

Karolina Nowosad 

Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie
 Wydział Nauk o Żywności i Biotechnologii
 Katedra Analizy i Oceny Jakości Żywności
 e-mail: karo.nowosad@gmail.com

WITAMINA D: METABOLIZM, FUNKCJE ORAZ TOKSYCZNOŚĆ

VITAMIN D: METABOLISM, FUNCTION AND TOXICITY

ABSTRACT

Vitamin D is a fat-soluble vitamin. The source of vitamin D in the human body is skin synthesis with the use of ultraviolet radiation (UVB) and food (mainly fatty sea fish and dairy products). If the skin synthesis and diet are not sufficient to cover the body's need for vitamin D, supplementation is mandatory. Vitamin D performs a number of functions in the human body: it takes part in the metabolism of calcium and phosphates, regulates the production of hormones, strengthens the immune system and affects the proper functioning of almost all systems in the human body. Due to the increasing awareness of the positive effects of vitamin D, more and more people take supplementation. Most often, these are preparations available without a prescription and taken without the knowledge of a doctor. One of the causes of exogenous vitamin D poisoning is the consumption of dietary supplements in which the dose in the tablet differs from the dose declared by the manufacturer. The aim of the study is to discuss the function of vitamin D and to characterize the cases of vitamin D poisoning.

KEY WORDS: vitamin D, vitamin D toxicity, VDR, hypercalcemia.

STRESZCZENIE

Witamina D jest witaminą rozpuszczalną w tłuszczach. Źródłem witaminy D w organizmie człowieka jest synteza skórna przy udziale promieniowania ultrafioletowego (UVB) oraz pożywienie (głównie tłuste ryby morskie oraz produkty nabiałowe). W przypadku gdy synteza skórna oraz dieta nie są wystarczające, aby pokryć zapotrzebowanie organizmu na witaminę D, obowiązkowe jest wprowadzenie suplementacji. Witamina D pełni szereg funkcji w organizmie człowieka: bierze udział w metabolizmie wapnia i fosforanów, reguluje wytwarzanie hormonów, wzmacnia układ odpornościowy oraz wpływa na prawidłowe funkcjonowanie prawie wszystkich układów w organizmie człowieka. Ze względu na zwiększającą się świadomość pozytywnych skutków stosowania witaminy D, coraz więcej ludzi stosuje suplementację. Najczęściej są to preparaty dostępne bez recepty oraz przyjmowane bez wiedzy lekarza. Jedną z przyczyn egzogennej zatrucia witaminą D jest spożywanie suplementów diety, w których dawka w tabletkach różni się od dawki deklarowanej przez producenta. Celem pracy jest omówienie funkcji witaminy D oraz scharakteryzowanie przypadków zatrucia witaminą D.

SŁOWA KLUCZOWE: witamina D, toksyczność witaminy D, VDR, hiperkalcemia.

WPROWADZENIE

Ostatnie postępy w badaniach naukowych wywołały ogromne zainteresowanie witaminą D, bowiem receptor witaminy D (VDR) został zidentyfikowany w prawie wszystkich komórkach człowieka. Dodatkowo wykazano, że niedobór witaminy D jest bardzo rozpowszechniony w społeczeństwie oraz przyczynia się do wzrostu ryzyka wystąpienia chorób przewlekłych (Souberbielle et al., 2010).

Historia witaminy D rozpoczyna się od wykrycia krzywicy u niemowląt i dzieci przez Francisa Glissona w 1650 r. Podczas rewolucji przemysłowej w XIX wieku częstość występowania krzywicy wzrosła dramatycznie, wahając się od 40% do 60% wśród dzieci. W 1822 r. Śniadecki jako pierwszy zauważył zależność między występowaniem krzywicy a nieprzebywaniem dzieci na świeżym powietrzu. Aby zapobiec objawom krzywicy zaczęto stosować olej z wątroby dorsza (bogaty w witaminę D), bowiem zauważono, że działa on przeciwbólowo. Ostatecznie w latach 30. XX wieku zaczęto wzbogacać mleko oraz inne produkty witaminą D, co doprowadziło do zniknięcia krzywicy u dzieci w Ameryce Północnej oraz w Europie (Thacher and Clarke, 2011).

