



NIEDOBÓR WITAMINY D I JEGO KONSEKWENCJE

VITAMIN D DEFICIENCY AND ITS CONSEQUENCES

Anna Otlewska¹, Paweł Hackemer², Fryderyk Menzel², Aleksandra Drabik³

¹ Katedra i Zakład Fizjologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

² Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu

³ Katedra i Zakład Higieny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

DOI: <https://doi.org/10.20883/ppnoz.2018.18>

STRESZCZENIE

Niedobór witaminy D jest powszechnym zjawiskiem w Polsce, dotyczącym populacji zarówno dorosłych, jak i dzieci. Witamina D pochodzi przede wszystkim z zachodzącej w skórze syntezy pod wpływem promieniowania UVB, w mniejszym stopniu jest dostarczana do organizmu z pożywieniem. Do powszechnych czynników ryzyka rozwoju jej niedoboru należy niedostateczna ekspozycja na promieniowanie UVB, wynikająca z zamieszkiwania na terenach położonych w wysokich szerokościach geograficznych czy też używania kremów z filtrem. Starszy wiek również ma znaczenie. Na niedobór witaminy D są narażone także osoby obciążone różnymi schorzeniami, takimi jak zaburzenia wchłaniania, poważne choroby wątroby i nerek, oraz osoby przyjmujące niektóre leki. Od dawna znany jest wpływ niedoboru tej witaminy na układ kostny i ryzyko rozwoju osteomalacji i krzywicy. Aktualnie prowadzone są liczne badania analizujące potencjalny wpływ witaminy D na ryzyko rozwoju innych chorób. Wykazano bowiem, że działając jak czynnik transkrypcyjny, wpływa ona na ekspresję kilkuset genów.

Przeprowadzono liczne badania, które podkreślają wpływ witaminy D na rozwój chorób sercowo-naczyniowych, nowotworów, chorób autoimmunologicznych. Nowy kierunek badań to poszukiwanie zależności między niedoborem witaminy D a m.in. występowaniem chorób układu pokarmowego, rozwojem infekcji czy schorzeń psychiatrycznych. W Polsce zaleca się suplementację witaminą D u wszystkich osób od września do kwietnia. Podstawowa dawka to 800 do 2000 IU na dobę. Inne dawki i okres zalecanej suplementacji dotyczą kobiet w ciąży, osób starszych, dzieci, osób otyłych i osób pracujących w nocy.

Słowa kluczowe: witamina D, niedobór, choroby sercowo-naczyniowe, nowotwory, choroby autoimmunologiczne.

ABSTRACT

Vitamin D deficiency is a widespread phenomenon in Poland, affecting both the adult population and children. Vitamin D comes predominantly from the synthesis of UVB rays, and is less likely to be supplied to the body with food. Common risk factors for developing deficiency include: insufficient UVB exposure due to inhabiting areas located at high latitudes, using filtered creams, or older age. Influence on the risk of vitamin D deficiencies include various medical conditions such as: absorption disorders, severe liver and kidney disease, and taking certain medications. It has long been known the effect of vitamin B12 deficiency on the skeletal system and the risk of developing osteomalacia and rickets. Numerous studies are currently underway to analyze the potential effects of vitamin D on the risk of developing other diseases. It has been shown that acting as a transcription factor affects the expression of several hundred genes. A number of scientific papers have been produced proving the effects of vitamin D on cardiovascular disease, cancer, autoimmune diseases. New directions for research are the search for the relationship between vitamin D deficiency and other illnesses such as: occurrence of digestive system diseases, development of infections or psychiatric disorders. In Poland, vitamin D supplementation is recommended for all people from September to April. The basic dose is 800 to 2000 IU per day. Other doses and period of recommended supplementation are for pregnant women, the elderly, children, obese people and those working at night.

Keywords: vitamin D, deficiency, cardiovascular disease, cancer, autoimmune disease.

