



# ROLA WITAMINY D W WYBRANYCH JEDNOSTKACH CHOROBYCH – PRZEGLĄD NAJNOWSZEJ LITERATURY

## THE ROLE OF VITAMIN D IN VARIOUS DISEASES – A REVIEW OF THE CURRENT LITERATURE

Eliza Główka<sup>1</sup>, Magdalena Waszyk-Nowaczyk<sup>1</sup>, Aleksandra Falana<sup>2</sup>, Daria Staś<sup>2</sup>, Bartosz Sadowski<sup>2</sup>, Karolina Kwasigroch<sup>3</sup>, Stefania Superczyńska<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Studenckie Koło Naukowe Technologii Farmaceutycznej przy Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>3</sup>Studenckie Koło Naukowe Opieki Farmaceutycznej przy Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

DOI: <https://doi.org/10.20883/ppnoz.2018.52>

### STRESZCZENIE

W ostatnich latach stało się jasne, że działanie aktywnych pochodnych witaminy D jest wielokierunkowe i znacznie wykracza poza regulację homeostazy wapnia w organizmie i utrzymanie układu kostnego w dobrej kondycji. W niniejszym opracowaniu przedstawiono nowe doniesienia dotyczące udziału witaminy D w wybranych chorobach autoimmunologicznych (choroba Hashimoto i Crohna), sercowo-naczyniowych, skórnych (łuszczyca, atopowe zapalenie skóry, bielactwo nabyte) oraz w cukrzycy.

**Słowa kluczowe:** witamina D, kalcytriol, suplementacja, pleiotropowe działanie witaminy D.

### ABSTRACT

In recent years it has been evident that function of active vitamin D forms is pleiotropic and goes well beyond the regulation of calcium homeostasis in the body and maintenance of bones in good condition. In this review, current literature data concerning the role of vitamin D in various autoimmune diseases (Hashimoto and Crohn's disease), cardiovascular and skin (psoriasis, atopic dermatitis, vitiligo) diseases has been presented.

**Keywords:** vitamin D, calcitriol, vitamin D supplementation, pleiotropic action of vitamin D.

## Wstęp

Przez ostatnie trzy dekady stało się jasne, że działanie witaminy D znacznie wykracza poza regulację homeostazy wapnia w organizmie i utrzymanie układu kostnego w dobrej kondycji. Pleiotropowe działanie tej witaminy zostało dostrzeżone i uwidacznia się w coraz większej liczbie artykułów naukowych poświęconych roli witaminy D w wielu jednostkach chorobowych [1, 2]. Nie sposób zauważyć, że w ostatnim czasie znacznie wzrosła na rynku liczba dostępnych preparatów z witaminą D. Mnogości preparatów jednocześnie towarzyszy wzrost dawki witaminy D w preparatach typu *over-the-counter* (OTC). Dodatkowo znacznie nasiliły się działania marketingowe producentów suplementów, zachęcające do samodzielnej suplementacji. W związku z tym szczególnie istotne staje się zaangażowanie lekarzy i farmaceutów w informowanie pacjentów na temat korzyści i bezpieczeństwa stosowania witaminy D.

Cholekalcyferol (witamina D<sub>3</sub>) lub ergokalcyferol (witamina D<sub>2</sub>), wg niektórych badaczy niesłusznie nazwane

witaminami, w rzeczywistości działają jak prohormony. Od dawna znany jest szlak metaboliczny, w którym witamina D ulega najpierw hydroksylacji do 25(OH)D (kalcydiol), a następnie kolejnej hydroksylacji do aktywnego hormonu 1,25(OH)<sub>2</sub>D (kalcytriol). Witamina D<sub>3</sub> lub D<sub>2</sub> dostarczana jest organizmowi wraz z pożywieniem (coraz więcej produktów jest wzbogacanych w witaminę D) lub w postaci suplementów. Jednak przy braku suplementacji i ograniczonym spożyciu produktów bogatych w witaminę D, zapotrzebowanie dobowe może praktycznie w całości zostać pokryte przez syntezę skórną witaminy D<sub>3</sub>. Należy jednak pamiętać, że używanie kremów ochronnych i ograniczanie nasłonecznienia znacznie zmniejsza endogenne wytwarzanie witaminy D<sub>3</sub>. Niedobór witaminy D określany na podstawie całkowitego stężenia 25(OH)D w surowicy (ang. 25(OH)D *total*, tj. sumaryczna zawartość 25(OH)D<sub>2</sub> i 25(OH)D<sub>3</sub> zarówno w formie wolnej, związanej z albuminami oraz z białkiem wiążącym witaminę D – DBP) jest powszechny w populacji Europy Środko-

wej. Konsekwencje niedoboru witaminy D są nieustannie przedmiotem licznych badań.

Rekomendowane dawki witaminy D dla populacji zdrowej oraz dla grup ryzyka deficytu witaminy D są zawarte w wytycznych Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego [3]. Ocenę stanu zaopatrzenia organizmu w witaminę D na podstawie stężenia 25(OH)D w surowicy dla wszystkich grup wiekowych przedstawiono w **Tabeli 1**. Obecnie przyjmuje się, że optymalny zakres stężeń 25(OH)D w surowicy wynosi 30-50 ng/ml i odnosi się on do profilaktyki chorób układu kostnego [4]. Postuluje się jednak, że wiele innych korzyści terapeutycznych mogą zapewnić wyższe stężenia 25(OH)D. Większość badaczy zgodnie twierdzi, że zbyt niski poziom witaminy D zwiększa ryzyko występowania wielu chorób. W niniejszym opracowaniu przedstawiono nowe doniesienia dotyczące udziału witaminy D w wybranych chorobach autoimmunologicznych, sercowo-naczyniowych, skórnych oraz w cukrzycy.