Witamina D jest witaminą rozpuszczalną w tłuszczach, a także sekosteroidowym prohormonem wytwarzanym w skórze przy udziale promieniowania ultrafioletowego B (UVB 290–320 nm). Witamina D, jako prekursor hormonu steroidowego, podlega dwustopniowemu metabolizmowi w wątrobie i nerkach w celu syntezy biologicznie aktywnej formy kalcytriolu, który wiąże się z receptorem witaminy D (VDR) (Zhang and Naughton, 2010). Wyróżnia się dwie formy witaminy D – witaminę D₂ oraz witaminę D₃, zwane odpowiednio jako ergokalcyferol i cholekalcyferol. Witamina D₂ znajduje się w tkankach roślinnych, drożdżach i grzybach, natomiast witamina D₃ jest pochodzenia zwierzęcego. Obie formy witaminy są przekształcane w 25-hydroksywitaminę [25(OH)D] w wątrobie. Następnie 25-hydroksywitamina ulega hydroksylacji do 1,25-dihydroksywitaminy [1,25(OH)₂D], która jest jedyną biologicznie aktywną formą witaminy D. 1,25-dihydroksywitamina zwiększa wchłanianie wapnia oraz pozytywnie wpływa

na komórki kostne (osteoblasty i osteoklasty). Struktura 1,25(OH)₂D jest podobna do struktury innych hormonów steroidowych (Karras et al., 2013).

Klasyyczną rolą witaminy D jest regulacja metabolizmu wapnia i fosforanów (Bikle, 2016; Wang et al., 2017). 1,25(OH)₂D stymuluje wydzielanie insuliny i hormonu tyreotropowego (TSH). Witamina D reguluje proliferację i różnicowanie się komórek, bierze udział w prawidłowym rozwoju piersi i we wzroście komórek wątroby. Stymuluje także wrodzoną odpowiedź immunologiczną w komórkach nabłonka oskrzeli oraz wychwyt wapnia przez komórki mięśnia sercowego, który jest niezbędny do kurczliwości (Medrano et al., 2018).

ZAPOTRZEBOWANIE ORGANIZMU
NA WITAMINĘ D

Większość witaminy D w organizmie człowieka syntetyzowana jest w skórze po ekspozycji na światło słoneczne. Synteza witaminy D wywołana światłem słonecznym w skórze stanowi około 80% uzyskanej witaminy D (Macdonald et al., 2011) i jest szczególnie skuteczna u osób z niskim poziomem melaniny w skórze. Jedną z hipotez sugeruje, że podczas ewolucji człowieka osoby migrujące do regionów północnych rozwinęły jasną skórę, aby skutecznie syntetyzować witaminę D w warunkach mniejszej ekspozycji na promieniowanie UVB, podczas gdy osoby mieszkające w regionach słonecznych mają wysoką zawartość melaniny w skórze, która chroni przed uszkodzeniami wywołanymi promieniami słonecznymi (Jablonski and Chaplin, 2010; Felton et al., 2016).

W Europie Środkowej sprzyjający syntezie skórnej witaminy D kąt nasłonecznienia i warunki pogodowe występują między końcem kwietnia a początkiem września. Jednak skuteczność syntezy skórnej uzależniona jest od kilku czynników m.in. stopnia pigmentacji skóry oraz wieku. Aby uzyskać optymalny efekt (2000–4000 IU witaminy D₃) należy wystawić na działanie promieni słonecznych 18% odkrytej powierzchni ciała (głównie przedramiona oraz nogi) bez kremu z filtrem przeciwsłonecznym na około 15 minut między godziną 10:00 a 15:00 (Krzyscin et al., 2011). Należy zrównoważyć zalety i wady

ekspozycji na słońce, zwłaszcza latem, ponieważ nadmierna ekspozycja na słońce jest potencjalnym czynnikiem ryzyka raka skóry. Z tego powodu ekspozycja na promienie słoneczne nie jest zalecana u osób z bladą karnacją skóry, niebieskimi oczami oraz rudymi włosami (karnacja typu 1) lub z historią oparzeń słonecznych i nowotworów skóry w wywiadzie rodzinnym (Zhang et al., 2020).

