

Karolina Nowosad 

Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie

Wydział Nauk o Żywności i Biotechnologii, Katedra Analizy i Oceny Jakości Żywności

e-mail: karo.nowosad@gmail.com

NIEDOBÓR WITAMINY D W WYBRANYCH JEDNOSTKACH CHOROBYCH

VITAMIN D DEFICIENCY IN SELECTED DISEASES

ABSTRACT

Vitamin D is a pleiotropic hormone important for the proper functioning of multi-organ systems. Vitamin D deficiency is very common and is associated with a variety of chronic conditions in the general population. So far, the best documented association with vitamin D deficiency is the occurrence of skeletal diseases, e.g. rickets in children and infants. However, there are data suggesting that vitamin D deficiency also increases the risk of many other diseases, such as insulin resistance, type 2 diabetes, cardiovascular disease and various types of cancer. This review aims to summarize the current knowledge base on vitamin D deficiency in various diseases.

KEY WORDS: vitamin D deficiency, vitamin D, rickets, cardiovascular diseases, coronavirus.

STRESZCZENIE

Witamina D jest hormonem plejotropowym ważnym dla prawidłowego funkcjonowania układów wielonarządowych. Niedobór witaminy D jest bardzo powszechny oraz wiąże się z różnorodnymi przewlekłymi schorzeniami w populacji ogólnej. Do tej pory najlepiej udokumentowanym związkiem z niedoborem witaminy D jest występowanie chorób układu kostnego np. krzywicy u dzieci oraz niemowląt. Jednak istnieją dane sugerujące, że niedobór witaminy D wpływa również na zwiększenie ryzyka wielu innych chorób np. insulinooporności, cukrzycy typu 2, chorób układu krążenia oraz różnych typów nowotworów. Niniejszy przegląd ma na celu podsumowanie aktualnej bazy wiedzy na temat niedoboru witaminy D w różnych jednostkach chorobowych.

SŁOWA KLUCZOWE: niedobór witaminy D, witamina D, krzywica, choroby układu krążenia, koronawirus.

WSTĘP

Głównymi źródłami witaminy D jest pożywienie oraz synteza skórna. Współczesny styl życia ogranicza ekspozycję na światło słoneczne, które fotosyntetyzuje witaminę D w skórze, co powoduje, że problem niedoboru witaminy D jest coraz powszechniejszy (Hochberg and Hochberg, 2019). Jednak synteza skórna może być niewystarczająca, aby pokryć dzienne zapotrzebowanie na witaminę D np. u osób starszych, które nawet jeśli regularnie wystawiają ciało na działanie promieni słonecznych, wytwarzają o 75% mniej witaminy D niż osoby młode oraz dorosłe (Kennel et al., 2010). Dodatkowo spożycie witaminy D wraz z pożywieniem jest niewystarczające. Z tych powodów niedobór witaminy D jest częstszy niż wcześniej sądzono (Cashman et al., 2016). Odsetek dorosłych z prawidłowym poziomem witaminy D (zdefiniowany jako 30 ng/ml 25(OH)D) spadł z 60% w latach 1988-1994 do 30% w latach 2001-2004. Dodatkowo stwierdzono większy odsetek osób z poważnym niedoborem witaminy D (25(OH)D <10 ng/ml) (Ginde et al., 2009).

Przez wiele lat deficyt witaminy D wiązano z rozwojem krzywicy u dzieci. Aktualne badania mówią jednak o tym, że niedobór witaminy D związany jest ze wzrostem ryzyka zachorowania na nowotwory (Zhang et al., 2020), choroby układu krążenia i nadciśnienie tętnicze (Del Pinto et al., 2020), cukrzycę (Keller et al., 2020) oraz choroby autoimmunologiczne (Harrison et al., 2020). Niedobór witaminy D może także wpłynąć na obniżenie odporności oraz wystąpienie niektórych stanów neuropsychiatrycznych (Singh et al., 2019; Ballainvilliers, 2020).

ROLA WITAMINY D W ROZWOJU
KRZYWICY U DZIECI

Krzywica jest chorobą kości związaną z nieprawidłowymi poziomami wapnia i fosforanów w surowicy. Obraz kliniczny jest niejednorodny i zależy od wieku dziecka i patogenezы. Najczęstszymi objawami krzywicy są: deformacje nóg, niski wzrost i poszerzenie stawów. Zaburzenie może być spowodowane niedoborami żywieniowymi lub defektami genetycznymi (Carpenter et al., 2017). Szczytowa częstość występowania krzywicy z powodu niedoboru witaminy D wystę-

puje między 6 miesiącem a 2 rokiem życia, kiedy niemowlę jest karmione piersią. W niektórych społecznościach częstość występowania wzrasta ponownie w późnym dzieciństwie i okresie dojrzewania, prawdopodobnie z powodu zwiększonego tempa wzrostu i zwyczajów społecznych, które uniemożliwiają odpowiednią ekspozycję skóry na światło słoneczne. Krzywica związana z niedoborem wapnia w diecie zwykle pojawia się później niż niedobór witaminy D (Soliman et al., 2012).

