

Witamina D a choroby metaboliczne, autoimmunologiczne i nowotworowe Vitamin D and metabolic, autoimmunologic and neoplasm diseases

¹Karolina Galant, ²Ewa Barg, ¹Bernarda Kazanowska

¹Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Hematologii i Onkologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ²Katedra i Zakład Podstaw Nauk Medycznych Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

¹Department of Paediatric Bone Marrow Transplantation, Oncology and Hematology, Wrocław Medical University, ²Department of Basic Medical Sciences, Wrocław Medical University

Streszczenie

Na przełomie XIX i XX w. McCollum dokonał odkrycia witaminy D w wyniku badań tranu, mających na celu zidentyfikowanie substancji o działaniu przeciwkrzywym. Od tego czasu wiedza na temat jej roli w ludzkim organizmie systematycznie wzrasta. Przez wiele lat uważano, że odgrywa ona jedynie rolę w regulacji gospodarki wapniowej. Odkrycie w połowie lat 70. ub. wieku obecności receptora dla witaminy D – VDR (ang. *Vitamin D Receptor*) w większości komórek ludzkiego organizmu zwróciło uwagę na jej pleiotropowe działanie. Na szczególną uwagę zasługuje wpływ wit. D na ryzyko chorób metabolicznych i nowotworzenia oraz na długoterminowe efekty leczenia tych chorób. W artykule dokonano krótkiego przeglądu wyników dotychczas przeprowadzonych badań dotyczących tych zagadnień.

Słowa kluczowe:

witamina D, choroby metaboliczne, choroby nowotworowe, receptor witaminy D

Abstract

At the turn of the 19th and 20th century McCollum made the discovery of vitamin D as a result of the research on cod liver oil, in order to identify substances having anti rickets effect. Since that time, knowledge of its role in the human body systematically increases. For many years it was thought that it only plays a role in regulating calcium economy. The discovery in the mid-1970s of the presence of VDR- Vitamin D Receptor in most cells of the human body have turned attention to its pleiotropic effect. Special attention deserves vit. D impact on the risk of metabolic diseases and of pre-neoplasia as well as the long-term effects of the treatment of these diseases. The article presents a short review of the results of previously conducted studies on these issues.

Key words:

vitamin D, metabolic diseases, neoplasia diseases, vitamin D receptor

Wstęp

Spośród licznych form witaminy D (wit. D) podstawowe znaczenie mają witamina D₂ (ergokalcylferol występujący w roślinach) oraz witamina D₃ (cholecalcylferol). Najbardziej efektywna jest witamina D₃, której aktywność w ludzkim organizmie utrzymuje się najdłużej. Obecnie za optymalne uznaje się stężenie witaminy D mieszczące się w zakresie 20–60 ng/ml (50–750 nmol/l) u dzieci oraz 30–80 ng/ml (75–200 nmol/l) u dorosłych [1]. Endogenna synteza witaminy D odbywa się w skórze pod wpływem promieniowania UVB. Ilość syntezowa-

wanej witaminy D jest uzależniona od szerokości geograficznej, w której żyjemy, ilości promieni słonecznych docierających do powierzchni skóry, wieku, zawartości melaniny w skórze oraz stosowania kremów z filtrem [2–4]. Aktywacja witaminy D odbywa się w kilku etapach. Zawarta w skórze prowitamina D₃ czyli 7-dehydrocholesterol pod wpływem promieniowania ulega przemianom w cholecalcylferol. W wątrobie witamina D zostaje przekształcona do 25-hydroksywitaminy D (kalcidiol), następnie 1- α -hydroksylaza powoduje aktywację kalcidiolu do 1,25-dwuhydroksywitaminy D (kalcitriol). Proces hydroksylacji

dr hab. Ewa Barg

Katedra i Zakład Podstaw Nauk Medycznych
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław, email: ebarg@diinet.wroc.pl

Received: 15.09.16.

Accepted: 7.12.16.

Conflict of interests: none declared.

31

kalcidiolu zachodzi głównie w nerkach, ale również w przewodzie pokarmowym, mięśniach, limfocytach oraz neuronach [5]. Enzym 1- α -hydroksylaza kodowana jest przez gen CYP27B1, który znajduje się na długim ramieniu chromosomu 12 w pozycji 14.1. Gen ten wykazuje ekspresję w komórkach nerki, w tkance kostnej, płucach, łożysku, wątrobie i skórze. Najbardziej aktywną formą witaminy D jest 1,25(OH) $_2$ D, która aktywuje receptor witaminy D (VDR) w kościach, jelitach, nerkach, przytarczycach i wielu innych tkankach [6–8]. W kolejnym etapie kompleks kalcytriol-VDR wiąże się z receptorem retinowym RXR. Utworzony w ten sposób heterodimer ulega przyłączeniu do sekwencji DNA w promotorach genów regulatorowych (VDRE). Następnie przyłączeniu ulegają czynniki transkrypcyjne, co skutkuje zmianą szybkości transkrypcji genów. Efektem końcowym jest aktywacja lub supresja aż 200–500 genów.

