

## Rola niedoboru witaminy D w patogenezie chorób nowotworowych

### *The role of vitamin D deficiency in the pathogenesis of cancer*

Milena Osińska<sup>1</sup>, Anna Pazik<sup>2</sup>, Kinga Krasuska<sup>1</sup>, Rafał Zadykowicz<sup>3</sup>, Adam Kazberuk<sup>4</sup>, Edyta Rysiak<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe „Farmacji Społecznej” przy Zakładzie Chemii Leków Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

<sup>2</sup> Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

<sup>3</sup> Klinika Perinatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>4</sup> Zakład Chemii Leków, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

### Streszczenie

Witamina D to związek hormonalny, rozpuszczalny w tłuszczach o wielokierunkowym działaniu biologicznym. Dotychczas uważana była głównie za czynnik regulujący gospodarkę wapniowo-fosforanową oraz warunkujący prawidłową budowę kości. Jednakże badania ostatniej dekady odkryły nowy, szeroki profil działania witaminy D na organizm ludzki, w tym istotny wpływ na proliferację, angiogenezę, różnicowanie i apoptozę komórek. W związku z tym uważa się, że podłoże wielu chorób: sercowo-naczyniowych, cukrzycy, autoimmunologicznych oraz nowotworów, powiązane jest z niskim poziomem witaminy D w organizmie. Liczne badania epidemiologiczne wskazują na powszechność występowania jej deficytów zarówno w populacji polskiej, jak i w populacjach innych krajów europejskich. W związku z niewystracającą syntezą skórą, zostały opracowane rekomendacje dotyczące jej suplementacji. Konieczność suplementacji witaminą D dotyczy szczególnie populacji pediatrycznej i pacjentów z wywiadem choroby nowotworowej, w celu zapobiegania odległym skutkom niedoboru tej witaminy. (*Farm Współ 2017; 10: 100-106*)

*Słowa kluczowe: niedobór witaminy D, 25(OH)D, choroby nowotworowe*

### Summary

Vitamin D is a fat-soluble hormone characterized by its multidirectional biological action. It is primarily known as a regulator of calcium-phosphate balance and a factor responsible for proper bone mineralization process. However, recently, researchers have discovered a new, wide range of vitamin D action in the human body, including significant effects on proliferation, angiogenesis, cell differentiation and apoptosis. Therefore, it is considered that pathogenesis of many diseases: cardiovascular diseases, diabetes, autoimmune diseases and cancer is associated with low levels of vitamin D in the human body. Numerous epidemiological studies indicate that the prevalence of vitamin D deficiency is common in Europe. Intake recommendations for vitamin D have been published because of its insufficient skin synthesis among the whole population. The need for vitamin D supplementation particularly applies to the pediatric population and patients suffering from cancer in order to prevent distant effects of vitamin D deficiency. (*Farm Współ 2017; 10: 100-106*)

*Keywords: vitamin D deficiency, 25(OH)D, cancer*

## Wstęp

Witamina D jest związkem steroidowym, występującym w postaci dwóch form: ergokalcysterolu i cholekalcysterolu. Ergokalcysterol obecny jest głównie w roślinach i grzybach, natomiast synteza cholekalcysterolu zachodzi w organizmach zwierzęcych pod wpływem promieniowania ultrafioletowego [1]. Witamina D jest jednym z najczęściej badanych związków organicznych. Badania prowadzone na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci, wyraźnie zmieniają postrzeganie funkcji, jaką witamina D pełni w organizmie człowieka. Poza jej podstawową rolę w regulacji gospodarki wapniowo-fosforowej organizmu, utrzymywaniu prawidłowej struktury i funkcji kości, wiele doniesień wskazuje na jej udział w licznych procesach fizjologicznych organizmu i zapewnieniu prawidłowego stanu zdrowia [2]. Niski poziom tej witaminy związany jest z częstszym występowaniem chorób autoimmunologicznych, nowotworowych i zakaźnych. Odkrycia te zawdzięcza się przede wszystkim rewolucyjnym badaniom Stumpfa i współautorów, którzy w 1979 r. udowodnili obecność receptorów witaminy D – VDR w tkankach i narządach niezwiązanych z gospodarką mineralną, co uzasadnia wielowymiarowy zakres aktywności kalcysterolu [3].