Witamina D może być również dostarczana do organizmu człowieka wraz z pożywieniem. Niewiele pokarmów charakteryzuje się znaczną zawartością witaminy D. Witamina D występuje przede wszystkim w tłustych rybach morskich,

jajach oraz produktach nabiałowych (tabela 1). W przypadku gdy połączenie spożycia witaminy D z dietą oraz syntezy skórnej jest niewystarczające, dla osiągnięcia optymalnego poziomu witaminy D, niezbędna jest jej suplementacja (tabela 2).

Mimo zaleceń obowiązkowego suplementowania witaminy D w okresie jesienno-zimowym oraz przy jej niedoborze, dzienne spożycie witaminy D jest najczęściej zachowane jedynie w pierwszych miesiącach życia, natomiast w późniejszym wieku suplementacja witaminy D jest sporadyczna (Płudowski et al., 2013). Konsekwencją tego jest występowanie niedoboru witaminy D u ponad 80% społeczeństwa (Ger-

Tabela 1. Zawartość witaminy D w produktach spożywczych. Źródło: Płudowski et al., 2013.

Produkt	Zawartość witaminy D
Olej z wątroby dorsza	do 1 000 IU w łyżeczce
Węgorz (świeży)	1 200 IU/100 g
Łosoś (świeży, dziki)	600-1000 IU/100 g
Łosoś (świeży, hodowlany)	100-250 IU/100 g
Śledź (w oleju)	800 IU/100 g
Makrela (w puszcze)	250 IU/100 g
Tuńczyk (w puszcze)	230 IU/100 g
Grzyby shiitake (świeże)	100 IU/100 g
Jaja (żółtko)	20-50 IU/1 jajo
Ser	7-28 IU/100 g
Mleko krowie	1,5-8IU/100 g
Mleko krowie	0,4-1,2 IU/100 g

Tabela 2. Zalecana suplementacja w zależności od wieku. Źródło: Płudowski et al., 2013.

Wiek	Zalecana suplementacja
Pierwsze 6. miesiące życia	400 IU/dobę (10 µg/dobę)
pomiędzy 6. a 12. miesiącem życia	400–600 IU/dobę (10–15 µg/dobę)
1 – 18 lat	600–1000 IU/dobę (15–25 µg/dobę) w zależności od masy ciała, w miesiącach od września do kwietnia oraz przez cały rok przy niewystarczającej syntezie skórnej w miesiącach letnich
Osoby dorosłe	800–2000 IU/dobę (20–50 µg/dobę) w zależności od masy ciała w miesiącach wrzesień – kwiecień oraz przez cały rok przy niewystarczającej syntezie skórnej w miesiącach letnich
Po 65. roku życia	800–2000 IU/dobę (20–50 µg/dobę) zależnie od masy ciała, przez cały rok, ze względu na obniżoną efektywność syntezy skórnej.

Tabela 3. Stężenia witaminy D. Źródło: Jarosz et al., 2017.