Krzywica w wieku dziecięcym wciąż pozostaje globalnym problemem zdrowia publicznego (Uday and Högl, 2017) pomimo skutecznych oraz niedrogich środków zapobiegania i leczenia tej choroby. Najczęściej występuje w wieku niemowlęcym i dziecięcym, rzadziej u młodzieży oraz kobiet w wieku rozrodczym. Niedobór witaminy D u kobiet w wieku rozrodczym powoduje, że dzieci rodzą się z niskimi zapasami witaminy D, a matki mają niewystarczającą ilość witaminy D w mleku matki, zwiększając tym samym ryzyko krzywicy u tych niemowląt (Pettifor et al., 2018). Zapobieganie jest możliwe tylko w przypadku krzywicy spowodowanej niedoborami żywieniowymi i obejmuje suplementację lub wzbogacanie pokarmu wapniem i witaminą D (samodzielnie lub w połączeniu z ekspozycją na światło słoneczne). Rzadko zdarzają się przypadki, w których może być konieczne uzupełnienie fosforanów. Leczenie dziedzicznych typów krzywicy związanych z zaburzeniami metabolizmu lub aktywacji witaminy D obejmuje podawanie metabolitów witaminy D (Carpenter et al., 2017). Czynnikiem ryzyka krzywicy może być również dieta bogata w fityniany oraz szczawiany, które ograniczają przyswajalność wapnia. W społeczeństwach o niskim statusie społeczno-ekonomicznym wysokie koszty i niedostępność produktów mlecznych ogranicza ich spożycie u dzieci (Pettifor, 2014). Kolejną przyczyną niskiej podaży wapnia wraz z dietą może być nietolerancja laktozy, która zniechęca do spożycia produktów nabiałowych. Nietolerancja laktozy zapobiega osiągnięciu odpowiedniej szczytowej masy kostnej u dzieci i młodzieży (Thandrayen and Pettifor, 2018).

Thacher et al. (2000) wywnioskowali, że niewystarczające spożycie wapnia w diecie może

oddziaływać z czynnikami genetycznymi i hormonalnymi, co powoduje krzywicę u podatnych dzieci. W indyjskim badaniu u dzieci z krzywicą poziomy 25(OH)D wynosiły ≤ 20 ng/ml (50 nmol/l), ale nie różniły się znacząco od kontroli. Jednak średnie spożycie wapnia u tych dzieci było w przybliżeniu o połowę mniejsze niż w grupie kontrolnej (≈ 200 mg/dzień) (Aggarwal et al., 2012). W przypadku europejskich dzieci, niski poziom witaminy D oraz niska podaż wapnia wraz z dietą były związane z występowaniem deformacji kończyn dolnych (Voloc et al., 2010).

Kolejnym powodem występowania krzywicy u dzieci mogą być zaburzenia w metabolizmie witaminy D np. hydroksylacji, za którą odpowiedzialna jest CYP2R1. CYP2R1 jest 25-hydroksylazą występującą w wątrobie. Enzym ten bierze udział w hydroksylacji witaminy D do 25-hydroksywitaminy D [25(OH)D]. Polimorfizmy genetyczne CYP2R1 mogą prowadzić do zmniejszenia stężenia 25(OH)D w populacji, co może skutkować nową postacią krzywicy z niedoborem witaminy D wynikającej z upośledzonej 25-hydroksylacji witaminy D (Thacher and Levine, 2017).

ROLA WITAMINY D W ROZWOJU NOWOTWORÓW

Witamina D dostępna w pożywieniu przekształcana jest do 25-hydroksywitaminy [25(OH)D] w wątrobie. [25(OH)D] ulega dalszym przekształceniom do 1,25-dihydroksywitaminy [1,25(OH)₂D], która jest biologicznie aktywną formą witaminy D (Karras et al., 2013). (1,25(OH)₂D) jest czynnikiem endokrynologicznym, który reguluje homeostazę fosforanów poprzez zwiększenie ich wchłaniania w jelicie. Gdy poziom fosforu w surowicy jest wysoki, jak w przypadku hiperfosfatemii, mechanizm sprzężenia zwrotnego układu hormonalnego obniża stężenie bioaktywnej witaminy D, co zmniejsza wchłanianie fosforanów w jelitach. Niskie poziomy witaminy D są związane z występowaniem raka, a tworzenie się guzów wiąże się z wysokim poziomem rozregulowanego fosforanu w organizmie (Brown, 2019).

Wciąż brakuje danych z randomizowanych badań na dużą skalę, w których uczestniczyłoby ponad 10 000 uczestników (Manson et al.,

2019). Metaanalizy danych z badań z randomizacją wskazują na większą korzyść ze stosowania witaminy D w odniesieniu do odsetka zgonów z powodu raka niż w odniesieniu do częstości występowania raka (Keum et al., 2014; Bjelakovic et al., 2014).