Wstęp

Rola witaminy D w regulowaniu gospodarki wapniowo-fosforanowej i jej wpływ na metabolizm i rozwój chorób kości są znane od dawna. Coraz więcej badań dowodzi, że niedobór witaminy D jest czynnikiem patogenetycznym rozwoju także innych chorób. Najpopularniejsze kierunki badań dotyczą wpływu niedoboru witaminy D na rozwój chorób autoimmunologicznych, nowotworowych oraz cukrzycy. Mniej liczne są doniesienia na temat zależności między jej niedoborem a występowaniem np. infekcji, ryzykiem rozwoju stwardnienia rozsianego, depresji [1, 2]. Witamina D wiąże się z receptorem jądrowym (VDR),

który działa jak czynnik transkrypcyjny. Jak dotąd zidentyfikowano ponad 900 genów, których ekspresja jest regulowana przez witaminę D [3].

Powstawanie witaminy D

Związek ten jest syntetyzowany w skórze z 7-dehydrocholesterolu pod wpływem promieniowania UVB lub dostarczany jest do organizmu z pożywieniem, jako cholekalcyferol [4, 5]. Większość, bo ok. 90%, dostępnej w organizmie witaminy D powstaje w skórze, a tylko niewielka ilość pochodzi z pokarmu [5, 6]. Uważa się, że do dostatecznej syntezy witaminy D w skórze konieczne

jest codzienne ekspozycja na promieniowanie UVB ok. 18% powierzchni ciała przez około 15 minut między godziną 10 a 15 [7]. Do podstawowych źródeł witaminy D w diecie należą tłuste ryby, np. łosoś i śledź, oraz tran [8]. Cholekalcyferol jest w wątrobie przekształcany przez 25-hydroksylazę do 25-hydroksycholekalcyferolu (25(OH)D₃) [4, 5]. Następnie dzięki 1 α -hydroksylazie powstaje 1,25-dihydroksycholekalcyferol, czyli aktywna postać witaminy D, nazywana kalcitriolem [2, 4]. Proces 1 α -hydroksylacji zachodzi głównie w nerkach [4]. Odkryto, że ten enzym jest syntetyzowany także w keratynocytach, erytrocytach i makrofagach [5]. Ponadto znaleziono go w narządach takich jak żołądek, jelito grube, łożysko [1]. Jego synteza jest regulowana przez stężenie wapnia i fosforanów w surowicy, parathormon, kalcitriol oraz czynnik wzrostu fibroblastów (FGF23) [2, 9]. W wielu tkankach obecny jest enzym 24-hydroksylaza, prowadząca do syntezy 24,25-dihydroksycholekalcyferolu, którego rola nie jest do końca poznana [4].

Do oceny niedoboru witaminy D wykorzystywane jest oznaczenie stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy [10]. Jego okres półtrwania jest długi i wynosi ok. 3 tygodni [1]. Witamina D w krążeniu jest w większości związana z białkami, głównie z białkiem wiążącym witaminę D – DBP [10].

Przyczyny niedoboru witaminy D

Jak wspomniano, większość działającej na organizm witaminy D powstaje w skórze. W Polsce jedynie od kwietnia do września ekspozycja na światło słoneczne jest dostateczna, by w organizmie człowieka mogła powstać wystarczająca ilość witaminy [11]. Nieadekwatne jej powstawanie w skórze może wynikać ze zbyt krótkiego przebywania człowieka na wolnym powietrzu, używania kosmetyków z filtrem przeciwsłonecznym, mieszkania w rejonach o wysokiej szerokości geograficznej. Synteza witaminy D jest mniejsza u kobiet, u osób w starszym wieku i osób o ciemniejszej karnacji [6]. Zwiększenie ekspozycji na światło słoneczne nie prowadzi do kumulowania się nadmiernej czy toksycznej ilości witaminy D, ponieważ towarzyszy jej wzrost inaktywacji witaminy [6, 12]. Niższe stężenie 25(OH)D₃ obserwuje się u osób otyłych, co związane jest z magazynowaniem witaminy w tkance tłuszczowej [1]. Do niedoboru witaminy D prowadzą także choroby wątroby, które mogą przyczynić się do zaburzenia procesu 25-hydroksylacji cholekalcyferolu, choroby nerek, takie jak zespół nerczycowy, w którym witamina D jest tracona z moczem, oraz przewlekła choroba nerek, wiążąca się z nadmierną syntezą FGF23 i wtórnie hamowaniem syntezy 1 α -hydroksylazy, a także choroby jelit, prowadzące do