Witamina D i choroby metaboliczne

Otyłość

Otyłość w krajach wysoko rozwiniętych stanowi istotny problem nie tylko społeczny, ale przede wszystkim zdrowotny, ze względu na szereg powikłań, które powoduje. Za otyłość uważa się stan, w którym tkanka tłuszczowa stanowi więcej niż 20% masy ciała u mężczyzn oraz 25% u kobiet. Nadwaga/otyłość należą do składowych zespołu metabolicznego, podobnie jak insulinooporność, nietolerancja glukozy, dyslipidemia oraz nadciśnienie. W wielu publikacjach podkreślano odwrotną zależność między poziomem witaminy D a wskaźnikiem BMI oraz fakt, że niedobór tej witaminy częściej występuje u ludzi z otyłością [9]. Zjawisko to próbowali wyjaśnić w swoich badaniach m.in. Wortsman i wsp., porównując skuteczność skórnej syntezy wit. D u osób z BMI powyżej 30 oraz tych z BMI mniejszym niż 25. U osób z nadwagą stwierdzili istotnie niższe stężenia 1,25(OH) $_2$ D i wyższe stężenia parathormonu w porównaniu do osób z grupy kontrolnej dobranej pod względem wieku [10]. Podobne spostrzeżenia poczynili Liu X i wsp. w grupie 443 dzieci i młodzieży, potwierdzając, że skórna synteza witaminy D jest zmniejszona u osób z nadwagą [11]. Głównym magazynem witaminy D u ludzi jest tkanka tłuszczowa. U ludzi otyłych masywna tkanka tłuszczowa zatrzymuje witaminę D, znacznie utrudniając jej uwalnianie do krwiobiegu [12].

Cukrzyca

Wyniki licznych badań świadczą o tym, że odpowiednie stężenie witaminy D stanowi ważny czynnik w prewencji rozwoju insulinooporności oraz cukrzycy typu 1 oraz 2. Hypponen i wsp. wykazali, że niedobór witaminy D w pierwszym roku życia jest czynnikiem ryzyka zachorowania na cukrzycę typu 1. Analizowano grupę ponad 12 tysięcy dzieci, u których suplementowano witaminę D w pierwszym roku życia. Stwierdzono w tej grupie zmniejszone ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 1 o 80% w stosunku do ryzyka populacyjnego [13]. Pittas i wsp. zwrócili uwagę, że niedobór witaminy D zaburza funkcję komórek β wysp trzustkowych i wydzielanie insuliny, co prowadzi do wystąpienia cukrzycy typu 2. Opisano kilka mechani-

zmów ochronnego działania witaminy D w komórkach trzustki. Obecność receptora VDR stwierdzono na większości ludzkich komórek, w tym również na komórkach β trzustki. Kalcytriol łącząc się z VDR pobudza komórki trzustki do produkcji insuliny [14]. Na podstawie badań przeprowadzonych na szczurach wykazano, że kalcytriol przyspiesza również przekształcenie proinsuliny w insulinę. Miejsce wiązania VDR znajduje się w regionie promotorowym genu ludzkiej insuliny [15]. Bland i wsp. zwrócili uwagę, że polimorfizm BsmI i Apal receptora VDR wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia cukrzycy [16,17]. Ponadto kalcytriol powodując zmianę ekspresji receptora VDR ma wpływ na aktywność insuliny. W badaniu przeprowadzonym przez Maestro i wsp. działanie kalcytriolu na promocyty powodowało wzrost mRNA dla receptorów insuliny [18]. Receptory VDR obecne są na komórkach układu odpornościowego: makrofagach i limfocytach T, które zawierają 1- α -hydroksylazę. Obecność tego enzymu powoduje aktywację witaminy D i syntezę 1,25(OH) $_2$ D przez komórki odpornościowe. W niewydolności nerek, w której następuje obniżenie stężenia 1,25(OH) $_2$ D $_3$, dochodzi do zaburzenia wydzielania insuliny, zmniejszenia wrażliwości komórek β trzustki na glikemię oraz insulinooporności tkanek obwodowych. Ponadto witamina D ma działanie prozapalne w trzustce poprzez hamowanie zdolności komórek dendrytycznych do prezentacji antygenów oraz zwiększenie syntezy IL-4 i hamowanie produkcji INF- γ , IL-2 i IL-5 [19]. W badaniu przeprowadzonym przez Mohamad i wsp. analizowano grupę 100 pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy otrzymywali 4500 j.m/dobę witaminy D przez 2 miesiące. Oceniano poziom witaminy D, glikemię na czczo (FBG), hemoglobinę glikowaną A1c (HbA1c) oraz profil lipidowy przed i po suplementacji. Zaobserwowano, że zarówno FBG i HbA1c, jak i profil lipidowy znacznie się obniżyły, a profil lipidowy uległ poprawie po systematycznym podawaniu witaminy D. Jednocześnie u chorych na cukrzycę z wysokim poziomem 25(OH)D (powyżej 61 ng/ml) stwierdzono znamienne niższe stężenie LDL-cholesterolu oraz znacznie wyższe stężenie cholesterolu lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL-C). Wyniki tych badań potwierdziły, że suplementacja witaminą D może być korzystna dla pacjentów z cukrzycą, ponieważ poprawia kontrolę glikemii. Pacjenci z cukrzycą i wysokim stężeniem 25(OH)D (powyżej 61 ng/ml) wykazywali lepsze profile lipidowe [20]. Do podobnych wniosków prowadzi randomizowane badanie przeprowadzone przez Yousefi i wsp., w którym 28 pacjentów z cukrzycą typu 2 otrzymywało 100 mikrogramów (4000 IU) witaminy D oraz 30 pacjentów placebo przez 2 miesiące w okresie między wrześniem 2012 a lutym 2013. Wpływ witaminy D na kontrolę glikemii oceniano na podstawie pomiaru wartości HbA1c i oporności na insulinę wyrażonej HOMA-IR na początku badania i po jego zakończeniu. Stwierdzono znaczne obniżenie stężenia HbA1c (od $7,29 \pm 0,22\%$ do $6,76 \pm 0,18\%$, $P < 0,001$) oraz stężenia insuliny na czczo (od $8,24 \pm 0,97 \mu\text{IU} / \text{ml}$ do $6,55 \pm 0,28 \mu\text{IU} / \text{ml}$; $p = 0,048$), lecz nieistotne zmniejszenie HOMA-IR w grupie osób z suplementacją witaminy D. Badanie potwierdza wniosek, że suplementacja witaminy D ma korzystny wpływ na homeostazę glukozy i może zwiększać wrażliwość na insulinę u pacjentów z cukrzycą typu 2 [21].

