



Witamina D3 – fundamentalny komponent zdrowia człowieka oraz potencjalny suplement w zapobieganiu i terapii COVID-19

Vitamin D3 – a fundamental component of human health and a potential supplement for COVID-19 prevention and therapy

Krzysztof Sawicki^{1,A-F}, Waldemar Skawiński^{1,E}

¹ Zakład Biologii Molekularnej i Badań Translacyjnych, Instytut Medycyny Wsi im. Witolda Chodźki w Lublinie, Polska
A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych,
D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Sawicki K, Skawiński W. Witamina D3 – fundamentalny komponent zdrowia człowieka oraz potencjalny suplement w zapobieganiu i terapii COVID-19. Med Og Nauk Zdr. doi: 10.26444/monz/140406

■ Streszczenie

Wprowadzenie i cel pracy. Witamina D3 jest jednym z najbardziej istotnych związków endogennych syntetyzowanych w organizmie człowieka. Pierwotnie jej niedobór powiązano z występowaniem krzywicy u dzieci. Jednakże liczne badania przeprowadzone w ciągu ostatnich dziesięcioleci wskazały, że witamina D3 ma dużo większe znaczenie, niż wcześniej przypuszczano. Celem niniejszej pracy była analiza dostępnej literatury naukowej dotyczącej witaminy D3 i jej wpływu na zdrowie człowieka.

Metody przeglądu. W celu przeszukiwania bazy danych Pubmed użyto następujących kombinacji słów kluczowych: [„vitamin D”] + [„synthesis”, „metabolism”, „receptor”, „epidemiology”, „deficiency”, „SARS-CoV-2”]. Po zastosowaniu kryteriów wykluczających do przeglądu wybrano 67 publikacji.

Opis stanu wiedzy. Około 90% witaminy D3 jest wytwarzane w skórze w rezultacie ekspozycji na promieniowanie UVB. Pozostała część jest dostarczana z żywnością lub suplementami diety. Postuluje się, że niedobór witaminy D3 jest obecnie jednym z najbardziej palących problemów zdrowotnych. Dane literaturowe wskazują, że niedobór witaminy D3 poważnie zaburza homeostazę organizmu i zwiększa ryzyko powstania niektórych nowotworów, chorób sercowo-naczyniowych, a także cukrzycy typu 2. W związku z wybuchem pandemii koronawirusa SARS-CoV-2 w 2019 roku rozpoczęto badania kliniczne dotyczące wpływu witaminy D3 na podatność na infekcję i przebieg choroby. Stwierdzono jej korzystny wpływ w przeciwdziałaniu zakażeniom i łagodzeniu skutków COVID-19.

Podsumowanie. Wraz z postępem medycyny rozumiano, jak ważna dla prawidłowego funkcjonowania organizmu jest witamina D3 i jakie konsekwencje zdrowotne powoduje jej niedobór. Dlatego z punktu widzenia zdrowia publicznego istotne jest powszechne uświadomienie społeczeństwa o znaczeniu tej witaminy dla zdrowia i zaletach jej regularnego przyjmowania.

■ Słowa kluczowe

witamina D3, kalcydiol, kalcytriol, COVID-19

■ Abstract

Introduction and objective. Vitamin D3 is one of the most essential endogenous compounds synthesized in the human body. Originally, its deficiency was associated with the occurrence of rickets in children. However, a number of studies carried out over the last decades indicated that vitamin D3 is much more important than previously thought. The aim of this study was to analyze the available scientific literature on vitamin D3 and its effects on human health.

Review methods. The following combinations of key words were used to search the Pubmed database: [vitamin D] + [synthesis, metabolism, receptor, epidemiology, deficiency, SARS-CoV-2]. After applying exclusion criteria, 67 articles were selected for review.

Brief description of the state of knowledge. About 90% of vitamin D3 is produced in the skin as a result of exposure to UVB radiation. The remaining portion is supplied from food or dietary supplements. It is postulated that vitamin D3 deficiency is one of the most pressing health problems today. Literature data indicate that vitamin D3 deficiency severely disrupts the body's homeostasis and increases the risk of certain cancers, cardiovascular diseases, and type 2 diabetes. Since the 2019 outbreak of the SARS-CoV-2 coronavirus pandemic, clinical studies have been initiated on the effects of vitamin D3 on susceptibility to infection and disease course. It has been found to have beneficial effects in preventing infection and mitigating the effects of COVID-19.

Summary. With the progress of medicine it has been understood how important vitamin D3 is for the proper functioning of the body and what health consequences its deficiency entails. Therefore, from the point of view of public health it is important to make the general public aware of the importance of this vitamin for health and the advantages of its regular intake.

■ Key words

witamin D3, calcidiol, covid-19, calcitriol

Adres do korespondencji: Krzysztof Bogumił Sawicki, Zakład Biologii Molekularnej i Badań Translacyjnych, Instytut Medycyny Wsi im. Witolda Chodźki w Lublinie, ul. Jaczewskiego 2, 20-090 Lublin, Polska
E-mail: sawicki.krzysztof@imw.lublin.pl

Nadesłano: 18.05.2021; zaakceptowano do publikacji: 21.07.2021; publikacja online: 16.08.2021

WPROWADZENIE I CEL PRACY

Witamina D3 obejmuje grupę rozpuszczalnych w tłuszczach sekosteroidowych organicznych związków chemicznych [1, 2]. Od ponad 100 lat lekarze i naukowcy badają korzystne właściwości tej witaminy. Pierwsze doniesienia z literatury na temat witaminy D3 pojawiły się w latach 90. XIX wieku. W 1890 roku Theodore Palm zauważył większą częstość występowania krzywicy u dzieci mieszkających na obszarach o mniejszym nasłonecznieniu. Kolejne badania opublikowane na początku XX wieku dostarczyły wyraźnych dowodów na istnienie substancji steroidowej syntetyzowanej w skórze pod wpływem światła słonecznego. Zaobserwowano jej ochronny wpływ w kontekście występowania krzywicy u dzieci i osteomalacji u dorosłych [3].

Jednakże liczne badania przeprowadzone w ciągu ostatnich dziesięcioleci, wskazały, że witamina D3 ma dużo większe znaczenie dla optymalnego stanu zdrowia, niż wcześniej przypuszczano [4]. Wiadomo przede wszystkim, że kalcytriol (1,25-dihydroksycholekalcyferol) pełni istotną rolę w procesach regulacji mineralizacji kości i rozwoju układu kostnego, a także odpowiada za kontrolę homeostazy wapnia i fosforanów w organizmie [5, 6]. Co więcej, wykazano, że aktywna forma witaminy D3 wpływa na regulację wzrostu, różnicowania i proliferacji komórek, a także wywiera wpływ na indukcję apoptozy i odpowiedź immunologiczną [7, 8].

Zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo* dowiedziono, że kalcytriol ogranicza proliferację i indukuje różnicowanie różnego rodzaju komórek, w tym ludzkich keratynocytów i melanocytów [9]. Ustalono, że kierunek i zakres jego działania jest zależny od specyficznych czynników wzrostu, gęstości komórek i stężenia hormonu [10]. Odnotowano, że w niskich stężeniach kalcytriol pobudza proliferację keratynocytów *in vitro*, z kolei w wyższych dawkach może hamować proliferację keratynocytów [9].