Badanie Scragg et al. (2018) jest jednym z badań klinicznych, które nie wykazały zmniejszenia ryzyka raka w wyniku suplementacji witaminą D₃ (cholekalcyferol). W badaniu wzięło udział 5108 uczestników, którym losowo przydzielano comiesięczne wysokie dawki witaminy D₃ (100 tys. j.m. po początkowej dawce 200 tys. j.m.) przez 3 lata i 3 miesiące. Po okresie suplementacji nie stwierdzono istotnej zmiany zachorowalności na raka. Wyniki metaanalizy przeprowadzonej w 2019 r. randomizowanych, kontrolowanych badań nie wykazały zmniejszenia zachorowalności na raka po suplementacji witaminą D w dużych dawkach, chociaż stwierdzono istotny związek ze zmniejszeniem całkowitej śmiertelności z powodu raka (Keum et al., 2019).

Manson et al. (2019) przeprowadzili randomizowane badanie z grupą kontrolną placebo, w którym 25 871 uczestnikom, w tym 5106 osobom o czarnym kolorze skóry, podawano witaminę D₃ (cholekalcyferol) w dawce 2000 IU dziennie i kwasy tłuszczowe n-3 w dawce 1 g dziennie. Podczas 5-letniego badania raka rozpoznano u 1617 uczestników. W trakcie czasu badania stwierdzono 341 zgonów z powodu nowotworów. Na podstawie badań wywnioskowano, iż suplementacja witaminą D nie skutkowała mniejszą częstością inwazyjnego raka lub incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu do grupy kontrolnej. Jednak w kilku badaniach epidemiologicznych i przedklinicznych zaobserwowano korzystne działanie witaminy D w profilaktyce i leczeniu raka (Engel et al., 2010; Tretli et al., 2009; Giovannucci et al., 2006). W badaniu Feskanich et al. (2004) osoby z poziomem 25(OH)D poniżej 30 ng/ml miały dwukrotnie większe ryzyko raka okrężnicy niż osoby z prawidłowym stężeniem. Jeszcze większe ryzyko zachorowania na raka okrężnicy występowało u osób, u których poziom 25(OH)D był mniejszy niż 20 ng/ml (Pereira et al., 2012).

Zaproponowano różne mechanizmy wyjaśniające przeciwnowotworowe działanie wita-

miny D. Zgromadzone dane sugerują, że witamina D może regulować cały proces powstawania nowotworów, od inicjacji do przerzutów i interakcji komórka-mikrośrodowisko (Giammanco et al., 2015). Mechanizmy te obejmują regulację zachowań komórek, takich jak np. proliferacja, różnicowanie, apoptoza oraz wpływają na zmniejszenie stresu oksydacyjnego i wzmocnienie układu odpornościowego (Jeon et al., 2018).

ROLA WITAMINY D W ROZWOJU CHORÓB UKŁADU KRĄŻENIA

Niedobór witaminy D niekorzystnie wpływa na układ szkieletowo-mięśniowy, ale także zwiększa ryzyko chorób układu krążenia. Rola witaminy D w funkcjonowaniu układu krążenia wynika z ekspresji receptora witaminy D (VDR) i enzymów metabolizujących witaminę D w sercu oraz w naczyniach krwionośnych (Pilz et al., 2011). Badania eksperymentalne sugerują ochronne działanie witaminy D na układ krążenia, w tym działanie przeciwmiażdżycowe, przeciwzapalne i bezpośrednie działanie kardioochronne, korzystny wpływ na klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, a także zmniejszenie stężenia parathormonu (PTH) (Judd and Tangpricha, 2008; Zittermann, 2006).

Stężenia PTH są odwrotnie skorelowane ze stężeniami 25(OH)D, a badania epidemiologiczne wykazały, że podwyższony i wysoki prawidłowy poziom PTH wiąże się ze zwiększonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelności. PTH podnosi ciśnienie krwi i wywiera różny wpływ na pracę serca. Supresja PTH przez suplementację witaminy D może zatem zmniejszyć ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych (Pilz et al., 2010).

W metaanalizie, która została przeprowadzona przez Pittas et al. (2010) w trzech badaniach niższe stężenie 25-hydroksywitaminy D było związane z incydem nadciśnienia tętniczego. W metaanalizach 10 badań suplementacja nie zmniejszyła istotnie skurczowego ciśnienia krwi i nie wpłynęła na rozkurczowe ciśnienie krwi. Niższe stężenie 25-hydroksywitaminy D było związane z incydem choroby układu krążenia w 5 z 7 analiz. W czterech badaniach nie stwierdzono wpływu suplementacji na wyniki sercowo-naczyniowe.