**Tabela 1.** Rekomendowane stężenia metabolitu witaminy D w surowicy [3]

Poziom	Całkowite stężenie 25(OH)D	
	ng/ml	nmol/l
deficyt	0–20	0–50
suboptymalny	> 20–30	> 50–75
optymalny	> 30–50	> 75–125
optymalny wysoki	> 50–100	> 125–250
potencjalnie toksyczny	> 100	> 250
toksyczny	> 200	> 500

### Witamina D a choroba Hashimoto

Na przestrzeni ostatnich lat potwierdzono, że witamina D wykazuje przeciwzapalne i immunomodulujące właściwości. Mechanizm takiego działania polega na bezpośrednim wpływie na komórki odpornościowe poprzez pobudzenie różnicowania się monocytów oraz hamowanie proliferacji limfocytów i produkcji immunoglobulin i cytokin takich jak IL-2, INF- $\gamma$ , IL-12 [5]. Zaszeregowano, że witamina D zachowuje się jak immunomodulator w chorobach o podłożu autoimmunologicznym takich jak m.in. choroba Hashimoto, która nazywana jest autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy i jest najbardziej rozpowszechnionym typem zapalenia dotyczącym ten gruczoł [6].

Liczne badania ujawniły niski poziom 25(OH)D wśród pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Hashimoto, jednak nie jest jasne czy ta zależność jest wynikiem postępu choroby autoimmunologicznej czy przyczyną jej wystąpienia [7]. Badacze z wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego przeprowadzili w 2014 roku badania na grupie pacjentów polskiej populacji. Doszli oni do wniosku, że poziom wita-

miny D w surowicy jest znacząco niższy wśród pacjentów z chorobą Hashimoto, w porównaniu do grupy kontrolnej. Sugeruje to, że deficyt witaminy D jest jednym z czynników ryzyka rozwoju choroby Hashimoto [6]. Wyniki te znalazły potwierdzenie również w późniejszych badaniach przeprowadzonych przez Giovanazzo i wsp. [5] oraz Mazokopakisa i wsp. [7] na przedstawicielach populacji greckiej. W obydwu badaniach wykazano odwrotną korelację między poziomem 25(OH)D i przeciwciałami tarczycowymi (anty-TPO). W porównaniu do grupy kontrolnej deficyt witaminy D u pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną chorobą Hashimoto był znacznie częstszy (70% vs 18.2%), a średni poziom 25(OH)D istotnie niższy (16,2 vs 37,4 ng/ml) [5]. Dodatkowo, w badaniach Mazokopakisa i wsp. stwierdzono, że suplementacja cholekalcyferolu w dawkach 1200-4000 IU przez 4 miesiące spowodowała znaczący spadek (ok. 20%) przeciwciał anty-TPO sugerując, że witamina D przyczynia się do osiągnięcia lepszych efektów terapeutycznych u pacjentów z chorobą Hashimoto [7].

Należy jednak wspomnieć, że w badaniach Guleryuza i wsp. z 2016 roku, przeprowadzonych na terenie Turcji nie zauważono znaczącej różnicy między średnim poziomem witaminy D u pacjentów z chorobą Hashimoto i w grupie kontrolnej (14,88±8,23 ng/ml u pacjentów vs. 15,52±1,34 ng/ml u osób zdrowych). Stwierdzono, że poziom witaminy D nie ma wpływu na patogenezę choroby Hashimoto. Niemniej jednak, zauważono zależność między niedoborem witaminy D, a samym występowaniem choroby [8].

### Witamina D a choroba Crohna

W chorobie Crohna, która jest zapalną chorobą jelit, dochodzi do wyzwolenia niefizjologicznej komórkowej odpowiedzi immunologicznej, głównie przez komórki Th1, Th17 i ich prozapalne cytokiny (9). Witamina D po połączeniu ze swoim receptorem VDR (ang. *vitamin D receptor*) obecnym w makrofagach i limfocytach, aktywuje transkrypcję genów, które regulują komórkową odpowiedź immunologiczną poprzez inhibicję komórek T, determinowanie produkcji i obniżenie wydzielania IFN $\alpha$ , IL2, IL12 i IL17, a także proliferację regulatorowych komórek T. W przypadku hipowitaminozy D, występuje większa podatność na wystąpienie choroby Crohna i zaostrzenie jej przebiegu [9, 10]. Reboucas i wsp. w swych badaniach potwierdzili, odwrotną zależność między poziomem witaminy D w osoczu, a aktywnością jelitowych markerów stanu zapalnego [9].

W ostatnich badaniach Naruli i wsp. założono na podstawie wcześniejszych doniesień, że wyższe dawki witaminy D rzędu 10000 IU dziennie są bezpieczne dla pacjentów z chorobą Crohna i będą wspomagać zwalczanie objawów i eliminowanie nawrotów choroby. Pacjentów podzielono

na dwie grupy i w okresie jednego roku jedna otrzymywała 1000 IU witaminy D dziennie, druga 10000 IU dziennie. W grupie z niższą dawką średni poziom witaminy D w osoczu zwiększył się nieznacznie (z 71,3 do 82,8 nmol/l), natomiast w drugiej grupie, przyjmującej 10000 IU dziennie, wzrósł znacznie (z 73,5 do 160,8 nmol/l). Kolejny ważny wniosek dotyczył nawrotów choroby. Analiza ITT (*intention-to-treat analysis*) wykazała brak istotnej różnicy w ilości nawrotów pomiędzy obiema grupami (68,8 w grupie przyjmującej niską dawkę vs 33,3% w grupie z wysoką dawką,  $p = 0.0844$ ). Co ciekawe, na podstawie analizy PP (*per protocol analysis*), 3 na 8 pacjentów z grupy dostającej 1000 IU witaminy D dziennie doświadczyło nawrotu choroby, natomiast w grupie otrzymującej 10000 IU witaminy D dziennie nie wystąpiły nawroty choroby. Dodatkowo wykazano bezpieczeństwo stosowanych dawek oraz poprawę wyników skali niepokoju i depresji [11].