Zgodnie z powyższym kalcytriol i inne syntetyczne analogi witaminy D3 stosuje się jako terapeutyki w terapii zaburzeń proliferacji skóry, takich jak łuszczyca [11]. Dodatkowo wskazano, że syntetyczne analogi witaminy D3 mogą stanowić potencjalne środki stosowane w terapii nowotworów złośliwych, w tym czerniaka złośliwego i innych postaci nowotworów skóry [12]. Ponadto w ostatnich latach podkreślono potencjalną rolę witaminy D3 w supresji nowotworów. Istnieje coraz więcej dowodów na to, że witamina D3 obniża ryzyko zachorowania na raka i progresję nowotworu. Takie działanie zostało zademonstrowane na modelach zwierzęcych raka jelita grubego, piersi i prostaty [13].

Obserwuje się również, że witamina D3 wykazuje zdolności immunomodulacyjne i przeciwzapalne. Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że zmniejsza ona infiltrację leukocytów do miejsc zapalnych oraz obniża poziom produkcji cytokin i chemokin prozapalnych [14]. Dodatkowo ustalono plejotropowy efekt kalcytriolu na aktywność komórek immunologicznych. Jest on szeroko definiowany jako pobudzenie odporności wrodzonej i tłumienie odporności adaptacyjnej [15]. Stymulacja witaminą D3 doprowadza do spadku ekspresji cząsteczek MHC klasy II i kostymulatorów w komórkach B, jak również do obniżenia proliferacji, różnicowania i wytwarzania cytokin oraz odpowiedzi immunologicznej w komórkach T [16].

Wiele obserwacji pokazało również, że witamina D3 może być syntetyzowana bezpośrednio w układzie nerwowym. Uważa się, że kalcytriol może oddziaływać na regulację

aktywności neuronów i wykazywać właściwości neuroprotektcyjne, m.in. w takich schorzeniach jak autyzm, schizofrenia, stwardnienie rozsiane czy urazowe uszkodzenie mózgu [17].

Celem niniejszej pracy była analiza dostępnej literatury naukowej dotyczącej witaminy D3 i jej wpływu na zdrowie człowieka.

METODY PRZEGLĄDU

W przygotowaniu przeglądu literatury wykorzystano następujące kombinacje słów kluczowych: „vitamin D synthesis”, „vitamin D metabolism”, „vitamin D receptor”, „vitamin D epidemiology”, „vitamin D deficiency”, oraz „vitamin D SARS-CoV-2”. W tym celu przeszukano bazę danych Pubmed. Kryteriami wykluczającymi były: badania sprzed 2010 roku, materiały konferencyjne, metaanalizy, opisy przypadków, a także prace badawcze w języku innym niż polski i angielski. Na podstawie przyjętych kryteriów i kombinacji słów kluczowych do przeglądu zakwalifikowano 67 publikacji naukowych.

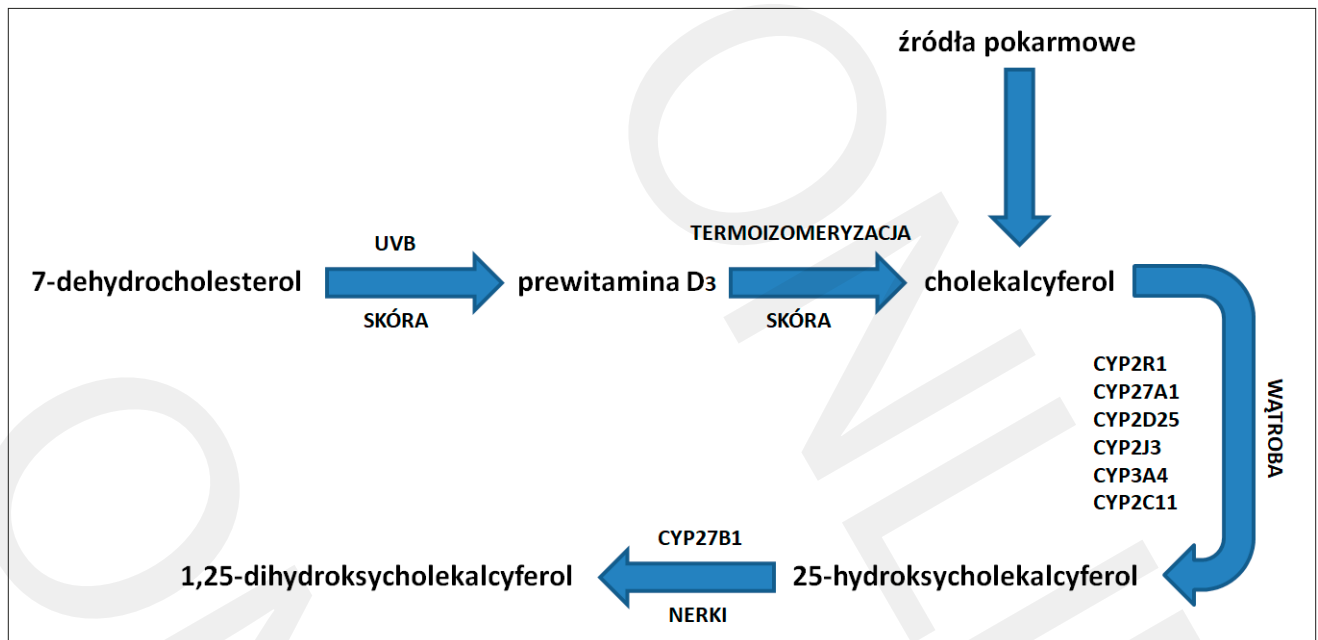
OPIS STANU WIEDZY

Metabolizm witaminy D3

Witamina D3 jest wytwarzana z prekursora steroidowego 7-dehydrocholesterolu (7-DHC), który znajduje się w błonie komórkowej keratynocytów skóry [18]. Podczas oddziaływania fotonów UVB na naskórek ich energia jest wykorzystywana w reakcji fotoizomeryzacji 7-DHC do prewitaminy D3, która ulega następnie przekształceniu do cholekalcyferolu na zasadzie samorzutnej izomeryzacji termicznej (rys. 1) [19–21]. W minionych latach udowodniono, że keratynocyty nie tylko syntetyzują cholekalcyferol, ale także dysponują kompletnym aparatem enzymatycznym pozwalającym na syntezę 1,25-dihydroksycholekalcyferolu z 7-DHC [22]. Komórki te wyposażone są również w jądrowy receptor witaminy D3 (VDR), który odpowiada za parakryne i autokryne działanie tego hormonu na keratynocyty [23, 24]. Tym samym naskórek może być traktowany jako samodzielny układ endokryny witaminy D3 [25].

Witamina D3, zarówno ta pochodzenia endogennego – cholekalcyferol, jak i ta uzyskiwana z produktów spożywczych – ergokalcyferol, są biologicznie nieaktywne [5, 13, 26]. Do uzyskania biodostępności witaminy D3 dla organizmu wymagana jest jej aktywacja w wątrobie i nerkach [27]. Za transport witaminy D3 i jej metabolitów przez krew do wątroby i pozostałych tkanek są odpowiedzialne transportery białkowe, tj. białko wiążące witaminę D (DBP, kodowane przez gen GC) (85–87%) oraz albumina osocza (12%), wytwarzane przez komórki wątroby [28–31].