zaburzeń wchłaniania [13]. Do rozwoju niedoboru witaminy D może przyczynić się także stosowanie niektórych leków. Warto tutaj zwrócić uwagę na wpływ glikokortykosteroidów, ponieważ są one stosowane w terapii wielu schorzeń, a także leków działających jak induktory enzymatyczne, np. leków przeciwpadaczkowych [14].

Choroby kości

Do mechanizmów, za pośrednictwem których witamina D wpływa na kości, należą: zwiększanie wchłaniania wapnia i fosforanów z przewodu pokarmowego, zwiększenie resorpcji zwrotnej wapnia przez nerki, co sprzyja procesom tworzenia kości oraz utrzymaniu ich prawidłowej mineralizacji [12, 15]. Jak powszechnie wiadomo, niedobór witaminy D prowadzi do wystąpienia osteomalacji u osób dorosłych oraz krzywicy u dzieci. Ponadto może przyczynić się do rozwoju wtórnej nadczynności przytarczyc. Zauważono, że niskie stężenie witaminy D koreluje ze zwiększonym ryzykiem złamania szyjki kości udowej [16].

Nowotwory

Uważa się, że witamina D wykazuje działanie antyproliferacyjne oraz że pobudza różnicowanie się komórek [12]. Ponadto zaobserwowano, że może ona hamować angiogenezę, zapobiegać powstawaniu uszkodzeń DNA oraz zmniejszać stres oksydacyjny. Powyższymi właściwościami witaminy D przypisuje się protekcyjne działanie, zapobiegające rozwojowi nowotworów złośliwych [5]. Przeprowadzone badania wskazują na zależność między zapadalnością na poszczególne nowotwory złośliwe a ekspozycją na promieniowanie UVB. Wykazano mniejszą zapadalność na nowotwory złośliwe, w tym raka jelita grubego, piersi czy prostaty, u osób, u których stężenie witaminy D jest prawidłowe [4]. Większość badań nad możliwym wpływem witaminy D na rozwój różnych nowotworów została przeprowadzona w warunkach *in vitro*, dowodząc potencjalnej patogenetycznej roli niedoboru witaminy D w rozwoju np.: raka okrężnicy, czerniaka, prostaty czy piersi. Brak jednak jednoznacznych danych, na podstawie których można by było zalecić suplementację w prewencji czy terapii przeciwnowotworowej [17].

Choroby sercowo-naczyniowe

Niedobór witaminy D wpływa niekorzystnie na układ sercowo-naczyniowy poprzez różne mechanizmy: pobudzenie osi renina-angiotensyna-aldosteron, a przez to wzrost ciśnienia tętniczego, zwiększenie kurczliwości mięśnia sercowego, zwiększenie wydzielania endoteliny, nasilenie insulinooporności, nasilenie aktywności cytokin prozapalnych oraz proliferacji komórek mięśni gładkich naczyń

[12, 14, 18]. Stosowanie suplementacji witaminy D sprzyja utrzymaniu prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego poprzez zmniejszenie wydzielania reniny i angiotensyny pod wpływem kalcytriolu [17]. Naukowcy zwracają również uwagę na zależność między niskim stężeniem witaminy D a większym obwodem talii, wyższym stężeniem trójglicerydów czy występowaniem otyłości [12, 19]. Witamina D może wpływać na układ sercowo-naczyniowy także poprzez swoje działanie przeciwkrzepliwe, wykazano bowiem mniejszą częstość występowania zakrzepicy żył głębokich u pacjentów, u których suplementacja witaminy była prawidłowa. Inne badania wskazują z kolei na zwiększoną częstość występowania udarów u pacjentów z nieprawidłowo niskim stężeniem 25(OH)D3 w surowicy [17].