Stężenie witaminy D	Poziom witaminy D
Deficyt	0-20 ng/ml (0–50 nmol/l)
Suboptymalne	>20–30 ng/ml (>50–75 nmol/l)
Optymalne	>30–50 ng/ml (>75–125 nmol/l)
Wysokie	>50–100 ng/ml (>125–250 nmol/l)
Potencjalnie toksyczne	powyżej 100 ng/ml (250 nmol/l)
Toksyczne	powyżej 200 ng/l (500 nmol/l)

witaminy D u ponad 80% społeczeństwa (Gerland et al., 2011). W przypadku osób otyłych zalecana jest większa dawka witaminy D. Otyłe dzieci oraz młodzież powinny suplementować od 1200 do 2000 IU/dobę (30–50 µg/dobę). Dawka uzależniona jest od stopnia otyłości, obowiązkowa jest w okresie jesienno-zimowym lub przez cały rok, gdy synteza skórna witaminy D jest niewystarczająca. U dorosłych osób

otyłych zalecana suplementacja wynosi 600–4000 IU/dobę (40-100 µg/dobę). Dawka jest również uzależniona od stopnia otyłości i obowiązkowa w okresie wrzesień-kwiecień lub w przypadku, gdy synteza skórna jest niewystarczająca (Jarosz et al., 2017).

Głównym celem suplementacji witaminy D jest zapewnienie odpowiedniego stężenia 25-hydroksywitaminy D [25(OH)D] w suro-

wicy, a tym samym zagwarantowanie krótko- i długoterminowych efektów (Płudowski et al., 2013). Za optymalne stężenie witaminy D w organizmie uznaje się poziom powyżej 30–50 ng/ml (>75–125 nmol/l) (tabela 3) (Jarosz et al., 2017).

TOKSYCZNOŚĆ WITAMINY D

Ze względu na rosnącą świadomość społeczeństwa na temat skutków niedoboru witaminy D i związanych z tym problemów zdrowotnych, witamina D stała się popularnym suplementem, a jej stosowanie znacznie wzrosło. Zwiększone spożycie suplementów witaminy D oraz stosowanie bardzo dużych dawek terapeutycznych bez kontroli lekarzy może skutkować ryzykiem egzogennej hiperwitaminozy D znanej również jako toksyczność witaminy D (Feige et al., 2020; Alshahrani and Aljohani, 2013). Do tej pory nie stwierdzono najwyższej dopuszczalnej dawki witaminy D, która nie stwarzałaby ryzyka niekorzystnych skutków dla większości zdrowych osób dorosłych. Bezpieczny tolerowany górny poziom spożycia (UL) wynosi 50 µg (2000 IU) witaminy D₃ (Koul et al., 2011).

Hiperwitaminoza lub/i zatrucie witaminą D (VDT) to kliniczna manifestacja związana z nadmiernym, długotrwałym przyjmowaniem witaminy D, nieprawidłowym działaniem szlaku metabolicznego witaminy D lub występującą chorobą, w której syntetyzowane są nadmierne ilości aktywnego metabolitu witaminy D. VDT występuje niezwykle rzadko, jednak jeśli szybko nie zostanie zdiagnozowane, skutki zdrowotne mogą być poważne. Najczęstszymi objawami są: dezorientacja, apatia, nawracające wymioty, ból brzucha, wielomocz, polidypsja (wzmoczone pragnienie) oraz odwodnienie (Marcinowska-Suchowierska et al., 2018). Wczesne objawy toksyczności witaminy D obejmują zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak biegunka, zaparcia, nudności i wymioty. Ból kości, senność, ciągłe bóle głowy, nieregularne bicie serca, utrata apetytu, bóle mięśni i stawów to inne objawy, które mogą pojawić się w ciągu kilku dni lub tygodni. Dodatkowo może wystąpić częste oddawanie moczu (zwłaszcza w nocy), nadmierne pragnienie, osłabienie oraz nerwowość (Alshahrani and Aljohani, 2013).

