



BIULETYN  
Wydziału Farmaceutycznego  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Biul. Wydz. Farm. WUM, 2014, 1, 1-6  
<http://biuletynfarmacji.wum.edu.pl/>

## WIELOKIERUNKOWE DZIAŁANIE WITAMINY D

Joanna J. Sajkowska\*, Katarzyna Paradowska

Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

\* autorka korespondująca, tel/faks: +48 22 572 0951, e-mail: [jsajkowska@wum.edu.pl](mailto:jsajkowska@wum.edu.pl)

Otrzymano 20.03.2014, zaakceptowano 10.05.2014, zamieszczony 23.07.2014

### STRESZCZENIE

W ostatnich latach istotnie zmienił się sposób postrzegania witaminy D, która tradycyjnie uznawana była za czynnik zapobiegający rozwojowi krzywicy i osteoporozy. Obecnie rośnie liczba badań wskazujących na jej udział w prawidłowym funkcjonowaniu układu sercowo-naczyniowego, profilaktyce cukrzycy i chorób nowotworowych, a także na możliwość jej zastosowania w terapii łuszczycy.

**SŁOWA KLUCZOWE:** witamina D, historia, nieklasyczne działanie

### ABSTRACT

MULTIPLE ACTIVITIES OF VITAMIN D.

In recent years, the assessment of vitamin D, traditionally viewed as a factor in preventing of rickets and osteoporosis, has significantly changed. Currently, an increasing number of studies point to the participation of vitamin D in the proper functioning of the cardiovascular system and in the prevention of cancer and diabetes, as well as to its potential application in the treatment of psoriasis.

**KEYWORDS:** vitamin D, history, non-classical effects

### 1. Wprowadzenie

Witamina D w tradycyjnym ujęciu uważana była za czynnik związany z prawidłowym rozwojem i działaniem układu kostnego, a jej niedobory wiązano z krzywicą u dzieci i osteomalacją oraz osteoporozą u dorosłych [1]. W świetle obecnej wiedzy, spełniając definicję zarówno witaminy, jak i hormonu, jest ona uznawana za związek wywierający wpływ na około 300 genów i większość narządów organizmu ludzkiego. Warto mieć świadomość, że receptory dla aktywnej formy witaminy D (VDR) obecne są w bardzo wielu typach komórek, w tym w miocytach, kardiomiocytach, komórkach beta trzustki, komórkach nabłonka naczyniowego, neuronach, czy komórkach układu immunologicznego [2].

### 2. Historia badań nad witaminą D

Pierwsze naukowe opracowanie dotyczące witaminy D pojawiło się w XVII wieku w Wielkiej Brytanii. W 1645 roku dr Daniel Whistler opisał krzywicę, a 5 lat później prof. Francis Glisson przedstawił jej dokładny obraz kliniczny. Choroba charakteryzowała się m. in. późnym zarastaniem ciemniaczka, zahamowaniem zębokowania i wzrostu kości długich, rozmiękaniem kości potylicy, deformacją klatki piersiowej i kręgosłupa, koślawością kolan, pogrubieniem przynasad kości długich (bransolety krzywiczne) i osłabieniem napięcia mięśni brzucha (żabi brzuch). W tamtym czasie zachorowania na krzywicę przybierały rozmiary epidemiczne na terenie Anglii i niektórych innych krajów północnej Europy. Dynamiczny rozwój miast i ich postępujące uprzemysławianie skutkowało coraz większym zanieczyszczeniem środowiska, a zwłaszcza powietrza, które i tak z

powodu wilgoci było słabo przenikliwe dla rzadko pojawiających się promieni słonecznych. Stąd wywodzi się historyczna nazwa krzywicy - „angielska choroba” [3,4].

W 1822 roku dr Jędrzej Śniadecki - polski lekarz, biolog, chemik i filozof, po latach prowadzenia obserwacji dzieci chorujących na krzywicę jako pierwszy opisał metodę leczenia tej choroby za pomocą zażywania „kapieli słonecznych”. W swojej książce „O fizycznym wychowaniu dzieci” uczony pisał: „Należy je przynajmniej nosić lub wozić w wolnym powietrzu zwłaszcza na słońcu, którego bezpośrednie działanie na ciało nasze do najskuteczniejszych sposobów zapobieżenia tej chorobie i jej wyleczenia policzyć należy” [5]. Również francuski lekarz-internista Armand Trousseau 43 lata później podkreślał związek pomiędzy zbyt małą ekspozycją na słońce a wystąpieniem tego schorzenia. Ponadto uważał, iż choroba rozwija się także w następstwie złej diety i w podręczniku medycyny klinicznej zalecał w czasie terapii spożywanie tranu [6].

W 1890 roku Theobald Palm z Anglii na podstawie badań nad częstością występowania krzywicy na różnych szerokościach geograficznych objaśnił zależność zapadalności na nią od intensywności nasłonecznienia, zaś w 1913 roku polski lekarz Jan Raczyński wykazał związek między ekspozycją na światło słoneczne i gospodarką wapniową organizmu (światło wpływało na osadzanie się wapnia w kościach) [5-7].