### **Witamina D w chorobach sercowo-naczyniowych**

Wykazano, że kalcytriol, aktywny metabolit witaminy D, wpływa bezpośrednio na naczynia krwionośne, płytki krwi, aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron, układ współczulny, procesy zapalne i układ krzepnięcia krwi. Pośrednie oddziaływanie witaminy D na układ sercowo-naczyniowy jest następstwem wpływu na ciśnienie tętnicze oraz metabolizm glukozy i lipidów [12].

Badania epidemiologiczne wskazują, że niedobór witaminy D jest powiązany z chorobą naczyń wieńcowych, nadciśnieniem, niewydolnością serca, dysfunkcją śród-błonka naczyniowego i syndromem metabolicznym [13]. W świetle dzisiejszych badań można stwierdzić, że witamina D działa korzystnie na układ sercowo-naczyniowy, a niski poziom 25(OH)D jest jednym z czynników ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Należy zauważyć, że nie wszystkie mechanizmy oddziaływania witaminy D na układ sercowo-naczyniowy zostały w pełni poznane. Niemniej jednak na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych do dzisiaj nie wykazano jednoznacznych korzyści suplementacji witaminy D w profilaktyce i wspomaganiu leczenia chorób sercowo-naczyniowych [14, 15]. Wynikać to może z braku jednoznacznych wytycznych odnoszących się do zalecanych dawek i stężeń 25(OH)D, przy których występuje korzystny efekt na układ sercowo-naczyniowy.

W ostatnich latach przeprowadzono wiele dużych badań epidemiologicznych pokazujących przekonywującą zależność między poziomem witaminy D, a występowaniem chorób układu krążenia. Już w 2012 roku Wang i wsp. zaprezentowali liniową odwrotną zależność między poziomem 25(OH)D, a ryzykiem chorób układu krążenia. Meta-

analiza objęła wyniki 19 niezależnych badań z ponad 6 tysiącami przypadków chorób układu krążenia wśród ponad 65 tysięcy uczestników [16]. Co ciekawe, badania Aleksova i wsp. z 2016 roku wykazały U-kształtną zależność między poziomem witaminy D a wieloprzyczynową umieralnością wśród pacjentów z przebyłym ostrym zawałem serca. Badania objęły 477 pacjentów po zdiagnozowaniu zawału serca. Umieralność pacjentów z poziomem witaminy D <10 ng/ml i >30 ng/ml była większa w porównaniu z pacjentami z pośrednim poziomem witaminy D. W artykule zasugerowano, że w przypadku pacjentów po zawale bezpieczny przedział stężenia 25(OH)D jest węższy niż rekomendowany, który wynosi 30-50 ng/ml ze względu na wzrost stężenia wapnia we krwi i nasilenie procesów kalcyfikacji w naczyniach [17].

Z kolei niedawne badania Sogomoniana i wsp. wykazały, że istnieje zależność między niedoborami witaminy D, a nasileniem choroby wieńcowej. Pacjenci z normalnym poziomem witaminy D ( $\geq 30$  ng/ml) posiadali niezmiennone naczynia wieńcowe, natomiast pacjenci z niedoborem witaminy D (< 29 ng/ml) w 62% wykazywali chorobę wieńcową z istotnym zwężeniem tętnic, a w 25% zwężenie tętnic było nieistotne. W podsumowaniu stwierdzono, że witamina D stanowi czynnik ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca, a u osób dotkniętych tą chorobą może przynosić korzyści [18]. Cennych informacji dostarczają opublikowane w 2017 roku przez Scragga i wsp. wyniki randomizowanych badań klinicznych. Autorzy uznali, że wcześniejsze badania kliniczne dotyczące suplementacji witaminy D w chorobach układu krążenia testowały podaż zbyt małej dawki witaminy. Przeprowadzono więc badania, w których pacjenci dostali doustnie dawkę początkową 200000 IU witaminy D<sub>3</sub>, powtarzaną po miesiącu w ilości 100000 IU przez średnio 3,3 lata. Wykazano jednak, że przyjmowanie witaminy D miesięcznie w tak dużej dawce nie zapobiega chorobom układu krążenia [19].

