystny wpływ na układ krążenia ze względu na wspólną rolę tych czynników w remodelingu naczyniowym [65]. Dysfunkcja śródbłonka naczyniowego charakteryzuje się zmianą właściwości śródbłonka w zakresie podatności i rozszerzalności naczyń, a także zmniejszeniem jego oporności na występowanie stanów prozapalnych czy zakrzepicy [66]. Dysfunkcja śródbłonka odgrywa ważną rolę w patogenezie miażdżycy tętnic poprzez przyczynianie się do inicjacji i progresji tworzenia blaszki miażdżycowej [66]. Dysfunkcja śródbłonka wiąże się również ze wzrostem sztywności tętnic [67]. Wyniki wcześniejszych badań pokazały, że wyrównanie niedoborów witaminy D za pomocą jej suplementacji prowadzi do istotnej poprawy sztywności tętnic w porównaniu do stosowania placebo [68, 69]. Zarówno korekcja wartości ciśnienia tętniczego — najważniejszego czynnika ryzyka chorób miażdżycowych, jak również poprawa funkcji śródbłonka związane są z redukcją ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Niemniej ze względu na wspomniane wcześniej różnice w definicji wyrównania stężeń witaminy D przyjęte w poszczególnych badaniach, obserwuje się niespójności publikowanych wyników.

Jedno z dostępnych badań przeprowadzonych w populacji ogólnej wykazało istotny spadek ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych po zastosowaniu witaminy D [70]. W przeglądzie systematycznym 13 badań obserwacyjnych badających związek stężenia witaminy D z wykładnikami kardiometabolicznymi dobrostanu ustroju (cukrzycą typu 2, nadciśnieniem tętniczym lub chorobami układu krążenia) stwierdzono, że korelacja ta nie jest pewna. Niemniej badacze zwrócili uwa-

gę, że interpretacja wyników była utrudniona przez znaczną heterogeniczność badań [71]. Niedawna metaanaliza 51 badań analizujących związek witaminy D i incydentów sercowo-naczyniowych wykazała korzystny wpływ witaminy D na całkowite ryzyko zgonu [72].

Jedną z najważniejszych obserwacji dotyczących roli witaminy D w patogenezie chorób układu krążenia pochodzi z badania Framingham Offspring [65]. Włączono do niego 1700 uczestników (średnia wieku 59 lat), bez wcześniejszej choroby układu krążenia, u których oceniono stężenie 25(OH)D oraz poddano długoletniej obserwacji. Udowodniono, że włączeni do badania pacjenci ze stężeniem 25(OH)D < 37 nmol/l mieli istotnie większe (o 62%) ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych [(ryzyko względne; *hazard ratio*) HR 1,62; 95% (przedział ufności; *confidence interval*) CI 1,11–2,36; $p < 0,01$] w porównaniu z osobami z wyższymi stężeniami 25(OH)D. Badacze potwierdzili, że niskie osoczowe stężenia witaminy D związane są z chorobami układu krążenia, podając jednocześnie kilka potencjalnych mechanizmów, mogących wyjaśnić te wyniki. Obejmowały one rolę 1,25(OH)D w regulacji osi RAA przez bezpośrednie hamowanie ekspresji genów układu renina i potencjalną rolę witaminy D w funkcji naczyń krwionośnych, w tym w powstawaniu stanów zapalnych, wzroście komórek mięśni gładkich i zakrzepicy.

Wydaje się, że w leczeniu pacjenta zagrożonego chorobami układu sercowo-naczyniowego osiągnięcie prawidłowych stężeń witaminy D w surowicy odgrywa istotną rolę. Poza samym uzupełnianiem witaminy D istotne jest osiągnięcie jej docelowych stężeń przy pomocy preparatów zawierających jej odpowiednie dawki.

PODSUMOWANIE

W Polsce, ze względu na położenie geograficzne, istnieje ograniczona możliwość uzyskania zalecanego stężenia 25(OH)D w surowicy krwi poprzez efektywną skórą syntezę wita-

miny D. Stwarza to konieczność uzupełniania niedoborów. Ryzyko przedawkowania witaminy D jest znikome, a toksyczność — nawet w przypadku uzyskania stężenia 25(OH)D w surowicy krwi > 100 ng/ml — jest dyskutowana [73]. Celem leczenia powinno być zatem uzupełnianie witaminy D, zapewniające osiągnięcie stężenia 25(OH)D w surowicy wyższego niż 30 ng/ml.