## Metabolizm witaminy D

Witamina D jest grupą związków steroidowych, z których największą aktywność biologiczną wykazuje kalcysterol. Coraz częściej postrzegana jest jednak jako hormon steroidowy, dostarczany na drodze egzogennej wraz z pożywieniem (ergokalcysterol) oraz wytwarzany przez organizm ludzki pod wpływem promieniowania ultrafioletowego (cholekalcysterol). Głównym źródłem witaminy D jest synteza skórna podczas ekspozycji na światło słoneczne. Cholekalcysterol powstający w skórze jako związek nieaktywny, metabolizowany jest w wątrobie pod wpływem 25-hydroksylazy cholekalcysterolu do cholekalcysterolu, który po związaniu z białkiem krąży we krwi obwodowej [4]. W kłębuszkach nerkowych ulega filtracji, a następnie wchłanianiu zwrotnemu do komórek kanalikula proksymalnego, gdzie pod wpływem 1(alfa)-hydroksylazy 25-hydroksywitaminy D powstaje aktywny metabolit witaminy D – 1,25 dihydroksywitamina D, czyli kalcysterol [5]. Ergokalcysterol, pochodzący z pokarmów, podlega tym samym modyfikacjom w wątrobie i nerkach, co cholekalcysterol. Odkrycie obecności enzymu alfa1-hydroksylazy w komórkach poza nerkowymi m.in. skórze, gruczołach sterczowym i piersiowym, jelicie

grubym, mózgu, makrofagach, płucach potwierdza lokalną aktywność immunomodulacyjną kalcysterolu, poprzez kontrolę ekspresji ponad 200 genów [6].

## Mechanizm działania witaminy D

Kalcysterol oddziałuje na komórki docelowe w mechanizmie genomowym oraz pozagenomowym [7]. Mechanizm genomowy, polegający na łączeniu się kalcysterolu i jego analogów z receptorem jądrowym VDR, aktywuje procesy związane z homeostazą wapniową oraz reguluje wzrost, dojrzewanie, różnicowanie komórek. Receptor, pełniący funkcję czynnika transkrypcyjnego, zbudowany jest z wysoce konserwatywnej domeny wiążącej DNA oraz domeny wiążącej ligand, której modyfikacje strukturalne mogą przyczynić się do zmian w odpowiedzi na witaminę D [8]. Powstały kompleks ligand-receptor przyłącza się do swoistej sekwencji DNA, zwanej VDRE, modulując transkrypcję wielu genów.

Mechanizm pozagenomowy zachodzi poprzez receptory błonowe MAARS (ang. *membrane-associated, rapid-response steroid-binding receptor*) [9]. Prowadzi to między innymi do aktywacji komórkowych proteaz i kinaz oraz produkcji prostaglandyn. W każdym organie docelowym odpowiedź ta ma odmienne znaczenie, gdyż powoduje aktywację różnych szlaków sygnałowych, charakterystycznych dla danej tkanki.

Kalcysterol w mechanizmie genomowym kontroluje ekspresję ponad 200 genów, jednak pełna odpowiedź na poziomie genomu (GR) pojawia się po kilku godzinach lub dniach, w porównaniu do kilkusekundowej lub minutowej odpowiedzi niegenomowej (rapid response-RR) [10].

W obrębie genu receptora VDR istnieją polimorfizmy, występujące dość często w populacji o różnym pochodzeniu etnicznym [10]. Biorąc pod uwagę udział witaminy D w różnicowaniu i śmierci komórek, a także w ograniczaniu liczby ich podziałów, polimorfizmy te mogą mieć istotne znaczenie w powstawaniu m.in. chorób nowotworowych. Ich występowanie koreluje również ze zmniejszoną gęstością kości, skłonnością do rozrostu przytarczyc, zwiększoną podatnością na infekcje oraz schorzenia autoimmunologiczne, a także z opornością na leczenie preparatami witaminy D [11].

