

**Anna Łupińska<sup>1,2</sup>, Izabela Michałus<sup>1</sup>, Arkadiusz Zygmunt<sup>1,3</sup>, Renata Stawerska<sup>1,2</sup>, Andrzej Lewiński<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

<sup>2</sup>Klinika Endokrynologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>3</sup>Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

# Witamina D i kwasy tłuszczowe omega-3 a układ immunologiczny i prewencja nowotworów

## Vitamin D and omega-3 fatty acids, the immune system, and prevention of neoplasms

### Streszczenie

W ostatnich latach coraz częściej podkreśla się pleiotropowe działanie witaminy D w organizmie człowieka. Bardzo interesujące są wyniki badań dotyczących jej wpływu na układ immunologiczny oraz zapobieganie nowotworom. W tym zakresie rozważa się również rolę kwasów tłuszczowych omega-3. W niniejszym opracowaniu podjęto próbę usystematyzowania aktualnej wiedzy na ten temat. Należy jednak zaznaczyć, że w celu określenia roli witaminy D oraz kwasów tłuszczowych omega-3 w profilaktyce poszczególnych nowotworów konieczne jest przeprowadzenie kolejnych wielośrodkowych badań z randomizacją o charakterze prospektywnym, gdyż dotychczasowe wyniki są niejednoznaczne.

### Słowa kluczowe

witamina D, układ immunologiczny, choroby autoimmunizacyjne, zapobieganie nowotworom, działanie antyproliferacyjne, kwasy tłuszczowe omega-3

### Abstract

In recent years, the pleiotropic effect of vitamin D in the human body has been emphasized more and more often. The results of research on the impact of vitamin D on the immune system and neoplasm prevention are extremely interesting. In this aspect, the role of omega-3 fatty acids is also considered. In this study, the authors attempted to systematize the current knowledge on these issues. However, it should be stressed that, in order to determine the role of vitamin D and omega-3 fatty acids in the prevention of the development of individual neoplasms, it is necessary to conduct further multicentre, randomized studies of a prospective nature because the results, so far, are inconclusive.

### Key words

vitamin D, immune system, autoimmune diseases, neoplasms prevention, antiproliferative effects, omega-3 fatty acids

## Wstęp

Odkrycie ponad 40 lat temu receptora dla witaminy D (*vitamin D receptor* – VDR) w tkankach, które nie biorą udziału w utrzymaniu homeostazy wapniowo-fosforanowej, zapoczątkowało rozwój badań naukowych mających na celu wyjaśnienie znaczenia i mechanizmów nieklasycznych, plejotropowych działań witaminy D w organizmie człowieka [1].

Aktywna postać witaminy D (kalcytriol) wykazuje działanie zarówno genomowe, jak i niegenomowe. Jej receptor należy do rodziny receptorów dla steroidów, hormonów tarczycy i retinoidów i jest czynnikiem transkrypcyjnym modulowanym ligandem. W niektórych tkankach kalcytriol może się łączyć z VDR, który jest zlokalizowany w jądrze komórkowym. Zostaje wówczas utworzony heterodimer z receptorem kwasu 9-cis-retinowego (*retinoid X receptor* – RXR) o właściwościach czynnika transkrypcyjnego. Z kolei w innych tkankach VDR jest zlokalizowany w błonie komórkowej, różni się od receptora jądrowego i uruchamia wewnątrzkomórkowe szlaki metaboliczne, które modulują działania wynikające z ekspresji genomowej [1, 2]. Działanie witaminy D z całą pewnością nie ogranicza się jedynie do regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej, a jej wpływ na układ immunologiczny i nowotworzenie jest przedmiotem wielu badań i opracowań naukowych.

## Witamina D a układ immunologiczny

Jednym z diskutowanych mechanizmów plejotropowego działania witaminy D jest wpływ jej niedoboru na ryzyko wystąpienia chorób infekcyjnych, chorób zakaźnych, a także chorób o podłożu autoimmunologicznym. Wykazanie obecności receptorów VDR w makrofagach, komórkach dendrytycznych oraz limfocytach T i B przyczyniło się do podjęcia badań nad wpływem witaminy D na rozwój i przebieg procesów zapalnych oraz chorób autoimmunizacyjnych. Ostatnie prace wykazały, że komórki odpornościowe – monocyty, makrofagi, komórki dendrytyczne i limfocyty – wpływają na ekspresję receptora witaminy D i enzymu aktywującego witaminę D. Sugeruje to, że mogą mieć udział w wytwarzaniu aktywnej formy witaminy D i reakcji na jej stymulację. Stwierdzono, że kalcytriol wpływa na proliferację i różnicowanie komórek układu immunologicznego, moduluje aktywność limfocytów, zmniejsza stężenie cytokin prozapalnych, takich jak interleukina 6 (*interleukin 6* – IL-6)

i czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ), zwiększa natomiast stężenie cytokin przeciwzapalnych (IL-4, IL-5, IL-10) oraz hamuje angiogenezę. Niedobór witaminy D może mieć zatem istotny wpływ na zaburzenia o podłożu zapalnym [3].

Wyniki licznych badań obserwacyjnych sugerują również istnienie związku między niskim stężeniem witaminy D w surowicy a zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób o podłożu immunologicznym (m.in. astma oskrzelowa), autoimmunizacyjnym (m.in. toczeń rumieniowaty układowy, stwardnienie rozsiane, nieswoiste zapalenie jelit, cukrzyca typu 1, choroba Addisona, choroba Hashimoto, choroba Gravesa-Basedowa) oraz zaburzeń odporności i nawracających infekcji (m.in. grypa, gruźlica), chorób neurodegeneracyjnych (m.in. choroba Alzheimer) i zaburzeń psychicznych [1, 2, 4]. Murdaca i wsp. [5] przeanalizowali ponad 130 badań z lat 2009–2019 w celu określenia wpływu stężenia witaminy D na wybrane choroby autoimmunizacyjne. Analiza wykazała odwrotną korelację pomiędzy stężeniem witaminy D a rozwojem takich chorób autoimmunizacyjnych, jak toczeń rumieniowaty układowy, choroba Gravesa-Basedowa, cukrzyca typu 1, stwardnienie rozsiane, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, łuszczyca, reumatoidalne zapalenie stawów.

W ostatnich latach dane epidemiologiczne wykazały, że niedobór witaminy D wiąże się z zachorowalnością na różne choroby zakaźne. Berry i wsp. stwierdzili, że niskie stężenie 25(OH)D w surowicy koreluje dodatnio z zachorowalnością na infekcje górnych dróg oddechowych, w tym na grypę. Co ciekawe, z badania wynika, że wraz ze wzrostem stężenia 25(OH)D w surowicy o 10 nmol/l ryzyko infekcji zmniejsza się o 7% [6]. W innym badaniu z podwójnie ślełą próbą, które przeprowadzili Urashima i wsp., w grupie dzieci leczonych witaminą D<sub>3</sub> w dawce 1200 IU/dobę odnotowano istotnie niższy odsetek zachorowań na grypę typu A (18,6%) w porównaniu z grupą placebo (10,8%) [7].

Kolejnej ciekawej obserwacji dokonano u chorych z zespołem ostrej ciężkiej niewydolności oddechowej wywołanej przez koronawirusa SARS-CoV-2. Stwierdzono, że poziom witaminy D w surowicy jest odwrotnie proporcjonalny do ciężkości przebiegu COVID-19 [8]. Wydaje się, że głównym zagrożeniem w przebiegu COVID-19 jest uszkodzenie śródbłonna naczyń, które dodatkowo pogarsza stan chorych na nadciśnienie tętnicze, cukrzycę czy otyłość, a szczególnie zaostrza przebieg tych cho-

rób u osób starszych. Na komórkach śródbłonna naczyń tętniczych i żylnych oraz komórkach mięśni gładkich znajduje się konwertaza angiotensyny 2 (*angiotensin-converting enzyme 2* – ACE2). Możliwe, że wirus uszkadza naczynia przez zwiększenie agregacji płytek krwi i aktywację krzepnięcia, co może prowadzić do tworzenia zakrzepów. Koagulopatia jest ważnym zaburzeniem wikłającym zakażenie SARS-CoV-2. Wiele danych wskazuje na to, że niedobór witaminy D może prowadzić do zaburzeń czynności śródbłonna i patologicznych zmian w układzie naczyniowym [9, 10].

Witamina D dodatkowo nasila reakcję przeciwwirusową indukowaną przez interferon (IFN). Interferony typu I są naturalnymi mediatorami przeciwwirusowymi [9]. Odpowiednia suplementacja witaminą D w celu zapewnienia jej optymalnego stężenia może się zatem przyczynić do zapobiegania ciężkiej postaci COVID-19.