Badanie przeprowadzone na 5108 uczestnikach wykazało, że comiesięczne duże dawki witaminy D nie zapobiegają chorobom układu krążenia (CVD). Średnie (SD) wyjściowe stężenie 25(OH)D pozbawione sezonowości wyniosło 26,5 (9,0) ng/ml, przy czym 1270 uczestników (24,9%) miało niedobór witaminy D. Głównym punktem końcowym była liczba uczestników z incydentami CVD i zgonami. Drugorzędowymi następstwami były: zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, niewydolność serca, nadciśnienie, zaburzenia rytmu, miażdżyca, udar i zakrzepica żylna (Scragg et al., 2017).

Celem badania Gepner et al. (2012) było ustalenie, czy suplementacja witaminy D zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe. Kobiety po menopauzie ze stężeniami 25-hydroksywitaminy D w surowicy >10 i <60 ng/ml były losowo przydzielane do grupy otrzymującej witaminę D₃ (2500 IU) lub placebo, codziennie przez 4 miesiące. Po 4 miesiącach poziom 25-hydroksywitaminy D w grupie badanej wzrósł o 15,7 (9,3) ng/ml, a w przypadku grupy, która otrzymywała placebo poziom witaminy D zmniejszył się o -0,2 (6,1) ng/ml. Jednak suplementacja witaminą D nie poprawiła funkcji śródbłonna, sztywności tętnic ani nie zmniejszyła stanu zapalnego. W badaniu Capuano et al. (2021) również postawiono za cel zbadanie związku między poziomami 25(OH)D a czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (cholesterol we krwi, trójglicerydy, stężenie glukozy, wskaźnik masy ciała oraz skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi). W badaniu wzięło udział 1200 osób w wieku 25–74 lat (600 mężczyzn i 600 kobiet). Jedynie 13,3% kobiet i 11,1% mężczyzn wykazywało odpowiednie stężenie w surowicy 25(OH)D (≥ 30 ng/ml), podczas gdy 59,3% kobiet i 55,1% mężczyzn miało niedobór 25(OH)D (<20 ng/ml). Zaobserwowano niezależny związek między stężeniami 25(OH)D a występowaniem zespołu metabolicznego, wysokim stężeniem cholesterolu LDL oraz niskim stężeniem cholesterolu HDL w surowicy.

Dodatkowo z niedoborem witaminy D powiązано większe ryzyko niewydolności serca (HF) (Tsutsui et al., 2019). W badaniu Kusunose et al. (2021) zidentyfikowano 93 692 pacjentów, którzy byli po raz pierwszy hospitalizowani z niewydolnością serca między kwietniem 2012 a

marcem 2017 (średnia wieku 79 ± 12 lat, 52,2% stanowili mężczyźni). Pacjenci, którzy suplementowali witaminę D mieli niższą całkowitą śmiertelność (6,5 vs 9,4%, iloraz szans: 0,67, $p < 0,001$) oraz śmiertelność w ciągu 7 dni i 30 dni (0,9 vs 2,5%, OR 0,34 i 3,8 vs 6,5%, OR: 0,56, oba $p < 0,001$) w porównaniu z pacjentami, którzy nie suplementowali witaminy D.

ROLA WITAMINY D W ROZWOJU INSULINOOPORNOŚCI I CUKRZYCY TYPU II

Zapadalność na cukrzycę typu 2 rośnie w alarmującym tempie na całym świecie (Davidson et al., 2021). Wady funkcji komórek β trzustki, wrażliwość na insulinę i ogólnoustrojowe zapalenie przyczyniają się do rozwoju cukrzycy typu 2. Ponieważ insulinooporność jest czynnikiem ryzyka cukrzycy, ważne jest zrozumienie roli różnych żywieniowych i innych modyfikowalnych czynników ryzyka, które mogą przyczyniać się do patogenezы cukrzycy (James et al., 2021). Otyłość i inne czynniki związane ze stylem życia, takie jak ćwiczenia, spożycie alkoholu, palenie i niektóre nawyki żywieniowe, również mogą odgrywać ważną rolę. Dodatkowo odkryto, że niedobór witaminy D ma związek z występowaniem insulinooporności (Sung et al., 2012). Niedobór 25-hydroksywitaminy D w surowicy jest czynnikiem ryzyka nietolerancji glukozy i prawdopodobnie 1,25-dihydroksywitamina D odgrywa rolę w regulacji wydzielania insuliny (Maghbooli et al., 2008).

Badanie von Hurst et al. (2010) wykazało, że niski poziom 25(OH)D w surowicy koreluje ze zwiększonym ryzykiem cukrzycy typu 2. Witamina D wpływa na poprawę wrażliwości na insulinę oraz na działanie insuliny. Celem badania było zbadanie wpływu poziomu witaminy D na wrażliwość tkanek na insulinę. 42 uczestników dostawało 4000 IU witaminy D przez 6 miesięcy, 39 osób stanowiło próbę kontrolną. Pacjenci chorowali na insulinooporność a ich stężenie witaminy D w surowicy wynosiło poniżej 50 nmol/l. Po upływie 6 miesięcy mediana stężenia 25(OH)D wzrosła znacząco z 21 do 75 nmol/l. Dodatkowo znacząco poprawiła się wrażliwość tkanek na insulinę w porównaniu z placebo. Nie zaobserwowano zmian w wydzielaniu insuliny. Wykazano,

że optymalne stężenie witaminy D w celu zmniejszenia insulinooporności wynosi 80–119 nmol/l, co dostarcza dalszych dowodów na zwiększenie zalecanych odpowiednich poziomów.