Zespół metaboliczny

W badaniach przeprowadzonych przez Botella- Carretero w grupie otyłych pacjentów stwierdzono, że objawy zespołu metabolicznego częściej występowały u otyłych osób z niedoborem witaminy D w porównaniu do grupy kontrolnej osób z nadwagą i bez deficytu stężenia witaminy D [22]. Auwerx wykazał, że u osób z niskim stężeniem witaminy D dochodzi do spadku stężenia apolipoproteiny A-1 i HDL-C, co sprzyja wzrostowi stężenia triglicerydów we krwi, dyslipidemii i rozwojowi zespołu metabolicznego [23].

Witamina D w chorobach immunologicznych

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na to, że niedobór witaminy D jest jednym z czynników wpływających na rozwój chorób immunologicznych. Niedobór witaminy D częściej występuje u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit, reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz w chorobach tarczycy.

Niekorzystną korelację pomiędzy niskim stężeniem witaminy D a przebiegiem choroby stwierdzono w chorobach tarczycy. Sönmezgöz i wsp. przeprowadzili badanie, w którym porównywali poziom witaminy D u 68 dzieci z chorobą Hashimoto w wieku 12 ± 4 lat i 68 zdrowych dzieci w wieku 10 ± 4 lat. Oceniano parametry metabolizmu wapnia, stężenia anty-TPO, anty-TG i 25 hydroksywitaminy D (25(OH)D). Średnie stężenia 25(OH)D były istotnie niższe u pacjentów z chorobą Hashimoto w porównaniu do grupy kontrolnej ($16,8 \pm 9,3$ i $24,1 \pm 9,4$ ng/ml) [24]. Chaudhary i wsp. analizowali wpływ uzupełniania witaminy D na leczenie autoimmunologicznych zaburzeń tarczycy (AITD). Grupę badaną stanowiło 102 pacjentów z nowo rozpoznaną AITD (kryteria: TPO-Ab > 34 KJ.m. / L i/lub zapalenie tarczycy potwierdzone badaniem USG). Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy 1 (grupa interwencyjna) i grupy 2 (grupa kontrolna). Grupa 1 otrzymywała 60 000 jm cholekalcyferolu tygodniowo i 500 mg wapnia / dobę przez 8 tygodni. Grupa 2 otrzymywała jedynie 500 mg wapnia / dobę przez 8 tygodni. Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako co najmniej 25% spadek miana TPO-Ab. Po 3 miesiącach obserwacji nastąpił znaczny spadek TPO-Ab w grupie 1 (-46,73%) w porównaniu do grupy 2 (-16,6%) [25].

Doltshahi i wsp. przeprowadzili badanie, w którym oceniali związek między stężeniem witaminy D w krwi a aktywnością choroby u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelit. Badano grupę 50 pacjentów ze średnią wieku 36,98 ($\pm 11,81$) lat. Wyniki analizy wykazały, że średnie stężenia 25(OH)D w surowicy były istotnie wyższe w grupie z „łagodną aktywnością choroby” ($27,06 \pm 6,56$ ng/ml) aniżeli w grupie z „umiarkowaną aktywnością choroby” ($11,14 \pm 4,03$ ng/ml) [26]. Kabani i wsp. stwierdzili, że niskie stężenie witaminy D jest związane z większą aktywnością choroby oraz zwiększonym ryzykiem operacji i hospitalizacji u pacjentów z immunologiczną chorobą jelit (IBD). Analizowaną grupę stanowiło 965 pacjentów z IBD (61,9% z rozpoznaniem choroby Crohna i 38,1% z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego). Średnia wieku badanej grupy wynosiła 44 lata, 52,3% stanowiły kobiety. Wśród nich 29,9% miało niskie i średnie poziomy witaminy D. W okresie 5-letniej obser-

wacji stwierdzono, że pacjenci z niskim stężeniem witaminy D istotnie częściej wymagali sterydoterapii, leków biologicznych, wykonywania tomografii, wizyt na oddziałach ratunkowych, hospitalizacji i leczenia chirurgicznego w porównaniu do pacjentów z prawidłowymi poziomami witaminy D [27]. Ponadto w badaniu przeprowadzonym przez Froicu i wsp. na modelach zwierzęcych z wyłączonym genem IL-10 udowodniono, że dodatkowe wyłączenie genu VDR pogarsza przebieg nieswoistych zapaleń jelit i powoduje 100% śmiertelność w 8 tygodniu życia [28].

Zhang i wsp. zwracają uwagę, że niski poziom witaminy D odgrywa rolę w patogenezie stwardnienia rozsianego (SM). Badanie obejmowało grupę 141 pacjentów z SM, u których oceniono stężenie witaminy D w surowicy. Wynosiło ono 15,9 (IQR, 11.4–24.4) ng/ml i było istotnie niższe w porównaniu do osób zdrowych (20,6ng/ml [IQR, 15.3–27.7]). Wykazano również ujemną korelację pomiędzy poziomem 25(OH)D i punktacją w rozszerzonej skali stanu niepełnosprawności (EDSS) [29]. Murger i wsp. badali ochronny wpływ suplementacji witaminy D na ryzyko zachorowania na stwardnienie rozsiane. Spożycie witaminy D oceniano w dwóch dużych grupach kobiet: HealthStudy (NHS; 92,253 kobiet) oraz pielęgniarek NursesHealthStudy II (NHS II; 95,310 kobiet) przy rozpoczęciu badania i aktualizowano co 4 lata. W czasie obserwacji potwierdzono 173 przypadki zachorowania na stwardnienie rozsiane, przy czym spożycie witaminy D z suplementów było odwrotnie proporcjonalne do ryzyka tej choroby. Ryzyko względne u kobiet, które przyjmowały co najmniej 400 IU dziennie, w porównaniu do kobiet bez dodatkowego spożycia witaminy D wynosiło 0,59 (95% przedział ufności 0,38 do 0,91, p dla trendu = 0,006) [30].