Podawanie witaminy D doustnie (według aktualnych wytycznych 2000 j.m./d.) jest niezbędne w okresie niedostatecznej syntezy skórnej, to jest w Polsce od października do kwietnia [74]. Witaminę D (około 1000 j.m./d.) należy podawać wszystkim osobom unikającym ekspozycji skórnych oraz osobom po 65. roku życia przez cały rok, ze względu na obniżoną syntezę skórną oraz udowodnione działanie przeciwłamaniowe i przeciwupadkowe.

Rekomendowana dawka lecznicza wynosi 1000–10 000 j.m./d. (około 50 000 j.m. na tydzień) przez 1–3 miesiące, zależnie od wieku, masy ciała i stopnia niedoboru. W trakcie leczenia konieczne jest monitorowanie stężenia 25(OH)D w surowicy krwi, dlatego zalecane jest skierowanie pacjenta do poradni wykonującej stosowne oznaczenia. Dawka lecznicza w niedoborach ciężkich to co najmniej 5000 j.m./d. ÷ 10 000 j.m./d. (około 50 000 j.m. na tydzień), w lekkim i średnim 2000 ÷ 3000 j.m./d., a czas jej podażi powinien zależeć od stopnia niedoboru. Po osiągnięciu optymalnego stężenia 25(OH)D należy przejść na dawkę podtrzymującą, to jest 2000–4000 j.m./d.

W trakcie leczenia konieczne jest monitorowanie 25(OH)D w surowicy, a przy ciężkich niedoborach pomocne jest monitorowanie stężenia wapnia, aktywności fosfatazy alkalicznej oraz wydalania dobowego wapnia (kalciurii) [2]. Należy pamiętać, że dawka terapeutyczna witaminy D powinna być większa u osób starszych i/lub z otyłością [2].

W 2013 roku wydano także rekomendacje dawkowania witaminy w populacji osób zdrowych oraz w grupach ryzyka deficytów

Tabela 2

Wskazania do oznaczania stężenia witaminy D

Wskazania do oznaczania stężenia 25(OH)D w surowicy

Krzywica, osteomalacja, bóle stawowo-mięśniowe, idiopatyczna lub wtórna osteoporoza, złamania niskoenergetyczne
Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, niezależnie od etiologii
Niedoczynność przytarczyc
Przewlekła steroidoterapia (dawka prednizonu ≥ 7 mg/d.)
Terapia ketokonazolem
Terapia lekami przeciwdrgawkowymi
Terapia lekami antyretrowirusowymi
Zespoły upośledzonego trawienia i/lub wchłaniania, w tym mukowiscydoza
Długotrwała dieta eliminacyjna, zaburzenia odżywiania, żywienie pozajelitowe
Przewlekła choroba nerek (stadium 3.–5.), stan po przeszczepieniu nerki
Przewlekła niewydolność wątroby, cholestaza
Choroba ziarniniakowa
Choroby nowotworowe
Choroby układu krążenia, szczególnie nadciśnienie tętnicze
Choroby autoimmunizacyjne
Niektóre infekcje, między innymi wirusowe zapalenie wątroby typu C, nawracające ostre infekcje dróg oddechowych
Choroby alergiczne (między innymi astma, atopowe zapalenie skóry)

dla Europy Środkowej [75]. W dokumencie poza przytoczeniem dawek zalecanych w poszczególnych grupach pacjentów, w zależności od występowania niedoborów oraz czynników współistniejących, podano także sytuacje kliniczne, w których należy oznaczać stężenie witaminy D w surowicy. Przytoczono je w tabeli 2.

Przy okazji omawiania zasad leczenia niedoborów witaminy D należy poruszyć jeszcze jedno zagadnienie. Zgodnie z polskim ustawodawstwem, pozycja różnego rodzaju preparatów zawierających witaminę D jest odmienna, a ich skład, działanie i nadzór nad procesem produkcji, dystrybucji i obrotu jest regulowany przepisami prawa [76, 77]. Suplement diety to środek spożywczy, którego celem jest uzupełnienie normalnej diety, będący skoncen-

trowanym źródłem witamin lub składników mineralnych lub innych substancji wykazujących efekt odżywczy lub inny fizjologiczny, pojedynczych lub złożonych (...) z wyłączeniem produktów posiadających właściwości produktu leczniczego w rozumieniu przepisów prawa farmaceutycznego [77]. Suplement diety nie ma właściwości leczniczych, co więcej są to produkty niezatwierdzone przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, dla których brak jest także ustawowego wymogu ciągłego monitorowania bezpieczeństwa stosowania. Jest to najmniej wartościowy z dostępnych na rynku środków farmaceutycznych.