Zatrucie witaminą D może mieć charakter egzo- lub endogeny. Egzogenne zatrucie

witaminą D jest najczęściej spowodowane przyjmowaniem zbyt dużych dawek leku lub suplementu witaminy D. Wysokie stężenie 25(OH)D lub wolnego 1,25(OH)₂D może prowadzić do hiperkalcemii poprzez zwiększenie wchłaniania wapnia w jelitach i resorpcyjności. Utrzymujące się podwyższone stężenie wapnia w surowicy może powodować wielomocz i odwodnienie z powodu niezdolności nerek do odpowiedniego zagęszczenia moczu (Vogiatzi et al., 2014). Charakterystyczną cechą zatrucia witaminą D jest stężenie 25-hydroksywitaminy D [25(OH)D] w surowicy wyższe niż 150 ng/ml (375 nmol/l) (Tebben et al., 2016). Endogenne VDT może rozwinąć się w wyniku nadmiernej produkcji aktywnego metabolitu witaminy D - 1,25(OH)₂D w chorobach ziarniniakowych i niektórych chłoniakach. Endogeny VDT może również rozwinąć się w wyniku nadmiernej produkcji 25(OH)D i 1,25(OH)₂D w chorobach wrodzonych, takich jak zespół Williamsa-Beurena (Pietras et al., 2009). Nadmierna ekspozycja na światło słoneczne nie powoduje zatrucia witaminą D, ponieważ światło słoneczne degradowuje nadmiar witaminy D. Najwyższe odnotowane stężenie 25(OH)D na poziomie 225 nmol/l w surowicy człowieka uzyskane z syntezy skórnej pochodziło od rolnika z Puerto Rico (Alshahrani and Aljohani, 2013).

Jedną z przyczyn egzogenego zatrucia witaminą D jest spożywanie suplementów diety, w których dawka w tabletkach różni się od dawki deklarowanej przez producenta. Zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w Europie, większość przypadków zatrucia witaminą D były spowodowane błędami w produkcji preparatów witaminy D dostępnych bez recepty, które zawierały znacznie wyższe stężenia niż podane na opakowaniu (Taylor and Davies, 2018). W badaniu Koutkia et al. (2001) opisano przypadek, w którym badany przyjmował suplement witaminy D₃ w dawce 2000 IU/dobę. Analiza suplementu wykazała, że rzeczywista dawka w tabletkach wynosiła 2,6 miliona IU. Zatrucie witaminą D objawiało się ciężką hiperkalcemią i niewydolnością nerek. W kolejnym badaniu przeprowadzonym przez Klontz i Acheson (2007) analiza suplementu witaminy D wykazała, iż w tabletkach znajdowało się 188 000 IU cholekalcyferolu zamiast deklarowanej dawki

400 IU. Benemei et al. (2013) opisali trzy przypadki zatrucia witaminą D objawiającą się ciężką hiperkalcemią, w której pacjenci byli leczeni preparatem witaminy D w dawce 600 IU, podczas gdy w rzeczywistości wartość ta wynosiła 52 800 IU.

W ciągu ostatniej dekady u wielu niemowląt z podejrzeniem krzywicy, którym przepisywano duże dawki witaminy D bez uprzedniego pomiaru stężenia 25(OH)D, wystąpiła ciężka i zagrażająca życiu hiperkalcemia (Atabek et al., 2006; Doneray et al., 2008). Jeden przypadek dotyczył niemowlęcia, u którego stwierdzono 30-krotne przedawkowanie witaminy D, gdy matka zmieniła dostępne bez recepty preparaty zawierające 400 IU/ml witaminy D na inny, który zawierał 400 IU na kroplę. Nieświadoma zmiany stężenia matka kontynuowała podawanie 1 ml witaminy D, w wyniku czego dzienne spożycie witaminy D wynosiło 12 000 IU (Rajakumar et al., 2013).