Już 6 lat później niemiecki lekarz K. Huldshinsky dokonał milowego kroku w historii badań nad krzywicą i rolą witaminy D, gdy w 1919 roku ogłosił zasady helioterapii z wykorzystaniem lampy kwarcowej jako sztucznego źródła promieniowania UV w leczeniu tego schorzenia. Naukowiec opierał się na przeprowadzonych przez siebie ekspery-

tach z udziałem dzieci chorujących na krzywicę: w pierwszym badaniu trwającym 2 miesiące uczestniczyło czworo dzieci w wieku 2,5-4,5 lat, w drugim dwadzieścia czworo w wieku 1,5-6,5 lat. Dzieci co drugi dzień były naświetlane lampą kwarcową, dawkami stopniowo rosnącymi o minutę, poczynając od 2 do 20 minut dziennie. Huldschinsky zaobserwował początkowo brązowienie skóry, po 14 dniach kuracji ożywienie pacjentów i wzmocnienie ich zwiotczałych mięśni, a po dwóch miesiącach wyprostowanie sylwetek, zniknięcie wcześniej charakterystycznie wydętych brzuchów oraz poprawę pracy układu oddechowego [5,6].

Sir Edward Mellanby, początkowo pracownik Uniwersytetu Londyńskiego, później profesor farmakologii w nowym Uniwersytecie w Sheffield w Anglii, był zwolennikiem poglądu, iż główną rolę w etiologii krzywicy odgrywa nieodpowiednia dieta. W 1921 roku ogłosił, że zapadalność na krzywicę wiąże się z brakiem w spożywanym pokarmie jakiejś rozpuszczalnej w tłuszczach substancji czynnej. Swoją tezę podparł wynikami badań prowadzonych na szczepniętach, królikach i szczurach, które karmił specjalnie opracowanymi mieszankami żywieniowymi, w efekcie wywołując u zwierząt krzywicę. Objawy choroby łagodziło podanie tranu, który w tamtym czasie stał się popularną substancją o właściwościach przeciwkrzywicznych [6,8].

Już 8 lat wcześniej Elmer V. McCollum (USA) wykrył w tranie istnienie ważnego czynnika przeciwkrzywicznego. Amerykański biochemik początkowo sądził, iż jest to witamina A, jednak po usunięciu z oleju frakcji rzeczywistej witaminy A, ku jego zaskoczeniu olej wciąż zachowywał swoje właściwości lecznicze. Po serii badań dopiero w 1921 roku ową nową substancję McCollum nazwał witaminą D. Litera „D” wynika z faktu, iż była to czwarta w kolejności nazwana witamina [5-8].

Powiązanie roli światła i żywienia w etiologii choroby nastąpiło dopiero w roku 1923, kiedy Harry Goldblatt i Katharine Marjorie Soames pracujący w Londynie objaśnili mechanizm procesu zachodzącego w skórze: pod wpływem naświetlania światłem słonecznym prekursor witaminy D (7-dehydrocholesterol, 7DHC) jest przekształcany w rozpuszczalną w tłuszczach witaminę D. W następnym roku Alfred F. Hess i Mildred Weinstock oraz niezależnie H. Steenbock i A. Black (USA) ogłosili wyniki swoich prac świadczące o tym, iż naświetlanie niektórych produktów spożywczych promieniami ultrafioletowymi nadaje im właściwości przeciwkrzywiczne. W tym samym czasie kilka oddzielnie pracujących jednostek badawczych na świecie doszło do tego samego wniosku: witamina D występuje zarówno w tłuszczach zwierzęcych, jak i roślinnych. Dwa lata później Hess, Weistock i Steenbock oraz O. Rosenheim i T. A. Webster stwierdzili, że owo działanie przeciwkrzywiczne wykazuje niezmydlająca się frakcja tłuszczów [5,7,8].

Profesor Alfred F. Hessa w kierowanej przez siebie Klinice Pediatricznej Uniwersytetu w Nowym Jorku kontynuował badania nad witaminą D i wraz ze swoimi współpracownikami doszedł do wniosku, że jedynie bezpośrednie działanie promieni słonecznych daje pozytywny efekt w leczeniu krzywicy. Umieszczenie zwykłej szyby o grubości 5 mm na drodze promieni słonecznych naświetlających zwierzę doświadczało skutkowo całkowitym wyeliminowaniem ich terapeutycznego działania [5].

Chemiczna struktura witaminy D została określona na początku XX wieku w laboratorium profesora Adolfa Windausa na Uniwersytecie w Göttingen w Niemczech. Ten naukowiec zaangażował 55 doktorów chemii do prac nad

witaminą D. W 1928 roku badania zaowocowały Nagrodą Nobla w dziedzinie chemii za określenie zależności pomiędzy sterolami i witaminami, a w 1930 roku zidentyfikowano pełną budowę „słonecznej witaminy” [8].

Wreszcie w 1931 roku F. A. Angew i wsp. w Anglii, a w rok później A. Windaus i wsp. w Niemczech z poddanych wcześniej naświetlaniu produktów spożywczych wyizolowali ergokalcylferol, czyli witaminę D<sub>2</sub>, zaś w 1936 roku grupa A. Windausa z 7-dehydrocholesterolu (7-DHC) - witaminę D<sub>3</sub>, czyli cholekalcylferol. Już rok później badacze firmy farmaceutycznej Merck jako pierwsi na świecie otrzymali syntetyczną witaminę D i pod nazwą handlową „Vigantol” wprowadzili ją na rynek. Preparat w postaci oleistego roztworu był łatwo przyswajalny, dobrze tolerowany we wszystkich grupach wiekowych i okazał się skutecznym lekiem przeciwkrzywicznym, do dzisiaj dostępnym w aptekach [5,7].