Z kolei dietetyczne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego (FSMP, *food for special medical purpose*) są to produkty odpowiednio przetworzone lub przygotowane z przeznaczeniem do dietetycznego odżywiania pacjentów pod nadzorem lekarza. Stosowane są jako całkowite lub częściowe źródło pożywienia u pacjentów z ograniczoną, upośledzoną lub zaburzoną możliwością przyjmowania, trawienia, wchłaniania,

metabolizowania lub wydalania zwykłych środków spożywczych lub niektórych składników odżywczych w nich zawartych bądź ich metabolitów. Tego typu produkty mogą być stosowane również przez pacjentów z innymi ustalonymi medycznie wymaganiami żywieniowymi, wynikającymi z ich stanu zdrowia. Rejestracja FSMP wymaga poparcia danymi zawartymi w literaturze naukowej oraz zezwoleń odpowiednich organów. Dietetyczne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego (FSMP) są zatem produktem przeznaczonym do leczenia i dalece przewyższają skutecznością suplementy diety [78].

Dlatego też w przypadku stosowania witaminy D zasadne jest zalecenie jej preparatów (szczególnie zawierających >1000 j.m. aktywnej substancji) zarejestrowanych na przykład jako dietetyczny środek spożywczy specjalnego przeznaczenia, który ma właściwości lecznicze i umożliwia leczenie. Jednocześnie należy unikać suplementów diety, szczególnie tych, zawierających małe ilości aktywnej substancji.

PIŚMIENNICTWO

1. Czerwiński E., Kumorek A. Upadki, witamina D i złamania. *Postępy Nauk Med.* 2012; 25: 226–231.
2. Marciniowska-Suchowierska E., Sawicka A. Wapń i witamina D w prewencji złamań osteoporotycznych. *Postępy Nauk Med.* 2012; 25: 273–279.
3. A Global: Report on Falls Prevention, Epidemiology of Falls, World Health Organization, Geneva 2007.
4. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Staehelin H.B. i wsp. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b3692.
5. Dhesi J.K., Jackson S.H., Bearne L.M. i wsp. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age Ageing* 2004; 33: 589–595.
6. Anweiler C., Beauchet O., Berrut G. i wsp. Vitamin D deficiency-related quadriceps weakness: results of the Epidemiologie De l'Osteoporose cohort. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009; 57: 368–369.
7. Czerwiński E., Borowy P., Kumorek A. Witamina D a układ mięśniowo-szkieletowy. *Stand. Med.* 2012; 9: 649–654.
8. Bischoff-Ferrari H.A., Willet W.C., Wong J.B. i wsp. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a Meta-analysis of randomised controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 2257–2264.
9. Bischoff-Ferrari H.A. i wsp. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291: 1999–2006.
10. Tang B.M., Eslick G.D., Nowson C. i wsp. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures of bone in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 657–666.
11. Kragballe K. i wsp. Double-blind, right/left comparison of calcipotriol and betamethasone valerate in treatment of psoriasis vulgaris. *Lancet* 1991; 337: 193–196.
12. Bednarczuk T. Problemy w praktyce lekarza POZ: przewlekła kortykoterapia i DHEA. *Med. Prakt.* 2014; 5: 97–105.
13. Lin Z., Li W. The roles of vitamin d and its analogs in inflammatory diseases. *Curr. Top. Med. Chem.* 2015 Sep 15. [Epub ahead of print]
14. Yap K.S., Morand E.F. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: continued evolution. *Int. J. Rheum. Dis.* 2015; 18: 242–249.
15. Abou-Raya A., Abou-Raya S., Helmii M. The effect of vitamin D supplementation on inflammatory and he-