## Pleiotropowe działanie witaminy D

Klasyczne działanie witaminy D związane jest z oddziaływaniem z receptorami VDR obecnymi w komórkach nabłonka jelit, kanalików nerkowych oraz

kości. Efektem tego jest kontrola procesu wchłaniania wapnia z jelit, reabsorbacji w nerkach wspólnie z PTH (parathormon) oraz regulacja procesów uwalniania wapnia i fosforanów z kości w przypadku hipokalcemii [12]. Pod koniec XX w. udowodniono powszechność występowania 1(alfa)-hydroksylazy witaminy D w organizmie. Zidentyfikowanie hydroksylaz obwodowych potwierdziło działanie immunomodulacyjne i antyproliferacyjne witaminy D [13]. Również komórki wielu tkanek i narządów, poza typowymi tkankami docelowymi, posiadają jądrowe receptory witaminy D – VDR tj. makrofagi, keratynocyty, łożysko, przytarczycę, mięśniówka gładka naczyń oraz komórki nowotworowe [14]. Tym sposobem witamina D stała się potencjalnym regulatorem czynności wydzielniczej narządów takich jak: trzustka, nadnercza, tarczycza, przytarczycę, układu immunologicznego i krwiotwórczego. W związku z tym niedobór witaminy D może odgrywać rolę w rozwoju wielu przewlekłych schorzeń, między innymi: chorób układu krążenia, nowotworów, cukrzycy, chorób autoimmunologicznych, neurologicznych. Wyniki badań podkreślają dodatnią korelację między suplementacją witaminy D w dzieciństwie a zmniejszonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu 1 [15]. Inne badania wskazują, że podaż witaminy D u osób z cukrzycą typu 2 niedawno zdiagnozowaną poprawia wydzielanie insuliny oraz tolerancję glukozy [16]. W chorobach sercowo-naczyniowych wykazano związek między niskim poziomem witaminy D, a występowaniem nadciśnienia tętniczego oraz zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych [17]. Udowodniono również, że aktywna postać witaminy D wpływa na ekspresję genów regulujących proces proliferacji, różnicowania, apoptozy i angiogenezy, a tym samym zmniejsza ryzyko wystąpienia niektórych nowotworów [18]. Wyniki badań epidemiologicznych sugerują, związek między niedoborem witaminy D wśród rasy kaukaskiej, a częstszym występowaniem chorób autoimmunologicznych na obszarach o mniejszym nasłonecznieniu [19,20]. Podobne zależności były związane z zachorowalnością na reumatoidalne zapalenie stawów [20,21].

### Niedobór witaminy D

Niedobór witaminy D jest powszechnym zjawiskiem, dotyczącym około 50-80% populacji i związany jest z występowaniem wielu chorób cywilizacyjnych [22]. Stopień zaopatrzenia organizmu w witaminę D oceniany na podstawie pomiaru stężenia 25-hydroksy-

witaminy D (25OHD) w surowicy krwi, odzwierciedla syntezę skórną witaminy D oraz jej doustną suplementację. Chociaż nie wypracowano zgodnego stanowiska na temat optymalnego poziomu 25(OH)D we krwi, zaleca się utrzymywanie go w granicach 30-80 ng/ml. Deficyt witaminy D rozpoznawany jest przy wartościach poniżej 10 ng/ml. Zakres 10-20 ng/ml określa się jako niedobór, a 20-30 ng/ml jako stężenie suboptymalne [23]. Obniżona synteza skórną oraz niedostateczna podaż w diecie są najczęstszymi przyczynami obniżonych wartości 25(OH)D. Przedawkowanie witaminy D jest niezwykle rzadkim zjawiskiem, a toksyczność (> 100 ng/ml) – tematem dyskusyjnym.