Cholekalcyferol jest katalizowany przez 25-hydroksylazę do utworzenia 25-hydroksycholekalcyferolu przede wszystkim w wątrobie i wielu innych organach (m.in. w jelicie, mózgu, łożysku) [18, 26, 32]. W reakcjach tych pośredniczy głównie mikrosomalny enzym CYP2R1, który charakteryzuje się najwyższym powinowactwem do substratu. Wykazano, że również kilka innych oksydaz cytochromu P450 o mieszanej funkcji wykazuje aktywność hydroksylazową, w tym mitochondrialny CYP27A1, a także mikrosomalne CYP2D25, CYP2J3, CYP3A4, CYP2C11 [8, 19, 27, 31, 33,



Rysunek 1. Szlak syntezy witaminy D3. Źródło: [11] i [15]

34]. Aktywność 25-hydroksylazy wątrobowej nie jest ściśle regulowana fizjologicznie. Poziom stężenia cholekalcyferolu we krwi uzależniony jest głównie od kontaktu ze światłem słonecznym i konsumpcji niektórych produktów spożywczych. Pomimo że metabolit ten jest najliczniej reprezentowaną formą witaminy D3 we krwi, ma on ograniczoną do minimum możliwość łączenia się z receptorem VDR i indukowania odpowiedzi biologicznej [28].

Kalcydiol (25-hydroksycholekalcyferol) jest metabolizowany do 1 α ,25-dihidroksycholekalcyferolu przez 1 α -hydroksylazę (CYP27B1) w proksymalnym kanaliku nerkowym oraz innych narządach obwodowych (m.in. kościach, łożysku i prostaty) [4, 8, 32]. Oprócz tego aktywność 1-alfa-hydroksylazy demonstrują m.in.: melanocyty, komórki immunokompetentne, zwoje przywspółczulne, mieszki włosowe oraz wysepki trzustkowe [3, 26]. Wartość stężenia kalcytriolu w surowicy kształtuje się w zakresie od 75 pmol/l do 200 pmol/l; z okresem półtrwania wynoszącym średnio 10–24 godziny. Reakcja hydroksylacji do biologicznie aktywnej witaminy D3 jest silnie kontrolowana w ustroju, m.in. przez hormon przytarczyc, kalcytoninę, a także na skutek różnic w stężeniu wapnia i fosforanów [27].

Proces syntezy kalcytriolu w organizmie człowieka jest regulowany ujemnym sprzężeniem zwrotnym za pośrednictwem aktywacji 24-hydroksylazy (CYP24A1) głównie w nerkach [35]. Enzym ten katalizuje rozkład 25-hydroksycholekalcyferolu, jak również 1,25-dihidroksycholekalcyferolu [19, 32]. Metaboliczna inaktywacja kalcytriolu w komórkach docelowych jest zainicjowana przez hydroksylację łańcuchów bocznych w pozycjach C-23, C-24 i C-26. Za główną drogę metabolizowania hormonu do nieaktywnych produktów uważa się sekwencyjne utlenianie i rozszczepianie łańcuchów bocznych. Wyróżnia się dwa główne szlaki: w pierwszym atakowany jest węgiel C-24, w wyniku którego powstaje kwas kalcytrowy, w drugim – węgiel C-23, w rezultacie którego tworzony jest 1,25(OH)D₃-26,23-lakton [5, 28, 33].

Rola receptora VDR w funkcjonowaniu witaminy D3 w organizmie

Receptor witaminy D3 pośredniczy w hormonalnym funkcjonowaniu kalcytriolu w licznych procesach fizjologicznych zachodzących w organizmie człowieka [36, 37]. VDR jest przedstawicielem nadrodziny steroidowo-tarczycowo-retinoidowych jądrowych czynników transkrypcyjnych podlegających bezpośredniej aktywacji za pośrednictwem niewielkich cząsteczek lipofilowych, które odpowiadają za regulację transkrypcji genów [38]. Mutacje w genie VDR są przyczyną schorzenia genetycznego znanego jako dziedziczna krzywica oporna na witaminę D3 (ang. *hereditary vitamin D-resistant rickets*, HVDRR). Chorzy na HVDRR we wczesnym okresie przejawiają objawy krzywicy, hipokalcemię, wtórną nadczynność przytarczyc oraz zwiększony poziom kalcytriolu. U części pacjentów obserwuje się również zjawisko całkowitego wyłysienia [39, 40].

VDR jest konserwatywnym białkiem o masie 48,3 kDa, które jest ekspresjonowane w ponad 38 typach ludzkich komórek, w tym w niemal wszystkich narządach, m.in. w mieszkach włosowych, mięśniach, szpiku kostnym, przewodzie pokarmowym, a także w mózgu [26, 28, 41–43]. Kalcytriol oddziałuje z receptorem za pośrednictwem dwóch szlaków – tzw. klasycznego szlaku genomowego związanego z interakcją z jądrowym VDR oraz szlaku niegenomowego wykorzystującego błonowy receptor VDR [11, 45]. Dowiedziono, że 1,25-dihidroksycholekalcyferol poprzez aktywność receptora VDR może regulować około 3–5% genów w genomie człowieka [31]. Geny pozostające pod kontrolą VDR odpowiedzialne są m.in. za regulowanie metabolizmu i transportu wapnia w jelitach, a także proliferację i różnicowanie komórek, cykl wzrostu włosa czy funkcjonowanie układu odpornościowego [26, 43]. Do genów docelowych dla VDR należy m.in. CYP24A1, który na zasadzie sprzężenia zwrotnego kontroluje poziom kalcytriolu [31].

Epidemiologia witaminy D3

Poziom kalcydiolu w surowicy krwi jest rezultatem syntezy endogennej, a także ilości witaminy D3 dostarczonej

z żywnością lub suplementami diety [18]. Około 80–90% ogólnej zawartości witaminy D3 jest wytwarzane w skórze w warstwie Malpighiego w rezultacie ekspozycji na promieniowanie UVB [1]. Na wielkość dziennej dawki promieniowania UVB ma wpływ szereg uwarunkowań. Do takich czynników można zaliczyć szerokość geograficzną, stosunek promieniowania odbitego do padającego, wysokość nad poziomem morza, porę dnia i roku, stopień zanieczyszczenia i stężenie ozonu w atmosferze oraz aktualne zachmurzenie [32, 45]. Kolejnymi okolicznościami, mającymi zasadniczy wpływ na syntezę witaminy D3 w skórze, jest korzystanie z kremów z filtrami UV, ubiór noszony w ciągu dnia oraz ekspozycja powierzchnia ciała. Z kolei do grona czynników endogennych można zaliczyć m.in. wiek, płeć, BMI, poziom cholesterolu, a także czynniki genetyczne [38, 46].

Aby uzyskać odpowiedni stopień syntezy witaminy D3 w skórze, rekomendowana jest codzienna ekspozycja na słońce. Powinna ona odbywać się w okresie wiosenno-letnim, poza godzinami południowymi oraz bez stosowania kremów z filtrami UV [47]. Stwierdzono, że ok. 20-minutowa ekspozycja skóry twarzy, dłoni i przedramion może spowodować naturalną syntezę witaminy D3 w ilości odpowiadającej 2000–4000 j.m./dzień [47]. W miesiącach od października do marca na obszarach położonych na szerokości geograficznej powyżej 35°N, w tym w Polsce, oddziaływanie UVB jest uznawane za nieefektywne [48].