W badaniu Koul et al. (2011) dziesięciu pacjentów w wieku od 48 do 75 lat z różnymi cechami hiperkalcemii spowodowanej przedawkowaniem witaminy D zgłaszało kliniczne objawy zmęczenia (n=3), wymioty (n=4), wielomocz (n=5), poldyspsję (n=5), zaburzenia czucia (n=4), anoreksję (n=3) i skąpomocz (n=5). Rutynowa ocena biochemiczna wykazała hiperkalcemię u wszystkich pacjentów (stężenie wapnia w surowicy w zakresie od 12 do 13,98 mg/dl). Ośmiu z 10 pacjentów miało objawy niewydolności nerek. Stężenia witaminy D w surowicy były podwyższone w dziewięciu przypadkach. W każdym przypadku wykluczono przyczyny hiperkalcemii, takie jak szpiczak mnogi, choroba ziarniniakowa, choroba wewnętrzna nerek lub nadczynność przytarczyc na podstawie odpowiedniego badania klinicznego i badania szpiku kostnego oraz badania radiologicznego. Wszyscy pacjenci w wywiadzie przyjmowali witaminę D w postaci wielokrotnych wstrzyknięć pozajelitowych lub cotygodniowych doustnych sazonek witaminy D z różnych wskazań, w tym bólu krzyża (n=4), radikulopatii (n=2), choroby zwyrodnieniowej stawów (n=2) lub aby zapobiec przemęczeniu (n=2).

W badaniu Kaur et al. (2015) przedawkowanie witaminy D spowodowane było przepisy-

waniem zbyt dużych dawek suplementów witaminy D. Objawy kliniczne obejmowały nudności, wymioty, zaburzenia czucia, zaparcia, zapalenie trzustki, ostre uszkodzenie nerek i utratę wagi. Mediana wieku badanych pacjentów wynosiła 64,5 (42–86) lat. Średnie stężenie witaminy D w surowicy wynosiło 371 ng/ml.

Przeprowadzono 127 932 pomiarów 25(OH)D w surowicy u 73 779 pacjentów. Spośród tych pacjentów 780 (1,05%) miało wyniki przekraczające 80 ng/ml, a 89 pacjentów (0,12%) miało wyniki przekraczające 120 ng/ml. Tylko 4 pacjentów wykazywało objawy toksyczności witaminy D (Lee et al., 2018).

Charakter i metabolizm witaminy D₂, D₃ i 25(OH)D mają znaczący wpływ na postępowanie podczas zatrucia. Zarówno witamina D₂, jak i D₃ są lipofilne i magazynowane przez różne tkanki, takie jak tkanka tłuszczowa i mięśniowa. Ich metabolit 25(OH)D ma wysokie powinowactwo do białka wiążącego witaminę D (DBP), co skutkuje długim okresem półtrwania wynoszącym 2-3 tygodnie. 25(OH)D jest również lipofilna i może być magazynowana w tkance tłuszczowej, pozostając tam miesiącami, w zależności od wielkości zapasów witaminy D (Vogiatzi et al., 2014).

Zespół nadwrażliwości na witaminę D często mylony jest z toksycznością tej witaminy. Najczęstszą przyczyną nadwrażliwości na witaminę D jest pierwotna nadczynność przytarczyc, sarkoidoza, gruźlak ziarniniakowy oraz niektóre nowotwory. Spowodowane jest to wytwarzaniem nadmiernych ilości kalcytriolu przez ziarniniak lub guz, co zwiększa tym samym stężenie wapnia w surowicy (Vieth, 1999).

PODSUMOWANIE

Dezorientacja, apatia, bóle brzucha, nawracające wymioty, poldyspsja, odwodnienie i wielomocz to najczęściej obserwowane objawy kliniczne zatrucia witaminą (VDT). Badania wskazują, że zatrucie witaminą D spowodowane jest najczęściej nadmiernym oraz długotrwałym przyjmowaniem suplementów lub leków zawierających witaminę D, nieprawidłowym działaniem szlaku metabolicznego witaminy D lub występowaniem choroby współistniejącej, która powoduje wytwarzanie aktywnego metabolitu witaminy D np. w chorobach ziarnini-