W metaanalizie, do której włączono 15 badań, badano wpływ suplementacji witaminy D na glikemię, insulinooporność, progresję cukrzycy i powikłania cukrzycy. W badaniach nie zaobserwowano znaczącej poprawy stężenia glukozy na czczo, HbA1c lub insulinooporności na czczo u osób leczonych witaminą D w porównaniu z placebo. W przypadku pacjentów z cukrzycą lub upośledzoną tolerancją glukozy metaanaliza wykazała niewielki wpływ na stężenie glukozy na czczo ($-0,32$ mmol/l) i niewielką poprawę insulinooporności. Nie zaobserwowano wpływu na hemoglobinę glikowaną u pacjentów z cukrzycą i nie zaobserwowano żadnych różnic w jakimkolwiek wyniku u pacjentów z prawidłową glikemią na czczo (George et al., 2012).

Kayaniyil et al. (2012) badali wpływ stężenia 25-hydroksywitaminy D w surowicy na insulinooporność i dysfunkcję komórek β u 712 osób z ryzykiem cukrzycy typu 2. W badaniu wykazano, że stężenie 25(OH)D było niezależnie związane zarówno z wrażliwością na insulinę, jak i funkcją komórek beta u osób z ryzykiem cukrzycy typu 2.

W ramach badania Talaei et al. (2013) 100 pacjentów z cukrzycą typu II w wieku 30–70 lat zostało ocenionych pod kątem klinicznym i biochemicznym. Określono stężenie insuliny i 25(OH)D w surowicy oraz HOMA-IR. Wszystkie pomiary wykonano na początku i na końcu badania. Pacjenci otrzymywali doustnie 50 000 jednostek witaminy D raz na 3 tygodnie przez 8 tygodni. 24% uczestników miało niedobór witaminy D. Badanie wykazały znaczną poprawę insuliny i HOMA-IR po leczeniu witaminą D, co sugeruje, że suplementacja witaminy D może zmniejszyć oporność na insulinę w T2DM.

Związek między stężeniem 25-hydroksywitaminy D a insulinoopornością u kobiet w ciąży badano w badaniu Maghbooli et al. (2008), w którym wzięło udział 741 kobiety w ciąży. Aż 70,6% kobiet w ciąży miało niedobór witaminy D (< 25 nmol/l). U pacjentek z insulinoopornością ciężki niedobór witaminy D ($< 12,5$ nmol/l) był większy niż u kobiet z normoglikemią. Badanie

wykazało silną korelację między wskaźnikiem HOMA a stężeniem witaminy D.

Celem pracy Szymczak-Pajor and Śliwińska (2019) było określenie występowania niedoboru witaminy D u osób ze stanem przedcukrzycowym oraz ocena związku między poziomem witaminy D a insulinoopornością. W badaniu klinicznym wzięło udział 157 osób ze stanem przedcukrzycowym. Uczestnicy zostali poddani pomiarom antropometrycznym oraz badaniom biochemicznym krwi (glukoza na czczo, insulina na czczo, stężenie 25(OH)D, profil lipidowy). Zmierzono również poziom glukozy we krwi po podaniu 75g glukozy podczas doustnego testu tolerancji glukozy. Niedobór witaminy D stwierdzono u 73% badanych osób ze stanem przedcukrzycowym. Stężenie witaminy D <10 ng/ml miało prawie 15% badanych. Najwyższą insulinoopornością charakteryzowały się osoby z najniższym poziomem witaminy D poniżej 10 ng/ml. Stwierdzono, że niedobór witaminy D może odgrywać pewną rolę w patogenezie insulinooporności u osób ze stanem przedcukrzycowym.

ROLA WITAMINY D W ROZWOJU COVID-19

W poszukiwaniu modyfikowalnych czynników ryzyka COVID-19 witamina D zyskała wiele uwagi zarówno w mediach, jak i w środowisku naukowym (Hastie et al. 2021). Dzięki mechanizmom działania witamina D może zmniejszyć ryzyko infekcji układu oddechowego. Mechanizmy te obejmują aktywowanie katelicydyny i defensyn, które obniżają tempo replikacji wirusa i zmniejszają stężenie cytokin prozapalnych. Cytokiny prozapalne wywołują stan zapalny, który uszkadza nabłonek płuc, co prowadzi do zapalenia płuc (Zhu et al., 2020). U pacjentów z COVID-19 wirus SARS-CoV-2 wiąże się z receptorami enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE2) w drogach oddechowych zakażonych pacjentów, aby dostać się do komórek gospodarza. We wczesnych stadiach choroby odpowiedź immunologiczna jest odpowiedzialna za eliminację wirusa, dlatego tak ważne są strategie poprawy działania układu odpornościowego (Hoffmann et al., 2020). Pacjenci z niedoborem odporności i chorobami płuc, a także osoby w podeszłym wieku, u których wykryto łagodny

lub ciężki niedobór witaminy D, stanowią grupy wysokiego ryzyka wystąpienia ciężkiej choroby spowodowanej COVID-19 (Ebadi and Montano-Loza, 2020).