Natomiast przyjmowanie witaminy D3 w diecie jest odpowiedzialne za około 20% poziomu kalcydiolu w surowicy i jest również ważne dla zachowania odpowiedniego poziomu witaminy D3 [18]. Niemniej jednak liczba produktów spożywczych naturalnie posiadających witaminę D3 w dużych ilościach jest znacznie ograniczona. Witamina D3, będąca związkami steroidowymi, jest rozpuszczalna w tłuszczach, z tego powodu źródła tej witaminy powinno się szukać głównie w produktach spożywczych o zwiększonej zawartości tłuszczu [2] (tab. 1). Zalicza się do nich przede wszystkim ryby, takie jak łosoś, sardynki i tuńczyk. Doskonałym źródłem witaminy D3 są ponadto oleje pozyskiwane z wątroby niektórych ryb [49]. Ryby morskie są jednak niezmiernie rzadko obecne w menu przeciętnego Polaka, zarówno ze względu na cenę, jak i małą dostępność, z wyłączeniem miejscowości nadmorskich [50]. Relatywnie nieznaczne ilości witaminy D3 znajdują się w jajach, serach, mleku i niektórych grzybach [49]. Oprócz tego niektóre produkty spożywcze mają w swoim składzie cholekalcyferol lub ergokalcyferol, które to witaminy są syntetyzowane przez rośliny, jednak pokrywają one jedynie nieznaczny ułamek całkowitego zapotrzebowania populacji na witaminę D3 [32].

Tabela 1. Zawartość witaminy D3 w przykładowych produktach spożywczych

Produkt spożywczy	Zawartość witaminy D3
Mleko krowie	0,4–1,2 j.m./100 ml
Ser żółty	7,6–28 j.m./100 g
Jajko	54 j.m./żółtko
Grzybki shiitake	100 j.m./100 g
Świeże ryby	600–1200 j.m./100 g
Tran	4000 j.m./5 ml

Źródło: [48]

W ciągu ostatnich lat na rynku pojawiło się wiele produktów wzbogaconych o witaminę D3, takich jak masło, mleko, jogurty, płatki kukurydziane. Trzeba pamiętać, że witaminy są znane jako związki niestabilne i podatne na takie czynniki jak światło i podwyższona temperatura. Liczne badania dowodzą, że witamina D3 w określonych warunkach może podlegać izomeryzacji lub rozkładowi, co powoduje, że jej zawartość w produktach spożywczych może podlegać zmianom. Z tego względu coraz chętniej stosuje się stabilniejsze syntetyczne analogi witaminy D3 [2].

Poziom witaminy D3 w organizmie człowieka jest określany na podstawie łącznego stężenia kalcydiolu w surowicy [51]. Jest to spowodowane tym, że kalcydiol jest znacznie łatwiejszy do oznaczenia ilościowego we krwi niż jakakolwiek inna forma witaminy D3 [52]. 25-hydroksycholekalcyferol jest podstawową formą magazynującą witaminę D3 we krwi. Co więcej, okres półtrwania wynosi około 30 dni, a według szacunków wzrost poziomu kalcydiolu w surowicy można stwierdzić już po 7 dniach od momentu zwiększenia ekspozycji na słońce [46]. W przeciwieństwie do kalcytriolu, kalcydiol nie jest ściśle kontrolowany przez poziom hormonu przytarczyc, wapnia i fosforu. Z tego względu jego poziom wykrywany w surowicy jest stały i ulega obniżeniu jedynie w przypadku niedoboru witaminy D3 w organizmie [31]. Do dokładnego oznaczania 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy stosuje się głównie chromatografię cieczową z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS). Dodatkowo w diagnostyce wykorzystuje się również metody chemiluminescencyjne i radioimmunologiczne. Cechują się one jednak mniejszą czułością, precyzją i powtarzalnością [8, 32].

Nadal nie osiągnięto konsensusu co do ustalenia wartości referencyjnych stężeń witaminy D3. Podwyższanie wartości granicznych zakresu stężeń referencyjnych skutkowało odpowiednio zwiększeniem występowania niedoboru witaminy D3, także na terenach o niskiej szerokości geograficznej [32]. Terminologiczna klasyfikacja poziomu kalcydiolu w surowicy bazuje zasadniczo na stwierdzeniu występowania zaburzeń kostnienia. Generalnie poziom 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy poniżej 30 nmol/l jest traktowany jako niedobór witaminy D3. Jednak optymalny poziom budzi nadal kontrowersje [51]. Zgodnie z opinią amerykańskiego Instytutu Medycyny (IOM) optymalne stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy wynosi 50 nmol/l. Jednak część środowisk naukowych wysuwa postulat, aby za stężenie optymalne uznać 75 nmol/l lub jeszcze wyższe [15, 38]. Obecną terminologię stężeń kalcydiolu w surowicy krwi zgodną z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej przedstawiono w tab. 2 [48].

Tabela 2. Klasyfikacja zakresów stężeń kalcydiolu w surowicy

Terminologia	Stężenie kalcydiolu w surowicy (nmol/l)
Ciężki deficyt	0–25
Deficyt	25–50
Poziom suboptymalny	50–75
Poziom optymalny	75–125
Poziom wysoki	125–250
Poziom toksyczny	> 250

Źródło: [48]

Obecnie bardzo często ludzie stronią od ekspozycji na światło słoneczne ze względu na obawę przed zachorowaniem

na nowotwory. Jednocześnie dieta obejmuje jedynie nieznaczną ilość witaminy D3 koniecznej do utrzymania jej odpowiedniego poziomu w organizmie. W związku z powyższym prognozuje się, że zmierzamy w kierunku pandemii niedoboru witaminy D3, który może dotknąć nawet do 50% populacji [53]. Przeprowadzone badania epidemiologiczne wskazują, że na całym świecie od 20 do 100% osób w podeszłym wieku zmagają się z niedoborem witaminy D3 [54]. W Polsce deficyt witaminy D3 o różnym nasileniu stwierdzono u ok. 90% populacji [48]. Z tego względu stosowanie suplementacji witaminą D3 jest zastępczą metodą przeciwdziałania jej niedoborom [31]. Różnice osobnicze wskazują, iż nie jest odpowiednim podejściem „jeden rozmiar dla wszystkich” w odniesieniu do suplementacji witaminy D3 [38].

Z tego powodu wprowadzono codzienne dawki suplementacji dla poszczególnych grup wiekowych. W świetle najnowszych wytycznych w celu osiągnięcia prawidłowego poziomu stężenia kalcydiolu w surowicy krwi rekomendowana doustna dawka witaminy D3 wynosi: dla niemowląt 400–600 j.m./dobę, dla dzieci do 10. roku życia 600–1000 j.m./dobę, dla młodzieży od 11. roku życia oraz dla dorosłych do 75. roku życia 800–2000 j.m./dobę. U osób powyżej 75. roku życia z istotnym niedoborem witaminy D3 dzienna dawka suplementacji powinna sięgnąć nawet 2000–4000 j.m. Przedstawione wielkości dawek uwzględniają sytuację minimalnej syntezy witaminy D3 w skórze. W okresie od maja do września sugerowane dawki witaminy D3 dostarczanej z pożywieniem powinny być mniejsze lub równe zeru [48] (tab. 3).

Tabela 3. Zalecane dobowe dawki witaminy D3 przyjmowane w pokarmie

Grupa	dawka (j.m./dzień)
Ciąża i laktacja	2000
Niemowlęta (0–6 mies.)	400
Niemowlęta (6–12 mies.)	400–600
Dzieci (1–10 lat)	600–1000
Młodzież (11–18 lat)	800–2000
Dorośli (19–75 lat)	800–2000
Seniorzy (> 75 lat)	2000–4000

Źródło: [48]

W zależności od potrzeb mogą być stosowane różnorodne formy witaminy D3, w tym kalcyfediol, kalcytriol i alfa-kalcidol [47, 50]. Na rynku dostępnych jest obecnie wiele suplementów zawierających witaminę D3. Jednakże należy wykazać szczególną ostrożność przy stosowaniu suplementacji, z uwagi na fakt, iż deklarowany skład i biodostępność nie we wszystkich przypadkach są potwierdzone wiarygodnymi badaniami klinicznymi [47]. Należy także pamiętać, że aplikowanie suplementów witaminy D3 w części przypadków może skutkować wystąpieniem hiperkalcemii. Zwiększona ilość wapnia w surowicy prowadzi do odkładania się tego pierwiastka w wielu tkankach, w tym w tak kluczowych narządach jak serce i nerki [7]. Z tego powodu zastąpienie kalcytriolu syntetycznymi analogami jest uznawane za perspektywiczną strategię postępowania w leczeniu deficytów witaminy D3 [53]. Dotychczas liczne analogi witaminy D3 znalazły zastosowanie w farmakoterapii m.in. chorób nerek, kości, czy skóry [5, 9]. Ponadto dowiedziono, że związki te mogą być wykorzystywane w przypadku występowania różnorodnych zaburzeń autoimmunologicznych i nowotworów złośliwych [53].