akowych i niektórych chłoniakach. Stężenie 25-hydroksywitaminy D [25(OH)D] w surowicy wyższe niż 150 ng/ml (375 nmo/l) jest cechą charakterystyczną VDT z powodu przedawkowania witaminy D. Dodatkowo w opisanych badaniach częstą przyczyną zatrucia witaminą D była nieprawidłowa informacja o stężeniu witaminy D w tabletkach na opakowaniu. W konsekwencji może wzrosnąć częstość występowania hiperkalcemii spowodowanej hiperwitaminozą D. Z tego względu potrzebna jest edukacja społeczeństwa na temat wpływu witaminy D na organizm człowieka oraz jej toksyczności w dawkach, które nie są dopasowane do stężenia witaminy D w surowicy. Również zwiększanie świadomości wśród pracowników służby zdrowia na temat toksycznego wpływu wysokich dawek witaminy D i ostrożnego stosowania suplementów witaminy D jest kluczem do zapobiegania zatruciu witaminą D.

LITERATURA

- Alshahrani, F. and Aljohani, N. (2013) 'Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity', *Nutrients*, 5(9), pp. 3605-3616. doi: 10.3390/nu5093605.
- Atabek, M. E. et al. (2006) 'Oral alendronate therapy for severe vitamin D intoxication of the infant with nephrocalcinosis', *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 19(2), pp. 169-172. doi: 10.1515/jpem.2006.19.2.169.
- Benemei, S. et al. (2013) 'It's time for new rules on vitamin D food supplements', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 76(5), pp. 825-826. doi: 10.1111/bcp.12134.
- Bikle, D. D. (2016) 'Extra skeletal actions of vitamin D', *Annals of the New York academy of sciences*, 1376(1), pp. 29. doi: 10.1111/nyas.13219.
- Doneray, H. et al. (2008) 'Intragastric alendronate therapy in two infants with vitamin D intoxication: a new method', *Clinical Toxicology*, 46(4), pp. 300-302. doi: 10.1080/15563650701455361.
- Feige, J. et al. (2020) 'Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Potentials and Threats', *Nutrients*, 12(3), pp. 783. doi: 10.3390/nu12030783.
- Felton, S. J. et al. (2016) 'Concurrent beneficial (vitamin D production) and hazardous (cutaneous DNA damage) impact of repeated low-level summer sun light exposures', *British Journal of Dermatology*, 175(6), pp. 1320-1328. doi: 10.1111/bjd.14863.
- Garland, C. F. et al. (2011) 'Vitamin D supplement doses and serum 25-hydroxyvitamin D in the range associated with cancer prevention', *Anticancer Research* 31, pp. 617-622.
- Jablonski, N. G. and Chaplin, G. (2010) 'Colloquium paper: human skin pigmentation as an adaptation to UV radiation' *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 107(2), pp. 8962-8968. doi: 10.1073/pnas.0914628107.
- Jarosz, M. et al. (2017) 'Normy żywienia dla populacji Polski', Instytut Żywności i Żywienia.
- Karras, S. N. et al. (2013) 'An observational study reveals that neonatal vitamin D is primarily determined by maternal contributions: implications of a new assay on the roles of vitamin D forms', *Nutrition Journal*, 12(1), pp. 77. doi: 10.1186/1475-2891-12-77.
- Kaur, P. et al. (2015) 'Vitamin D toxicity resulting from overzealous correction of vitamin D deficiency', *Clinical Endocrinology*, 83(3), pp. 327-331. doi: 10.1111/cen.12836.
- Klontz, K. C. and Acheson, D. W. (2007) 'Dietary supplement-induced vitamin D intoxication', *The New England Journal of Medicine*, 357, pp. 308-309. doi: 10.1056/NEJMc063341.
- Koul, P. A. et al. (2011) 'Vitamin d toxicity in adults: a case series from an area with endemic hypovitaminosis D', *Oman Medical Journal*, 26(3), pp. 201. doi: 10.5001/omj.2011.49.
- Koutkia, P. et al. (2001) 'Vitamin D intoxication associated with an over the counter supplement', *The New England Journal of Medicine*, 345, pp.