W przypadku niewydolności serca w badaniach przeprowadzonych przez zespół Meemsa i in. podjęto próbę zbadania korelacji między poziomem kalcydiolu, kalcytriolu i parathormonu w surowicy a występowaniem niewydolności serca. Badania objęły prawie 7500 pacjentów (Holandia) przez 12 lat; u prawie 4% z nich rozwinęła się niewydolność serca w tym okresie. Wyniki opublikowane w 2016 roku wskazują, że poziom kalcydiolu i pozostałych markerów nie był związany z ryzykiem rozwoju niewydolności serca i nie można więc go traktować jako marker tej choroby. Niemniej jednak autorzy podkreślają, że jednokrotne oznaczanie poziomu tych związków, co miało miejsce w badaniach, jest niewystarczające, m.in. ze względu na różnice występujące sezonowo [20]. Opisano

również wyniki badań wpływu suplementacji witaminy D na przebieg tej choroby. W metaanalizie przeprowadzonej przez Jianga i in. dotyczącej suplementacji witaminy D w przewlekłej niewydolności serca, wykazano, że nie ma ona przynoszącego korzyści działania w zakresie poprawy funkcjonowania lewej komory serca ani tolerancji sprawnościowej, niemniej jednak suplementacja spowodowała obniżenie poziomu badanych markerów stanu zapalnego jak CRP i TNF-alfa. Należy jednak zaznaczyć, że metaanaliza obejmowała wyniki badań klinicznych, w których suplementacja trwała w różnym okresie czasu (od 6 tygodni do 9 miesięcy) i w różnych dawkach (od 1000 IU/dzień u niemowląt do 100 000 IU jednorazowo u dorosłych) [21]. Tymczasem w badaniach Witte i wsp. 229 pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i niedoborem witaminy D (<20 ng/ml) poddano suplementacji witaminą D w dawce 4000 IU dziennie przez rok w trakcie trwania konwencjonalnego leczenia. Nie wykazano poprawy w próbie wysiłkowej, jednak potwierdzono korzystny wpływ suplementacji na strukturę lewej komory i jej funkcjonowanie u pacjentów [22].

### Witamina D a skóra

Liczne funkcje skóry regulowane są przez witaminę D oraz jej receptor VDR, a nieprawidłowości związane z niedoborem witaminy D mogą prowadzić do rozwoju poważnych schorzeń skórnych m.in. łuszczycy, bielactwa nabytego, atopowego zapalenia skóry oraz nowotworu skóry [23]. Zbudowana z keratynocytów epiderma jest najbardziej zewnętrzna warstwa skóry i pełni kluczową rolę w syntezie witaminy D. Składają się na nią 4 warstwy (podstawna, kolczysta, ziarnista i zrogowaciała) przy czym komórki macierzyste zlokalizowane w warstwie podstawnej ulegają niestannym podziałom i nawarstwianiu, stopniowo migrując ku górze gdzie rogowieją [24]. 7-dehydrocholesterol, będący prekursorem witaminy D, zlokalizowany jest w błonie keratynocytów tworzących warstwę podstawną i kolczystą epidermy. Epiderma stanowi miejsce fotosyntezy witaminy D<sub>3</sub>, która może być następnie przekształcana miejscowo do 25(OH)D<sub>3</sub>, a ostatecznie do jej aktywnej formy 1,25(OH)D<sub>3</sub> [25, 26]. Keratynocyty wykazują również ekspresję receptora witaminy D (VDR), który pośredniczy w efektach wywoływanych przez 1,25(OH)D<sub>3</sub> na komórki nabłonkowe naskórka [27].

### Witamina D w łuszczycy

Ze względu na wpływ na procesy proliferacji oraz dojrzewania keratynocytów witamina D stała się istotnym elementem miejscowej terapii łuszczycy. Łuszczycą jest

przewlekłą chorobą o podłożu autoimmunologicznym. Cechuje się nadmierną proliferacją keratynocytów, której towarzyszy stan zapalny zarówno w naskórku jak i w skórze właściwej. Początkowe objawy najczęściej uwidocznione są na skórze, lecz proces zapalny może obejmować również pozostałe narządy. Witamina D lub jej analogi podawane miejscowo pojedynczo lub w kombinacji z kortykosteroidami są jednym z najczęściej przypisywanych metod leczenia [24]. Niemniej jednak skuteczność doustnej suplementacji witaminy D w łuszczycy nie została jeszcze potwierdzona.

Jak wynika z badań, istnieje znaczna różnica pomiędzy poziomem 25(OH)D u osób zdrowych oraz u pacjentów chorych na łuszczycę. Zaobserwowano również negatywną korelację pomiędzy poziomem 25(OH)D w surowicy, a nasileniem łuszczycy oraz czasem jej trwania [28]. Obniżony poziom 1,25(OH)D oraz utrata funkcji receptora VDR powodują nieprawidłowości w różnicowaniu się epidermy z obniżonym poziomem inwolutyny i lorykryny oraz utratą ziarenek keratohialiny, co skutkuje hiperproliferacją warstwy podstawnej [24].

Wiadomym jest, że efekt terapeutyczny miejscowego zastosowania witaminy D zachodzi z udziałem receptora VDR, który pośredniczy w genomowym mechanizmie inhibicji proliferacji komórek nabłonkowych. Obserwuje się również pozagenomowy mechanizm indukcji różnicowania się keratynocytów wywołany wewnątrzkomórkowym wzrostem poziomu wapnia. Aktywna forma witaminy D działa również przeciwzapalnie poprzez inhibicję produkcji immunoglobulin, IL-2, IL-6 oraz interferonu- $\gamma$  [26]. Liczne badania, zarówno *in vitro* jak i *in vivo*, dowiodły zależności od dawki wpływ witaminy D na proliferację oraz różnicowanie się keratynocytów. Niskie stężenia witaminy D stymulują proliferację keratynocytów *in vitro*, natomiast przy wyższych dawkach farmakologicznych witaminy D obserwuje się efekt hamujący [24].