Mechanizm przeciwnowotworowego działania wit. D

Przeciwnowotworowe działanie witaminy D odbywa się poprzez wiele mechanizmów. Jednym nich jest hamujący wpływ wit. D na cykl komórkowy. Potwierdzili to w swoich badaniach Moukayed i Grant, badając wpływ wit. D na komórki kolczystokomórkowego raka głowy i szyi [31]. Leczenie z udziałem witaminy D powodowało wzrost stężenia GADD45alfa, indukcję inhibitora kinazy p21 oraz zatrzymanie proliferacji komórek w fazie G0/G1 [32]. Podobne działanie potwierdzono także w ludzkich komórkach czerniaka [33]. W badaniach przeprowadzonych na komórkach raka prostaty odnotowano odwrotną zależność pomiędzy ekspresją receptora witaminy D (VDR) i antyproliferacyjną odpowiedzią 1,25(OH)2D w dwóch liniach komórkowych ludzkiego raka prostaty (LNCaP i ALVA 31). Heterodimer wit. D- VDR poprzez połączenie z miejscami regulatorowymi w promotorach genu p21 uniemożliwia fosforylację białka retinoblastoma przez hamowanie kinaz CDK, co przyczynia się do zahamowania cyklu komórkowego w fazie G1 [34]. Podobny mechanizm działania cholekalcyferolu odkryto w komórkach białaczkowych [35]. W komórkach raka prostaty obserwowano również hamowanie cyklooksygenazy 2 przez witaminę D, a tym samym jej hamujący wpływ na prostaglandyny stymulujące wzrost komórkowy [36]. W komórkach tych

obserwowano także zdolność cholekalcyferolu do ograniczania angiogenezy [37]. Ponadto podkreślano wpływ cholekalcyferolu na aktywację procesów prowadzących do śmierci komórek na drodze apoptozy w komórkach raka sutka. Analizowano działanie 1,25(OH)₂D i syntetycznego analogu witaminy D (EB1089) na wskaźniki apoptozy w hodowanych ludzkich komórkach raka sutka [38]. Wykazano, że 1,25(OH)₂D może indukować apoptozę albo pośrednio poprzez wpływ na insulinopodobny receptor wzrostu i czynnik martwicy nowotworu-alfa lub bardziej bezpośrednio za pomocą systemu rodziny Bcl-2, receptorów śmierci i szlaków kinazy białkowej aktywowanej stresem. Działanie związków witaminy D z ekspresją dwóch onkoprotein, które regulują apoptozę, Bcl-2 i p53, badano metodą analizy typu Western, wykazując hamujący wpływ cholekalcyferolu na ekspresję protoonkogenu Bcl-2 [39]. Natomiast w komórkach raka okrężnicy pod wpływem witaminy D obserwowano zwiększoną aktywację proapoptycznej cytokiny TGFβ1 [40]. W komórkach glejaka badanych w populacji szczurów w wyniku działania cholekalcyferolu dostrzeżono zwiększenie ekspresji p53 oraz indukcję apoptozy [41]. Figurea wykazał, że w komórkach raka prostaty wit. D powoduje aktywację czynnika wzrostu oraz IGFβ3, którego stężenie ulega zmniejszeniu w momencie przerzutowania nowotworu [42]. Przeciwnowotworowe działanie witaminy D3 odbywa się również na drodze hamowania angiogenezy. Zjawisko to występowało m.in. w badaniach nad komórkami raka jelita grubego i raka piersi. 1,25(OH)₂D powoduje zahamowanie wydzielania VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyń), ET1 (endotelina 1), Glut-10 oraz białek niezbędnych do indukcji angiogenezy [43]. Do prawidłowego ochronnego działania wit. D niezbędna jest obecność receptora VDR. W badaniach klinicznych wykazano, że obecność polimorfizmów w locus VDR może mieć wpływ na rozwój nowotworów u człowieka. W badaniu wybranych polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP) w genie VDR, BsmI (rs1544410; A > G) FokI (rs 2228570; C > T), TaqI (rs731236; T > C), ApaI (rs 7975232; C > T) oraz CDX-2 (rs11568820; a > G) podjęto próbę oceny ich roli predykcyjnej u pediatrycznych pacjentów z guzami litymi. Łącznie przeanalizowano grupę 111 dzieci, stwierdzając, że w FokI (wariant polimorficzny genu receptora witaminy D) genotyp heterozygoty CT jest słabo związany ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia guzów litych u dzieci, podczas gdy genotyp CC był związany ze zmniejszonym ryzykiem [44]. W metaanalizie wykazano, że genotyp FF polimorfizmu FokI (Rs 10735810) jest istotnie związany ze zwiększonym ryzykiem raka jajnika i raka skóry [45]. Raimondi i wsp. badali związek polimorfizmu BSMI (Rs 1544410) z ryzykiem rozwoju nowotworu. Wykazali, że genotypy BB i Bb związane są ze znacznie mniejszym ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego i skóry. Stwierdzono znaczącą redukcję (6–7%) ryzyka rozwoju raka w dowolnym miejscu u nosicieli genotypu Bb oraz BsmI genotypu BB. W przypadku raka skóry znaczną redukcją ryzyka zaobserwowano dla nosicieli genotypu BB [46].