Jednym z dowodów potwierdzających rolę witaminy D w zmniejszeniu ryzyka COVID-19 jest to, że wybuch epidemii wystąpił zimą, kiedy stężenie 25(OH)D jest najniższe. Dodatkowo niedobór witaminy D przyczynia się do zespołu ostrej niewydolności oddechowej. Choroby przewlekłe, które zwiększają ryzyko śmiertelności z powodu zakażenia koronawirusem, są również związane z niedoborem witaminy D (Huang et al., 2020). Aby zmniejszyć ryzyko infekcji, należy zadbać o prawidłowy poziom witaminy D [40–60 ng/ml (100–150 nmol/l)]. W leczeniu osób zarażonych COVID-19 przydatne mogą być wyższe dawki witaminy D3 (Grant et al., 2020).

W badaniu Meltzer et al. (2020), w którym wzięło udział 489 osób, zbadano poziom witaminy D, a następnie przeprowadzono test na obecność koronawirusa. Niedobór witaminy D stwierdzono u 25% uczestników badania, a 15% badanych uzyskało pozytywny wynik testu na koronawirusa. Względne ryzyko dodatniego wyniku testu na COVID-19 było 1,77 razy większe u pacjentów z prawdopodobnym niedoborem witaminy D w porównaniu z pacjentami z prawdopodobnie wystarczającym poziomem witaminy D, różnica ta była statystycznie istotna.

Celem badania Merzon et al. (2020) była ocena związku poziomu 25(OH)D w osoczu z prawdopodobieństwem zakażenia koronawirusem (COVID-19) i ewentualną hospitalizacją. Niskie stężenie 25(OH)D w osoczu zdefiniowano jako stężenie poniżej 30 ng/ml. Spośród 7807 osób 782 osoby otrzymały pozytywny wynik na obecność koronawirusa. Średni poziom witaminy D w osoczu był znacznie niższy wśród osób, które uzyskały pozytywny wynik COVID-19.

PODSUMOWANIE

Niedobór witaminy D jest ściśle powiązany z patogenezą różnych jednostek chorobowych. Wpływa między innymi na zwiększenie oporności komórek insulino zależnych na insulinę, zwiększenie ciśnienia krwi oraz zwiększa ryzyko zachorowania na nowotwory. Coraz więcej dowodów wskazuje na możliwą rolę witaminy D

w patogenezie cukrzycy typu 2. Niskie stężenie witaminy D może wpływać na wrażliwość na insulinę, funkcję komórek β lub oba te czynniki. Nowe dowody naukowe potwierdzają potencjalną rolę witaminy D w utrzymaniu odporności wrodzonej i zapobieganiu chorobom, takim jak cukrzyca i nowotwory. Dodatkowo niedobór witaminy D przyczynia się do zwiększenia ryzyka zachorowania na krzywicę u dzieci i niemowląt. Istnieją również potencjalne powiązania COVID-19 z niedoborem witaminy D jako czynnika zwiększającego stężenie cytokin prozapalnych, który zwiastuje niektóre z najpoważniejszych konsekwencji infekcji SARS-CoV-2, takie jak zespół ostrej niewydolności oddechowej.

LITERATURA

Aggarwal, V. et al. (2012) 'Role of calcium deficiency in development of nutritional rickets in Indian children: a case control study', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(10), pp. 3461-3466. doi: 10.1210/jc.2011-3120.

Ballainvilliers, F. (2020) 'The influence of vitamin D on neurodegeneration and neurological disorders: a rationale for its physio-pathological actions', *Current Pharmaceutical Design*, 26, pp. 1-16. doi: 10.2174/1381612826666200316145725.

Bikle, D. D. (2014) 'Vitamin D and cancer: the promise not yet fulfilled', *Endocrine*, 46(1), pp. 29-38. doi: 10.1007/s12020-013-0146-1.

Bjelakovic, G. et al. (2014) 'Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 23(6), pp. CD007469. doi: 10.1002/14651858.CD007469.pub2.

Brown, R. B. (2019) 'Vitamin D, cancer, and dysregulated phosphate metabolism', *Endocrine*, 65(2), pp. 238-243. doi: 10.1007/s12020-019-01985-y.

Capuano, R. et al. (2021) 'Epidemiologic Data of Vitamin D Deficiency and Its Implication in Cardio-Cerebrovascular Risk in a Southern Ita-

lian Population', *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2021. doi: 10.1155/2021/5550222.