Choroby autoimmunologiczne

Prawidłowo witamina D działa przeciwzapalnie, ponieważ zmniejsza syntezę cytokin prozapalnych oraz prowadzi do zmniejszenia liczby limfocytów Th1 i Th17 oraz wzrostu liczby limfocytów Th2 i limfocytów T regulatorowych [13]. Immunomodulujące działanie witaminy D może wynikać z obecności receptora VDR na komórkach dendrytycznych, limfocytach B i T oraz monocytach [11]. Badania wykazują, że zapadalność na choroby o podłożu autoimmunologicznym, jak stwardnienie rozsiane, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty, ma związek z niedoborem witaminy D w surowicy [4, 11]. Ponadto niedobór witaminy D może wpływać na przebieg choroby. Przykładowo: w jednym z badań wykazano ujemną korelację między stężeniem witaminy D w surowicy a częstością występowania rzutów choroby u pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego o przebiegu rzutowo-remisyjnym. Nie zaobserwowano natomiast zależności między stężeniem witaminy D a sprawnością ruchową pacjentów [20]. Z kolei badania przeprowadzone u pacjentów z rozpoznaniem reumatoidalnym zapaleniem stawów wykazały, że u pacjentów z niskim stężeniem witaminy D obserwuje się wyższą aktywność choroby, gorszą odpowiedź na leczenie i rzadsze występowanie remisji, a dołączenie kalcytriolu do trójlekowej terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) prowadzi do znacznego zmniejszenia nasilenia bólu w porównaniu z pacjentami, u których stosowano DMARD wraz z wapniem [21]. Kolejnym obszarem badań nad wpływem witaminy D na rozwój różnych chorób autoimmunologicznych są schorzenia tarczycy. Uważa się, że niedobór witaminy D koreluje dodatnio z częstością występowania autoimmunologicznego zapalenia tarczycy oraz choroby Gravesa-Basedowa [2, 11]. Obserwowano odwrotną zależność między stężeniem witaminy D w surowicy a ilością przeciwciał anty-TPO [22].

Cukrzyca

Kolejnym obszarem badań nad patogenetyczną rolę niedoboru witaminy D w rozwoju różnych chorób jest jej wpływ na ryzyko wystąpienia cukrzycy. Witaminie D przypisuje się ochronne działanie na komórki β trzustki [10]. Stwierdzono, że u pacjentów z niedoborem witaminy D wydzielanie insuliny oraz wrażliwość tkanek na jej działanie są zmniejszone [23–25]. Wykazano związek między niedoborem witaminy D w 1. roku życia a częstszym występowaniem cukrzycy typu 1 [4, 23]. Zaobserwowano, że niedobór witaminy D może także wpływać na zwiększenie ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 oraz na utrudnienie uzyskania kontroli jej leczenia, a utrzymywanie prawidłowego stężenia witaminy D może powyższe ryzyko zmniejszać [23]. Wykazano ponadto, że obniżonemu stężeniu witaminy D w surowicy może towarzyszyć wyższe stężenie hemoglobiny glikowanej, świadczące o gorszym wyrównaniu leczenia cukrzycy [24]. Poza wpływem na ryzyko rozwoju cukrzycy typu 1 i 2 niedobór witaminy D może także przyczyniać się do rozwoju cukrzycy ciążowej [26]. Niskie stężenie 25(OH)D3 może wiązać się również z ryzykiem rozwoju retinopatii cukrzycowej. Może to wynikać z obecności receptorów dla witaminy D w siatkówce, których pobudzenie ma hamować neowaskularyzację [27].