Wpływ wit. D3 na nowotwory

Liczne badania wskazują na korelację poziomu witaminy D z ryzykiem wystąpienia chorób nowotworowych, m.in. białaczek, chłoniaków, raka jelita grubego, piersi, macicy, jajników, gruczołu krokowego. Zwrócono uwagę na zależność między porą roku, w której postawiono diagnozę, a przeżywalnością chorych [47]. Obserwowano, że u osób, u których rozpoznanie nowotworu wystąpiło w porze letniej, czas przeżycia był dłuższy w porównaniu do pacjentów zdiagnozowanych w zimie. Szekely i wsp. wykazali, że całkowity czas przeżycia był dłuższy u pacjentów ze zdiagnozowanym DLBCL (chłoniak rozlany z dużych komórek B) w miesiącach letnich [48]. Na zależność ryzyka wystąpienia nowotworu od stopnia ekspozycji na działanie promieni słonecznych zwrócili uwagę w swoich pracach Grant i wsp. oraz Garland i wsp. Wykazali oni zmniejszoną umieralność na nowotwory m.in. jelita grubego, pęcherza moczowego, piersi, żołądka, pęcherzyka żółciowego, jajnika, prostaty, nerki i trzonu macicy w populacjach, w których ekspozycja na działanie promieniowania UVB była większa [49,50]. Podobną korelację obserwowali Smedby i wsp., wskazując na mniejsze ryzyko rozwoju chłoniaków niezłazniowych u osób ekspozowanych na promieniowanie UVB [51]. Analizowano również wpływ poziomu witaminy D na przeżywalność bez nawrotów choroby nowotworowej [52]. U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca potwierdzono, że chorzy z wyższym stężeniem witaminy D w porównaniu do pacjentów z niższym stężeniem częściej przeżywali 5 lat bez nawrotów. Wykazano również wpływ suplementacji witaminy D na występowanie nowotworów piersi. Mniejsze ryzyko wystąpienia raka piersi o 13% stwierdzono u kobiet z wysokim stężeniem wit. D w porównaniu do grupy kobiet ze stężeniem niskim [53]. Do podobnych wniosków prowadzi badanie, w którym przeanalizowano grupę 200 pacjentek z rakiem sutka w różnych stadiach choroby: u 23,5% chorych występował znaczny niedobór wit. D, 37,5% miało łagodny niedobór witaminy D [54]. Stwierdzono istotną korelację pomiędzy niskim poziomem witaminy D i zaawansowanym stadium raka piersi, zwłaszcza u pacjentek w wieku pomenopauzalnym. Zwrócono uwagę na to, że zmniejszenie ekspresji receptora dla witaminy D w komórkach raka piersi przyspiesza wzrost nowotworu pierwotnego i pozwala na rozwój przerzutów, co potwierdza wpływ witaminy D w tłumieniu przerzutów BCA. Ponadto w badaniach *in vivo* w 2 mysich modelach BCA wykazano, że witamina D hamuje ekspresję genu progresji nowotworu ID1, a w sytuacji niedoboru witaminy D droga ta jest zniesiona [55]. U pacjentek z rozpoznaniem raka jajnika, u których stężenie wit. D było niższe niż 10 ng/ml, odnotowano niższy odsetek 5-letnich przeżyć [56]. Stwierdzono również, że niski poziom witaminy D w surowicy był związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka pęcherza moczowego [57]. Jóźwicki i wsp. przeanalizowali VDR i CYP27B1 w próbkach z guzów i tkanek od 71 pacjentów z rakiem pęcherza moczowego celem oceny ekspresji VDR i CYP27B1 jako markera prognostycznego i rokowniczego. Stwierdzono zmniejszoną ekspresję VDR i CYP27B1 u chorych z nowotworem pęcherza moczowego

w porównaniu do zdrowej tkanki. Wykazano silną zależność pomiędzy ekspresją VDR i stadium raka pęcherza moczowego, przy braku takiej korelacji dla CYP27B1. Progresa raka nabłonka dróg moczowych i pęcherza oraz zmniejszenie czasu przeżycia były związane ze zmniejszeniem ekspresji VDR. Wyniki tych badań mogą sugerować, że zmniejszona ekspresja VDR może być gorszym czynnikiem rokowniczym, a dodatkowa suplementacja witaminy D może stanowić uzupełnienie leczenia raka pęcherza moczowego [58]. Fang oraz wsp. zbadali związek między osoczym stężeniem 25(OH)D a śmiertelnością w grupie 1822 chorych na raka prostaty, potwierdzając, że wśród mężczyzn z niższym stężeniem wit. D śmiertelność była wyższa w porównaniu do tych z najwyższym stężeniem. Ponadto w przypadku tego nowotworu zaobserwowano, że wraz z postępowaniem choroby nowotworowej spada ekspresja genu 1α -hydroksylazy (enzymu biorącego udział w hydroksylacji cholekalcyferolu) [59]. Moukayed wskazywał na hamujący wpływ wit. D na wydzielanie czynników biorących udział w angiogenezie (VEGF, endoteliny 1 i transportera glukozy1) w komórkach raka stercza [31]. Wydaje się, że witamina D zwiększa wrażliwość komórek nowotworowych na działanie cytostatyków. W badanej grupie 3 na 11 pacjentów osiągało lepsze wyniki leczenia podczas połączenia cytostatyków i stałej suplementacji 25(OH)D [60,61]. Piotrowska i wsp. przeprowadzili badania na ludzkich keratynocytach HaCaT, które wykorzystano jako model proliferacji komórek naskórka w celu zbadania wpływu witaminy D w odpowiedzi komórkowej na cisplatynę. Stwierdzono, że leczenie witaminą D lub utrzymanie jej optymalnego stężenia w surowicy może zwiększyć skuteczność przeciwnowotworową cisplatyny [62]. Do ciekawych wniosków prowadzi również badanie przeprowadzone przez Refaata i wsp., w którym analizowano wpływ witaminy D3 i jej analogów na efekt przeciwnowotworowy 5-fluorouracylu (5-FU) zarówno *in vitro*, jak i w mysim modelu heteroprzeszczepu nowotworu okrężnicy. Przez 15 tygodni badano siedemdziesiąt pięć samic szczurów podzielonych na 5 grup, wśród nich część leczono przez 5-FU (5-FU), a część przez 5-FU + witaminę D3 (5-FU / D). Wykazano, że monoterapia z 5-FU i witaminą D3 spowodowała znaczący spadek liczby