Dopiero 35 lat później Mark R. Haussler i wsp. wyizolowali pierwszy aktywny metabolit witaminy D: 25-hydroksywitaminę D<sub>3</sub>, po czym lata 70-te obfitowały w kolejne doniesienia: odkryto istnienie dwóch typów krzywicy witamino-D-opornych, a także powiązania między witaminą D a systemem endokrynnym organizmu ludzkiego i regulacją gospodarką wapniową. Niezależnie od siebie trzy grupy badawcze zidentyfikowały strukturę końcowej aktywnej postaci witaminy D, czyli 1,25-dihydroksywitaminę D<sub>3</sub>. Zidentyfikowano także receptor, który w jelicie wiąże aktywny metabolit witaminy D z jądrem komórkowym [7].

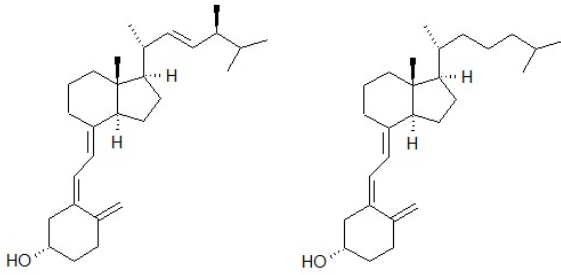
W 1980 roku zespół naukowców z Japonii i niezależnie Michael F. Holick i wsp. z USA wykazali, że witamina D hamuje wzrost komórek skóry. Holick i koledzy opublikowali też dane świadczące o tym, iż miejscowe zastosowanie witaminy D skutecznie leczy łuszczykę [7].

W XXI wieku świadomość społeczeństwa odnośnie konieczności stosowania zbilansowanej diety jest nieporównywalnie wyższa niż na początku historii witaminy D. Ponadto dostępność preparatów witaminy D oraz postępująca poprawa warunków bytowych ludzi skutkuje bardzo rzadko spotykanymi dziś przypadkami krzywicy w państwach rozwiniętych, jednak choroba wciąż jeszcze często występuje w zubożonych krajach Trzeciego Świata. Warto podkreślić, że badania nad witaminą D nie ustały, przeciwnie, wciąż obserwowane jest olbrzymie zainteresowanie wielu jednostek badawczych na świecie tym związkiem. Od początku lat 70-tych XX wieku naukowcy poznają nowe kierunki działania „słonecznej witaminy”, prowadzone projekty koncentrują się wokół mnogości organów i układów biochemicznych organizmu ludzkiego, na które wpływa, a wszystko po to, by odkryć kolejne leki i mechanizmy leczenia znanych i dopiero poznawanych chorób.

## 2.1. Budowa cząsteczki witaminy D<sub>2</sub> i D<sub>3</sub>

Witamina D i jej metabolity należą do grupy rozpuszczalnych w tłuszczach organicznych związków chemicznych o ogólnym wzorze C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>OH (9,10-sekosteroidów) [9,10]. Witamina D<sub>2</sub> (ergokalcylferol, m. cz. 396,7) i witamina D<sub>3</sub> (cholekalcylferol, m. cz. 384,6) różnią się jedynie budową łańcucha bocznego [9,11]. W witaminie D<sub>2</sub> posiada on dodatkowe wiązanie podwójne i grupę metylową (Ryc. 1).

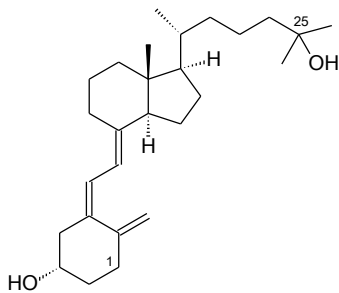
U zwierząt rolę prewitaminy D<sub>3</sub> (Pre-D<sub>3</sub>) pełni powstający z cholesterolu 7-dehydrocholesterol (7DHC). Jego odpowiednikiem w organizmach roślinnych i grzybach jest ergosterol (prewitamina D<sub>2</sub>, Pre-D<sub>2</sub>).



Ryc. 1. Budowa witaminy D<sub>2</sub> (ergokalcyferolu) i D<sub>3</sub> (cholekalcyferolu).

## 2.2. Dwie ważne formy witaminy D

Pierwszy etap aktywacji metabolicznej witaminy D<sub>3</sub>, którym jest hydroksylacja przy atomie C25, zachodzi w wątrobie. W wyniku tej reakcji powstaje główny krążący we krwi metabolit witaminy D<sub>3</sub>, czyli 25-hydroksywitamina D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub>, znana także pod nazwą kalcyfediol (Ryc. 2). Oznaczenie jej stężenia najdoskonalej pozwala ocenić stan zaopatrzenia organizmu w witaminę D pochodzącą zarówno z diety, jak i zsyntetyzowanej w skórze [12,13].



Ryc. 2. Budowa cząsteczki 25-hydroksywitaminy D<sub>3</sub> (kalcyfediolu).

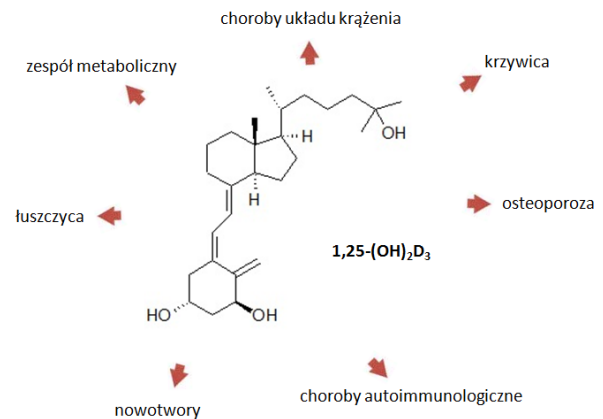
W porównaniu z innymi metabolitami okres półtrwania 25(OH)D<sub>3</sub> jest długi i wynosi około 21 dni, tak więc stężenie w surowicy tej postaci witaminy D nie ulega gwałtownym i częstym wahaniom. Jednocześnie kalcyfediol występuje w najwyższym stężeniu (w zależności od autora w granicach 20-80 ng/ml) względem pozostałych form [12-14].