W leczeniu łuszczycy stosuje się również analogi witaminy D takie jak np. takalcitol, kalcipotriol oraz niedawno zaaprobowany maxacalcitol, które są podawane zarówno w formie monoterapii, jak również w połączeniu z miejscowymi steroidami takimi jak dipropionian betametazonu [28]. Analogi witaminy D są w szczególności przydatne u dzieci i osób starszych przy trudno uleczalnych obszarach objętych łuszczycą takich jak twarz oraz okolice pachwin, które są wrażliwe na indukowane steroidami stopniowe obumieranie tkanki. W przeciwieństwie do kortykosteroidów, podczas suplementacji analogami witaminy D, nie obserwuje się rozwijającej się tolerancji na lek czy poważnych działań niepożądanych [24].

## Witamina D w atopowym zapaleniu skóry

Wykazano, że suplementacja witaminy D zapewnia terapeutyczne korzyści w atopowym zapaleniu skóry. Wynika to z możliwości hamowania przez witaminę D odpowiedzi zapalnej, wzrostu aktywności antybakteryjnych peptydów oraz jej wpływu na wzrost integralności bariery naskórkowej. Atopowe zapalenie skóry jest powszechnym, przewlekłym schorzeniem zapalnym skóry, do którego objawów klinicznych zalicza się świąd oraz zmiany wypryskowe [23]. Choroba rozwija się najczęściej we wczesnym dzieciństwie, dlatego sugeruje się, że ważne w jej etiologii są czynniki występujące we wczesnym okresie życia. W badaniu przeprowadzonym przez Blomberga i wsp., w których uczestniczyło 1418 kobiet w ciąży, wykazano, że niski poziom 25(OH)D we krwi matki, wynoszący poniżej 25 nmol/l, jest powiązany z wyższym ryzykiem rozwoju atopowego zapalenia skóry we wczesnym dzieciństwie. Natomiast niższa podaż witaminy D we wczesnym dzieciństwie jest powiązana z wyższym ryzykiem utrzymania się choroby w okresie wczesnoszkolnym. Jednakże nie wykazano korelacji między poziomem 25(OH)D we krwi pępowinowej a rozwojem choroby, dlatego wciąż stawia się rolę witaminy D w atopowym zapaleniu skóry pod znakiem zapytania. Wydaje się, że witamina D odgrywa istotną rolę w polepszaniu bariery skórnej oraz funkcji odpornościowej organizmu, które są zaburzone podczas atopowego zapalenia skóry [29].

Ponadto wykazano, że niedobór witaminy D jest czynnikiem ryzyka rozwoju infekcji wywołanej gronkowcem złocistym opornym na metycylinę [30]. Jest to istotne z punktu widzenia osób chorych na atopowe zapalenie skóry, ponieważ skóra ta jest podatna na infekcje wywołane szczególnie gronkowcem złocistym oraz wirusem opryszczki pospolitej. Szacuje się, że gronkowiec złocisty występuje u ponad 90% pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, doprowadzając do zaostrzonych i trwałych zapaleń skóry [23, 31]. Witamina D ma również wpływ na regulację skórnej produkcji przeciwbakteryjnych peptydów w keratynocytach, które stanowią istotny składnik wrodzonego systemu odpornościowego [23]. Wykazano także odwrotną korelację pomiędzy poziomem witaminy D, a stopniem nasilenia atopowego zapalenia skóry [32]. Liczne wyniki badań sugerują potencjalną możliwość wykorzystania suplementacji witaminy D u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Istnieje jednak potrzeba dalszych badań na większych grupach badanych, jak również dłuższych okresów leczenia, aby móc w pełni ocenić możliwość terapii witaminą D u tych chorych.

## Witamina D a bielactwo nabyte

W niedawno przeprowadzonych badaniach wykazano, że stężenie 25(OH)D w surowicy jest niższe u pacjentów chorujących na bielactwo nabyte niż u zdrowej grupy kontrolnej. Co więcej, około 70% pacjentów chorych na bielactwo nabyte miało stwierdzony niedobór witaminy D [33, 34]. Bielactwo nabyte jest autoimmunologicznym zaburzeniem barwnikowym, które charakteryzuje się utratą funkcji syntezy melaniny przez występujące w epidermie melanocyty [35]. Skuteczną metodą w leczeniu pacjentów dotkniętych tą chorobą jest podawanie miejscowo aktywnej formy witaminy D, czyli kalcytriolu, jak również jej analogów m.in. kalcypotriolu, które stymulują produkcję melaniny poprzez aktywację melanocytów oraz keratynocytów [36]. Miejscowe podanie analogów witaminy D może również wpływać na aktywację limfocytów T, co prowadzi do zmniejszenia ryzyka autoimmunologicznego uszkodzenia melanocytów [35]. Udowodniona została również wysoka skuteczność połączenia fotochemioterapii (ang. PUVA – *psolaren and ultrafiolet A*) wraz z kalcypotriolem. Wykorzystanie analogów witaminy D w monoterapii nie jest tak skuteczne jak miejscowe zastosowanie kortykosteroidów, lecz ich równoczesne podawanie zwiększa efektywność terapii [37]. Monitorowanie poziomu 25(OH)D w surowicy może być rozważane jako metoda badań przesiewowych w celu zdiagnozowania współistniejącej autoimmunizacji, lecz potrzeba dalszych badań, aby ocenić zastosowanie witaminy D w terapii bielactwa nabytego [23].