- mostatic markers and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: a randomized placebo controlled trial. *J. Rheumatol.* 2013; 40: 265–272.
16. Peng W., Novak N. Recent developments in atopic dermatitis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 14: 417–422.
 17. Schaubert J., Gallo R.L. The vitamin D pathway: a new target for control of the skin immune response? *Experimental Dermatology* 2008; 17: 633–639.
 18. Thyssen J.P. i wsp. Skin barrier abnormality caused by filaggrin (FLG) mutations is associated with increased serum 25-hydroxyvitamin D concentrations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 130: 1204–1207.
 19. Mutgi K., Koo J. Update on the role of systemic vitamin D in atopic dermatitis. *Pediatr. Dermatol.* 2013; 30: 303–307.
 20. Heimbeck I., Wjst M., Apfelbacher C.J. Low vitamin D serum level is inversely associated with eczema in children and adolescents in Germany. *Allergy* 2013; 68: 906–910.
 21. Chiu Y.E., Havens P.L., Siegel D.H. i wsp. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration does not correlate with atopic dermatitis severity. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013; 69: 40–46.
 22. Camargo C.A. Jr, Ganmaa D., Sidbury R. i wsp. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134: 831–835.
 23. Amestajani M., Salehi B.S., Vasigh M. i wsp. Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study. *J. Drugs Dermatol.* 2012; 11: 327–330.
 24. Bath-Hextall F.J. i wsp. Dietary supplements for established atopic eczema. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012 Feb 15;2:CD005205.
 25. Wang S.S., Hon K.L., Kong A.P.S. i wsp. Eczema phenotypes are associated with multiple vitamin D pathway genes in Chinese children. *Allergy* 2014; 69: 118–124.
 26. Samochocki Z., Bogaczewicz J., Jeziorkowska R. i wsp. Vitamin D effects in atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Derm.* 2013; 69: 238–244.
 27. Batycka-Baran A., Kuczborska I., Szepietowski J. Witamina D a czerniak — przegląd literatury. *Dermatol. Klin.* 2012; 14: 37–44.
 28. Rutkowski P. i wsp. Czerniaki skóry — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2013 roku. *Przegl. Dermatol.* 2013; 100: 1–15.
 29. Danielsson C., Fehsel K., Polly P., Carlberg C. Differential apoptotic response of human melanoma cells to 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 and its analogues. *Cell. Death Differ.* 1998; 5: 946–952.
 30. Caini S. i wsp. Vitamin D and melanoma and non-melanoma skin cancer risk and prognosis: a comprehensive review and meta-analysis. *Eur. J. Cancer.* 2014; 50: 2649–2658.
 31. Wyatt C., Lucas R.M., Hurst C., Kimlin M.G. Vitamin D deficiency at melanoma diagnosis is associated with higher Breslow thickness. *PLoS. One.* 2015; 10: e0126394.
 32. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N. Eng. J. Med.* 2007; 357: 266–281.
 33. Alvarez J.A. i wsp. Role of Vitamin D in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *Int. J. Endocrinol.* 2010; 35: 385–389.
 34. Hypponen E. i wsp. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500–1503.
 35. Mitri J. i wsp. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2011; 65: 1005–1015.
 36. Wortsman J. i wsp. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 72: 690–693.
 37. Vitarrasa N. i wsp. Low 25-hydroxyvitamin D concentration in obese women their clinical significance and relationship with antropometric and body composition variables. *J. Endocrinol. Invest.* 2007; 30: 653–658.
 38. Bishof M.G. i wsp. Vitamin D status and its relation to age and body mass index. *Horm. Res.* 2006; 66: 211–215
 39. Muscogiuri G. i wsp. 25-hydroxyvitamin D concentration correlates with insulin-sensitivity and BMI in obesity. *Obesity* 2010; 18: 1906–1910.
 40. Holick M.F. i wsp. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96: 1911–1930.
 41. Ptudowski P. i wsp. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in central Europe-recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin deficiency. *Endokrynologia Polska* 2013; 64: 319–327.
 42. Holick M.F. i wsp. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96: 1911–1930.
 43. Ptudowski P. i wsp. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality — a review of recent evidence. *Autoimmun. Rev.* 2013; 12: 976–989.
 44. Bomba-Opon D.A., Brawura-Biskupski-Samaha R., Kozłowski S. i wsp. First trimester maternal serum vitamin D and markers of preeclampsia. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2014; 27: 1078–1079.
 45. Bartoszewicz Z., Kondracka A., Krasnodebska-Kiljańska M. i wsp. Vitamin D insufficiency in healthy pregnant women living in Warsaw. *Ginekol. Pol.* 2013; 84: 363–367.
 46. Skowrońska-Jóźwiak E., Adamczewski Z., Tyszkiewicz A. i wsp. Assessment of adequacy of vitamin D supplementation during pregnancy. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2014; 21: 198–200.
 47. Shin J.S., Choi M.Y., Longtine M.S., Nelson D.M. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta* 2010; 31: 1027–1034.
 48. Robinson C.J., Wagner C.L., Hollis B.W. i wsp. Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 204: 556.e1–4.
 49. Haugen M., Brantsaeter A.L., Trogstad L. i wsp. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology* 2009; 20: 720–726.
 50. Dabrowski F.A., Grzechocinska B., Wielgos M. The role of vitamin D in reproductive health—a Trojan Horse