Nie mniej istotnym aspektem warunkującym określenie właściwej dawki suplementacji jest proces wchłaniania witaminy D3 w przewodzie pokarmowym. Zachodzi ono w proksymalnym fragmencie jelita cienkiego przy współudziale kwasów żółciowych. Stwierdzono, że schorzenia wywołujące upośledzenie wchłaniania tłuszczów mogą sprzyjać zmniejszonemu wchłanianiu witaminy D3. Do tego typu schorzeń należą celiakia, przewlekłe zapalenie trzustki oraz niedrożność dróg żółciowych. Co więcej, odnotowano, że długotrwałe kuracje substancjami wiążącymi kwasy tłuszczowe mogą sprzyjać zmniejszeniu wchłaniania witaminy D3 z przewodu pokarmowego [52].

Niedobory witaminy D3

Za przyczynę występowania schorzeń związanych z metabolizmem kostnym powszechnie uznaje się deficyt witaminy D3 w organizmie człowieka [54]. Odnotowano, że wspomniane niedobory występują głównie w miesiącach zimowych u osób zamieszkujących średnie i wysokie szerokości geograficzne. Obniżone stężenie kalcydiolu w surowicy krwi skutkuje zaburzeniami w mineralizacji kości i rozwojem chorób, takich jak krzywica u dzieci, a także osteomalacja i osteoporoza u dorosłych [34, 45].

Coraz więcej badań epidemiologicznych zwraca uwagę, że występowanie niedoborów witaminy D3 jest także ściśle powiązane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju różnorodnych chorób przewlekłych, w tym: nowotworów jelita grubego, piersi, skóry, trzustki, chorób układu sercowo-naczyniowego, zespołu metabolicznego, obturacyjnego bezdechu sennego, gruźlicy oraz depresji [2, 5, 8, 17, 52, 54–56].

Dodatkowo wskazano, że niedobór witaminy D3 ma związek z rozwojem nadciśnienia tętniczego. Zaobserwowano, że odpowiedni poziom witaminy D3 sprzyja obniżeniu wysokiego ciśnienia tętniczego bądź zachowaniu prawidłowych jego wartości [1]. Co więcej, ustalono, że wzmocniona suplementacja witaminą D3 redukuje ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2. Stwierdzono, że protekcyjne właściwości witaminy D3 obejmują zwiększenie czułości receptorów insulinowych, a także uregulowanie poziomu wapnia [18].

Ponadto liczne prace eksperymentalne dowodzą, że kalcytriol ma również wpływ na układ immunologiczny. Niskie wartości stężenia kalcydiolu w surowicy zostały również powiązane z występowaniem częstych chorób zapalnych, takich jak nieswoiste zapalenia jelit, miażdżyca, astma, zapalenie przyzębia i reumatoidalne zapalenie stawów [55, 57].

Od niedawna niedobór witaminy D3 jest również kojarzony z rozwojem chorób autoimmunologicznych. Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest najbardziej rozpoznawalną u ludzi chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego. SM jest powiązane z zapalną odpowiedzią immunologiczną w OUN. Pomimo że etiologia SM nie jest w pełni wyjaśniona, panuje powszechne przekonanie, że schorzenie to jest następstwem złożonych interakcji pomiędzy licznymi genami a środowiskiem [58]. Dowiedziono, że u osób mających niższy poziom kalcydiolu w surowicy, zwłaszcza młodych, SM rozwijało się częściej niż u osób z wysokim poziomem witaminy D3 [30]. Z uwagi na dobroczynne immunoregulacyjne i przeciwzapalne właściwości witaminy D3 rekomenduje się zachowanie optymalnego stężenia kalcydiolu w surowicy w przebiegu leczenia SM [45, 59].

Znaczenie witaminy D3 w zapobieganiu i leczeniu zakażenia wirusem SARS-CoV-2

W ostatnich dwóch latach (2020–2021) świat mierzy się z pandemią nowego koronawirusa (SARS-CoV-2) wywołującego COVID-19. Choroba ta może prowadzić do wystąpienia zespołu ostrej ciężkiej niewydolności oddechowej, która stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia ludzkiego. Do tej pory według oficjalnych danych odnotowano prawie 140 mln zakażeń i 3 mln zgonów na całym świecie [60]. COVID-19 jako choroba wielonarządowa oprócz zajęcia płuc wiąże się często z niekontrolowaną odpowiedzią immunologiczną, która w dużej mierze determinuje ciężkość przebiegu choroby. Dlatego też immunomodulacja staje się atrakcyjną potencjalną strategią leczenia [61].

Witamina D3 została zaproponowana jako potencjalny suplement w terapii COVID-19 ze względu na wcześniej zaobserwowane *in vitro* działanie przeciwwirusowe i ochronne przed infekcjami dróg oddechowych (w tym rinowirusa i wirusa syncytialnego układu oddechowego) [61, 62]. Zaproponowano, że witamina D3 może zmniejszyć intensywność infekcji wirusowej poprzez indukcję peptydów przeciwdrobnoustrojowych oraz wzmocnienie odporności komórkowej poprzez zmniejszenie stężenia cytokin prozapalnych i zwiększenie stężenia cytokin przeciwzapalnych [60]. Przypuszcza się również, że witamina D3 może zapobiegać niekorzystnym skutkom COVID-19 m.in. poprzez regulację: układu renina-angiotensyna (RAS), wrodzonej i adaptacyjnej odporności komórkowej, integralności barier fizycznych oraz wspomagania kontroli chorób współistniejących, w tym nadciśnienia i cukrzycy [63].

Jak dotąd przeprowadzono bądź prowadzi się szereg badań klinicznych dotyczących związku witaminy D3 z zakażeniem SARS-CoV-2 i przebiegiem COVID-19. Jako pierwszy raport opublikowano retrospektywne badanie kohortowe obejmujące obywateli Szwajcarii. Wykazano w nim, że osoby zakażone wirusem SARS-CoV-2 miały średnio ponad dwukrotnie niższe stężenie kalcydiolu w surowicy niż osoby z grupy kontrolnej (odpowiednio 11,1 ng/ml i 24,6 ng/ml, $P = 0,004$) [64]. Kolejne badanie obserwacyjne przeprowadzone przez P.C. Ilie i wsp. (2020), obejmujące dane z 20 różnych europejskich krajów, wykazało ujemną korelację pomiędzy średnim stężeniem kalcydiolu w surowicy a zachorowalnością i śmiertelnością spowodowaną przez COVID-19 [65]. Hipotezę tę potwierdzają również retrospektywne badania obserwacyjne przeprowadzone na grupie 130 osób w wieku 76 ± 13 lat, gdzie połowę stanowiła grupa kontrolna. Autorzy postulują, że niedobór witaminy D3 u pacjentów był związany z cięższym przebiegiem COVID-19, dłuższym trwaniem choroby, a także ryzykiem zgonu u osób starszych [66].