W badaniach laboratoryjnych można oznaczać także zawartość 1,25-dihydroksywitaminy D (kalcytriolu) w surowicy. Jednakże nie powinno się wykonywać rutynowo jej pomiaru przy podejrzeniu niedoboru witaminy D, gdyż poziom 1,25(OH)D może pozostać prawidłowy, nawet przy współistniejącym niedoborze 25(OH)D. Oznaczanie kalcytriolu ponadto jest trudniejsze i droższe, a okres półtrwania jest nieporównywalnie krótszy – około 6-8 godzin w porównaniu do 3 tygodni w przypadku 25(OH)D [24]. Laboratoryjne oznaczanie stężenia kalcytriolu w surowicy przydatne jest u chorych z niewydolnością nerek, sarkoidozą czy gruźlicą.

### Rola witaminy D w chorobach nowotworowych

Według najnowszych badań, witamina D wykazuje również działanie antykancerogenne, a przez to znacząco zmniejsza częstość występowania niektórych chorób nowotworowych. Mechanizmy działania przeciwnowotworowego witaminy D zostały udowodnione zarówno w badaniach *in vivo* oraz *in vitro*, w których kalcytriol hamował namnażanie się komórek prawidłowych oraz nowotworowych, a także regulował procesy proliferacji, różnicowania, apoptozy i angiogenezy. Za antykancerogennym działaniem witaminy D przemia również ekspresja 1 $\alpha$ -hydroksylazy w wielu tkankach pozakostnych, jak również obniżona synteza tego enzymu w przebiegu różnych nowotworów, co w efekcie skutkuje obniżonym stężeniem kalcytriolu [25].

W badaniach epidemiologicznych z lat 40. XX wieku zauważono powiązanie między zamieszkiwaną szerokością geograficzną a występowaniem określonych nowotworów. Mieszkańcy obszarów o niższym nasłonecznieniu, czyli z obniżoną syntezą witaminy D, znajdowali się w grupie zwiększonego

ryzyka nowotworów jelita grubego, jajnika, sutka i prostaty [26].

Badania Granta i Garlanda przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych potwierdziły zależność między promieniowaniem UVB a zmniejszonym ryzykiem raka sutka, okrężnicy, jajnika, prostaty, chłoniaka Hodgkina i NHL [27]. Wykazano korelację między wysokim stężeniem witaminy D we krwi, a obniżonym ryzykiem zachorowania na raka. U osób ze stężeniem 25(OH)D<sub>3</sub> wyższym niż 20 ng/ml, ryzyko rozwoju nowotworów prostaty i jelita grubego zostało zredukowane o 30-50 %.

Ponadto w badaniach udowodniono także znaczący wpływ sezonu rozpoznania choroby na śmiertelność pacjentów z rakiem piersi, prostaty i jelita grubego. Pacjenci zdiagnozowani porą jesienną cechowali się 15% mniejszą śmiertelnością w porównaniu do osób z rozpoznaniem postawionym w okresie zimowym, kiedy synteza skórna witaminy D jest znacznie ograniczona.

Skuteczność suplementacji witaminy D w czasie trwania terapii przeciwnowotworowej jest ciągle tematem badań. Główny problem stanowi hiperkalcemia, stąd prace nad wprowadzeniem terapii skojarzonej, pozbawionej skutków ubocznych leczenia. Pochodne witaminy D już teraz znajdują zastosowanie w terapii nowotworów prostaty. Gross i wsp. (1998) wykazali spowolnienie tempa wzrostu PSA (swoisty antygen sterczowy) w trakcie suplementacji kalcytriolem – aktywną formą witaminy D [28].

Podobne efekty zaobserwowano w leczeniu raka jelita grubego, stwierdzono związek pomiędzy wysokim stężeniem witaminy D we krwi a czasem przeżycia pacjentów. Spośród pacjentów z rozpoznaniem rakiem jelita grubego wskaźnik 5-letniego przeżycia był znacząco wyższy u tych z nich, u których stężenie witaminy D we krwi było większe. [29].