Podsumowując – istnieje wiele hipotez wskazujących, że niedobór witaminy D może wpływać na występowanie chorób autoimmunizacyjnych oraz odporność organizmu na zakażenia, również na ryzyko infekcji SARS-CoV-2 oraz przebieg COVID-19, ale dotychczas nie ma na to przekonujących dowodów. Nie ma również danych naukowych, które uzasadniałyby stosowanie witaminy D w celu zapobiegania zakażeniu SARS-CoV-2 lub leczenia COVID-19. Przyjmowanie dużych dawek witaminy D nie jest korzystniejsze w porównaniu ze stosowaniem dawek standardowych, a istnieją obawy, że może być szkodliwe. Obecnie najwłaściwsze wydaje się zapobieganie niedoborowi witaminy D, a w razie jego stwierdzenia – stosowanie właściwej dawki leczniczej [10].

### Witamina D a nowotwory

Wzrastająca częstość występowania chorób nowotworowych oraz powszechnie obserwowany w populacji ogólnej niedobór witaminy D skłaniają do poszukiwania zależności między tymi stanami.

Sugeruje się związek między niedoborem witaminy D a zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworów (raka piersi, jajnika, okrężnicy, prostaty, trzustki, nerek, szpiczaka mnogiego) [2, 11]. Część wyników badań wskazuje, że poprawa zaopatrzenia organizmu w witaminę D może zmniejszyć ryzyko mikroprzerzutów, zmniejszyć inwazyjność choroby, a przez to poprawić rokowania. Z uwagi na fakt, że większość dotychczas przeprowadzonych badań ma charakter obserwacyjny, a więc u pacjentów z rozpoznaną chorobą stwierdzono niskie stężenie

witaminy D, zwraca się uwagę na możliwość tzw. odwrotnej przyczynowości [10].

Potencjalny wpływ witaminy D na onkogenezę może wynikać z jej działania antyproliferacyjnego, pobudzania apoptozy komórek oraz innych mechanizmów.

#### Działanie antyproliferacyjne

Jednym z procesów, które warunkują przechodzenie komórek z fazy G1 do S cyklu komórkowego, jest fosforylacja białka Rb. Powoduje to uwolnienie czynników transkrypcyjnych, które aktywują geny odpowiedzialne za przebieg cyklu komórkowego. Fosforylacja Rb jest katalizowana przez cykliny G1 i zależne od nich kinazy (*cyclin-dependent kinase* – CDK), których aktywność jest hamowana przez białka p21 i p27. Witamina D, łącząc się ze swoim receptorem VDR, wiąże się z miejscem regulatorem w promotorach genów p21 i p27, zwiększa ich ekspresję, a to prowadzi do zahamowania kinaz CDK, braku fosforylacji Rb, a w efekcie do zahamowania cyklu komórkowego w fazie G1 [12].

Wśród innych opisywanych mechanizmów regulacji cyklu komórkowego przez witaminę D należy wymienić hamowanie sygnałów mitogennych przekazywanych przez czynniki wzrostu, m.in. nabłonkowy czynnik wzrostu (*epithelial growth factor* – EGF), oraz pobudzenie szlaków transformującego czynnika wzrostu  $\beta$  (*transforming growth factor  $\beta$*  – TGF $\beta$ ) i białek wiążących insulinopodobny czynnik wzrostu (*insulin-like growth factor binding protein 3* – IGFBP3). Ponadto w badaniach nad rakiem prostaty stwierdzono, że kalcytriol może zarówno ograniczać syntezę prostaglandyny (PGE2) przez hamowanie cyklooksygenazy 2, jak i zwiększać jej inaktywację przez pobudzanie aktywności dehydrogenazy prostaglandynowej [12, 13].

#### Aktywacja apoptozy

Zdolność 1,25(OH)<sub>2</sub>D do stymulacji apoptozy opisywano w komórkach nowotworowych raka sutka, jelita grubego, prostaty, jednak nie udało się ustalić dokładnego mechanizmu tego działania. Wskazuje się, że w komórkach raka sutka i przewlekłej białaczki limfatycznej apoptoza zostaje pobudzona przez metabolity witaminy D, które hamują ekspresję protoonkogenu bcl-2 [12, 13].

#### Inne mechanizmy

Podkreśla się również, że w przypadku niektórych nowotworów hamowanie aktywności metaloproteinaz i proteaz serynowych, wzrost ekspresji kad-

heryny E i spadek ekspresji integryn  $\alpha 6$  i  $\beta 4$  mogą być odpowiedzialne za przeciwinwazyjne działanie kalcytriolu. W raku prostaty oceniano wpływ kalcytriolu na hamowanie angiogenezy. Jednym z czynników pobudzających angiogenezę jest IL-8. Stwierdzono, że w komórkach raka prostaty kalcytriol hamuje aktywację transkrypcji genu IL-8, prawdopodobnie poprzez interakcje z podjednostką p65 czynnika jądrowego  $\kappa B$  (*nuclear factor  $\kappa B$*  – NF- $\kappa B$ ) [12, 13].

### **Kwasy tłuszczowe omega-3 a nowotwory**

Wysokie spożycie tłuszczów zwierzęcych i niewłaściwie zbilansowana dieta są czynnikami ryzyka rozwoju niektórych nowotworów (rak piersi, jelita grubego, trzustki). Zwrócono uwagę, że wielonienasycone kwasy tłuszczowe, głównie kwasy tłuszczowe omega-3, mogą odgrywać protekcyjną rolę w rozwoju niektórych nowotworów poprzez działanie antyproliferacyjne, stymulujące apoptozę komórek.

#### **Źródła kwasów tłuszczowych omega-3 i omega-6**

Warto przypomnieć, że kwasy tłuszczowe są grupą zróżnicowaną pod względem długości łańcucha węglowego oraz ilości i położenia podwójnych wiązań. Kwasy tłuszczowe nasycone w ogóle nie posiadają podwójnych wiązań, a ich źródłem są tłuszcze zwierzęce. Kwasy tłuszczowe nienasycone mogą mieć jedno lub więcej wiązań podwójnych, a ich budowa jest zapisywana za pomocą następującego schematu: liczba atomów węgla w cząsteczce, następnie po dwukropku liczba podwójnych wiązań, a po symbolu „n” lub „ $\omega$ ” (omega) pozycja pierwszego wiązania nienasyconego, licząc od strony grupy metylowej. Kwas linolowy (*linoleic acid* – LA, C18:2n-6) i kwas  $\alpha$ -linolenowy ( *$\alpha$ -linolenic acid* – ALA, C18:3n-3) to tzw. niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe. Organizm człowieka nie potrafi syntetyzować wiązań nienasyconych w pozycjach n-3 i n-6. Dlatego muszą one zostać dostarczone z pożywieniem. Z dostarczonych prekursorów w organizmie syntetyzowane są ich pochodne.

Kwasy tłuszczowe omega-3 (zwane też kwasami tłuszczowymi n-3 lub  $\omega$ -3) należą do wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, w których cząsteczce ostatnie podwójne wiązanie znajduje się przy trzecim atomie węgla, licząc od strony grupy metylowej. Do tej grupy, oprócz wspomnianego ALA (C18:3n-3) należą jego pochodne: kwas eikosa-

pentaenowy (*eicosapentaenoic acid* – EPA, C20:5n-3) oraz kwas dokozaheksaenowy (*docosahexaenoic acid* – DHA, C22:6n-3) [14].

Kwasy tłuszczowe omega-6 to wielonienasycone kwasy tłuszczowe, w których cząsteczce ostatnie podwójne wiązanie znajduje się przy szóstym atomie węgla, licząc od strony grupy metylowej. Do tej grupy zalicza się wspomniany LA (C18:2n-6) oraz jego pochodne: kwas  $\gamma$ -linolenowy ( *$\gamma$ -linolenic acid* – GLA, C18:3n-6), kwas dihomogamma-linolenowy (*dihomo- $\gamma$ -linolenic acid* – DGLA, C20:3n-6), kwas arachidonowy (*arachidonic acid* – AA, C20:4n-6) oraz kwas dokoza-tetraenowy (*docosatetraenoic acid*, C22:4n-6).

Najlepszym źródłem kwasu linolenowego w diecie są oleje roślinne, m.in. rzepakowy, lniany, jak również orzechy włoskie. Należy podkreślić, że olej rzepakowy charakteryzuje się korzystnym stosunkiem kwasów tłuszczowych omega-6 do omega-3 (ok. 2 : 1). Z kolei największe ilości DHA znajdują się w rybach morskich, m.in. w śledziach, makrelach oraz tuńczykach. Aktualnie zaleca się spożycie ryb co najmniej 2 razy w tygodniu, co ma odpowiadać dostarczeniu DHA i EPA na poziomie 250 mg/dobę. Odrębne zalecenia obowiązują w przypadku niemowląt, kobiet karmiących i kobiet będących w ciąży [14].

#### **Znaczenie kwasów tłuszczowych omega-3 i omega-6 w organizmie**

Te długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe są składnikami fosfolipidów błon komórkowych. Mogą one wpływać na metabolizm komórkowy, a także na regulację ekspresji genów. Kwas eikozapentaenowy stanowi prekursor syntezy eikozanoidów, np. leukotrienów szeregu 5 (LTB5), prostaglandyn (PGE3), tromboksanu (TXA3) i prostacyklin (PGI3). Biorą one udział w regulacji ciśnienia tętniczego oraz procesach krzepnięcia krwi. Podkreśla się wielokierunkowe działanie kwasów tłuszczowych z rodziny omega-3 na organizm człowieka. Warunkują one prawidłowy rozwój w okresie prenatalnym, wpływają na dojrzewanie układu nerwowego i rozwój funkcji poznawczych, mowy, jak również narządu wzroku u dzieci, wykazują działanie kardioprotekcyjne oraz przeciwzapalne [14].

#### **Możliwe mechanizmy protekcyjnego wpływu kwasów tłuszczowych omega-3 i omega-6 na procesy nowotworzenia**

W poszukiwaniu mechanizmów odpowiedzialnych za potencjalnie protekcyjny wpływ kwasów

tłuszczowych omega-3 na proces nowotworzenia wykazano, że DHA i w mniejszym stopniu również EPA mogą indukować apoptozę komórek nowotworowych. Wiąże się to m.in. z aktywacją kinazy proteinowej (*protein kinase B* – PKB), aktywacją białka p-53 oraz wzrostem poziomu kaspazy-3 i kaspazy-9. Kwas dokozaheksaenowy indukuje również ekspresję i jądrową translokację NFE2L2/Nrf2 (*nuclear factor, erythroid 2-like 2*) oraz wzrost ekspresji OSGIN1 (*oxidative stress-induced growth inhibitor 1*) w komórkach nowotworowych raka piersi MCF-7 i Hs578T [15, 16].

Kwas dokozaheksaenowy poza potencjalnym działaniem zmniejszającym ryzyko rozwoju niektórych nowotworów może również zwiększać korzyści wynikające ze stosowania leków przeciwnowotworowych [17, 18]. Kwasy tłuszczowe omega-3 redukują ryzyko raka piersi jako nowotworu związanego z otyłością [19] i działają ochronnie na układ krążenia podczas leczenia antracyklinami [20]. Dotychczas przeprowadzone badania kohortowe, badania na modelach zwierzęcych wskazują, że DHA może zredukować liczbę komórek nowotworowych już na początku ich transformacji neoplastycznej dzięki hamowaniu ich proliferacji i pobudzaniu apoptozy [15, 21]. Mogłoby to tłumaczyć rzadsze występowanie raka piersi w populacjach z wysokim spożyciem ryb bogatych w kwasy tłuszczowe omega-3 (Japonia, Skandynawia).

Interesujące badanie dotyczące wpływu witaminy D, kwasów tłuszczowych omega-3 oraz aktywności fizycznej na występowanie nowotworów przeprowadzili Bischoff-Ferrari i wsp. (badanie DO-HEALTH opublikowane w 2022 r.) [22]. W badaniu uczestniczyło 2157 pacjentów w wieku  $\geq 70$  lat z 7 krajów europejskich (głównie Szwajcarii, Niemiec, Austrii, Francji i Portugalii). Kryteriami włączenia do badania były: brak istotnych problemów zdrowotnych w okresie 5 lat poprzedzających badanie (w tym rozpoznanie nowotworu i jego leczenie), aktywność fizyczna pacjenta pozwalająca na dotarcie do ośrodka prowadzącego badanie oraz funkcje poznawcze ocenione w skali MMSE (*mini-mental state examination*) na poziomie przynajmniej 24 punktów. Uczestnicy badania zostali również poproszeni o ograniczenie suplementacji witaminy D do 800 IU/dobę oraz wykluczenie jakichkolwiek suplementów kwasów tłuszczowych omega-3. Pacjentów podzielono na 8 grup: 1) otrzymujący 2000 IU/dobę witaminy D i 1 g/dobę kwasów tłuszczowych omega-3 oraz wykonujący proste ćwiczenia fizyczne SHEP (*simple home exer-*

*cise program*), 2) nieotrzymujący ani witaminy D, ani kwasów tłuszczowych omega-3, 3) otrzymujący witaminę D i stosujący SHEP, 4) otrzymujący jedynie witaminę D, 5) otrzymujący kwasy tłuszczowe omega-3 i stosujący SHEP, 6) otrzymujący jedynie kwasy tłuszczowe omega-3, 7) stosujący jedynie SHEP, 8) otrzymujący placebo [22].

Oceniano wpływ stosowanego leczenia na ryzyko rozwoju nowotworu przewodu pokarmowego, raka prostaty u mężczyzn i raka piersi u kobiet. Badanie było prowadzone w sposób prospektywny. Z każdym z pacjentów kontaktowano się co 3 miesiące przez okres 3 lat. Badacze wykazali, że w grupie stosującej jednocześnie witaminę D i kwasy tłuszczowe omega-3 oraz wykonującej proste ćwiczenia fizyczne w warunkach domowych ryzyko rozwoju nowotworu było istotnie statystycznie mniejsze. Na podstawie oceny wpływu każdego z analizowanych schematów leczenia na rozwój poszczególnych typów nowotworów autorzy sugerują, że kwasy tłuszczowe omega-3 same lub w połączeniu z aktywnością fizyczną mogą zmniejszać ryzyko raka prostaty u mężczyzn. Żaden z analizowanych schematów nie zredukował natomiast ryzyka rozwoju nowotworu przewodu pokarmowego oraz raka piersi u kobiet [22].

### **Analiza badań dotyczących wpływu łącznego stosowania witaminy D i kwasów tłuszczowych omega-3 na procesy nowotworowe**

W piśmiennictwie dotychczas mało jest badań wskazujących na korzystny efekt równoczesnego stosowania witaminy D i kwasów tłuszczowych omega-3, a liczebność badanych grup jest zwykle niewielka. W badaniu Haidari i wsp. [23] przeprowadzonym wśród 81 pacjentek z rozpoznanym rakiem jelita grubego po 8 tygodniach stosowania witaminy D (w dawce tygodniowej 50 000 IU) i kwasów tłuszczowych omega-3 (2 kapsułki dziennie po 330 mg) zaobserwowano istotny statystycznie spadek markerów stanu zapalnego (TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$ ). Zauważono również zmniejszenie stężenia markera CEA w porównaniu z wartościami wyjściowymi [23]. Badaniem porównywanym z DO-HEALTH, którego wyniki nie potwierdzają z kolei korzystnego wpływu witaminy D i kwasów tłuszczowych omega-3 na ryzyko wystąpienia nowotworów i incydentów kardiologicznych (zawału serca, udaru, innych kardiologicznych przyczyn śmierci), jest analiza opublikowana przez Manson i wsp. (US VitalStudy) [24, 25]. Badanie zostało przeprowadzone w grupie niemal 26 000

pacjentów, przy czym dawka stosowanej witaminy D i kwasów tłuszczowych omega-3 była podobna do analizowanej w badaniu DO-HEALTH, jednak stosunek EPA do DHA był inny (1,3 : 1 w US VitalStudy, 1 : 2 w DO-HEALTH), a pacjenci młodszy (mężczyźni 50 lat i więcej, kobiety 55 lat i więcej) [24, 25].

### Podsumowanie

Przeprowadzono wiele badań oceniających zależność między stężeniem witaminy D a ryzykiem rozwoju chorób o podłożu autoimmunizacyjnym oraz poszczególnych nowotworów. Większość z nich to badania retrospektywne, które wykazują jedynie, że u pacjentów z konkretnym rozpoznaniem częściej obserwuje się niedobór witaminy D. Mimo że coraz lepiej poznawane są mechanizmy odpowiadające za plejotropowe działanie tej witaminy, nadal brakuje wystarczających dowodów na korzyści płynące ze stosowania cholekalcyferolu czy kwasów tłuszczowych omega-3 w profilaktyce i leczeniu chorób cywilizacyjnych. Należy jednak podkreślić, że powszechne stosowanie suplementacji witaminą D w populacji ogólnej zgodnie z przyjętymi rekomendacjami jest konieczne nie tylko z uwagi na jej klasyczne, kalcemiczne działanie, lecz także na potencjalne korzyści wynikające z jej działania plejotropowego, które nadal są przedmiotem licznych badań. W celu określenia roli witaminy D oraz kwasów tłuszczowych omega-3 w profilaktyce poszczególnych chorób konieczne jest przeprowadzenie kolejnych wieloosrodkowych badań z randomizacją o charakterze prospektywnym.

### Piśmiennictwo

- Gil A, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D: classic and novel actions. *Ann Nutr Metab* 2018; 72: 87-95.
- Rusińska A, Płudowski P, Walczak M i wsp. Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin D deficiency in Poland – recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel with Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies-2018 Update. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 246.
- AoT, Kikuta J, Ishii M. The effects of vitamin D on immune system and inflammatory diseases. *Biomolecules* 2021; 11: 1624.
- Szewczyk L, Piekarski R. The role of vitamin D3 in type 1 diabetes mellitus. *Endokrynol Ped* 2008; 1: 65-70.
- Murdaca G, Tonacci A, Negrini S i wsp. Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: An update on evidence and therapeutic implications. *Autoimmun Rev* 2019; 18: 102350.
- Berry DJ, Hesketh K, Power C i wsp. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br J Nutr* 2011; 106: 1433-1440.
- Urashima M, Segawa T, Okazaki M i wsp. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in school children. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1255-1260.
- Ben-Eltriki M, Hopefl R, Wright JM i wsp. Association between vitamin D status and risk of developing severe COVID-19 infection: a meta-analysis of observational studies. *J Am Nutr Assoc* 2022; 41: 679-689.
- Samavati L, Uhal BD. ACE2, much more than just a receptor for SARS-COV-2. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10: 317.
- Zygmunt A, Lewiński A. Niedobór witaminy D a ciężki przebieg COVID-19 – czy istnieje związek. *Med Prakt* 2020; 7-8: 69-73.
- Sánchez-Bayona R, Bes-Rastrollo M, Fernández-Lázaro CI i wsp. Vitamin D and risk of obesity-related cancers: results from the SUN ('Seguimiento Universidad De Navarra') project. *Nutrients* 2022; 14: 2561.
- Kuryłowicz A, Bednarczuk T, Nauman J. The influence of vitamin D deficiency on cancers and autoimmune Diseases Development. *Endokrynol Pol* 2007; 58: 140-151.
- Sang-Min J, Eun-Ae S. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med* 2018; 50: 1-14.
- Jarosz M. Normy żywienia dla populacji Polski. Instytut Żywności i Żywienia w Warszawie, 2017.
- VanderSluis L, Mazurak V, Damaraju S i wsp. Determination of the relative efficacy of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid for anti-cancer effects in human breast cancer models. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 2607.
- Fodil M, Blanckaert V, Ulmann L i wsp. Contribution of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids to the prevention of breast cancer risk factors. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19: 7936.
- Corsetto P, Colombo I, Kopecka J i wsp. ω-3 long chain polyunsaturated fatty acids as sensitizing agents and multidrug resistance revertants in cancer therapy. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 2770.
- Volpato M, Hull MA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids as adjuvant therapy of colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2018; 37: 545-555.
- Al-Jawadi A, Rasha F, Ramalingam L i wsp. Protective effects of eicosapentaenoic acid in adipocyte-breast cancer cell cross talk. *J Nutr Biochem* 2020; 75: 108244.
- Serini S, Ottes Vasconcelos R i wsp. Protective effects of ω-3 PUFA in anthracycline-induced cardiotoxicity: a critical review. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 2689.
- Wei L, Wu Z, Chen YQ. Multi-targeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids – an update. *Cancer Lett* 2022; 526: 193-204.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Manson JE i wsp. Combined vitamin D, omega-3 fatty acids, and a simple home exercise program may reduce cancer risk among active adults aged 70 and older: a randomized clinical trial. *Front Aging* 2022; 3: 852643.
- Haidari F, Abiri B, Iravani M i wsp. Effects of vitamin D and omega-3 fatty acids co-supplementation on inflammatory factors and tumor marker CEA in colorectal cancer patients undergoing chemotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Nutr Cancer* 2020; 72: 948-958.

24. Manson JE, Cook NR, Lee LM i wsp. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019; 380: 33-44.
25. Manson JE, Cook NR, Lee LM i wsp. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 23-32.

**Adres do korespondencji:**

prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński  
Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
ul. Rzgowska 281/289  
93-338 Łódź  
e-mail: andrzej.lewinski@umed.lodz.pl