Kolejne badanie było związane z określeniem wpływu suplementacji kombinacji (DMB) witaminy D3 (1000 j.m./dzień), magnezu (150 mg/dzień) i witaminy B₁₂ (500 µg/dzień) na przebieg leczenia osób w podeszłym wieku (powyżej 50. roku życia) chorych na COVID-19. W kohortowym badaniu obserwacyjnym wzięło udział 43 ochotników, z których 17 osób otrzymało kombinację DMB, a 26 pacjentów poddano standardowym metodom leczenia. Zaobserwowano, że suplementacja DMB wiązała się ze znaczną redukcją liczby pacjentów COVID-19, u których wystąpiło pogorszenie się stanu zdrowia, konieczność podania tlenoterapii czy przeniesienia na OIOM. Jednakże autorzy badania zastrzegli, że badanie to było przeprowadzone na stosunkowo małej grupie osób, sugerując, że konieczne są dalsze badania na

większej grupie. Dodatkowo wskazują oni, że suplementacja kombinacją DMB może być obiecującą tanią i bezpieczną terapią wspomagającą leczenie COVID-19 [61].

Podobne wyniki osiągnięto w pilotażowym randomizowanym badaniu klinicznym opublikowanych przez M. Entrenas Castillo i wsp. (2020). W badaniu wzięło udział 76 pacjentów z COVID-19. Około 66% chorych poza standardowym leczeniem suplementowano doustnie kalcydiolem (0,266 mg) w dniu 3. i 7., a następnie co tydzień, aż do momentu wypisu ze szpitala lub przyjęcia na OIOM. Zaobserwowano, że suplementacja pacjentów z COVID-19 kalcydiolem znacząco obniżała ryzyko wystąpienia ciężkiego przebiegu COVID-19 i przeniesienia pacjenta na OIOM [67]. Również S.F. Ling i wsp. (2020) wykazali, że terapia polegająca na podawaniu wysokich dawek cholekalcyferolu (ok. 280 000 j.m.) w okresie do 7 tygodni pacjentom chorym na COVID-19 była związana ze zmniejszeniem ryzyka śmierci u pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby. W przekrojowym wielośrodkowym badaniu obserwacyjnym wzięło udział w sumie 986 ochotników, spośród których 151 (16%) poddawano terapii wspomagającej cholekalcyferolem [62].

Wszystkie powyższe badania dowodzą skuteczności suplementacji witaminą D3 jako terapii wspomagającej leczenie COVID-19. Należy jednak pamiętać, że zostały one przeprowadzone na stosunkowo niewielkich grupach pacjentów. Dlatego też konieczne są dalsze badania zrealizowane na znacznie większych, reprezentatywnych grupach osób. Niezbędne jest również wypracowanie i ujednoczenie schematów leczenia, aby zmaksymalizować pozytywny efekt witaminy D w leczeniu COVID-19.

PODSUMOWANIE

Dobroczynne właściwości witaminy D3 znane są od lat. Jest powszechnie kojarzona z metabolizmem wapnia i jej wpływem na układ kostny. Wraz z postępem medycyny i nauki zaobserwowano coraz większy wpływ witaminy D3 na rozmaite procesy zachodzące w naszych organizmach. Zrozumiano, jak ważnym jest składnikiem dla prawidłowego funkcjonowania organizmu człowieka i jakie konsekwencje dla zdrowia powoduje jej niedobór. Biorąc pod uwagę fakt postępującej pandemii deficytu witaminy D3 na świecie z jednej strony konieczna jest ciągła suplementacja ludzi produktami zawierającymi naturalną bądź syntetyczną witaminę D3. Z drugiej strony należy również podkreślić konieczność prowadzenia stałej kontroli stężenia witaminy D3 w surowicy pacjentów przed rozpoczęciem jej suplementacji. Jest to niezwykle istotne dla prawidłowego rozpoznania niedoborów przy jednoczesnym uniknięciu toksycznego działania nadmiaru witaminy D3.

W ostatnich latach syntetyczne analogi znalazły zastosowanie w terapiach wielu schorzeń. Ponadto doświadczenia ostatnich dwóch lat walki z pandemią koronawirusa SARS-CoV-2 wskazały, że witamina D3 może być cennym narzędziem w zapobieganiu, jak również w leczeniu COVID-19. Dlatego z punktu widzenia zdrowia publicznego istotne jest powszechne uświadomienie społeczeństwa o znaczeniu witaminy D3 dla zdrowia i zaletach jej regularnego przyjmowania.