Choroby układu pokarmowego

Jak wspomniano wcześniej, witamina D hamuje odpowiedź limfocytów Th1, natomiast pobudza limfocyty Th2 [3, 11]. Poprzez wpływ na przebieg procesów immunologicznych może wpływać na przebieg nieswoistych zapaleń jelit. Wykazano zależność między niskim stężeniem witaminy D a aktywnością choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, przy czym podkreśla się silniejszy wpływ niedoboru na tę pierwszą chorobę [3, 28]. Inne doniesienia naukowe wskazują na występowanie potencjalnej zależności między stężeniem 25(OH)D3 a rozwojem marskości wątroby oraz zwiększoną śmiertelnością w przebiegu tej choroby [29].

Infekcje

Naukowcy analizują również, czy niskie stężenie witaminy D może wpływać na częstość występowania zakażeń. Szczególnie liczne są badania dotyczące wpływu niedoboru 25(OH)D3 na rozwój gruźlicy. Zaobserwowano bowiem, że u pacjentów chorujących na gruźlicę stężenie witaminy D jest niższe, a utrzymanie prawidłowego jej stężenia może zapobiegać zachorowaniu. Wykazano także, że u pacjentów, u których stężenie witaminy D jest prawidłowe, rzadziej występują infekcje górnych dróg oddechowych [8]. Prowadzone aktualnie badania mają na celu ustalenie, czy

niskie stężenie witaminy D w surowicy u pacjentów z gruźlicą jest wynikiem choroby, czy czynnikiem ryzyka jej rozwoju. Fakt, że pod wpływem leczenia przeciwgruźliczego stężenie witaminy D nie rośnie, wskazuje, że jej niedobór jest raczej czynnikiem ryzyka rozwoju gruźlicy. Nadal prowadzone są spekulacje na temat wpływu suplementacji witaminy D podczas leczenia przeciwgruźliczego, jak dotąd jednak nie udowodniono, by miała ona wpływ na leczenie zakażenia [30].

Zaburzenia psychiczne

W związku ze stwierdzeniem obecności receptorów VDR w układzie nerwowym także i tutaj poszukuje się zależności między stężeniem witaminy D a występowaniem różnych patologii. Uważa się, że witamina D pełni funkcję neuroprotekcijną i może mieć korzystny wpływ na łagodne zaburzenia poznawcze, a niskie stężenie witaminy D koreluje z pogorszeniem funkcji poznawczych [13, 31]. Dostępne są sprzeczne doniesienia na temat wpływu niedoboru witaminy D na rozwój depresji [32]. Z jednej strony w badaniach wykazano, że pacjenci z niższym stężeniem witaminy D uzyskują więcej punktów w skali depresji Becka [1]. Z drugiej strony należy pamiętać, że ustalenie zależności między stężeniem witaminy D a jej wpływem na rozwój depresji jest utrudnione z powodu mniejszej aktywności pacjentów z depresją – w związku z tym niełatwo ustalić, czy niedobór witaminy D jest czynnikiem ryzyka rozwoju, czy raczej konsekwencją depresji [31]. Dostępne są badania mówiące o tym, że niedobór witaminy D może również predysponować do rozwoju otępienia, w tym choroby Alzheimera, a prenatalny jej niedobór – do rozwoju schizofrenii [6, 31].

Inne

Dostępne są również wyniki badań dotyczących szeregu innych schorzeń mogących mieć związek z niedoborem witaminy D. Wykazano np., że niskie stężenie witaminy D może wpływać na cięższy przebieg przewlekłej obturacyjnej choroby płuc [33]. Zwracano również uwagę na częstsze występowanie fibromialgii przy współistnieniu tej hipowitaminozy [1]. Uważa się, że uzupełnienie niedoboru witaminy D może pełnić funkcję w leczeniu tuczycy [13]. Prowadzono także badania na temat wpływu niedoboru witaminy D na przebieg okołoperacyjny, w których dowiedziono, że istnieje zależność pomiędzy hipowitaminozą a m.in. ryzykiem odrzucenia przeszczepu, występowaniem infekcji, zwiększonym poziomem odczuwania bólu, a nawet śmiertelnością okołoperacyjną [34].