Kluczowym miejscem metabolizmu witaminy D są nerki, gdzie w wyniku hydroksylacji przy atomie C1 powstaje najbardziej aktywna ze wszystkich form witaminy D jaką jest kalcytriol - 1,25-dihydroksywitamina D<sub>3</sub>, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (Ryc. 3). Okres półtrwania kalcytriolu według danych literaturowych wynosi od 1 do 7 godzin, natomiast stężenie we krwi waha się w zakresie 0,03-0,04 ng/ml [12,13].

## 3. Nieklasyczne działanie witaminy D

Intensywnie prowadzone na całym świecie badania nad witaminą D pokazały, iż jej receptory występują również w wielu miejscach niezwiązanych z regulacją gospodarki mineralnej. W konsekwencji okazało się, że związek początkowo kojarzony jedynie z zapadalnością na krzywicę czy osteoporozę, wykazuje także szereg innych kierunków działań (Ryc. 3). Te „nieklasyczne” lub „niekalcemiczne” funkcje witaminy D są obecnie szczegółowo sprawdzane i być może już niedługo jej doustna suplementacja będzie zalecana nie tylko w ramach profilaktyki krzywicy i oste-

omalacji, lecz także chorób nowotworowych, autoimmunologicznych czy sercowo-naczyniowych.



Ryc. 3. Budowa witaminy D i kierunki jej działania.

### 3.1. Witamina D a nowotwory narządów wewnętrznych

Jednym z ważnych nurtów badań nad witaminą D jest sprawdzanie jej potencjalnej roli w kontekście profilaktyki i zatrzymania rozwoju chorób nowotworowych. Eksperymenty prowadzone od ponad 30 lat w różnych laboratoriach świata wykazały obecność receptorów witaminy D w komórkach nowotworowych oraz wpływ kalcytriolu na procesy ich proliferacji, różnicowania i apoptozy.

Już w 1941 roku F. Apperly w populacji osób białych zaobserwował korelację pomiędzy zwiększoną ekspozycją na światło a spadkiem śmiertelności z powodu kilku typów nowotworów. Gdy w 1980 roku Cedric i Frank Garlandowie po raz pierwszy przedstawili hipotezę, iż „słoneczna witamina” prawdopodobnie chroni organizm ludzki przed ryzykiem wystąpienia raka jelita grubego, przyjęto ją z rezerwą. Jednak kolejne badania i publikowane doniesienia potwierdzały istnienie zależności pomiędzy występowaniem tego nowotworu a niedostateczną ekspozycją na promienie świetlne i hipowitaminozą D. W 2006 roku artykuł sprzed 26 lat ponownie ukazał się w International Journal of Epidemiology, a kolejne doniesienia wskazują na korzystne działanie witaminy D, nie tylko w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia raka jelita grubego, lecz również innych rodzajów nowotworów, które wiążą się z największą śmiertelnością w społeczeństwach umiarkowanej strefy klimatycznej, np. raka sutka, raka piersi, jajników, prostaty czy raka trzustki.

I tak:

- stężenie 25(OH)D<sub>3</sub> wyższe niż 20 ng/ml redukuje ryzyko rozwoju nowotworu prostaty lub jelita grubego o 30-50%;
- u kobiet poddanych większej ekspozycji na promieniowanie UVB stwierdzono o połowę mniejszą zapadalność na raka piersi niż w grupie kontrolnej;
- dla pacjentek chorujących na raka piersi, u których poziom 25(OH)D<sub>3</sub> jest wyższy niż 29 ng/ml, ryzyko śmierci w ciągu 15 lat jest o 42% niższe niż dla tych ze stężeniem poniżej 20 ng/ml;
- u myszy Balb/c ze wszczepionymi komórkami linii raka jelita grubego (MC-26), u których wywołano niedobór witaminy D (stężenie 25(OH)D<sub>3</sub> poniżej 5 ng/ml), rozwój guzów był o 80% szybszy niż w grupie zwierząt z prawidłowym 25(OH)D<sub>3</sub>;

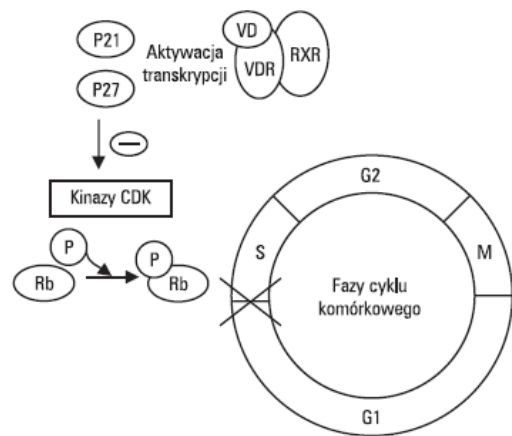
- wyniki doświadczeń na myszach z wyłączonym genem VDR sugerują, iż niedobór witaminy D sam z siebie nie wywołuje rozwoju nowotworów, lecz raczej jest czynnikiem promującym ten proces pod wpływem znanych karcynogenów [15,16].