PIŚMIENICTWO

- Machado Cda S, Venancio VP, Aissa AF, Hernandez LC, de Mello MB, Del Lama JE, Marzocchi-Machado CM, Bianchi ML, Antunes LM. Vitamin D3 deficiency increases DNA damage and the oxidative burst of neutrophils in a hypertensive rat model. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2016 Mar; 798–799: 19–26. doi: 10.1016/j.mrgentox.2016.01.005
- Mahmoodani F, Perera CO, Fedrizzi B, Abernethy G, Chen H. Degradation studies of cholecalciferol (vitamin D3) using HPLC-DAD, UHPLC-MS/MS and chemical derivatization. *Food Chem*. 2017 Mar 15; 219: 373–381. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.09.146
- Yu C, Fedoric B, Anderson PH, Lopez AF, Grimbaldston MA. Vitamin D(3) signalling to mast cells: A new regulatory axis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011 Jan; 43(1): 41–6. doi: 10.1016/j.jbiocel.2010.10.011
- Orlova T, Moan J, Lagunova Z, Aksnes L, Terenetskaya I, Juzeniene A. Increase in serum 25-hydroxyvitamin-D3 in humans after sunbed exposures compared to previtamin D3 synthesis in vitro. *J Photochem Photobiol B*. 2013 May 5; 122: 32–6. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2013.03.006
- Chiellini G, Rapposelli S, Zhu J, Massarelli I, Saraceno M, Bianucci AM, Plum LA, Clagett-Dame M, DeLuca HF. Synthesis and biological activities of vitamin D-like inhibitors of CYP24 hydroxylase. *Steroids*. 2012 Feb; 77(3): 212–23. doi: 10.1016/j.steroids.2011.11.007
- Jorde R, Grimnes G. Serum cholecalciferol may be a better marker of vitamin D status than 25-hydroxyvitamin D. *Med Hypotheses*. 2018 Feb; 111: 61–65. doi: 10.1016/j.mehy.2017.12.017
- Li W, Chen J, Janjetovic Z, Kim TK, Sweatman T, Lu Y, Zjawiony J, Tuckey RC, Miller D, Slominski A. Chemical synthesis of 20S-hydroxyvitamin D3, which shows antiproliferative activity. *Steroids*. 2010 Dec; 75(12): 926–35. doi: 10.1016/j.steroids.2010.05.021
- Yasuda K, Endo M, Ikushiro S, Kamakura M, Ohta M, Sakaki T. UV-dependent production of 25-hydroxyvitamin D2 in the recombinant yeast cells expressing human CYP2R1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 May 3; 434(2): 311–5. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.02.124
- Bikle DD, Patzek S, Wang Y. Physiologic and pathophysiologic roles of extra renal CYP27b1: Case report and review. *Bone Rep*. 2018 Feb 26; 8: 255–267. doi: 10.1016/j.bonr.2018.02.004
- Garach-Jehoshua O, Ravid A, Liberman UA, Koren R. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases the growth-promoting activity of autocrine epidermal growth factor receptor ligands in keratinocytes. *Endocrinology*. 1999 Feb; 140(2): 713–21. doi: 10.1210/endo.140.2.6520
- Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014 Mar 20; 21(3): 319–29. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016
- Slominski AT, Brożyna AA, Zmijewski MA, Józwicki W, Jetten AM, Mason RS, Tuckey RC, Elmets CA. Vitamin D signaling and melanoma: role of vitamin D and its receptors in melanoma progression and management. *Lab Invest*. 2017 Jun; 97(6): 706–724. doi: 10.1038/labinvest.2017.3
- Hüntel S, Hermeking H. p53 directly activates cystatin D/CST5 to mediate mesenchymal-epithelial transition: a possible link to tumor suppression by vitamin D3. *Oncotarget*. 2015 Jun 30; 6(18): 15842–56. doi: 10.18632/oncotarget.4683
- Pinheiro MM, Fabbri A, Infante M. Cytokine storm modulation in COVID-19: a proposed role for vitamin D and DPP-4 inhibitor combination therapy (VIDPP-4i). *Immunotherapy*. 2021 Apr 28; 10.2217/imt-2020-0349. doi: 10.2217/imt-2020-0349
- Hart PH, Gorman S. Exposure to UV Wavelengths in Sunlight Suppresses Immunity. To What Extent is UV-induced Vitamin D3 the Mediator Responsible? *Clin Biochem Rev*. 2013 Feb; 34(1): 3–13.
- Kechichian E, Ezzedine K. Vitamin D and the Skin: An Update for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Apr; 19(2): 223–235. doi: 10.1007/s40257-017-0323-8
- Sikoglu EM, Navarro AA, Starr D, Dvir Y, Nwosu BU, Czerniak SM, Rogan RC, Castro MC, Edden RA, Frazier JA, Moore CM. Vitamin D3 Supplemental Treatment for Mania in Youth with Bipolar Spectrum Disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015 Jun; 25(5): 415–24. doi: 10.1089/cap.2014.0110
- Enciso PL, Wang L, Kawahara Y, Sakamoto S, Shimada S, Takeichi Y, Takayanagi R, Nomura M. Dietary vitamin D3 improves postprandial hyperglycemia in aged mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015 May 22; 461(1): 165–71. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.04.008
- Myszka M, Klinger M. Immunomodulatory działanie witaminy D [The immunomodulatory role of Vitamin D]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2014; 68: 865–78. Polish. doi: 10.5604/17322693.1110168
- Xue Y, Ying L, Horst RL, Watson G, Goltzman D. Androgens Attenuate Vitamin D Production Induced by UVB Irradiation of the Skin of Male Mice by an Enzymatic Mechanism. *J Invest Dermatol*. 2015 Dec; 135(12): 3125–3132. doi: 10.1038/jid.2015.297
- Shin MH, Lee Y, Kim MK, Lee DH, Chung JH. UV increases skin-derived 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 production, leading to MMP-1 expression by altering the balance of vitamin D and cholesterol synthesis from 7-dehydrocholesterol. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019 Dec; 195: 105449. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105449
- Bolerazska B, Rabajdova M, Spakova I, Marekova M. Current knowledge on the active form of Vitamin D synthesized in the skin and its effects on malignant melanoma. *Neoplasma*. 2017; 64(1): 1–12. doi: 10.4149/neo_2017_101
- Piotrowska A, Wierzbicka J, Ślebioda T, Woźniak M, Tuckey RC, Slominski AT, Zmijewski MA. 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
- Khammissa RAG, Fourie J, Motswaledi MH, Ballyram R, Lemmer J, Feller L. The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health. *Biomed Res Int*. 2018 May 22; 2018: 9276380. doi: 10.1155/2018/9276380
- Reichrath J, Saterus R, Vogt T. Endocrine actions of vitamin D in skin: Relevance for photocarcinogenesis of non-melanoma skin cancer, and beyond. *Mol Cell Endocrinol*. 2017 Sep 15; 453: 96–102. doi: 10.1016/j.mce.2017.05.001
- Kosmowska-Miśków A. The role of vitamin D3 in inflammatory bowel diseases. *Adv Clin Exp Med*. 2014 Jul-Aug; 23(4): 497–504. doi: 10.17219/acem/37208
- Lehmann B, Meurer M. Vitamin D metabolism. *Dermatol Ther*. 2010 Jan-Feb; 23(1): 2–12. doi: 10.1111/j.1529-8019.2009.01286.x
- Di Rosa M, Malaguarnera M, Zanghi A, Passaniti A, Malaguarnera L. Vitamin D3 insufficiency and colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Dec; 88(3): 594–612. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.07.016
- Barry EL, Rees JR, Peacock JL, Mott LA, Amos CI, Bostick RM, Figueiredo JC, Ahnen DJ, Bresalier RS, Burke CA, Baron JA. Genetic variants in CYP2R1, CYP24A1, and VDR modify the efficacy of vitamin D3 supplementation for increasing serum 25-hydroxyvitamin D levels in a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct; 99(10): E2133–7. doi: 10.1210/jc.2014-1389
- Boontanrart M, Hall SD, Spanier JA, Hayes CE, Olson JK. Vitamin D3 alters microglia immune activation by an IL-10 dependent SOCS3 mechanism. *J Neuroimmunol*. 2016 Mar 15; 292: 126–36. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.01.015
- Chen PZ, Li M, Duan XH, Jia JY, Li JQ, Chu RA, Yu C, Han JH, Wang H. Pharmacokinetics and effects of demographic factors on blood 25(OH)D3 levels after a single orally administered high dose of vitamin D3. *Acta Pharmacol Sin*. 2016 Nov; 37(11): 1509–1515. doi: 10.1038/aps.2016.82
- Ralph AP, Lucas RM, Norval M. Vitamin D and solar ultraviolet radiation in the risk and treatment of tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2013 Jan; 13(1): 77–88. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70275-X. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2013 Feb; 13(2): 106. Ralph, Anna R [corrected to Ralph, Anna P]. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2013 Mar; 13(3): 192.
- Deb S, Pandey M, Adomat H, Guns ES. Cytochrome P450 3A-mediated microsomal biotransformation of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 in mouse and human liver: drug-related induction and inhibition of catabolism. *Drug Metab Dispos*. 2012 May; 40(5): 907–18. doi: 10.1124/dmd.111.041681
- Norlin M, Lundqvist J, Ellfolk M, Hellström Pigg M, Gustafsson J, Wikvall K. Drug-Mediated Gene Regulation of Vitamin D3 Metabolism in Primary Human Dermal Fibroblasts. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017 Jan; 120(1): 59–63. doi: 10.1111/bcpt.12641
- Wu W, Fan H, Jiang Y, Liao L, Li L, Zhao J, Zhang H, Shrestha C, Xie Z. Regulation of 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase and 24-hydroxylase in keratinocytes by PTH and FGF23. *Exp Dermatol*. 2018 Nov; 27(11): 1201–1209. doi: 10.1111/exd.13760
- Shang M, Sun J. Vitamin D/VDR, Probiotics, and Gastrointestinal Diseases. *Curr Med Chem*. 2017; 24(9): 876–887. doi: 10.2174/0929867323666161202150008
- Uberti F, Bardelli C, Morsanuto V, Ghirlanda S, Molinari C. Role of vitamin D3 combined to alginates in preventing acid and oxidative injury in cultured gastric epithelial cells. *BMC Gastroenterol*. 2016 Oct 7; 16(1): 127. doi: 10.1186/s12876-016-0543-z
- Saksa N, Neme A, Ryyänen J, Uusitupa M, de Mello VD, Voutilainen S, Nurmi T, Virtanen JK, Tuomainen TP, Carlberg C. Dissecting high from low responders in a vitamin D3 intervention study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015 Apr; 148: 275–82. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.11.012.