## Witamina D a cukrzyca

Liczne badania ujawniły powiązanie pomiędzy niedoborem witaminy D, a nieprawidłowościami w poziomie glukozy i insuliny we krwi, jak również wrażliwością docelowych tkanek na insulinę. Przypuszcza się, że witamina D może kontrolować cukrzycę poprzez wzrost sekrecji insuliny oraz wzrost insulinowrażliwości. Wpływ poziomu witaminy D w surowicy na nietolerancję glukozy dotychczas nie został jednoznacznie określony. Część badań wskazuje na negatywną zależność między poziomem witaminy D w surowicy a występowaniem nietolerancji glukozy oraz korzystny wpływ suplementacji na poziom hemoglobiny glikowanej u osób chorujących na cukrzycę [38, 39], jednak w innych badaniach nie wykazano takiego wpływu [40, 41]. W wielu artykułach opisano pozytywny efekt suplementacji witaminy D na kontrolę hiperglikemii. Niestety część z tych badań została przeprowadzona jedynie na zwierzętach. W jeszcze innych doniesieniach wykazano w komórkach  $\beta$  trzustki obecność receptora VDR oraz 1- $\alpha$ -hydroksylazy (enzym przekształcający 25(OH)D do

1,25(OH)<sub>2</sub>D). Odkrycia te sugerują potencjalny efekt witaminy D na homeostazę glukozy [39].

W niedawno przeprowadzonych badaniach klinicznych, Sun i wsp. wykazali, że roczna suplementacja witaminy D znacząco polepsza poziom glukozy na czczo, jak również insulinooporność u zdrowych dorosłych osób zamieszkujących obszar Japonii [42]. Co więcej, hiperglikemia jest często powiązana z otyłością wisceralną, a nadmiar masy tłuszczowej skutkuje niedoborem witaminy D spowodowanym gromadzeniem się jej w tkance tłuszczowej. Na modelach eksperymentalnych niedobór witaminy D powodował zaburzenie sekrecji insuliny poprzez obniżenie wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia [43].

Mimo, że niedobór witaminy D został powiązany ze wzrostem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 1, to związek pomiędzy 25(OH)D oraz kontrolą stężenia glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 1 wciąż nie jest w pełni zrozumiały. Wykazano, że podaż jedynie witaminy D nie wykazuje znaczącej roli w polepszaniu stężenia glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 1, ale możliwe jest obniżenie poziomu hemoglobiny glikowanej po 3 miesiącach suplementacji w cukrzycy typu II [44]. Natomiast badania przeprowadzone przez Aljabri i wsp. wykazały, że jednoczesna suplementacja witaminą D oraz wapniem ma istotny wpływ na poziom glukozy u pacjentów chorych na cukrzycę typu 1 [45].

Niski poziom stężenia 25(OH)D w surowicy oraz niskie spożycie wapnia w diecie jest powiązane z ograniczoną wrażliwością na insulinę oraz jej sekrecją. Niektóre badania wykazały również, że niski poziom stężenia 25(OH)D jest powiązany ze wzrostem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2. Niestety wyniki badań klinicznych dotyczących suplementacji witaminy D lub/ oraz wapniem wciąż nie dają jednoznacznych wniosków [46]. Natomiast analiza danych przeprowadzonych przez Moreira-Lucasa i wsp. wykazała, że cotygodniowe wysokie dawki witaminy D u osób z obniżonym poziomem tej witaminy, którzy posiadali ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2, nie polepszały istotnie wyników doustnego testu tolerancji glukozy jak również innych wskaźników cukrzycy [47].

Retinopatia cukrzycowa jest najczęściej występującym powikłaniem cukrzycy. Niedobór witaminy D może odgrywać istotną rolę w patogenezie choroby poprzez wpływ na sekrecję insuliny oraz wrażliwość na insulinę docelowych tkanek. Witamina D wykazuje również efekt przeciwwzapalny i immunosupresyjny oraz powoduje zahamowanie układu renina-angiotensyna. Ma również potencjalny hamujący wpływ na angiogenezę. Wydaje się więc, że niedobór witaminy D poprzez jednoczesny wpływ na kilka procesów wywiera rolę w rozwoju oraz progresji reti-

nopatii cukrzycowej. W badaniu Bonakdarana i wsp. przeprowadzonym na 235 pacjentach powyżej 20 roku życia chorych na cukrzycę typu 2, nie wykazano istotnej korelacji pomiędzy niedoborem witaminy D, a ryzykiem rozwoju retinopatii cukrzycowej [48]. Zależność tę wykazano natomiast w badaniu przeprowadzonym na 517 pacjentach w wieku 8-20 lat chorych na cukrzycę typu 1 [49].

## Podsumowanie

Obecnie nie kwestionuje się udziału witaminy D w wielu procesach fizjologicznych i jej potencjalnej roli w zapobieganiu chorobom innym niż choroby układu kostnego. W takim przypadku suplementacja witaminy D wydaje się prostym i bezpiecznym sposobem prewencji, dającym możliwość kontrolowania pacjenta. Wciąż niewyjaśnioną kwestią jest zakres poziomu 25(OH)D, który mógłby zostać uznany za optymalny w profilaktyce i leczeniu wspomagającym chorób poza układem kostnym. Problematiczne jest też określenie odpowiedniej dawki i czasu trwania suplementacji, która zapewniłaby utrzymanie wysokich stężeń 25(OH)D bez powodowania niebezpiecznej hiperkalcemii. Rozwiązaniem mogłoby być użycie analogów witaminy D o obniżonym działaniu kalcemicznym, w porównaniu do kalcytriolu lub też opracowanie odpowiednich nośników aktywnej formy witaminy D, które docierałyby do tkanek docelowych. Należy jednak mieć na uwadze, że obecnie prawie wszystkie wyniki badań klinicznych opierają się na ocenie statusu witaminy D w organizmie na podstawie poziomu całkowitego 25(OH)D. Istnieją jednak przesłanki sugerujące, że inne markery stanu zaopatrzenia organizmu w witaminę D jak np. poziom białka wiążącego DBP, poziom wolnego lub biodostępnego 25(OH)D mogą mieć lepszą korelację z występowaniem wielu chorób niż rutynowe oznaczanie całkowitego stężenia 25(OH)D [50].