Obecnie w Europie i Stanach Zjednoczonych prowadzone są obserwacje epidemiologiczne (EUROCARE, SEER), które mają na celu zbadanie zależności między ekspozycją na promieniowanie UVB a przeżywalnością w przebiegu nowotworów. Na podstawie randomizowanych badań prognozuje się, że wzrost stężenia 25(OH)D<sub>3</sub> we krwi do 40-60 ng/ml może zapobiec wystąpieniu każdego roku około 58 000 nowych przypadków raka piersi i 49 000 raka jelita grubego oraz 3/4 zgonów z tych powodów w samych Stanach Zjednoczonych i Kanadzie [15].

Do tej pory stwierdzono też, iż efekty działania 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> na wzrost, różnicowanie się i przeżywalność komórek nowotworowych występują jedynie w stężeniach nanomolowych (10<sup>-9</sup>), podczas gdy stężenia tego metabolitu w surowicy mieszczą się w zakresie pikomolowym (10<sup>-12</sup>). Okazało się, że 1-hydroksylazy obwodowe, występujące poza kanalikiem nerkowym, warunkują lokalnie wyższy poziom aktywnej formy witaminy D, bez przekraczania wymaganych dla utrzymania równowagi mineralnej stężeń 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> w układzie krążenia [17].

Molekularny mechanizm przeciwnowotworowego działania witaminy D nie został jeszcze do końca poznany, wiadomo jednak, że ma on związek z hamowaniem proliferacji i aktywacją apoptozy komórek nowotworowych. Mechanizm zakłócania namnażania przez aktywne metabolity cholekalcyferolu może być różny w zależności od rodzaju tkanek. Białko retinoblastoma Rb jest kluczowym regulatorem punktu kontrolnego pod koniec fazy G1, decydującym o zatrzymaniu cyklu komórkowego lub wejściu komórki w fazę S. Fosforylacja Rb powoduje uwolnienie czynników transkrypcyjnych z rodziny E2F, niezbędnych dla ekspresji genów związanych z postępowaniem cyklu komórkowego, w tym cyklin E i A. Fosforylacja Rb jest katalizowana przez cykliny G1 i zależne od nich kinazy CDK, których aktywność jest z kolei hamowana przez białko p21. Zaobserwowano, że 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> połączone z VDR, występującym w postaci heterodimeru z RXR, wiąże się z miejscem regulatorowym w promotorze genu p21, w wyniku czego dochodzi do zwiększenia jego ekspresji, co prowadzi do zahamowania CDK, braku fosforylacji Rb i zatrzymania cyklu komórkowego w fazie G1 (Ryc. 4). Przykładem innego inhibitora CDK, którego ekspresję reguluje 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, jest białko p27. Badania na mysich embrionalnych fibroblastach wykazały, iż pozbawienie genu p27 upośledza antyproliferacyjne działanie witaminy D. Usunięcie genu Rb nie powoduje całkowitego zahamowywania namnażania się komórek nowotworowych, stąd wniosek, iż brak fosforylacji prawdopodobnie nie jest jedynym sposobem antyproliferacyjnego działania „słonecznej witaminy” [16].

Ponadto wykazano, że w przypadku różnych komórek nowotworowych, m. in. raka jelita grubego, sutka i prostaty, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> działa przeciwnowotworowo poprzez aktywację procesu apoptozy, przy czym dokładny mechanizm tego zjawiska nie został jeszcze poznany. Badane prawdopodobne szlaki pobudzania zaplanowanej śmierci komórki polegają na hamowaniu ekspresji protoonkogenów lub wzroście aktywności protoapoptycznych białek. Innym opisywanym mechanizmem przeciwnowotworowego działania kalcytriolu jest hamowanie angiogenezy [16].



Ryc. 4. Mechanizm hamowania proliferacji komórek przez witaminę D [16].

Interesująca jest też hipoteza, którą w 2009 roku przedstawili bracia Cedric F. Garland i Frank C. Garland z Uniwersytetu Kalifornijskiego, mogąca tłumaczyć związek między hipowitaminozą D a wzrostem agresywności chorób nowotworowych. W proponowanym nowym modelu rozwoju raka kluczową rolę odgrywa stężenie 25(OH)D<sub>3</sub> i wapnia. Opisywana teoria nosi nazwę DINOMIT. Jest to akronim słów charakteryzujących kolejne siedem faz nowotworzenia: *disjunction* (rozdzielenie, tzn. utrata kontaktu pomiędzy komórkami), *initiation* (inicjacja rozwoju przerzutów), *natural selection* (selekcja naturalna najszybciej dzielących się i najbardziej agresywnych komórek nowotworowych), *overgrowth* (nadmierny rozrost), *metastasis* (przerzut), *involution* (inwolucja, czyli „cofnięcie się” zmian nowotworowych dzięki podawaniu witaminy D) oraz *transition* (przemiana komórki agresywnej w „uśpioną”). Jak tłumaczą autorzy DINOMIT, „słoneczna witamina” odgrywa istotną rolę w utrzymaniu spójności tkanek, co widać m. in. w przypadku nabłonka przewodów mlekowych w piersi - zespołu komórek wyjątkowo wrażliwych na zmiany stężeń aktywnych metabolitów witaminy D i jednocześnie bardzo często przechodzących transformację nowotworową. Według proponowanej koncepcji, zaburzenie sygnalizacji międzykomórkowej wynikające z hipowitaminozy D, może prowadzić do upośledzenia naturalnych mechanizmów wzajemnej kontroli, którą sprawują nad sobą sąsiadujące komórki, co w efekcie prowadzi do rozwoju nowotworu. Dalsze eksperymenty są prowadzone [15].