Suplementacja

Docelowe stężenie witaminy D w surowicy wynosi od 30 do 50 ng/ml, natomiast stężenie pomiędzy 20 a 30 ng/ml uważa się za suboptymalne. O niedoborze witaminy D mówimy, gdy stężenie 25(OH)D₃ w surowicy wynosi mniej niż 20 ng/ml. Na naszej szerokości geograficznej powinno się stosować suplementację witaminy D w dawce 800 do 2000 IU na dobę w miesiącach od września do kwietnia, natomiast u osób powyżej 65. r.ż. suplementację należy stosować przez cały rok. Inne dawki są zalecane u dzieci, kobiet w ciąży, u osób otyłych, pracujących w nocy oraz dla osób ciemnoskórych [7].

Podsumowanie

Niezaprzeczalny jest wpływ niedoboru witaminy D na rozwój chorób kości. Coraz więcej słyszy się o możliwym wpływie niskiego stężenia witaminy D na wystąpienie także innych schorzeń. Konieczne są jednak dalsze badania, które potwierdziłyby patogenetyczną rolę niedoboru witaminy D w ich rozwoju. Mimo że doniesienia na temat prozdrowotnego działania witaminy D są sprzeczne, wydaje się, że powinno się zalecać jej suplementację, chociażby ze względu na udowodniony wpływ niedoboru witaminy D na rozwój osteomalacji czy krzywicy. Terapia witaminą D jest ponadto tania i nie wiąże się z istotnym ryzykiem zdrowotnym.

Oświadczenia

Oświadczenie dotyczące konfliktu interesów
Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Źródła finansowania
Autorzy deklarują brak źródeł finansowania.

Piśmiennictwo

1. Thacher T, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86(1): 50–60.
2. Vondra K, Stárka L, Hampl R. Vitamin D and thyroid diseases. *Physiol Res.* 2015; 64(2): 95–100.
3. Kosmowska-Miśków A. The role of vitamin D₃ in inflammatory bowel diseases. *Adv Clin Exp Med.* 2014; 23(4): 497–504.
4. Kuryłowicz A, Bednarczuk T, Nauman J. Wpływ niedoboru witaminy D na rozwój nowotworów i chorób autoimmunologicznych. *Endokrynol Pol.* 2007; 58(2): 140–152.
5. Bednarek A, Chudek J, Karwasiecka D, Kubeczko M, Wojnar J. Niedobory witaminy D u kobiet z rakiem piersi i niepewne korzyści z jej suplementacji. *Prz Lek.* 2015; 72(11): 669–672.
6. Sommer I et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics.* 2017; 17(16): 1–13.
7. Płudowski P et al. 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 D deficiency. *Endokrynol Pol.* 2013; 64(4): 319–327.