## Piśmiennictwo

1. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiological Reviews*. 2016;96(1):365–408.
2. Al Nozha OM. Vitamin D and extra-skeletal health: causality or consequence. *Int J Health Sci-IJHS*. 2016;10(3):443–52.
3. Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, 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. *Endokrynologia Polska*. 2013;64(4):319–27.
4. Płudowski P, Karczmarewicz E, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, Dębski R, Dobrzańska A, et al. Witamina D: Rekomendacje dawkowania w populacji osób zdrowych oraz w grupach ryzyka deficytów - wytyczne dla Europy Środkowej 2013 r. *Standardy medyczne/Pediatrics*. 2013;10:573–8.
5. Giovinazzo S, Vicchio TM, Certo R, Alibrandi A, Palmieri O, Campenni A, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms/

- haplotypes and serum 25(OH)D-3 levels in Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine*. 2017;55(2):599–606.
6. Maciejewski A, Wojcicka M, Roszak M, Losy J, Lacka K. Assessment of Vitamin D Level in Autoimmune Thyroiditis Patients and a Control Group in the Polish Population. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2015;24(5):801–6.
  7. Mazokopakis EE, Papadomanolaki MG, Tsekouras KC, Evangelopoulos AD, Katsiris DA, Tzortzinis AA. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis? *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*. 2015;18(3):222–7.
  8. Guleryuz B, Akin F, Ata MT, Dalyanoglu MM, Turgut S. Vitamin -D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms (Taql, FokI) in Turkish Patients with Hashimoto's Thyroiditis: Relationship to the Levels of Vit-D and Cytokines. *Endocrine Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*. 2016;16(2):131–9.
  9. Reboucas PC, Netinho JG, Cunrath GS, Ronchi LS, de Melo MMC, Goncalves FD, et al. Association between vitamin D serum levels and disease activity markers in patients with Crohn's Disease. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(8):1495–6.
  10. Sadeghian M, Saneei P, Siassi F, Esmailzadeh A. Vitamin D status in relation to Crohn's disease: Meta-analysis of observational studies. *Nutrition*. 2016;32(5):505–14.
  11. Narula N, Cooray M, Anglin R, Muqtadir Z, Narula A, Marshall JK. Impact of High-Dose Vitamin D3 Supplementation in Patients with Crohn's Disease in Remission: A Pilot Randomized Double-Blind Controlled Study. *Dig Dis Sci*. 2017;62(2):448–55.
  12. Bogofowska-Stieblich A, Tałałaj M. Rola witaminy D w chorobach układu sercowo-naczyniowego. 2012;25(3):252–7.
  13. Guler GB, Guler E, Hatipoglu S, Gunes HM, Gecmen C, Demir GG, et al. Assessment of 25-OH vitamin D levels and abnormal blood pressure response in female patients with cardiac syndrome X. *Anat J Cardiol*. 2016;16(12):961–6.
  14. Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, Eiriksdoottir G, Gaksch M, Grubler M, et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *Plos One*. 2017;12(7):39.
  15. Ku Y-C, Liu M-E, Ku C-S, Liu T-YL, Shoa-Lin. 2013. *World J Cardiol*. Relationship between vitamin D deficiency and cardiovascular disease;5(9):337–46.
  16. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease. A Meta-Analysis of Prospective Studies. 2012;5(6):819–29.
  17. Aleksova A, Beltrami AP, Belfiore R, Barbati G, Di Nucci M, Scapol S, et al. U-shaped relationship between vitamin D levels and long-term outcome in large cohort of survivors of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2016;223:962–6.
  18. Sogomonian R, Alkhwam H, Jolly J, Vyas N, Ahmad S, Haftevani EM, et al. Serum vitamin D levels correlate to coronary artery disease severity: a retrospective chart analysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(8):977–82.
  19. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Sluyter J, et al. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2(6):608–16.
  20. Meems LMG, Brouwers FP, Joosten MM, Heerspink HJL, de Zeeuw D, Bakker SJL, et al. Plasma calcidiol, calcitriol, and parathyroid hormone and risk of new onset heart failure in a population-based cohort study. *ESC Heart Fail*. 2016;3(3):189–97.
  21. Jiang WL, Gu HB, Zhang YF, Xia QQ, Qi J, Chen JC. Vitamin D Supplementation in the Treatment of Chronic Heart Failure: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Cardiol*. 2016;39(1):56–61.
  22. Witte KK, Byrom R, Gierula J, Paton MF, Jamil HA, Lowry JE, et al. Effects of Vitamin D on Cardiac Function in Patients With Chronic HF The VINDICATE Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2593–603.
  23. Piotrowska A, Wierzbicka J, Żmijewski MA. Vitamin D in the skin physiology and pathology. *Acta Biochim Pol*. 2016;63(1):89–95.
  24. Barrea L, Savanelli MC, Di Somma C, Napolitano M, Megna M, Colao A, et al. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):195–205.
  25. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*. 2016;96(1):365–408.
  26. Wadhwa B, Relhan V, Goel K, Kochhar AM, Garg VK. Vitamin D and skin diseases: A review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015;81(4):344–55.
  27. Lehmann B. Role of the vitamin D3 pathway in healthy and diseased skin--facts, contradictions and hypotheses. *Exp Dermatol*. 2009;18(2):97–108.
  28. Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L. Serum vitamin D level - the effect on the clinical course of psoriasis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016;33(6):445–9.
  29. Blomberg M, Rifas-Shiman SL, Camargo CA, Gold DR, Asgari MM, Thyssen JP, et al. Low Maternal Prenatal 25-Hydroxyvitamin D Blood Levels Are Associated with Childhood Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2017;137(6):1380–4.
  30. Matheson EM, Mainous AG, Hueston WJ, Diaz VA, Everett CJ. Vitamin D and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *Scand J Infect Dis*. 2010;42(6-7):455–60.
  31. Borzutzky A, Camargo CA. Role of vitamin D in the pathogenesis and treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(8):751–60.
  32. Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, Chinellato I, Boner AL. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol*. 2011;164(5):1078–82.
  33. Aksu Cerman A, Sarikaya Solak S, Kivanc Altunay I. Vitamin D deficiency in alopecia areata. *Br J Dermatol*. 2014;170(6):1299–304.
  34. Karagün E, Ergin C, Baysak S, Erden G, Aktaş H, Ekiz Ö. The role of serum vitamin D levels in vitiligo. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016;33(4):300–2.
  35. Karagüzel G, Sakarya NP, Bahadır S, Yaman S, Ökten A. Vitamin D status and the effects of oral vitamin D treatment in children with vitiligo: A prospective study. *Clin Nutr ESPEN*. 2016;15:28–31.
  36. AlGhamdi K, Kumar A, Moussa N. The role of vitamin D in melanogenesis with an emphasis on vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79(6):750–8.
  37. Hossani-Madani A, Halder R. Treatment of vitiligo: advantages and disadvantages, indications for use and outcomes. *G Ital Dermatol Venereol*. 2011;146(5):373–95.
  38. Huang K, Jiang YJ, Fu JF, Liang JF, Zhu H, Zhu ZW, et al. The relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and glucose homeostasis in obese children and adolescents in Zhejiang, China. *Endocr Pract*. 2015;21(10):1117–24.
  39. Nasri H, Behradmanesh S, Maghsoudi AR, Ahmadi A, Nasri P, Rafeian-Kopaei M. Efficacy of supplementary vitamin D on improvement of glycemic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus; a randomized double blind clinical trial. *J Renal Inj Prev*. 2014;3(1):31–4.
  40. Mousa A, Naderpoor N, de Courten MP, Teede H, Kellow N, Walker K, et al. Vitamin D supplementation has no effect on insulin sensitivity or secretion in vitamin D-deficient, overwe-