### 3.2. Witamina D a otyłość i zespół metaboliczny

Otyłość, definiowana jako stan patologicznego nagromadzenia tkanki tłuszczowej, w którym stanowi ona ponad 25% całkowitej masy ciała u kobiet i 20% u mężczyzn, przyczynia się do wystąpienia wielu zaburzeń metabolicznych, włączając w to nie tylko wpływ na gospodarkę węglowodanową i tłuszczową, lecz również oddziaływanie na układ endokryny i metabolizm witaminy D. W surowicy otyłych osób obserwuje się obniżony poziom 25(OH)D<sub>3</sub>, jednak etiologia tego zjawiska nie jest jeszcze w pełni poznana. Wydaje się, iż ludzie nadmiernie „puszyści”, z obawy przed przykrą dla nich reakcją otoczenia, unikają ekspozycji nieoświetlonych powierzchni ciała, co skutkuje niewystarczającą biosyntezą witaminy D w skórze. Prawdopodobnie brzmi też teza, że u tych osób może dochodzić do kumulacji witaminy D w przesadnie rozwiniętej tkance tłuszczowej. Mimo że u osób o jasnej (fototyp II - północnoeuropejski) i lekko śniadej karnacji (fototyp III - środkowoeuropejski)



pod wpływem naświetlania promieniowaniem UVB dochodzi do wzrostu stężenia 25(OH)D<sub>3</sub>, zarówno wśród ochotników o prawidłowej masie ciała (BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>), jak i otyłych (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), to jednak w tej drugiej grupie odnotowano ujemną korelację pomiędzy masą ciała a indukowanym przez promienie szczytowym stężeniem witaminy D w surowicy krwi. Wykazano, iż po doustnym podaniu tej witaminy, ilość 25(OH)D<sub>3</sub> u otyłych była istotnie niższa niż u osób o prawidłowych wartościach BMI, pomimo braku znaczących różnic w początkowym stężeniu witaminy D [18].

W 2007 roku José I. Botella-Carretero i wsp. opublikowali wyniki swoich badań dotyczących zależności pomiędzy niedoborem witaminy D a otyłością, które prowadzili na grupie 73 skrajnie otyłych osób (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>). Hipowitaminozę D stwierdzili u 51% ochotników, zespół metaboliczny u 63% i, co ważne, niedobór witaminy D znacząco częściej dotyczył osób otyłych z zespołem metabolicznym niż otyłych niespełniających kryteriów rozpoznania zespołu (61% vs 33%). Ponadto pacjenci ze zdiagnozowaną hipowitaminozą D mieli obniżone stężenie HDL i podwyższony poziom triglicerydów [19].

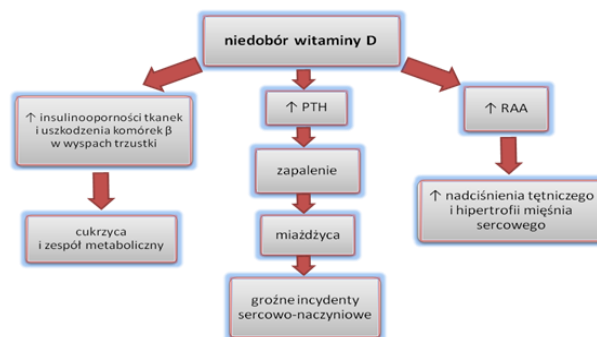
Wyniki badania Ken C. Chiu i wsp. również potwierdzają tezę, iż niedobór witaminy D jest czynnikiem ryzyka zespołu metabolicznego - wśród pacjentów z hipowitaminozą D u 30% zaobserwowano rozwój choroby, natomiast u osób z prawidłowym stężeniem witaminy D objawy dotyczyły 11% badanych. Wykazano również dodatnią korelację pomiędzy ilością 25(OH)D<sub>3</sub> a wskaźnikiem wrażliwości na insulinę, jednocześnie nie stwierdzono zależności pomiędzy stężeniem 25(OH)D<sub>3</sub> a wynikami pomiarów skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego [20]. Z kolei Michael Pfeifer i wsp. wskazali na istnienie powiązań między suplementowaniem witaminy D a redukcją wartości ciśnienia skurczowego. Niemieccy naukowcy grupę 148 kobiet chorych na nadciśnienie tętnicze podzielili na dwie części i raz dziennie podawali: jednym preparat wapnia (1200 mg) i witaminy D (800 IU), drugim sam wapń w tej samej dawce. Wykazano, że u pacjentek przyjmujących witaminę D w porównaniu z pozostałymi znacząco wzrosło stężenie 25(OH)D<sub>3</sub> (o 72%), poziom PTH (parathormon) spadł o 17%, zaś u 81% kobiet z tego zespołu wartość ciśnienia skurczowego obniżyła się o przynajmniej 5 mmHg [21].

### 3.3. Witamina D a ryzyko chorób układu krążenia

W świetle najnowszych badań witamina D odgrywa również ważną rolę w kontekście chorób układu krążenia. Dane epidemiologiczne wskazują, że ryzyko rozwoju tych chorób, a zwłaszcza nadciśnienia tętniczego, zmienia się wraz z szerokością geograficzną, co ma bezpośredni związek z częstotnością i intensywnością promieniowania świetlnego - schorzenia te występują częściej w regionach charakteryzujących się mniejszym nasłonecznieniem. Badanie z udziałem chorych na nadciśnienie tętnicze, których podawano ekspozycji na UVB 3 razy w tygodniu przez 3 miesiące, wykazało istotne obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego (do 6 mmHg), równocześnie odnotowano wzrost stężenia 25(OH)D<sub>3</sub> o około 180%. Istotna jest także obserwacja, iż u Amerykanów pochodzenia afrykańskiego, którzy potencjalnie są narażeni na większy niedobór witaminy D z powodu pigmentacji skóry, częściej niż w populacjach o jaśniejszej karnacji występują choroby układu sercowo-naczyniowego [1,11,12,22].