rosnących guzów. Połączenie witaminy D3 i 5-FU skutkowało zmniejszeniem ekspresji Wnt, p-ateniny, inhibitorów COX-2 i HSP-90 i istotnie zwiększyło ekspresję kr-1, TGF- β 1, TGF- β 2, smad4 w porównaniu z monoterapią [63]. Analizowano również wpływ witaminy D na proces leczniczy w płaskonabłonkowych rakach głowy i szyi. Bothwell i wsp. badali wpływ 1,25(OH)2D3 na skuteczność działania inhibitora EGFR-erlotynibu. 4-tygodniowe leczenie myszy z heteroprzeszczepami pochodzącymi od pacjentów z tego rodzaju nowotworami za pomocą 1,25(OH)2D3 i erlotynibu powodowało znaczące zahamowanie wzrostu guza, ocenianego przy użyciu MRI. Badaniem histopatologicznym potwierdzono zmniejszenie stopnia dysplazji u mysich pacjentów poddanym leczeniu skojarzonemu [64]. Te interesujące wnioski wymagają dalszych badań nad wartością kliniczną skojarzonej terapii zarówno witaminą D i 5-FU w leczeniu raka jelita grubego u ludzi, jak i 1,25(OH)2D3 i erlotynibu w płaskonabłonkowych rakach głowy i szyi. Przeprowadzono analizę wyników skojarzonej terapii docetaxelem i 1,25(OH)2D3 u chorych z niewrażliwym na androgeny rakiem prostaty. Wyniki badań potwierdziły, że u 80% chorych, u których stosowano docetaksel w połączeniu z wit. D w kilkutydniowej terapii, znacznemu obniżeniu uległo stężenie PSA w porównaniu z pacjentami, u których stosowano tylko chemioterapię [65].

Podsumowanie

Przytoczone wyniki badań wyraźnie podkreślają istotną rolę wit. D w rozwoju chorób metabolicznych, autoimmunologicznych i nowotworowych. Jej działanie prozapalne i antynowotworowe wskazuje na to, że stanowi ważny wskaźnik stanu zdrowia oraz istotny czynnik predykcyjny rozwoju wielu chorób. Bardzo ważne jest prowadzenie szeroko zakrojonych działań mających na celu poszerzenie świadomości społeczeństwa na temat dobroczynnego działania witaminy D. Istnieje również konieczność przeprowadzenia większej liczby randomizowanych badań w celu jednoznacznego określenia roli tej witaminy w profilaktyce i leczeniu różnych chorób

Piśmiennictwo

1. Charzewska J, Chlebna-Sokół D, Chybicka A et al. *Prophylaxis of vitamin D deficiency – Polish recommendation 2009*. Ginekol Pol. 2010;81: 149-153.
2. Burgaz A, Akesson A, Oster A, Michaelsson K, Wolk A. *Associations of diet, supplement use and ultraviolet B radiation exposure with vitamin D status in Swedish women during winter*. Am J Clin-Natur. 2007;86: 1399-1404.
3. Webb AR, Kline L, Holick MF. *Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin*. J Clin Endocrinol Metab. 1988;67: 373-378.
4. Webb AR. *Who, what, where and when – influences on cutaneous vitamin D synthesis*. Prog Biophys Mol Biol. 2006;92: 17-25.
5. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. *Vitamin D and diabetes*. Diabetologia. 2005;48: 1247-1257.
6. Norman A.W. *Vitamin D: The calcium homeostasis steroid hormone*. Academic Press 1979.
7. Holick MF. *Phylogenetic and evolutionary aspects of vitamin D from phytoplankton to humans*. Vertebrate Endocrinology: Fundamentals and biochemical implications. Academic Press 1989;3: 7-43.
8. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E et al. *Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice*. Endocr Rev 2008;29: 726-776.