Carpenter, T. O. et al. (2017) 'Rickets', *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), pp. 1-20. doi: 10.1038/nrdp.2017.101.

Cashman, K. D. et al. (2016) 'Vitamin D deficiency in Europe: pandemic?', *The American journal of clinical nutrition*, 103(4), pp. 1033-1044. doi: 10.3945/ajcn.115.120873.

Davidson, K. W. et al. (2021) 'Screening for prediabetes and type 2 diabetes: US Preventive Services Task Force recommendation statement', *JAMA*, 326(8), pp. 736-743. doi: 10.1001/jama.2021.12531.

Del Pinto, R. et al. (2020) 'Vitamin D and blood pressure control among hypertensive adults: results from NHANES 2001-2014', *Journal of Hypertension*, 38(1), pp. 150-158. doi: 10.1097/HJH.0000000000002231.

Ebadi, M. and Montano-Loza, A. J. (2020) 'Perspective: improving vitamin D status in the management of COVID-19', *European Journal of Clinical Nutrition*, 74(6), pp. 1-4. doi: 10.1038/s41430-020-0661-0.

Engel, P. et al. (2010) 'Serum 25 (OH) vitamin D and risk of breast cancer: a nested case-control study from the French E3N cohort', *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 19(9), pp. 2341-2350. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0264.

Feskanich, D. et al. (2004) 'Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women', *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 13(9), pp. 1502-1508.

George, P. S. et al. (2012) 'Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis', *Diabetic Medicine*, 29(8), pp. 142-150. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03672.x.

Gepner, A. D. et al. (2012) 'A prospective random-

- mized controlled trial of the effects of vitamin D supplementation on cardiovascular disease risk', *PloS one*, 7(5), pp. 36617. doi: 10.1371/journal.pone.0036617.
- Giammanco, M. et al. (2015) 'Vitamin D in cancer chemoprevention', *Pharmaceutical biology*, 53(10), pp. 1399-1434. doi: 10.3109/13880209.2014.988274.
- Ginde, A. A. et al. (2009) 'Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004', *Archives of Internal Medicine*, 169(6), pp. 626-632. doi: 10.1001/archinternmed.2008.604.
- Giovannucci, E. et al. (2006) 'Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men', *Journal of the National Cancer Institute*, 98(7), pp. 451-459. doi: 10.1093/jnci/djj101.
- Grant, W. B. et al. (2020) 'Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths', *Nutrients*, 12(4), pp. 988. doi: 10.3390/nu12040988.
- Harrison, S. R. et al. (2020) 'Vitamin D, autoimmune disease and rheumatoid arthritis', *Calcified tissue international*, 106(1), pp. 58-75. doi: 10.1007/s00223-019-00577-2.
- Hochberg, Z. E. and Hochberg, I. (2019) 'Evolutionary perspective in rickets and vitamin D', *Frontiers in endocrinology*, 10, pp. 306. doi: 10.3389/fendo.2019.00306
- Hoffmann, M. et al. (2020) 'SARS-CoV-2 Cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor', *Cell*, 181(2), pp. 271-280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Huang, C. et al. (2020) 'Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China', *The Lancet*, 395(10223), pp. 497-506.
- James, D. E. et al. (2021) 'The aetiology and molecular landscape of insulin resistance', *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, pp. 1-21. doi: 10.1038/s41580-021-00390-6.
- Jeon, S. M. and Shin, E. A. (2018) 'Exploring vitamin D metabolism and function in cancer', *Experimental & molecular medicine*, 50(4), pp. 1-14. doi: 10.1038/s12276-018-0038-9.
- 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.
- Kayaniyil, S. et al. (2010) 'Association of vitamin D with insulin resistance and β -cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes', *Diabetes care*, 33(6), pp. 1379-1381. doi: 10.2337/dc09-2321.
- Keller, A. et al. (2020) 'The Role of Vitamin D in the Development of Diabetes Post Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Literature Review', *Nutrients*, 12(6), pp. 1733. doi: 10.3390/nu12061733.
- Kennel, K. A. et al. (2010) 'Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat', In: *Mayo Clinic Proceedings*, 85(8), Elsevier.
- Keum, N. and Giovannucci, E. (2014) 'Vitamin D supplements and cancer incidence and mortality: a meta-analysis', *British Journal of Cancer*, 111(5), pp. 976-980. doi: 10.1038/bjc.2014.294.
- Keum, N. et al. (2019) 'Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials', *Annals of Oncology*, 30(5), pp. 733-743. doi: 10.1093/annonc/mdz059.
- Kusunose, K. et al. (2021) 'Association between Vitamin D and Heart Failure Mortality in 10,974 Hospitalized Individuals', *Nutrients*, 13(2), pp. 335. doi: 10.3390/nu13020335.
- Maghbooli, Z. et al. (2008) 'Correlation between

- vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy', *Diabetes/metabolism research and reviews*, 24(1), pp. 27-32. doi: 10.1002/dmrr.737.
- Manson, J. E. et al. (2019) 'Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease', *New England Journal of Medicine*, 380(1), pp. 33-44. doi: 10.1056/NEJMoa1809944.
- Meltzer, D. O. (2020) 'Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results', *JAMA Network Open*, 3(9), pp. 2019722-2019722. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19722.
- Pereira, F. et al. (2012) 'Vitamin D and colon cancer', *Endocrine Related Cancer*, 19(3), pp. 51. doi: 10.4251/wjgo.v6.i11.430.
- Pettifor, J. M. (2014) 'Calcium and vitamin D metabolism in children in developing countries', *Annals of Nutrition and Metabolism*, 64(2), pp. 15-22. doi: 10.1159/000365124.
- Pettifor, J. M. (2018) 'Vitamin D deficiency and nutritional rickets in children', In: *Vitamin D*, pp. 179-201. Academic Press.
- Pilz, S. et al. (2010) 'Parathyroid hormone level is associated with mortality and cardiovascular events in patients undergoing coronary angiograph', *European Heart Journal*, 31, pp. 1591-1598. doi: 10.1093/eurheartj/ehq109.
- Pilz, S. et al. (2011) 'Vitamin D, cardiovascular disease and mortality', *Clinical endocrinology*, 75(5), pp. 575-584. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04147.x.
- Pittas, A. G. et al. (2010) 'Systematic review: vitamin D and cardio metabolic outcomes', *Annals of Internal Medicine*, 152(5), pp. 307-314. doi: 10.7326/0003-4819-152-5-201003020-00009.
- Phudowski, P. et al. (2013) '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*, 64(4), pp. 319-327. doi: 10.5603/ep.2013.0012.
- Scrugg, R. et al. (2017) 'Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the vitamin D assessment study: a randomized clinical trial', *JAMA Cardiology*, 2(6), pp. 608-616. doi: 10.1001/jamacardio.2017.0175.
- Singh, P. et al. (2019) 'Vitamin D deficiency in the Gulf cooperation council: exploring the triad of genetic predisposition, the gut microbiome and the immune system', *Frontiers in Immunology*, 10, pp. 1042. doi: 10.3389/fimmu.2019.01042.
- Soliman, A. et al. (2012) 'Clinical, biochemical and radiological manifestations of severe vitamin d deficiency in adolescents versus children: response to therapy', *Georgian Medical News*, 210, pp. 58.
- Sung, C. C. et al. (2012) 'Role of vitamin D in insulin resistance', *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2012, pp. 634195. doi: 10.1155/2012/634195.
- Szymczak-Pajor, I. and Śliwińska, A. (2019) 'Analysis of association between vitamin D deficiency and insulin resistance', *Nutrients*, 11(4), pp. 794. doi: 10.3390/nu11040794.
- Talaei, A. et al. (2013) 'The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes', *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 5(1), pp. 8. doi: 10.1186/1758-5996-5-8.
- Thacher, T. D. et al. (2000) 'Case-control study of factors associated with nutritional rickets in Nigerian children', *The Journal of Pediatrics*, 137(3), pp. 367-373. doi: 10.1067/mpd.2000.107527.
- Thacher, T. D. and Levine, M. A. (2017) 'CYP2R1 mutations causing vitamin D-deficiency rickets', *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 173, pp. 333-336. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.07.014.

Thandrayen, K. and Pettifor, J. M. (2018) 'The roles of vitamin D and dietary calcium in nutritional rickets', *Bone Reports*, 8, pp. 81-89. doi: 10.1016/j.bonr.2018.01.005.

Tretli, S. et al. (2009) 'Association between serum 25 (OH) D and death from prostate cancer', *British Journal of Cancer*, 100(3), pp. 450-454. doi: 10.1038/sj.bjc.6604865.

Tsutsui, H. et al. (2019) 'JCS 2017/JHFS 2017 guideline on diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure - digest version. *Circulation Journal*, 83(10), pp. 2084-2184. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0342.

Uday, S. and Högler, W. (2017) 'Nutritional rickets and osteomalacia in the twenty-first century: revised concepts, public health, and prevention strategies', *Current Osteoporosis Reports*, 15(4), pp. 293-302. doi: 10.1007/s11914-017-0383-y.

Voloc, A. et al. (2010) 'High prevalence of genu varum/valgum in European children with low vitamin D status and insufficient dairy products/calcium intakes', *European Journal of Endocrinology*, 163(5), pp. 811. doi: 10.1530/EJE-10-0434.

Von Hurst, P. R. et al. (2010) 'Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient - a randomised, placebo-controlled trial', *British Journal of Nutrition*, 103(4), pp. 549-555. doi: 10.1017/S0007114509992017.

Zhu, N. et al. (2020) 'A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019', *New England Journal of Medicine*, 328(8), pp. 727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.

Zittermann, A. (2006) 'Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease', *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 92(1), pp. 39-48. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.001.

§ Praca wpłynęła do redakcji: 26.07.2021r.