Opracowanie analogów kalcytriolu z mniejszym efektem kalcemicznym, a o równie skutecznym działaniu antynowotworowych, jest obiecujące, ponieważ stwarza to możliwość efektywnego wykorzystania w leczeniu nowotworów.

### **Niedobór witaminy D w populacji dzieci po zakończonym leczeniu onkologicznym**

Pacjenci z wywiadem choroby nowotworowej w dzieciństwie, znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań zastosowanego leczenia

onkologicznego. Około 70% *cancer survivors* rozwija co najmniej jedno powikłanie w ciągu 30 lat od diagnozy, z których większość jest skutkiem zastosowanego leczenia [30]. Dotyczy to również złamań kości i demineralizacji. Zaburzenia endokrynologiczne takie jak: zaburzenia wzrostu, otyłość, cukrzyca, niepłodność [31], są jednymi z najczęściej zgłaszanych powikłań terapii nowotworów w dzieciństwie i cierpi na nie od 20 do 50% osób [2].

Ograniczona ekspozycja na działanie promieni słonecznych oraz nawyki żywieniowe są najczęstszymi przyczynami niedoboru witaminy D u dzieci [1,13]. Ponad 90% zapotrzebowania na witaminę D jest pokrywane dzięki ekspozycji na promieniowanie słoneczne [5]. W związku z tym ograniczone przebywanie na słońcu, niska aktywność fizyczna, a także niedobory w diecie znacząco obniżają jej zawartość u zdrowych pacjentów.

Niedobór witaminy D u dzieci, które zostały poddane leczeniu przeciwnowotworowemu wynika z obciążenia organizmu chorobą nowotworową oraz zastosowanego leczenia. Długotrwałe hospitalizacje, nadwrażliwość na promieniowanie słoneczne podczas intensywnej chemioterapii oraz stosowanie odpowiednich filtrów znacząco obniżają poziom witaminy D w organizmie. Leczenie onkologiczne przyczynia się do upośledzenia funkcji wątroby, co zaburza syntezę kalcydiolu. Ponadto nieprawidłowe funkcjonowanie nerek prowadzi do upośledzonej hydroksylacji i tym samym syntezy kalcytriolu. Niedobór witaminy D może być także związany z mutacjami określonych genów, w tym 1 $\alpha$ -hydroksylazy (CYP27B1), genu FGF23 oraz genu receptora witaminy D [32].

W ostatnich latach pojawiły się doniesienia naukowe dotyczące poziomu witaminy D u dzieci po zakończonym leczeniu onkologicznym i wpływu ewentualnych czynników na jej stężenie w organizmie. W badaniach Rosena z 2012 roku ponad połowa pacjentów po leczeniu przeciwnowotworowym (53,1%) prezentowała stan niedoboru witaminy D (< 30 ng/ml), bez istotnej zależności z czynnikami takimi jak: płeć, pochodzenie, BMI czy pora roku pobrania materiału. Wykazano ujemną korelację między całkowitym stężeniem 25(OH)D a wiekiem pacjenta w momencie postawienia rozpoznania. Ponadto zaobserwowano znaczące różnice w poziomie witaminy D w zależności od diagnozy, z najniższymi wynikami wśród pacjentów z osteosarcoma, retinoblastoma, hepatoblastoma i białaczek szpikowych. W badaniu tym hipowitaminoza

dotyczyła wszystkich pacjentów, niezależnie od wieku i czasu od zakończonego leczenia [33,34].

Badanie przeprowadzone przez Choudhary'ego również wskazuje na powszechne występowanie niedoboru 25(OH) D (< 20 ng/ml) w badanej populacji *cancer survivors* (29%). Stężenie witaminy D w surowicy pacjentów nie były skorelowane z: płcią, BMI, czy porą roku oznaczenia. Badanie nie wykazało związku między niedoborem 25(OH) D, a postawionym rozpoznaniem medycznym [35].