Mechanizm oddziaływania witaminy D na układ krążenia nie jest jeszcze do końca poznany. Wiadomo, że jej prze-

wlektą hipowitaminoza wywołuje wtórną nadczynność przytarczyc, co z kolei może prowadzić do niebezpiecznych incydentów sercowych. Niedobór witaminy D bezpośrednio skutkuje zmniejszeniem wchłaniania wapnia o ponad 50%, dlatego spadek stężenia 25(OH)D<sub>3</sub> poniżej 30 ng/ml powoduje proporcjonalny wzrost poziomu PTH, w celu utrzymania prawidłowej całkowitej ilości Ca<sup>2+</sup> w surowicy - jest on pobierany z kości, wzrasta też wchłanianie zwrotne wapnia nerkowego i intensywność wytwarzania najbardziej aktywnej postaci witaminy D, czyli 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Ponadto w wyniku niedoboru witaminy D dochodzi do pobudzenia układu RAA (kalcytriol hamuje produkcję reniny, a więc wraz ze spadkiem jego stężenia, jej poziom rośnie), co prowadzi do rozwoju nadciśnienia tętniczego i nadmiernego rozrostu mięśnia sercowego (hipertrofia). Wzrasta też insulinooporność tkanek i uszkodzenia komórek β w wyspach trzustki, w wyniku czego może rozwinąć się cukrzyca i zespół metaboliczny. Wszystkie te czynniki zwiększają ryzyko wystąpienia miażdżycy oraz groźnych incydentów sercowo-naczyniowych (Ryc. 5) [1,23].



Ryc 5. Wpływ hipowitaminozy D na układ krążenia (na podstawie [1]).

Dane literaturowe wskazują również, iż hipowitaminoza D wiąże się z zastoinową niewydolnością serca, nagłym zawałem serca oraz chorobą niedokrwienną serca. Wyjaśnienia tych zjawisk upatruje się w fakcie, że 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> wywiera znaczący efekt metaboliczny na kardiomiocyty oraz na mięśniówkę gładką i endometrium naczyń krwionośnych [12].

W latach 2001-2004 w USA przeprowadzono badanie przekrojowe z udziałem 3577 dorosłych osób, w którym stwierdzono, że niskie stany zaopatrzenia organizmu w witaminę D w populacji amerykańskiej wiążą się z podwyższonym ciśnieniem krwi, hiperglikemią i otyłością. Jednocześnie autorzy artykułu (opublikowanego w 2009 roku) podkreślali potrzebę prowadzenia dalszych badań, które pozwoliłyby ustalić, czy niski poziom witaminy D w okresie dzieciństwa i dojrzewania może mieć istotny wpływ na rozwój chorób krążenia w wieku dorosłym. Bez kolejnych randomizowanych badań klinicznych niemożliwe jest wprowadzenie nowych zaleceń dotyczących suplementacji witaminy D, być może również w celu obniżenia częstości występowania czynników ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych [24].

Interesująca jest też metaanaliza przeprowadzona przez J. Parker i wsp. w 2009 roku uwzględniająca wyniki z 28 badań (łącznie 99 745 uczestników). W ponad 85% badań stwierdzono, że wysokie stężenia 25(OH)D<sub>3</sub> wiążą się z niższą częstością występowania zaburzeń kardiometabolicznych. Zaobserwowano, że wysokie zaopatrzenie w witaminę D wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia cukrzycy typu II aż o 55%, ryzyka zaburzeń sercowo-

naczyniowych o 33%, zaś zespołu metabolicznego o 51% [25].

Ponadto Michael F. Holick, amerykański lekarz-naukowiec, który dokonał wielu odkryć w dziedzinie badań nad witaminą D, opublikował dane wskazujące, że odnotowany u dorosłych bez historii chorób układu krążenia obserwowanych przez ponad 5 lat wskaźnik śmiertelności lub niezakończony zgonem zawał serca czy udar niedokrwienny był o 53-80% wyższy u osób z poziomem 25(OH)D<sub>3</sub> poniżej 20 ng/ml [22].

Większość hipotez sugerujących związek między hipowitaminową D a funkcjonowaniem układu krążenia pochodzi z badań obserwacyjnych, które czasami budzą wątpliwości. Wciąż jeszcze brakuje wystarczających dowodów pozwalających stwierdzić, czy spadek poziomu „słonecznej witaminy” w organizmie człowieka bezpośrednio wpływa na wystąpienie incydentów sercowo-naczyniowych. Duże, randomizowane badania kliniczne, ukierunkowane na zmierzenie oddziaływania stężenia cholekalcyferolu oraz jego metabolitów na pojawienie się i rozwój właśnie tych chorób są już prowadzone [23].

#### 4. Podsumowanie

Mając na uwadze nakreślone obszary wpływu witaminy D, nasuwają się pytania: Jakie mechanizmy leżą u podstaw nowo odkrywanych zależności? I dla jakich jeszcze układów czy organów witamina D wykazuje dobroczynny wpływ? Dziś te pytania wciąż pozostają otwarte.

#### 5. Wykaz używanych skrótów

BMI	( <i>Body Mass Index</i> ) - wskaźnik masy ciała
FDA	( <i>Food and Drug Administration</i> ) - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
HDL	( <i>High Density Lipoprotein</i> ) - lipoproteina wysokiej gęstości
IDF	( <i>International Diabetes Federation</i> ) - Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna
IU	( <i>international unit</i> ) - jednostka międzynarodowa
LDL	( <i>Low Density Lipoprotein</i> ) - lipoproteina niskiej gęstości
mmHg	( <i>millimetre of mercury</i> ) - milimetr słupa rtęci
Pre-D <sub>2</sub>	prewitamina D <sub>2</sub>
Pre-D <sub>3</sub>	prewitamina D <sub>3</sub>
PTH	( <i>parathyroid hormone, parathormone</i> ) - parathormon
RAA lub RAAS	( <i>renin angiotensin aldosterone system</i> ) - układ renina-angiotensyna-aldosteron
RXR	( <i>retinoid x receptor</i> ) - receptor kwasu 9-cis retinowego
UV	( <i>ultraviolet</i> ) - promieniowanie ultrafioletowe, ultrafiolet
VDR	( <i>vitamin D receptor</i> ) - receptor witaminy D
VLDL	( <i>Very Low Density Lipoprotein</i> ) - lipoproteina bardzo małej gęstości
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	1α,25-dihydroksywitamina D <sub>3</sub> , kalcytriol
7DHC	7-dehydrocholesterol
25(OH)D <sub>3</sub>	25-hydroksywitamina D <sub>3</sub> , kalcyfediol

#### 6. Bibliografia

1. M.F. Holick, Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 2007, 357(3), 266-281.
2. A. Zittermann, Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol*, 2006, 92(1), 39-48.
3. A.W. Norman, History of Vitamin D. University of California, 2011.
4. K. Kubicka, W. Kawalec, *Pediatrics*. 2003, Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
5. M. Bońkowski, <http://www.nutrivity.pl> Witamina D. 2011.
6. K. Rajakumar, Vitamin D, cod-liver oil, sunlight, and rickets: a historical perspective. *Pediatrics*, 2003, 112(2), e132-135.
7. National Academy of Sciences, Unraveling the enigma of vitamin D. 2009.
8. University of California, Riverside, Vitamin D: History of Vitamin D. 2011.
9. E. Karczmarewicz, J. Łukaszewicz, R. Lorenc, Vitamin D - metabolism, action, requirements and treatment strategies. *Standardy Medyczne*, 2007, 4, 137-142.
10. E. Marcinowska-Suchowierska, M. Walicka, M. Tałaaj, W. Horst-Sikorska, M. Ignaszak-Szczepaniak, E. Sewerynek, Vitamin D supplementation in adults - guidelines. *Endokrynol Pol*, 2010, 61(6), 723-729.
11. A. Woźniacka, J. Bogaczewicz, A. Sysa-Jędrzejowska, The other side of the sun - treu "D"ilemma. Part 1. *Przegl Dermatol*, 2008, 95 (5), 467-474.
12. L. Napiórkowska, E. Franek, Rola oznaczania witaminy D w praktyce klinicznej. *Chor. Serca Naczyn*, 2009, 6 (4), 203-210.
13. J. Szechiński, Aktywne postaci witaminy D3 i ich funkcja w leczeniu różnych schorzeń. *Swiat Med. i Farm.*, 2007, 23-29.
14. E. Otto-Buczowska, J. Łukaszewicz, Endokrynologia wieku rozwojowego - co nowego? 2008, Wrocław: Cornetis.
15. C.F. Garland, E.D. Gorham, S.B. Mohr, F.C. Garland, Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann Epidemiol*, 2009, 19(7): p. 468-83.
16. A. Kuryłowicz, T. Bednarczuk, J. Neuman, The influence of vitamin D deficiency on cancers and autoimmune diseases development, *Endokrynol Pol*, 2007, 58(2), 140-152.
17. J. Łukaszewicz, Endocrine and paracrine factors in ethiopathogenesis of osteoporosis. *Terapia*, 2008, 6-13.
18. J. Wortsman, L.Y. Matsuoka, T.C. Chen, Z. Lu, M.F. Holick, Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*, 2000, 72(3), 690-693.
19. J.I. Botella-Carretero, J.I., F. Alvarez-Blasco, J.J. Villafruela, J.A. Balsa, C. Vazquez, H.F. Escobar-Morreale, Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity. *Clin Nutr*, 2007, 26(5), 573-580.
20. K.C. Chiu, A. Chu, V.L.W. Go, M.F. Saad, Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*, 2004, 79(5), 820-825.
21. M. Pfeifer, B. Begerow, H.W. Minne, D. Nachtigall, C. Hansen, 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(4), 1633-1637.
22. M.F. Holick, The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. *Mol Aspects Med*, 2008, 29(6), 361-368.
23. Y. Liss, W.H. Frishman, Vitamin D: a cardioprotective agent? *Cardiol Rev*, 2012, 20(1), 38-44.
24. J.P. Reis, D. von Muhlen, E.R. Miller III, E.D. Michos, L.J. Appel, Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics*, 2009, 124(3), e371-379.
25. J. Parker, O. Hashmi, D. Dutton, A. Mavrodaris, S. Stranges, N.B. Kandala, A. Clarke, O.H. Franco, Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Matritas*, 2010, 65(3), 225-236.