9. Zhang Y, Zhang X, Wang F, Zhang W et al. *The relationship between obesity indices and serum vitamin D levels in Chinese adults from urban settings*. Asia Pac J Clin Nutr. 2016;25(2): 333-9. doi: 10.6133/apjcn.2016.25.2.15.
10. Wortsman J1, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. *Decreased bioavailability of vitamin D in obesity*. Am J Clin Nutr. 2000 Sep;72(3): 690-3.
11. Liu X, Xian Y, Min M, Dai Q et al. *Association of 25-hydroxyvitamin D status with obesity as well as blood glucose and lipid concentrations in children and adolescents in China*. Clin Chim Acta. 2016 Apr 1;455: 64-67. doi:10.1016/j.cca.2016.01.023. Epub 2016 Jan 26.
12. Cheng S, Massaro JM, Fox CS, Larson MG et al. *Diabetes, Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study*. 2010 Jan;59(1): 242-8. doi: 10.2337/db09-1011. Epub 2009 Oct 15.
13. Hypponen E, Laara E, Reunanen A et al. *Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study*. Lancet 2001; 358: 1500-1503.
14. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. *The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92: 2017-2029.
15. Maestro B, Dávila N, Carranza MC, Calle C. *Identification of a vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter*. J Steroid Biochem Mol Biol. 2003;84: 223-230.
16. Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV et al. *Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1-hydroxylase in pancreatic islets*. J Steroid Biochem Mol Biol. 2004;89-90: 121-125.
17. Oh JY, Barrett-Connor E. *Association between vitamin D receptor polymorphism and type 2 diabetes or metabolic syndrome in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study*. Metabolism, 2002;51: 356-359.
18. Maestro B, Molero S, Bajo S, Dávila N, Calle C. *Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D(3)*. Cell Biochem. Funct., 2002;20: 227-232.
19. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. *Vitamin D and diabetes*. Diabetologia 2005;48: 1247-1257.
20. Mohamad MI, El-Sherbeny EE, Bekhet MM. *The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control and Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*. J Am Coll Nutr. 2015 Sep; 21: 1-6.
21. Yousefi Rad E, Djalali M, Koohdani F, Saboor-Yaraghi AA et al. *The Effects of Vitamin D Supplementation on Glucose Control and Insulin Resistance in Patients with Diabetes Type 2: A Randomized Clinical Trial Study*. Iran J Public Health. 2014 Dec;43(12): 1651-1656.
22. Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Villafruela JJ, Balsa JA et al. *Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity*. Clin Nutr. 2007;26: 573-580.
23. Auwerx J, Bouillon R, Kesteloot H. *Relation between 25-hydroxyvitamin D3, apolipoprotein A-1 and high density lipoprotein cholesterol*. Arterioscler Thromb. 1992;12: 671-674.
24. Sónmezgöz E, Ozer S, Yilmaz R, Önder Y et al. [Hypovitaminosis D in Children with Hashimotos Thyroiditis]. [Article in Spanish]. Rev Med Chil. 2016 May;144(5): 611-616.
25. Chaudhary S, Dutta D, Kumar M, Saha S et al. *Vitamin D supplementation reduces thyroid peroxidase antibody levels in patients with autoimmune thyroid disease: An open-labeled randomized controlled trial*. Indian J Endocrinol Metab. 2016 May-Jun;20(3): 391-8. Doi: 10.4103/2230-8210.179997.
26. Dolatshahi S, Pishgar E, Jamali R. *Does serum 25 hydroxy vitamin D level predict disease activity in ulcerative colitis patients?* Acta Clin Belg. 2016 Feb;71(1): 46-50. doi: 10.1080/17843286.2015.1110895. Epub 2016 Feb 3.
27. Kabbani TA, Koutroubakis IE, Schoen RE, Ramos-Rivers C et al. *Association of Vitamin D Level With Clinical Status in Inflammatory Bowel Disease: A 5-Year Longitudinal Study*. Am J Gastroenterol. 2016 May;111(5): 712-9. doi: 10.1038/ajg.2016.53. Epub 2016 Mar 8.
28. Froicu M, Weaver V, Wynn TA, McDowell MA et al. *A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases*. MolEndocrinol. 2003 Dec;17(12): 2386-92. Epub 2003 Sep 18.
29. Zhang Y, Liu G, Han X, Dong H, Geng J. *The association of serum 25-hydroxyvitamin D levels with multiple sclerosis severity and progression in a case-control study from China*. Neuroimmunol. 2016 Aug 15;297: 127-31. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.05.022. Epub 2016 May 27.
30. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA et al. *Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis*. Neurology. 2004 Jan;13 62(1): 60-65.
31. Moukayed M, Grant WB. *Molecular link between vitamin D and cancer prevention*. Nutrients, 2013;5: 3993-4021.
32. Jensen SS, Madsen MW, Lukas J et al. *Inhibitory effects of 1alpha,25dihydroxyvitamin D(3) on the G(1)-S phasecontrolling machinery [J]*. Mol Endocrinol, 2001, 15(8): 1370-1380.
33. Reichrath J, Rafi L, Muller SM et al. *Analysis of 1,25- dihydroxyvitamin D3 receptors (VDR) in basal cell carcinomas*. Am J Pathol. 1999; 155: 583-589.
34. Zhuang SH, Burnstein KL. *Antiproliferative effect of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 in human prostate cancer cell line LNCaP involves reduction of cyclin-dependent kinase 2 activity and persistent G1 accumulation*. 1998 Mar;139(3):1197-1207.
35. Liu M, Lee MH, Cohen M et al. *Transcriptional activation of the cdkinhibitorvitro D3 leads to the induced differentiation of myelomonocytic cell line U 937*. Genes Dev. 1996 Jan 15;10(2):142-153.
36. Moreno J, Krishnan AV, Peehl DM, Feldman D. *Mechanisms of vitamin D-mediated growth inhibition in prostate cancer cells: inhibition of the prostaglandin pathway*. Anticancer Res. 2006 Jul-Aug;26(4A):2525-2530.
37. Bao BY, Yao J, Lee YF. *1alpha, 25- dihydroxyvitamin D3 suppresses interleukin-8-mediated prostate cancer cell angiogenesis*. Carcinogenesis. 2006; 27: 1883-1893.
38. James SY, Mackay AG, Colston KW. *Effects of 1,25 dihydroxyvitamin D3 and its analogues on induction of apoptosis in breast cancer cells*. J Steroid BiochemMol Biol. 1996 Jul;58(4):395-401.
39. Osborne JE, Hutchinson PE. *Vitamin D and systemic cancer: is this relevant to malignant melanoma?* Br J Dermatol. 2002 Aug;147(2):197-213.
40. Motomura S, Kanamori H, Maruta A et al. *The effect of 1-hydroxyvitamin D3 for prolongation of leukemic transformation-free survival in myelodysplastic syndromes*. Am J Hematol. 1991, 38(1): 67-68.
41. Fabian C. *Modulation of breast cancer risk biomarkers by high dose vitamin D*. Clinical Trials.gov. 2010; Cancer Prev Res October 2015;8: 922.