Modan-Moses i wsp. udokumentowali pozytywną korelację pomiędzy ekspozycją na promieniowanie słoneczne, a wartością 25(OH)D. Pora roku, w czasie której pobierano próbki krwi istotnie wpływała na stężenie witaminy D: 18,1 ng/ml w okresie zimowym i 23,7 +/- 7,3 ng/ml w letnim. W badaniach blisko połowa pacjentów (47,8%) z wywiadem choroby nowotworowej znajdowała się w grupie niedoboru witaminy D (< 20 ng/ml). Nie wykazano również powiązania z: płcią, diagnozą medyczną, BMI [36].

Wyniki badań Shinha i wsp., w których porównano poziomy witaminy D między grupą badaną pacjentów z wywiadem choroby nowotworowej oraz kontrolną nieleczoną onkologicznie wykazały między nimi istotną zależność, jak również udowodniły związek z czynnikami tj.: wiekiem, pochodzeniem etnicznym, porą roku oraz diagnozą. U dzieci ze zdiagnozowaną białaczką i chłoniakiem zaobserwowano niższy poziom witaminy D niż u pacjentów z guzami litymi (39 nmol/l vs. 48,5 nmol/l). Nie odnotowano natomiast powiązania z BMI [37].

Zastosowane leczenie przeciwnowotworowe również wpływa na stężenie witaminy D we krwi pacjentów. Pacjenci z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej, leczeni wyłącznie chemioterapią prezentują najniższy poziom witaminy [38]. Według badań Simmonsa nie ma istotnych statystycznie różnic między zawartością witaminy D u dzieci z ALL (ostra białaczka limfoblastyczna) leczonych chemioterapią a tych po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych. W obu populacjach wystąpił niedobór witaminy D, jednak zastosowane postępowanie lecznicze nie odzwierciedlało istotnej zależności z wartościami 25(OH)D [39].

### Leczenie niedoborów witaminy D

W związku z powszechnie występującym niedoborem witaminy D dotyczącym 50–80% populacji, konieczne było opracowanie rekomendacji dotyczących

suplementacji tej witaminy w populacji całego świata. Szczególnie dotyczy to polskich dzieci, u których synteza skórna witaminy D zachodzi tylko w miesiącach kwiecień–październik i jest niewystarczająca do pokrycia zapotrzebowania organizmu na tą witaminę przez cały rok [40]. Położenie geograficzne Polski ogranicza efektywną produkcję witaminy D. Stwarza to konieczność uzupełniania deficytów preparatami farmakologicznymi zgodnie z opracowanymi wytycznymi [41]. Wśród noworodków donoszonych i niemowląt karmionych wyłącznie piersią rekomendowana dawka cholekalcyferolu wynosi 400 j.m./dobę od pierwszych dni życia, w przypadku mieszanek sztucznych należy uwzględnić ilość witaminy D zawartą w pożywieniu. U dzieci urodzonych przedwcześnie należna dawka witaminy D to 800 j.m./dobę do czasu osiągnięcia skorygowanego wieku 40 tygodni. U dzieci do momentu ukończenia 18 roku życia zaleca się suplementację witaminy D w dawce od 600 do 1000 j.m./dobę, zależnie od masy ciała, w okresie październik–marzec. W przypadku zdrowych osób dorosłych w celu uzyskania prawidłowego stężenia 25(OH)D zalecane jest dobowe spożycie cholekalcyferolu w dawce 800–2000 j.m. zależnie od masy ciała, w okresie od października do marca lub przez cały rok, jeżeli synteza skórna jest niewystarczająca. U pacjentów z niedoborami witaminy D suplementację należy prowadzić przez 3 miesiące w dawce indywidualnie dostosowanej, zależnie od wieku, masy ciała i stopnia niedoboru. Rekomendowana dawka lecznicza wynosi 1000 – 10 000 j.m./dobę [42]. W powyższym przypadku w trakcie leczenia należy monitorować stężenie 25-hydroksywitaminy D w surowicy krwi, dlatego zalecane jest skierowanie pacjenta do poradni wykonującej stosowne oznaczenia.