66–67. doi: 10.1056/NEJM200107053450115.

Krzyscin, J. W. et al. (2011) 'A mathematical model for seasonal variability of vitamin D due to solar radiation', *Journal of Photochemistry and Photobiology B*, 105(1), pp. 106–112. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2011.07.008.

Lee, J. P. et al. (2018) 'Vitamin D toxicity: a 16-year retrospective study at an academic medical center', *Laboratory Medicine*, 49(2), pp. 123–129. doi: 10.1093/labmed/lmx077.

Macdonald, H. M. et al. (2011) 'Sunlight and dietary contributions to the seasonal vitamin D status of cohorts of healthy postmenopausal women living at northerly latitudes: a major cause for concern?', *Osteoporosis International*, 22(9), pp. 2461–72. doi: 10.1007/s00198-010-1467-z.

Marcinowska-Suchowierska, E. et al. (2018) 'Vitamin D toxicity—a clinical perspective', *Frontiers in Endocrinology*, 9, pp. 550. doi: 10.3389/fendo.2018.00550.

Medrano, M. et al. (2018) 'Vitamin D: effect on hematopoiesis and immune system and clinical applications', *International Journal of Molecular Sciences*, 19(9), pp. 2663. doi: 10.3390/ijms19092663.

Pietras, S. M. et al. (2009) 'Vitamin D2 treatment for vitamin D deficiency and insufficiency for up to 6 years', *Archives of Internal Medicine*, 169(19), pp. 1806–1818. doi: 10.1001/archinternmed.2009.361.

Pludowski, P. et al. (2013) 'Witamina D: rekomendacje dawkowania w populacji osób zdrowych oraz w grupach ryzyka deficytów-wytyczne dla Europy Środkowej 2013 r.', *Standardy Medyczne. Pediatria*, 10(5).

Rajakumar, K. et al. (2013) 'Dosing error with over-the-counter vitamin D supplement: a risk for vitamin D toxicity in infants', *Clinical Pediatrics*, 52(1), pp. 82–85. doi: 10.1177/0009922812439245.

Souberbielle, J. C. et al. (2010) 'Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: recommendations for clinical practice', *Autoimmunity Reviews*, 9, pp. 709–715. doi: 10.1016/j.autrev.2010.06.009.

Taylor, P. N. and Davies, J. S. (2018) 'A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(6), pp. 1121–1127. doi: 10.1111/bcp.13573.

Tebben, P. J. et al. (2016) 'Vitamin D-mediated hypercalcemia: mechanisms, diagnosis, and treatment', *Endocrine Reviews*, 37(5), pp. 521–547. doi: 10.1210/er.2016-1070.

Thacher, T. D. and Clarke, B. L. (2011) 'Vitamin D insufficiency' In *Mayo Clinic Proceedings*, Elsevier, 86(1), pp. 50–60.

Vieth, R. (1999) 'Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety', *The American Journal of Clinical Nutrition*, 69(5), pp. 842–856. doi: 10.1093/ajcn/69.5.842.

Vogiatzi, M. G. et al. (2014) 'Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(4), 1132–1141. doi: 10.1210/jc.2013-3655.

Wang, H. et al. (2017) 'Vitamin D and chronic diseases', *Aging and Disease*, 8(3), pp. 346. doi: 10.14336/AD.2016.1021.

Zhang, R. and Naughton, D. P. (2010) 'Vitamin D in health and disease: current perspectives', *Nutrition Journal*, 9(1), pp. 65. doi: 10.1186/1475-2891-9-65.

Zhang, Y. et al. (2020) 'Serum vitamin D levels and risk of liver cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies', *Nutrition and Cancer*, 1–9. doi: 10.1080/01635581.2020.1797127.

Praca wpłynęła do redakcji: 16.01.2021 r.