8. Zittermann A, Pilz S, Ho H, März W. Vitamin D and airway infections: a European perspective. *Eur J Med Res.* 2016; 21(14): 1–10.
9. Obi Y, Hamano T, Isaka Y. Prevalence and prognostic implications of vitamin D deficiency in chronic kidney disease. *Dis Markers.* 2015; 2015: 1–9.
10. Sung C, Liao M, Lu K, Wu C. Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol.* 2012; 2012: 1–11.
11. Maciejewski A, Wójcicka M, Roszak M, Losy J, Łącka K. Assessment of vitamin D level and a control group in the Polish population. *Adv Clin Exp Med.* 2015; 24(5): 801–806.
12. Żukowska-Szczechowska E, Kiszka B. Niedobór witaminy D – rozpoznawanie i postępowanie w celu redukcji ryzyka u chorych na cukrzycę. *Forum Zaburzeń Metabol.* 2011; 2(2): 151–157.
13. Grygiel-Górniak B, Puszczewicz M. Witamina D – nowe spojrzenie w medycynie i reumatologii. *Post Hig Med Dosw (online).* 2014; 68: 359–368.
14. Romero DC, Manson J. Vitamin D and your heart. *Circulation.* 2015; 132(25): 391–392.
15. Misorowski W. Ostomalacja i zaburzenia metabolizmu witaminy D. (W:) Zgliczyński W (red.). *Wielka interna. Endokrynologia.* Warszawa: Medical Tribune Polska; 2011.
16. Fu X et al. Low 25 (OH) D serum levels are related with hip fracture in postmenopausal women. *J Transl Med.* 2015;13(388): 1–8.
17. Gruber B. Fenomen witaminy D. *Post Hig Med Dosw (online).* 2015; 69: 127–139.
18. Ku Y, Liu M, Ku C, Liu T, Lin S. Relationship between vitamin D deficiency and cardiovascular disease. *World J Cardiol.* 2013; 5(9): 337–346.
19. Lally J et al. Clinical correlates of vitamin D deficiency in established psychosis. *MC Psychiatry.* 2016; 16(76): 1–9.
20. Kfoczyńska M, Kucharska A, Sińska B. Rola witaminy D w stwardnieniu rozsianym. *Post Hig Med Dosw (online).* 2015; 69: 440–446.
21. Franco M et al. Hypovitaminosis D in recent onset rheumatoid arthritis is predictive of reduced response to treatment and increased disease activity: a 12 month follow-up study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015; 16(53): 1–8.
22. Mazokopakis E et al. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis? *Hell J Nucl Med.* 2015; 18(3): 222–257.
23. Martin T, Campbell R. Witamina D a cukrzyca. *Diabetol Dypl.* 2011; 8(3): 22–25.
24. Iqbal K, Islam N, Mehboobali N, Asghar A, Iqbal MP. Association of vitamin D deficiency with poor glycaemic control in diabetic patients. *J Pak Med Assoc.* 2016; 66(12): 1562–1565.
25. Tamer G, Mesci B, Tamer I, Kilic D, Arik S. Is vitamin D deficiency an independent risk factor for obesity and abdominal obesity in women? *Pol J Endocrinol.* 2012; 63(3): 196–201.
26. Zhang M, Pan G, Guo J, Li B, Qin L. Vitamin D deficiency increases the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients.* 2015; 7: 8366–8375.
27. Luo B, Gao F, Qin L. The association between vitamin D deficiency and diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Nutrients.* 2017; 9(307): 1012.
28. Castro D et al. Lower levels of vitamin D correlate with clinical disease activity and quality of life in inflammatory bowel disease. *Arq Gastroenterol.* 2015; 52(4): 260–265.
29. Konstantakis C, Tselekouni P, Kalafateli M, Triantos C. Vitamin D deficiency in patients with liver cirrhosis. *Ann Gastroenterology.* 2016; 29: 297–306.
30. Huang SJ et al. Vitamin D deficiency and the risk of tuberculosis: a meta-analysis. *Drug Design Develop Ther.* 2017; 11: 91–102.
31. Nowak J. Rola witaminy D w chorobach ośrodkowego układu nerwowego. *Neuropsychiatr Neuropsychol.* 2012; 7(2): 85–96.
32. Anglin R, Samaan Z, Walter S, McDonald S. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and metaanalysis. *Brit J Psychiatry.* 2013; 202: 100–107.
33. Zhu B, Zhu B, Xiao C, Zheng Z. Vitamin D deficiency is associated with the severity of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J COPD.* 2015; 10: 1907–1916.
34. Iglar PJ, Hogan K. Vitamin D status and surgical outcomes: a systematic review. *Patient Saf Surg.* 2015; 9(14): 1–10.

Zaakceptowano do edycji: 2018-04-26
Zaakceptowano do publikacji: 2018-05-14

Adres do korespondencji:

Anna Otlewska
al. Wiązowa 7/1
53-127 Wrocław
tel. kom.: 500 074 744
e-mail: a.otlewska@gmail.com