### Wnioski

W związku z powszechnie występującym niedoborem witaminy D w populacji dziecięcej wskazana jest jej suplementacja. Wydaje się to szczególnie istotne z uwagi na potencjalnie większe ryzyko wystąpienia powikłań kostnych, sercowo-naczyniowych oraz wtórnych nowotworów u pacjentów po zakończonym leczeniu onkologicznym. Wielu naukowców zwraca uwagę na konieczność kontynuowania badań w tym zakresie oraz rozszerzenia ich skali na liczniejszą populację badaną, a także ujednoczenia kryteriów poddawanych analizie w celu opracowania i wdrożenia w życie wytycznych dotyczących suplementacji witaminy D wśród dzieci poddanych leczeniu onkologicznemu.

**Konflikt interesów / Conflict of interest**

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Milena Osieńska  
 Studenckie Koło Naukowe „Farmacji Społecznej” przy  
 Zakładzie Chemii Leków  
 Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny  
 Laboratoryjnej  
 Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
 ul. Mickiewicza 2D; 15-222 Białystok  
 ☎ (+48 69) 154 69 62  
 ✉ osinska.milena1@gmail.com

**Piśmiennictwo**

1. Brannon PM, Yetley EA, Bailey RL, Picciano MF: Overview of the conference “Vitamin D and Health in the 21st Century: an Update”. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:483S-90S.
2. Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-81.
3. Stumpf WE, Sar M, Reid FA i wsp. Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science.* 1979;206:1188-90.
4. Carter GD, Carter CR, Gunter E i wsp. Measurement of vitamin D metabolites: an international perspective on methodology and clinical interpretation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90:467-71.
5. Hollis BW, Wagner CL, Drezner MK, Binkley NC. Circulating vitamin D<sub>3</sub> and 25-hydroxyvitamin D in humans: an important tool to define adequate nutritional vitamin D status. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103:631-4.
6. Bouvard B, Annweiler C, Salle A i wsp. Extraskeletal effects of vitamin D: facts, uncertainties and controversies. *Joint Bone Spine.* 2011;78:10-6.
7. Haussler MR, Haussler CA, Jurutka PW i wsp. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. *J Endocrinol.* 1997;154:557-73.
8. Myszkowski M, Klinger M. Immunomodulatory action of vitamin D. *Postepy Hig Med Dosw.* 2014;68:865-78.
9. Nemere I, Garbi N, Hammerling G, Hintze KJ. Role of the 1,25D<sub>3</sub>-MARRS receptor in the 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-stimulated uptake of calcium and phosphate in intestinal cells. *Steroids.* 2012;77:897-902.
10. Bogaczewicz J, Kaleta B, Sysa-Jędrzejowska A i wsp. Vitamin D receptor gene polymorphism FokI in Polish population does not contribute to the risk of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2013;22:750-1.
11. Ziemińska K, Horst-Sikorska W, Baszko-Błaszyk D i wsp. Polimorfizm genów receptora witaminy D<sub>3</sub> I estrogenowego – badania w populacji kobiet z regionu Wielkopolski. *Post Osteoarthrol.* 2002;13(1-2):11-4.
12. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr.* 2003;22:142-6.
13. Cannell JJ, Hollis BW. Use of vitamin D in clinical practice. *Alter Med Rev.* 2008;13:6-20.
14. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev.* 2005;26:662-87.
15. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia.* 2005;48:1247-57.
16. Palomer X, Gonzalez-Clemente JM, Blanco-Vaca F i wsp. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10:185-97.
17. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL i wsp. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008;117:503-11.
18. Jones G. Expanding role for vitamin D in chronic kidney disease: importance of blood 25-OH-D levels and extra-renal 1 $\alpha$ -hydroxylase in the classical and nonclassical actions of 1 $\alpha$ ,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Semin Dial.* 2007;20:316-24.
19. Kuryłowicz A, Bednarczuk T, Nauman J. Wpływ niedoboru witaminy D na rozwój nowotworów i chorób autoimmunologicznych. *Pol J Endocrinol* 2007;58:140-52.
20. Galant K, Barg E, Kazanowska B. Witamina D a choroby metaboliczne, autoimmunologiczne i nowotworowe. *Ped Endocrinol Diabetes Metab.* 2016;22.1.
21. Grygiel-Górniak B, Puszczewicz M. Witamina D – nowe spojrzenie w medycynie i reumatologii. *Postepy Hig Med Dosw.* 2014;68:359-68.
22. Marciniowska-Suchowierska E, Walicka M, Talalaj M i wsp. Vitamin D supplementation in adults – guidelines. *Endokrynol Pol.* 2010;61:723-9.
23. Binkley N, Krueger D, Cowgill CS i wsp.. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3152-7.
24. Napiórkowska L, Franek E. Rola oznaczania witaminy D w praktyce klinicznej. *Chor Serca Naczyn.* 2009;6(4):203-10.