39. Acar S, Demir K, Shi Y. Genetic Causes of Rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017 Dec 30; 9(Suppl 2): 88–105. doi: 10.4274/jcrpe.2017.S008
40. Lucas J, Badia JL, Lucas E, Remon A. Cinacalcet treatment experience in hereditary vitamin D resistant rickets. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020 Feb 25; 33(2): 313–318. doi: 10.1515/jpem-2019-0258
41. Bakke D, Sun J. Ancient Nuclear Receptor VDR With New Functions: Microbiome and Inflammation. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 May 18; 24(6): 1149–1154. doi: 10.1093/ibd/izy092
42. Lee SM, Meyer MB, Benkusky NA, O'Brien CA, Pike JW. The impact of VDR expression and regulation in vivo. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Mar; 177: 36–45. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.06.002
43. Guo C, Rosoha E, Lowry MB, Borregaard N, Gombart AF. Curcumin induces human cathelicidin antimicrobial peptide gene expression through a vitamin D receptor-independent pathway. *J Nutr Biochem*. 2013 May; 24(5): 754–9. doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.04.002
44. Trochoutsou AI, Kloukina V, Samitas K, Xanthou G. Vitamin-D in the Immune System: Genomic and Non-Genomic Actions. *Mini Rev Med Chem*. 2015; 15(11): 953–63. doi: 10.2174/1389557515666150519110830
45. Feister U, Laschewski G, Grewe RD. UV index forecasts and measurements of health-effective radiation. *J Photochem Photobiol B*. 2011 Jan 10; 102(1): 55–68. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2010.09.005
46. Nair-Shalliker V, Clements M, Fenech M, Armstrong BK. Personal sun exposure and serum 25-hydroxy vitamin D concentrations. *Photochem Photobiol*. 2013 Jan-Feb; 89(1): 208–14. doi: 10.1111/j.1751-1097.2012.01201.x
47. Buczkowski K, Chlabicz S, Dytfeld J, Horst-Sikorska W, Jaroszyński A, Kardas P, Marcinkowska M, Siebert J, Tałałaj M. Wytyczne dla lekarzy rodzinnych dotyczące suplementacji witaminy D. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2013; 7(2): 55–58.
48. Rusińska A, Płudowski P, Walczak M, Borszewska-Kornacka MK, Bossowski A, Chlebna-Sokół D, et al. Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland-Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies-2018 Update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 May 31; 9: 246. doi: 10.3389/fendo.2018.00246
49. Wacker M, Holick MF. Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 2013 Jan 10; 5(1): 111–48. doi: 10.3390/nu5010111
50. Napiórkowska L, Franek E. Rola oznaczania witaminy D w praktyce klinicznej. *Choroby Serca i Naczyń* 2009; 6(4): 203–210.
51. Lehmann U, Riedel A, Hirche F, Brandsch C, Girndt M, Ulrich C, Seibert E, Henning C, Glomb MA, Dierkes J, Stangl GI. Vitamin D3 supplementation: Response and predictors of vitamin D3 metabolites – A randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2016 Apr; 35(2): 351–358. doi: 10.1016/j.clnu.2015.04.021
52. Alsagr A, Rasouly M, Musteata FM. Investigating transdermal delivery of vitamin D3. *AAPS PharmSciTech*. 2015 Aug; 16(4): 963–72. doi: 10.1208/s12249-015-0291-3
53. Schuster I. Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system. *Biochim Biophys Acta*. 2011 Jan; 1814(1): 186–99. doi: 10.1016/j.bbapap.2010.06.022
54. de Medeiros Cavalcante IG, Silva AS, Costa MJ, Persuhn DC, Issa CT, de Luna Freire TL, da Conceição Rodrigues Gonçalves M. Effect of vitamin D3 supplementation and influence of BsmI polymorphism of the VDR gene of the inflammatory profile and oxidative stress in elderly women with vitamin D insufficiency: Vitamin D3 megadose reduces inflammatory markers. *Exp Gerontol*. 2015 Jun; 66: 10–6. doi: 10.1016/j.exger.2015.03.011
55. Oliveira Filho RS, Oliveira DA, Martinho VA, Antoneli CB, Marcussi LA, Ferreira CE. Serum level of vitamin D3 in cutaneous melanoma. *Einstein (Sao Paulo)*. 2014 Oct-Dec; 12(4): 473–6. doi: 10.1590/S1679-45082014AO3090
56. Marino R, Misra M. Extra-Skeletal Effects of Vitamin D. *Nutrients*. 2019 Jun 27; 11(7): 1460. doi: 10.3390/nu11071460
57. Svensson D, Nebel D, Nilsson BO. Vitamin D3 modulates the innate immune response through regulation of the hCAP-18/LL-37 gene expression and cytokine production. *Inflamm Res*. 2016 Jan; 65(1): 25–32. doi: 10.1007/s00011-015-0884-z
58. Farias AS, Spagnol GS, Bordeaux-Rego P, Oliveira CO, Fontana AG, de Paula RF, et al. Vitamin D3 induces IDO+ tolerogenic DCs and enhances Treg, reducing the severity of EAE. *CNS Neurosci Ther*. 2013 Apr; 19(4): 269–77. doi: 10.1111/cns.12071
59. Lucas RM, Byrne SN, Correale J, IJschner S, Hart PH. Ultraviolet radiation, vitamin D and multiple sclerosis. *Neurodegener Dis Manag*. 2015 Oct; 5(5): 413–24. doi: 10.2217/nmt.15.33
60. Wang R, DeGruttola V, Lei Q, Mayer KH, Redline S, Hazra A, Mora S, Willett WC, Ganmaa D, Manson JE. The vitamin D for COVID-19 (VIVID) trial: A pragmatic cluster-randomized design. *Contemp Clin Trials*. 2021 Jan; 100: 106176. doi: 10.1016/j.cct.2020.106176
61. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, Cherng BPZ, Teh YE, Thien SY, et al. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition*. 2020 Nov-Dec; 79–80: 111017. doi: 10.1016/j.nut.2020.111017
62. Ling SF, Broad E, Murphy R, Pappachan JM, Pardesi-Newton S, Kong MF, Jude EB. High-Dose Cholecalciferol Booster Therapy is Associated with a Reduced Risk of Mortality in Patients with COVID-19: A Cross-Sectional Multi-Centre Observational Study. *Nutrients*. 2020 Dec 11; 12(12): 3799. doi: 10.3390/nu12123799
63. Annweiler C, Beaudenon M, Gautier J, Simon R, Dubée V, Gonsard J, Parot-Schinkel E; COVIT-TRIAL study group. COVID-19 and high-dose Vitamin D supplementation TRIAL in high-risk older patients (COVIT-TRIAL): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020 Dec 28; 21(1): 1031. doi: 10.1186/s13063-020-04928-5
64. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R, Keller F, Cantù M. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*. 2020 May 9; 12(5): 1359. doi: 10.3390/nu12051359
65. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res*. 2020 Jul; 32(7): 1195–1198. doi: 10.1007/s40520-020-01570-8
66. Sulli A, Gotelli E, Casabella A, Paolino S, Pizzorni C, Alessandri E, Grosso M, Ferone D, Smith V, Cutolo M. Vitamin D and Lung Outcomes in Elderly COVID-19 Patients. *Nutrients*. 2021 Feb 24; 13(3): 717. doi: 10.3390/nu13030717
67. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, Quesada Gomez JM. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020 Oct; 203: 105751. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105751