- or the Golden Fleece? *Nutrients* 2015; 7: 4139–4153.
51. Colonese F., Laganá A.S., Colonese E. i wsp. The pleiotropic effects of vitamin D in gynaecological and obstetric diseases: an overview on a hot topic. *Biomed Res. Int.* 2015; 2015: 986281.
 52. Bauer S.R., Hankinson S.E., Bertone-Johnson E.R., Ding E.L. Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92: 123–131.
 53. Zittermann A., Scheld K., Stehle P. Seasonal variations in vitamin D status and calcium absorption do not influence bone turnover in young women. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1998; 52: 501–6.
 54. Douglas A.S., Dunnigan M.G., Allan T.M., Rawles J.M. Seasonal variation in coronary heart disease in Scotland. *J. Epidemiol. Community Health* 1995; 49: 575–82.
 55. Grimes D.S., Hindle E., Dyer T. Sunlight, cholesterol and coronary heart disease. *QJM* 1996; 89: 579–589.
 56. Rostand S.G. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997; 30: 150–156.
 57. Xiang W., Kong J., Chen S. i wsp. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005; 288: E125–32.
 58. Young K.A., Snell-Bergeon J.K., Naik R.G. i wsp. Vitamin D deficiency and coronary artery calcification in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 454–458.
 59. Forman J.P., Giovannucci E., Holmes M.D. i wsp. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1063–1069.
 60. Martins D., Wolf M., Pan D. i wsp. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 1159–1165.
 61. Burgaz A., Byberg L., Rautiainen S. i wsp. Confirmed hypertension and plasma 25(OH)D concentrations amongst elderly men. *J. Intern. Med.* 2011; 269: 211–218.
 62. Zhou C., Lu F., Cao K. i wsp. Calcium-independent and 1,25(OH)₂D₃-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1 α -hydroxylase knockout mice. *Kidney Int.* 2008; 74: 170–179.
 63. Major G.C., Alarie F., Dore´ J. i wsp. Supplementation with calcium + vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85: 54–59.
 64. Pan W.H., Wang C.Y., Li L.A. i wsp. No significant effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure and calcium metabolism in elderly Chinese. *Chin. J. Physiol.* 1993; 36: 85–94.
 65. Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L. i wsp. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503–511.
 66. Endemann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial dysfunction. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 1983–1992.
 67. McEniery C.M., Wallace S., Mackenzie I.S. i wsp. Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. *Hypertension* 2006; 48: 602–608.
 68. Sugden J.A., Davies J.I., Witham M.D. i wsp. Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet. Med.* 2008; 25: 320–325.
 69. Andrade J., Er L., Ignaszewski A., Levin A. Exploration of association of 1,25-OH₂D₃ with augmentation index, a composite measure of arterial stiffness. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 1800–1806.
 70. Bostick R.M., Kushi L.H., Wu Y. i wsp. Relation of calcium, Vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women. *Am. J. Epidemiol.* 1999; 149: 151–161.
 71. Pittas A.G., Chung M., Trikalinos T. i wsp. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann. Intern. Med.* 2010; 152: 307–314.
 72. Elamin M.B., Abu Elnour N.O., Elamin K.B. i wsp. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96: 1931–1942.
 73. Vieth R. Critique of the considerations for establishing the tolerable upper intake level for vitamin D: critical need for revision upwards. *J. Nutr.* 2006; 136: 1117–1122.
 74. Buczkowski K., Chłabczyk S., Dytfield J. Wytyczne dla lekarzy rodzinnych dotyczące suplementacji witaminy D. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2013; 7: 55–58.
 75. Płudowski P. i wsp. 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.
 76. Ustawa z dnia 6 września 2001 — Prawo farmaceutyczne, z późniejszymi zmianami (Dz. U. 2008 Nr 45 Poz. 271).
 77. Ustawa z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia, z późniejszymi zmianami (Dz. U. 2010 Nr 136 Poz. 914).
 78. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 września 2010 r. w sprawie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego.