

## Suplementacja witaminą D – czy tylko osteoprotekcja?

### *Vitamin D supplementation – is it only osteoprotection?*

Tadeusz Frankiewicz

TT Farma Consulting

Przeгляд Menopauzalny 2011; 4: 328–333

#### Streszczenie

Wiedza na temat działania witaminy D w obszarach niezwiązanych z układem szkieletowym nie jest zjawiskiem nowym. Nieklasyczne efekty tej substancji o charakterze immunomodulacyjnym i antyproliferacyjnym indukowane przez aktywną postać tej witaminy – 1,25-dihydroksy-witaminę D, były obserwowane już ponad 25 lat temu. Jednak dopiero w ostatnich latach dokonał się znaczący postęp w zrozumieniu tego, w jaki sposób te nieklasyczne efekty witaminy D wpływają zarówno na patofizjologię wielu schorzeń, a także mają istotne znaczenie w zapobieganiu im. Analizując badania naukowe na temat witaminy D ostatnich lat, można wskazać niejako trzy zasadnicze fakty: 1) badania populacyjne zmusiły lekarzy do reinterpretacji swojej wiedzy na temat normalnego statusu zaopatrzenia w witaminę D u ludzi, co z kolei uświadomiło im, że niedobór witaminy D jest problemem klinicznym o zasięgu światowym, 2) badania epidemiologiczne powiązały niedostateczny stan zaopatrzenia organizmu w witaminę D ze zwiększoną podatnością na szereg chorób, w tym zwiększoną śmiertelnością w ich wyniku, 3) występowanie biochemicznej maszyny potrzebnej do syntezy 1,25-dihydroksy-witaminy D w ludzkim organizmie jest znacznie szersze niż pierwotnie przypuszczano i dotyczy większości tkanek (w tym tkanki limfoidalnej, ośrodkowego układu nerwowego, trzustki czy przytarczyc). Wszystko to sugeruje, że tzw. nieklasyczne efekty witaminy D i związane z tym metabolizmy mogą mieć znaczącą rolę w fizjologii człowieka, rolę znacznie szerszą niż wpływ na utrzymanie homeostazy układu szkieletowego i wapnia, a prawidłowa suplementacja witaminą D w świetle obecnej wiedzy dotyczącej epidemiologii jej niedoborów i optymalnego stężenia może przyczynić się do zmniejszenia występowania wielu groźnych chorób.

**Słowa kluczowe:** witamina D, cholekalcyferol, kalcytriol, niedobór witaminy D, działania pozaszkieletowe.

#### Summary

Non-classical effects of Vitamin D (cholecalciferol), related to its immunomodulating and antiproliferative activity have been known for 25 years. However, only recent years brought a better understanding of how these non-classical effects of cholecalciferol influence patophysiology and prevention of many diseases. Review of scientific reports on vitamin D point out to three fundamental facts: 1) numerous population data prompt a reinterpretation of our understanding of physiological levels of Vitamin D and raise awareness of vitamin D deficiency becoming a global problem, 2) epidemiological data linked a vitamin D deficiency with a higher susceptibility to many diseases and increased mortality, 3) a much wider than previously considered existence of vitamin D receptors and an extra-renal, biochemical machinery capable of synthesizing an active form of vitamin D - 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>, (including lymphoid tissue, CNS, pancreas, parathyroid gland etc.). All this suggest that so called extra-skeletal function of vitamin D and its physiological impact may play an important role in human physiology, extending far beyond the skeletal and calcium homeostasis. In light of an accumulating evidence, appropriate supplementation of vitamin D (which seems to be higher than most of current recommendations) could lower or even prevent the prevalence of various clinical disorders.

**Key words:** vitamin D, cholecalciferol, calcitriol, vitamin D deficiency, extraskeletal effects.

---

Adres do korespondencji:

Tadeusz T. Frankiewicz, TT Farma Consulting, osiedle Centrum B 5/1A; 31-926 Kraków

## Wstęp

Niniejsza praca ma na celu przedstawienie, z konieczności bardzo skrótowo, aktualnych poglądów na temat działania witaminy D<sub>3</sub>, koncentrując się na efektach pozaszkieletowych – do niedawna mało kojarzonych z tą substancją. W świetle badań ostatnich lat coraz lepiej można zrozumieć rolę witaminy D w fizjologii organizmu ludzkiego. Badania te pokazują, że dotychczasowa wiedza lekarzy co do roli cholekalcyferolu w regulacji homeostazy wapniowej była niepełna, pokazują również, że niedobór tej substancji – występujący wg szacunków u ponad 50% populacji ludzi na świecie – może być jednym z istotnych czynników etiopatogenetycznych wielu schorzeń, w tym także tych uznanych za choroby cywilizacyjne, obejmujące swym zasięgiem znaczny procent współczesnej populacji ludzkiej. W grudniu 2007 r. redakcja naukowa tygodnika „Time” wymieniła badania nad nowymi funkcjami witaminy D jako jedno z 10 przełomowych odkryć w medycynie tego roku. W numerze tym opisano pozytywny wpływ witaminy D na występowanie i przebieg cukrzycy, chorób dziąseł, stwardnienie rozsiane czy nowotwory jelita grubego. Badania ostatnich 3 lat zdecydowanie potwierdzają tę opinię. Dziś można powiedzieć, że niedobór witaminy D może wiązać się z niedoborami immunologicznymi i autoagresją, chorobami nowotworowymi, chorobami układu sercowo-naczyniowego, a także z zaburzeniami psychicznymi, w tym dotyczącym wieku rozwojowego, takimi jak autyzm dziecięcy.

## Witamina D i jej metabolizm

Witamina D<sub>3</sub> jest syntetyzowana w skórze z 7-dehydrocholesterolu, który pod wpływem promieniowania UVB (fragment widma światła ultrafioletowego w zakresie długości fali 290–315 nm) poprzez decyklizację pierścienia B szkieletu steranu, przekształca się w prewitaminę D, która pod wpływem ciepła przekształca się ostatecznie w witaminę D<sub>3</sub> (cholekalcyferol) – związek chemiczny, który można również pozyskać wraz z pokarmem. W trakcie przedłużonej ekspozycji na promieniowanie słoneczne, również pod wpływem światła, znaczna część prewitaminy D, jak i cholekalcyferolu zostaje przekształcona do nieaktywnych metabolitów: lumisterolu, tachysterolu czy suprasterolu. Jest to mechanizm zabezpieczający przed nadmierną syntezą witaminy D. Trzeba jednak zaznaczyć, że około półgodzinna ekspozycja na słońce w okresie okołopołudniowym w lipcu zasila organizm w dawkę witaminy D porównywalną z przyjęciem doustnym od 10 000 do 20 000 jednostek międzynarodowych tej substancji (!) [1]. Pierwszym etapem prowadzącym do powstawania biologicznie aktywnej postaci witaminy D jest wątrobowa hydroksylacja cholekalcyferolu w pozycji 25, w wyniku której powstaje 25-OH-D<sub>3</sub> – kalcydiol. Ten właśnie metabolit oznacza

się, badając stan zaopatrzenia organizmu w witaminę D (zakres prawidłowych wartości zawiera się w przedziale 30–80 ng/ml). Ostatecznie aktywny metabolit – kalcytriol (1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>) powstaje w nerkach w wyniku hydroksylacji kalcydiolu w pozycji 1. Ostatnia reakcja katalizowana jest przez CYP27B1, enzym stymulowany przez parathormon (PTH). 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> może być dalej metabolizowany przez 24-hydroksylazę-CYP24, co prowadzi do inaktywacji kalcytriolu. Stężenie 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> we krwi jest precyzyjnie regulowane na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego. 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> hamuje nerkową 1- $\alpha$ -hydroksylazę i jednocześnie stymuluje aktywność enzymu 24-hydroksylazy, hamując uwalnianie PTH, dzięki czemu stężenia tych substancji kontrolowane są w bardzo ścisłych granicach, co zapobiega nadmiernej aktywności fizjologicznej aktywnej postaci witaminy D (kalcytriolu).

1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> działa zarówno na komórki jelita cienkiego, stymulując zwiększoną resorpcję wapnia, jak i w tkance kostnej, gdzie jest promotorem różnicowania się osteoblastów i odkładania wapnia w macierzy kostnej. Aktywna forma tej witaminy wywiera swoje działanie w tkankach poprzez związanie z receptorem dla witaminy D (*vitamin D receptor* – VDR). Kompleks ten następnie ulega dimeryzacji z retinoidowym receptorem X (*retinoid X receptors* – RXR), po czym agregat ten – 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>-VDR-RXR – przemieszcza się do jądra komórkowego, gdzie z kolei wiąże się z sekwencją regulatorową DNA rozpoznawaną przez receptory witaminy D aktywowane wiązaniem się liganda (*vitamin D response element* – VDRE), wpływając na ekspresję lub represję odpowiednich genów.

Synteza witaminy D<sub>3</sub> w skórze zależy od wielu czynników: stopnia nasłonecznienia, szerokości geograficznej, pory dnia, pory roku, ekspozycji części ciała, korzystania z solarium, karnacji skóry, wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI), ilości tkanki tłuszczowej organizmu, grubości pokrywy chmur oraz stopnia zanieczyszczenia powietrza. Najwyższa synteza witaminy D<sub>3</sub> odbywa się w miesiącach letnich w południe, kiedy to stosunek UVB do UVA jest największy.

## Pozaszkieletowe funkcje witaminy D

### Immunologia

Immunologia jest jedną z gałęzi nauk medycznych, w której nieklasyczna rola witaminy D znalazła wyjątkowo ugruntowane badania naukowymi miejscami. W kontekście aktualnej wiedzy rola witaminy D w układzie immunologicznym nie może dziwić, skoro zarówno komórki prezentujące antygen (*antigen-presenting cells* – APC) – makrofagi i komórki dendrytyczne (*dendritic cells* – DC), jak i limfocyty T i B posiadają niezbędną maszynę biochemiczną zarówno do syntezy, jak i odpowiedzi na 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>, co sugeruje, że witamina

D działa w tych tkankach jako czynnik para- lub auto-krotny. Co więcej, lokalne stężenie  $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$  może różnić się od ogólnego stężenia występującego w krążącej krwi. Lokalna regulacja enzymów biorących udział w syntezie i dezaktywacji kalcytriolu jest odmienna od mechanizmów występujących w nerkach. Na przykład pozanerkowa  $1\text{-}\alpha$ -hydroksylaza występująca w makrofagach nie jest regulowana przez stężenie PTH [2]. Zamiast tego jest ona zależna od krążącej  $25\text{-OH-D}_3$  lub może być indukowana przez odpowiednie cytokiny, takie jak interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), interleukina 1 (IL-1) czy czynnik martwicy nowotworów alfa (*tumor necrosis factor alpha* – TNF- $\alpha$ ) [3]. I jeszcze jedna ciekawostka. Występująca w makrofagach  $24\text{-hydroksylaza}$  (enzym inaktywujący kalcytriol) jest kodowana jako nieaktywny *splice* wariant, w związku z tym w komórkach tych nie występuje, typowe dla nerek, ujemne sprzężenie zwrotne jako mechanizm służący do regulacji lokalnego stężenia  $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ .

Jedną z pierwszych obserwacji łączących witaminę D z odpornością typu wrodzonego jest praca Rooka i wsp. z 1985 r., pokazująca, że podanie aktywnej formy tej witaminy hamowało wzrost prątków gruźlicy (*Mycobacterium tuberculosis*) w hodowli ludzkich monocytów [4]. Na wyjaśnienie mechanizmu tego zjawiska przyszło nam czekać następne 20 lat. W 2006 r. ukazała się publikacja Liu i wsp., która stała się niejako kamieniem węgielnym w zrozumieniu, w jaki sposób witamina D wpływa na układ odpornościowy [5]. W badaniu analizowano, w jaki sposób monocyt i makrofagi „radzą” sobie z prątkami gruźlicy. Aktywacja receptora *toll-like* (*toll-like receptors* – TLRs; receptory obecne na powierzchni wielu typów komórek, które rozpoznają typowe elementy komórek bakteryjnych i inicjują wewnątrzkomórkową kaskadę reakcji prowadzącą do unieszkodliwienia danego patogenu) na powierzchni monocytu powoduje jako pierwszy skutek aktywacji, ekspresję w komórkach monocytarnych genu dla enzymu CYP27B1, który konwertuje krążącą we krwi  $25\text{-OH-D}_3$  do jej aktywnej formy  $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$  oraz zwiększoną ekspresję VCDR w jądrze komórkowym. Krok ten jest niezbędny do syntezy przez monocyt bakteriobójczego peptydu katelicydiny. Optymalna synteza katelicydiny zapewniająca wysoki poziom ochrony przeciwbakteryjnej możliwa jest w sytuacji, gdy stężenie krążącej  $25\text{-OH-D}_3$  we krwi wynosi przynajmniej 40 ng/ml (100 nm/l). W pracy Adamsa i wsp. wykazano, że suplementacja witaminy D u pacjentów może efektywnie zwiększać produkcję katelicydiny indukowaną przez pobudzenie TLRs, czyli wywierać bezpośredni wpływ zwiększający efektywność mechanizmów obronnych człowieka [6].

Regulacji poprzez witaminę D podlega także odporność typu humoralnego (adaptacyjnego). Jak wspomniano wcześniej, zarówno limfocyty T, jak i B mają receptory dla tej witaminy. Interakcje witaminy D z odpornością

typu humoralnego są złożone, a jej nowe aspekty są ciągle poznawane. Zidentyfikowano ponad 100 genów występujących w limfocytach T i B podlegających regulacji przez  $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ . Odporność humoralna może być modulowana przez witaminę D praktycznie na wszystkich etapach powstawania odpowiedzi immunologicznej, począwszy od komórek prezentujących antygen, autoreaktywnych komórek T (supresja, nasilenie lub regulacja odpowiedzi odpornościowej), jak i w procesie prowadzącym do produkcji przeciwciał (komórki typu B) [7]. Upraszczając, można stwierdzić, że witamina D może być uznana za czynnik kontrolujący i promujący równowagę pomiędzy odpowiedzią immunologiczną generowaną przez komórki Th1 i Th2, czyli dwóch subpopulacji limfocytów T odpowiedzialnych za tzw. polaryzację immunologiczną. Zaburzenie tej równowagi ma duże znaczenie w etiopatogenezie wielu chorób autoagresywnych (nieswoiste zapalenie jelit, stwardnienie rozsiane, toczeń układowy, choroby układowe tkanki łącznej i inne). Powyższe efekty związane są z tym, że witamina D hamuje proliferację komórek typu B, hamuje ich różnicowanie i sekrecję immunoglobulin [8, 9]. Poza tym witamina D hamuje namnażanie limfocytów typu T i stymuluje przesunięcie populacji formy Th1 do fenotypu typu Th2 [10–12]. Ponadto witamina D wpływa na maturację komórek T, zmniejszając populację nastawionych prozapalnie komórek o fenotypie Th17 [13, 14]. W wyniku tego zmniejsza się produkcja prozapalnych cytokin – IL-17 i IL-21, czemu towarzyszy zwiększenie wytwarzania cytokin działających przeciwzapalnie (np. IL-10). Poza tym witamina D, działając na komórki monocytarne, zmniejsza ilość produkowanych przez nie prozapalnych cytokin, takich jak: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 i TNF- $\alpha$  [15].

### Witamina D a odporność na infekcje

Witamina D była już przed wielu laty nieświadomie stosowana do leczenia infekcji, takich jak gruźlica. Leczenie sanatoryjne stosowane u pacjentów bardzo często sprowadzało się do ekspozycji pacjentów na promieniowanie słoneczne. Wypada przypomnieć, że jedna z pierwszych Nagród Nobla w roku 1903 w dziedzinie medycyny została przyznana duńskiemu lekarzowi Nielsowi Finsenowi za udaną terapię skórnej postaci gruźlicy (*Lupus vulgaris*) za pomocą promieni UV. Od tego czasu opublikowano wiele badań przekrojowych wiążących deficyty odporności wyrażone częstością infekcji z niskim poziomem zaopatrzenia organizmu w witaminę D. Z uwagi na szczupłość miejsca zaprezentowano tylko jedną, niedawno ogłoszoną publikację. W badaniu tym, spełniającym kryteria medycyny opartej na faktach (*evidence based medicine* – EBM), stwierdzono, że podawanie terapeutycznych dawek witaminy obniżyło znamienne statystycznie poziom zachorowalności na infekcje grypopodobne o ponad 40% [16].

### Choroby o etiologii autoimmunologicznej

Od kilku lat rośnie liczba doniesień naukowych wiążących deficyt lub niedobór zaopatrzenia organizmu w witaminę D z wieloma chorobami o etiologii autoimmunologicznej, takich jak: stwardnienie rozsiane (SM), reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), cukrzyca (*diabetes mellitus* – DM) typu 1, typu 2, nieswoiste zapalenie jelit (NZI) czy toczeń układowy rumieniowaty (TUR). Małe stężenie witaminy D jest czynnikiem dużego ryzyka wystąpienia zarówno RZS, SM oraz DM [17–19]. Wykazano również, że małe stężenie witaminy D w czasie życia płodowego dzieci, wynikające z niedostatecznej suplementacji stosowanej przez matki, związane jest z bardzo istotnym wzrostem autoagresywnych schorzeń trzustki i rozwojem u dzieci cukrzycy typu 1 [20]. W tym miejscu trzeba wspomnieć o niestychanie istotnej pracy opublikowanej w czasopiśmie „Lancet” w 2001 r. Wynika z niej, że niemowlęta urodzone w latach 60. XX w., które podczas pierwszego roku życia były regularnie suplementowane witaminą D w dawce 2000 IU dziennie, miały o 80% zmniejszone ryzyko rozwoju cukrzycy typu 1 w dorosłym życiu [21].

### Nowotwory

Aktywowane receptory dla witaminy D indukują również szeroki zakres odpowiedzi biologicznych związanych z kontrolą wzrostu komórek, ich proliferacji czy apoptozy, co sugeruje potencjalną aktywność tej witaminy w modulacji procesów nowotworowych [22]. Antynowotworowe właściwości witaminy D były badane w wielu typach nowotworów, z czego działanie witaminy D w nowotworach jelita grubego i odbytnicy, piersi czy prostaty wydaje się dzisiaj najbardziej obiecujące. Zaobserwowano, że regularna ekspozycja na światło słoneczne związana jest ze znaczącym spadkiem śmiertelności spowodowanej pewnymi typami nowotworów, jak i obniżeniem się całkowitego odsetka zgonów spowodowanych przez wszystkie rodzaje nowotworów. Wiele danych na temat antynowotworowego działania witaminy D pochodzi z badań obserwacyjnych i epidemiologicznych, w których korelowano status witaminy w organizmie mierzony stężeniem 25-OH-D<sub>3</sub> z zapadalnością na dany typ choroby nowotworowej. Pionierem tych prac był profesor Frank C. Garland z Uniwersytetu Kalifornijskiego w San Diego, który zajmował się tą problematyką od połowy lat 70. ubiegłego stulecia. W 1985 r. grupa profesora Garlanda opublikowała w czasopiśmie „Lancet” podsumowanie 19-letniego badania przeprowadzonego w okolicach Chicago [23]. Wynikało z niego, że ludzie o wysokim poziomie zaopatrzenia w witaminę D mieli o połowę mniejszy odsetek zachorowalności na nowotwory jelita grubego niż pacjenci z grupy o najmniejszym stężeniu witaminy D. Podobny związek znaleziono w kontekście nowotworów piersi,

jajnika [24, 25], po czym lista następnych typów nowotworów rosła nadal.

Mechanizm działania przeciwnowotworowego witaminy D nie jest do końca wyjaśniony. Dokładna analiza molekularna potencjalnych mechanizmów tłumaczących rolę witaminy D w nowotworzeniu również przekracza ramy niniejszego opracowania. Rosnąca liczba publikacji naukowych wskazuje jednak na kilka możliwych kierunków działania antynowotworowego tej substancji. Aktywna postać witaminy D – kalcytriol może wpływać (poprzez aktywację lub hamowanie) na poziomie subkomórkowym na wiele szlaków przekazywania informacji – i to na wielu ich etapach. Opisano interakcję kalcytriolu z receptorem dla kinaz tyrozynowych (*receptor tyrosine kinases* – rTKs) i modulację czynności komórki na poziomie genomu i wpływ na formowanie lub hamowanie produkcji odpowiednich czynników transkrypcyjnych. W ten sposób witamina D może hamować rozmnażanie się komórek, angiogenezę lub stymulować apoptozę czy różnicowanie się komórek danej tkanki zagrożonej transformacją nowotworową. Co więcej, stymulująca powstawanie guzów i promująca przerzuty nowotworowe katepsyna D była hamowana przez kalcytriol poprzez zwiększoną produkcję białka – cystatyny D [26–28].

Biorąc pod uwagę znane już wyniki badań dotyczących znaczenia witaminy D w profilaktyce i leczeniu chorób nowotworowych, wydaje się uzasadnione stosowanie witaminy D jako leku pierwszego rzutu w wielu typach nowotworów – stosowanej oczywiście równolegle z leczeniem chirurgicznym, chemioterapią czy innymi strategiami terapeutycznymi. Można również rozważyć zapobiegawcze stosowanie stosunkowo wysokich dawek witaminy D w grupach dużego ryzyka wystąpienia nowotworów jelita grubego, prostaty czy nowotworów piersi.

### Choroby układu sercowo-naczyniowego

Wykazano, że kalcyferol może być czynnikiem regulującym ciśnienie tętnicze poprzez hamowanie syntezy reniny [30]. Po naświetlaniu pacjentów z umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym promieniami UVB 3 razy w tygodniu przez 3 miesiące, stężenia 25-OH-D<sub>3</sub> zwiększyły się średnio o 180% i efekt ten był skorelowany z normalizacją (spadkiem) ciśnienia tętniczego [31]. Co ciekawe, efekt ten nie wystąpił u pacjentów naświetlanych w takim samym schemacie czasowym promieniowaniem UVA. W innych badaniach przeprowadzonych na starszych kobietach suplementacja 20 µg (800 IU) spowodowała zwiększenie stężenia 25-OH-D<sub>3</sub> we krwi o 20 nm/l ( $p < 0,001$ ) i równoczesne zmniejszenie stężenia PTH o 17% ( $p < 0,05$ ), a także spadek ciśnienia skurczowego u badanych pacjentek o wartość 9,3% ( $p < 0,025$ ), czemu towarzyszyło także obniżenie rytmu serca o 5,35 [32]. Stwierdzono ponadto, że witamina D wykazuje dodatnie działanie inotropowe i zwiększa

kurczliwość mięśnia sercowego. Wykazano również, że niedobór witaminy D nasila objawy zastoinowej niewydolności mięśnia sercowego [31]. Niedobór witaminy D wiąże się także ze zwiększeniem stężenia czynników zapalnych, w tym białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP), wiązanych z patogenezą miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca, natomiast u chorych z zastoinową niewydolnością serca suplementacja witaminy D (2000 IU dziennie) powodowała w porównaniu z grupą kontrolną zwiększenie stężenia przeciwzapalnej IL-10, natomiast zahamowała zwiększanie stężenia prozapalnej cytokiny, TNF- $\alpha$ , które zwiększało się znacząco w grupie kontrolnej [33, 34].

### Wpływ witaminy D na układ nerwowy

W przeprowadzonych badaniach nad wpływem witaminy D na układ nerwowy, wykazano, że VDR dość powszechnie występuje w tej tkance. Ponadto stwierdzono również obecność enzymów metabolizujących cholekalcyferol [35]. Witamina D wykazuje wiele interakcji z syntezą oraz biodegradacją szeregu neurotransmiterów, znacząco wpływając na regulację związaną z czynnikami neurotroficznymi (*nerotrophic factors* – NF), a także uczestniczy w mechanizmach obrony antyoksydacyjnej mózgu.

Kalcytriol aktywuje ekspresję genów dla hydroksylazy tyrozynowej, kluczowego enzymu syntezy amin katecholowych, zwiększając w ten sposób dostępność dopaminy, noradrenaliny i adrenaliny [36]. Wpływa również na funkcje cholinergiczne ośrodkowego układu nerwowego (OUN) poprzez podnoszenie aktywności acetylotransferazy choline – kluczowego enzymu w syntezie acetylocholine – oraz zmniejszając aktywność esterazy acetylocholine (enzymu odpowiedzialnego za degradację acetylocholine) [37]. Dopamina, noradrenalina i acetylocholina to główne neurotransmitery, których dysregulacja leży u podstaw patofizjologii chorób związanych z zaburzeniami nastroju, deficytu uwagi, nadaktywności, choroby Alzheimera czy zespołu Parkinsona.

Witamina D wpływa też na szereg ważnych dla funkcjonowania OUN czynników neurotroficznymi. Kalcytriol jest silnym induktorem czynnika wzrostu nerwów (*nerve growth factor* – NGF), glijopochodnego czynnika neurotroficznego (*glial cell line-derived neurotrophic factor* – GDNF), zwiększa aktywność neurotrofyny 3 (NT-3), a zmniejsza NT-4 [38–40]. Czynnikiem wzrostu nerwów jest krytycznie ważnym czynnikiem w czasie prenatalnego rozwoju mózgu, lecz uważa się również, że jest czynnikiem zapobiegającym degeneracji układu cholinergicznego, jaka zachodzi w chorobie Alzheimera. W psychiatrii podnosi się rolę NGF, NT-3, i GDNF w patofizjologii depresji i schizofrenii. Dodatkowo GDNF jest ściśle związany z czynnościami układu dopaminergicznego mózgu, przez co podkreśla się jego rolę w chorobie Parkinsona i zaburzeniach nastroju.

Witamina D bierze również udział w „obronie antyoksydacyjnej” mózgu. Zwiększa ekspresję  $\gamma$ -glutamylotranspeptydazy – enzymu uczestniczącego w formacji glutationu, najsilniejszego antyutleniacza w mózgu, przez co znacząco zwiększa stężenie tej substancji [41]. W różnych modelach eksperymentalnych kalcytriol wywierał działanie ochronne w stosunku do neurotoksyn, takich jak 6-hydroksydopamina, metamfetamina czy kwas glutaminowy, których działanie uszkodzające tkankę nerwową związane jest generowaniem wolnych rodników.

Podsumowując, witamina D może wpływać na zdrowie psychiczne i prawdopodobnie związana jest z wieloma schorzeniami neurologicznymi. Niedobór witaminy D może powodować czasowy dyskomfort, depresję, chorobę dwubiegunową czy zmęczenie, które może ustąpić, gdy niedobory zostaną wyrównane. Niedobór witaminy D w czasie życia płodowego może upośledzać rozwój mózgu i potencjalnie prowadzić do trwałego uszkodzenia funkcji mózgowych, co może objawiać się zwiększonym ryzykiem wystąpienia schizofrenii czy autyzmu [42].

### Podsumowanie

Odkryty w ostatnich latach szeroki zakres działania witaminy D stawia tę substancję w zupełnie nowym świetle. Jej prozdrowotny potencjał wykracza znacznie poza obszar fizjologii układu szkieletowego i homeostazy wapniowej. Jeżeli uświadomimy sobie z jednej strony fakt, że niedobór witaminy ma charakter globalnej pandemii (ponad 50%), a z drugiej strony, że globalny efekt wyrównania niedoborów tej witaminy mógłby przynieść trudną do wyobrażenia poprawę stanu zdrowia ogromnej części ludzkiej populacji, to nietatwo wytłumaczyć stosunkowo małe zainteresowanie tym zagadnieniem [43]. Krokiem do rozwiązania tego problemu jest akceptacja faktu, że dzienne zapotrzebowanie człowieka na tę witaminę jest 5–10 razy wyższe niż obecne oficjalne rekomendacje, a stężenie 25-OH-D<sub>3</sub> we krwi, gwarantujące maksymalne korzyści zdrowotne, powinno być większe niż 30 ng/ml (75 nm/l) [44].

### Piśmiennictwo

- Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev* 2008; 66: S182-94.
- Wu S, Ren S, Nguyen L, et al. Splice variants of the CYP27b1 gene and the regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> production. *Endocrinology* 2007; 148: 3410-8.
- van Etten E, Stoffels K, Gysemans C, et al. Regulation of vitamin D homeostasis: implications for the immune system. *Nutr Rev* 2008; 66 (10 Suppl 2): S125-34.
- Rook GA, Steele J, Fraher L, et al. Vitamin D<sub>3</sub>, gamma interferon, and control of proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* by human monocytes. *Immunology* 1986; 57: 159-63.
- Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1770-3.
- Adams JS, Ren S, Liu PT. Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J Immunol* 2009; 182: 4289-95.

7. Adorini L. Intervention in autoimmunity: the potential of vitamin D receptor agonists. *Cell Immunol* 2005; 233: 115-24.
8. Lemire JM, Adams JS, Sakai R, Jordan SC. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest* 1984; 74: 657-61.
9. Chen S, Sims GP, Chen XX, et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007; 179: 1634-47.
10. Bhalla AK, Amento EP, Serog B, Glimcher LH. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits antigen-induced T cell activation. *J Immunol* 1984; 133: 1748-54.
11. Mattner F, Smiroldo S, Galbiati F, et al. Inhibition of Th1 development and treatment of chronic-relapsing experimental allergic encephalomyelitis by a non-hypercalcemic analogue of 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Eur J Immunol* 2000; 30: 498-508.
12. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, et al. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001; 167: 4974-80.
13. Tang J, Zhou R, Luger D, et al. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *J Immunol* 2009; 182: 4624-32.
14. Daniel C, Sartory NA, Zahn N, et al. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 324: 23-33.
15. Almerighi C, Sinistro A, Cavazza A, et al. 1Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits CD40L-induced pro-inflammatory and immunomodulatory activity in human monocytes. *Cytokine* 2009; 45: 190-7.
16. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1255-60.
17. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296: 2832-8.
18. Littorin B, Blom P, Schölin A, et al. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia* 2006; 49: 2847-52.
19. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 72-7.
20. Fronczak CM, Barón AE, Chase HP, et al. In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. *Diabetes Care* 2003; 26: 3237-42.
21. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-3.
22. Holick MF. Vitamin D: its role in cancer prevention and treatment. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 49-59.
23. Garland C, Shekelle RB, Barrett-Connor E, et al. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. *Lancet* 1985; 1: 307-9.
24. Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev Med* 1990; 19: 614-22.
25. Lefkowitz ES, Garland CF. Sunlight, vitamin D, and ovarian cancer mortality rates in US women. *Int J Epidemiol* 1994; 23: 1133-6.
26. Audo I, Darjatmoko SR, Schlamp CL, et al. Vitamin D analogues increase p53, p21, and apoptosis in a xenograft model of human retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 4192-9.
27. Bernardi RJ, Johnson CS, Modzelewski RA, Trump DL. Antiproliferative effects of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) and vitamin D analogs on tumor-derived endothelial cells. *Endocrinology* 2002; 143: 2508-14.
28. Maruyama R, Toyota M, Suzuki H, et al. The functional relation of vitamin D receptor and p53 in cancer cells. Fifth AACR International Conference on Frontiers in Cancer Prevention Research 2006; 12-15.
29. Alvarez-Díaz S, Valle N, García JM, et al. Cystatin D is a candidate tumor suppressor gene induced by vitamin D in human colon cancer cells. *J Clin Invest* 2009; 119: 2343-58.
30. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003; 88: 327-31.
31. Krause R, Bühring M, Hopfenmüller W, et al. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998; 352: 709-10.
32. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1633-7.
33. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, et al. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 105-12.
34. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, et al. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 754-9.
35. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, et al. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005; 29: 21-30.
36. Puchacz E, Stumpf WE, Stachowiak EK, Stachowiak MK. Vitamin D increases expression of the tyrosine hydroxylase gene in adrenal medullary cells. *Brain Res Mol Brain Res* 1996; 36: 193-6.
37. Sonnenberg J, Luine VN, Krey LC, Christakos S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 treatment results in increased choline acetyltransferase activity in specific brain nuclei. *Endocrinology* 1986; 118: 1433-9.
38. Wion D, MacGrogan D, Neveu I, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a potent inducer of nerve growth factor synthesis. *J Neurosci Res* 1991; 28: 110-4.
39. Naveilhan P, Neveu I, Wion D, Brachet P. 1,25-Dihydroxyvitamin D3, an inducer of glial cell line-derived neurotrophic factor. *Neuroreport* 1996; 7: 2171-5.
40. Neveu I, Naveilhan P, Baudet C, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates NT-3, NT-4 but not BDNF mRNA in astrocytes. *Neuroreport* 1994; 6: 124-6.
41. Garcion E, Sindji L, Leblondel G, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates the synthesis of gamma-glutamyl transpeptidase and glutathione levels in rat primary astrocytes. *J Neurochem* 1999; 73: 859-66.
42. Cannell JJ. Autism and vitamin D. *Med Hypotheses* 2008; 70: 750-9.
43. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
44. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 381-400.