25. Trynda J, Turlej E, Milczarek M i wsp. Antiproliferative activity and in vivo toxicity of double-point modified analogs of 1,25-Dihydroxyergocalciferol. *Int J Mol Sci.* 2015;16:24873-94.
26. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM i wsp. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1586-91.
27. Grant WB, Garland CF. The association of solar ultraviolet B (UVB) with reducing risk of cancer: Multifactorial ecologic analysis of geographic variation in age-adjusted cancer mortality rates. *Anticancer Res.* 2006;26:2687-99.
28. Gross C, Stamey T, Hancock S i wsp. Treatment of early recurrent prostate cancer with 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (calcitriol). *J Urol.* 1998;159:2035-9.
29. Zgaga L, Theodoratou E, Farrington SM i wsp. Plasma vitamin D concentration influences survival outcome after a diagnosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(23):2430-9.
30. Chemaitilly W, Sklar C. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocrine-related Cancer.* 2010;17.3:R141-R159.
31. Krawczuk-Rybak M. Powikłania narządowe leczenia skojarzonego wczesne i odległe. In: Chybicka A, Sawicz-Birkowska K, editors. *Onkologia i hematologia dziecięca.* Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2008. str. 1054-1056.
32. Köstner K, Denzer N, Mueller CS i wsp. The relevance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms for cancer: a review of the literature. *Anticancer Res.* 2009;29:3511-36.
33. Esbenschade A, Sopfe J, Zhao Z i wsp. Screening for Vitamin D Insufficiency in Pediatric Cancer Survivors. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61.4:723-8.
34. Rosen GP, Beebe KL, Shaibi GQ. Vitamin D levels differ by cancer diagnosis and decline over time in survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60:949-52.
35. Choudhary A, Chou J, Heller G, Sklar C. Prevalence of vitamin D insufficiency in survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60:1237-9.
36. Modan-Moses D, Pinhas-Hamiel O, Munitz-Shenkar D i wsp. Vitamin D status in pediatric patients with a history of malignancy. *Pediatr Res.* 2012;72(6):620-4.
37. Sinha A, Avery P, Turner S i wsp. Vitamin D status in pediatric patients with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(4):594-8.
38. Reisi N, Irvani P, Raeissi P, Kelishadi R. Vitamin D and Bone Minerals Status in the Long-term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Prev Med.* 2015;6:87.
39. Simmons JH, Chow EJ, Koehler E i wsp. Significant 25-hydroxyvitamin D deficiency in child and adolescent survivors of acute lymphoblastic leukemia: Treatment with chemotherapy compared with allogeneic stem cell transplant. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;56:1114-9.
40. Hollick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:10805-68.
41. Płudowski E, Kryśkiewicz E, Karczmarewicz E. Zasady suplementacji i standardy oceny zapotrzebowania organizmu w witaminę D w świetle jej działania plejotropowego. *Post Nauk Med.* 2012, 3:265-72.
42. Buczkowski K, Chlabicz S, Dytfeld J i wsp. Wytyczne dla lekarzy rodzinnych dotyczące suplementacji witaminy D. *Forum Med Rodzin.* 2013;7:55-8.