42. Figueroa JA, De Raad S, Tadlock L et al. *Differential expression of insulin-like growth factor binding proteins in high versus low Gleason score prostate cancer [J]*. J Urology. 1998; 159 (4): 1379-1383.
43. Ben-Shoshan M, Amir S, Dang DT et al. *1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 (Calcitriol) inhibits hypoxia-inducible factor-1/vascular endothelial growth factor pathway in human cancer cells [J]*. Mol Cancer Ther. 2007; 6(4): 1433-1439.
44. Bienertová-Vašků , Drábová K, Zlámál F, Tomandl J et al. *Pre-treatment VD levels and VDR receptors as potential predictors of occurrence and overall survival in paediatric patients with solid tumours-a single institution pilot study*. Tumour Biol. 2016 Jan;14.
45. Gnagnarella P, Pasquali E, Serrano D et al. *Vitamin D receptor polymorphism FokI and cancer risk: a comprehensive meta-analysis [J]*. Carcinogenesis. 2014, 35(9): 1913-1919.
46. Raimondi S, Pasquali E, Gnagnarella P et al. *BsmI polymorphism of vitamin D receptor gene and cancer risk: A comprehensive meta-analysis [J]*. Mut Res-Fund Mol M. 2014, 769: 17-34.
47. Lim HS, Roychoudhuri R, Peto J et al. *Cancer survival is dependent on season of diagnosis and sunlight exposure*. Int J Cancer. 2006; 119:1530-1536.
48. Szekely E, Linden O, Peterson S, Jerkeman M. *Season of diagnosis is associated with overall survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma but not with Hodgkin's lymphoma – A population-based Swedish Lymphoma Register study*. Eur J Haematol. 2016 Feb; 13. doi: 10.1111/ejh.12746.
49. Grant WB, Garland CF, Holick MF. *Comparisons of estimated economic burdens due to insufficient solar ultraviolet irradiance and vitamin D and excess solar UV irradiance for United States*. Photochem Photobiol. 2005; 81: 1276-1286.
50. Grant WB. *Ecologic studies of solar UV-B radiation and cancer mortality rates*. Recent results Cancer Res. 2003; 164: 371-377.
51. Smedby KE, Hjalgrim H, Melbye M, Torrang A et al. *Ultraviolet radiation exposure and risk of malignant lymphomas*. J Natl Cancer Inst. 2005; 97: 199-209.
52. Zhou W, Suk R, Liu G et al. *Vitamin D is associated with improved survival in early-stage non-small cell lung cancer patients*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005; 14: 2303-2309.
53. Mohr SB, Gorham ED, Kim J, Hofflich H, Garland CF. *Meta-analysis of vitamin D sufficiency for improving survival of patients with breast cancer*. Anticancer Res. 2014 Mar;34(3):1163-1166.
54. Janbabai G, RaminShekarriz R, Hassanzadeh H, Aarabi M, Borhani SS. *A survey on the relationship between serum 25-hydroxy vitamin D level and tumor characteristics in patients with breast cancer*. Int J HematolOncol Stem Cell Res. 2016 Jan; 1 10(1):30-36.
55. Williams JD, Aggarwal A, Swami S, Krishnan AV et al. *Tumor Autonomously Effects of Vitamin D Deficiency Promote Breast Cancer Metastasis*. Endocrinology. 2016 Apr;157(4):1341-7. doi: 10.1210/en.2015-2036.
56. Walentyńowicz- Sadlecka M, Grabiec M, Sadlecki P- 25 (OH) D3 in patients with ovarian cancer and its correlation with survival. ClinBiochem. 2012 Dec;45(18):1568-72. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.07.110.
57. Zhang H, Zhang H, Wen X, Zhang Y, Wei X, Liu T. *Vitamin D Deficiency and Increased Risk of Bladder Carcinoma: A Meta-Analysis*. Cell Physiol Biochem. 2015;37(5):1686-92. doi: 10.1159/000438534. Epub 2015 Nov 9.
58. Jóźwicki W, Brożyna AA, Siekiera J, Stomiński AT. *Expression of Vitamin D Receptor (VDR) Positively Correlates with Survival of Urothelial Bladder Cancer Patients*. Int J Mol Sci. 2015 Oct; 15 16(10):24369-86. doi: 10.3390/ijms161024369.
59. Fang F, Kasperzyk JL, Shui I, Hendrickson W et al. *Prediagnostic Plasma Vitamin D Metabolites and Mortality among Patients with Prostate Cancer*. PLoS One. 2011 Apr; 6,6(4):e18625. doi: 10.1371/journal.pone.0018625.
60. Trouillas P, Honnorat J, Bret P, Jouvét A, Gerard JP. *Redifferentiation therapy in brain tumors: long-lasting complete regression of glioblastomas and an anaplastic astrocytoma under long term 1-alpha-hydroxycholecalciferol*. J Neurooncol. 2001; 51 : 57-66.
61. Naveilhan P, Berger F, Haddad K, Barbot N et al. *Induction of glioma cell death by 1,25(OH)2 vitamin D3: towards an endocrine therapy in brain tumors?* J Neurosci Res. 1994; 37: 271-277.
62. Piotrowska A, Wierzbicka J, Ślebioda T, Woźniak M et al. *Vitamin D derivatives enhance cytotoxic effects of H2O2 or cisplatin on human keratinocytes*. Steroids. 2016 Jun;110:49-61. doi: 10.1016/j.steroids.2016.04.002. Epub 2016 Apr 13.
63. Refaat B, El-Shemi AG, Kensara OA, Mohamed AM et al. *Vitamin D3 enhances the tumouricidal effects of 5-Fluorouracil through multipathway mechanisms in azoxymethane rat model of colon cancer*. J Exp Clin Cancer Res. 2015 Jul; 25,34:71. doi: 10.1186/s13046-015-0187-9.
64. Bothwell KD, Shaurova T, Merzianu M, Suresh A et al. *Cancer Prev Res (Phila)*. Impact of Short-term 1,25-Dihydroxyvitamin D3 on the Chemopreventive Efficacy of Erlotinib against Oral Cancer 2015 Sep;8(9):765-76. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0454. Epub 2015 Jun 22.
65. Petrioli R, Pascucci A, Francini E, Marsili S et al. *Weekly high-dose calcitriol and docetaxel in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer previously exposed to docetaxel*. BJU Int. 2007 Oct;100(4):775-779. Epub 2007 May 29.