- ight or obese adults: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2017;105(6):1372–81.
41. Wagner H, Alvarsson M, Mannheimer B, Degerblad M, Östenson CG. No Effect of High-Dose Vitamin D Treatment on  $\beta$ -Cell Function, Insulin Sensitivity, or Glucose Homeostasis in Subjects With Abnormal Glucose Tolerance: A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2016;39(3):345–52.
  42. Sun X, Cao ZB, Tanisawa K, Ito T, Oshima S, Higuchi M. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in Japanese adults: a secondary analysis of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Nutr Res.* 2016;36(10):1121–9.
  43. Dimova R, Tankova T, Chakarova N. Vitamin D in the Spectrum of Prediabetes and Cardiovascular Autonomic Dysfunction. *J Nutr.* 2017.
  44. Nwosu BU, Maranda L. The effects of vitamin D supplementation on hepatic dysfunction, vitamin D status, and glyce-mic control in children and adolescents with vitamin D deficiency and either type 1 or type 2 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2014;9(6):e99646.
  45. Aljabri KS, Bokhari SA, Khan MJ. Glycemic changes after vitamin D supplementation in patients with type 1 diabetes mellitus and vitamin D deficiency. *Ann Saudi Med.* 2010;30(6):454–8.
  46. Gagnon C, Daly RM, Carpentier A, Lu ZX, Shore-Lorenti C, Sikaris K, et al. Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on insulin secretion, insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function in multi-ethnic vitamin D-deficient adults at risk for type 2 diabetes: a pilot randomized, placebo-controlled trial. *PLoS One.* 2014;9(10):e109607.
  47. Moreira-Lucas TS, Duncan AM, Rabasa-Lhoret R, Vieth R, Gibbs AL, Badawi A, et al. Effect of vitamin D supplementation on oral glucose tolerance in individuals with low vitamin D status and increased risk for developing type 2 diabetes (EVIDENCE): A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(1):133–41.
  48. Bonakdaran S, Shoeibi N. Is there any correlation between vitamin D insufficiency and diabetic retinopathy? *Int J Ophthalmol.* 2015;8(2):326–31.
  49. Kaur H, Donaghue KC, Chan AK, Benitez-Aguirre P, Hing S, Lloyd M, et al. Vitamin D deficiency is associated with retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(6):1400–2.
  50. Kim SM, Lutsey PL, Michos ED. Vitamin D and Cardiovascular Disease: Can Novel Measures of Vitamin D Status Improve Risk Prediction and Address the Vitamin D Racial Paradox? *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2017;11(1):8.

---

Zaakceptowano do edycji: 25.09.2018  
Zaakceptowano do publikacji: 23.10.2018

**Adres do korespondencji:**

Eliza Głowska  
Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku  
ul. Grunwaldzka 6  
60-780 Poznań  
tel. 61 854 66 59, fax: 61 854 66 66  
e-mail: eglowka@ump.edu.pl