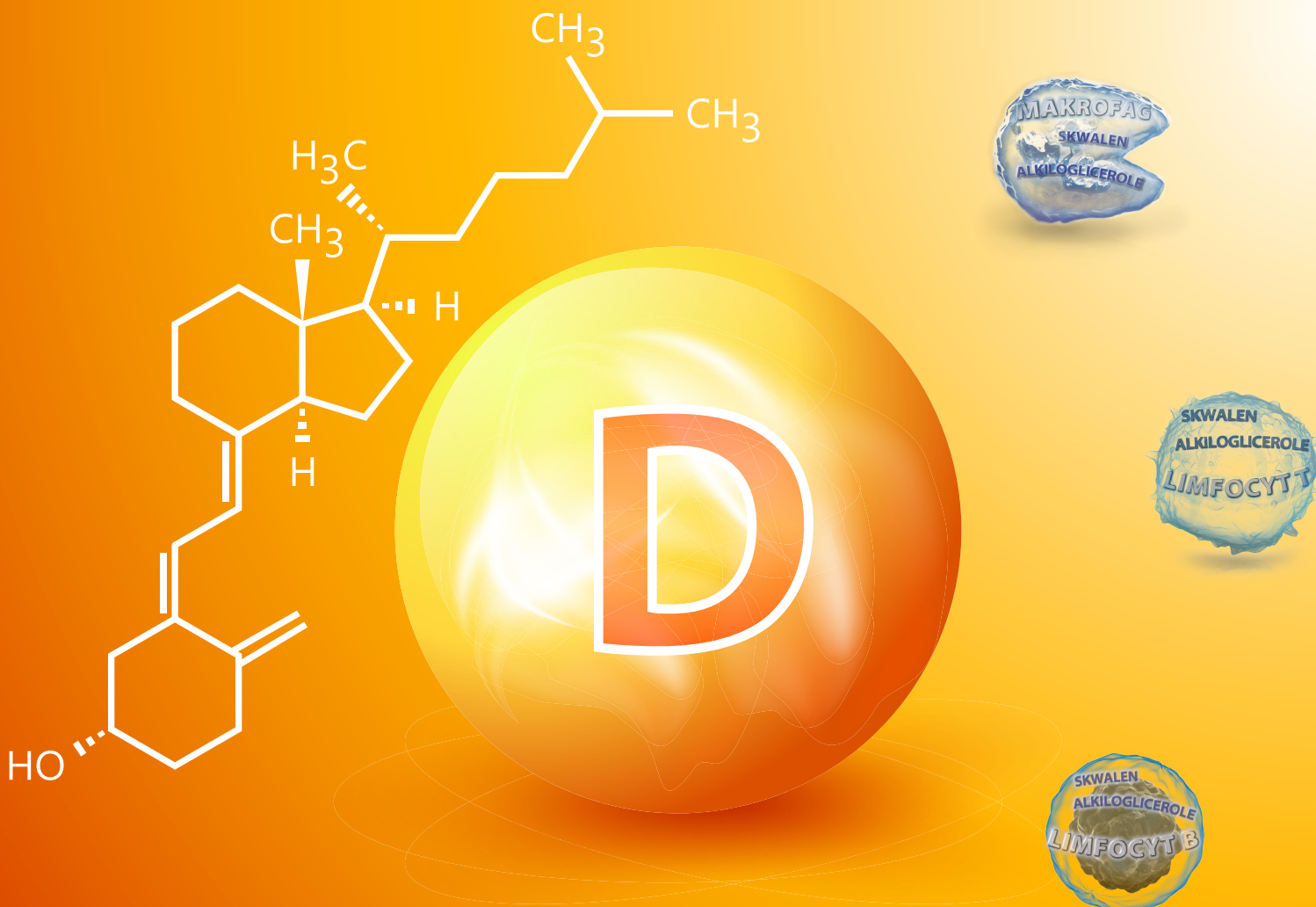




Wiadomości medyczne nr 25

— 15 stycznia 2021 r. —

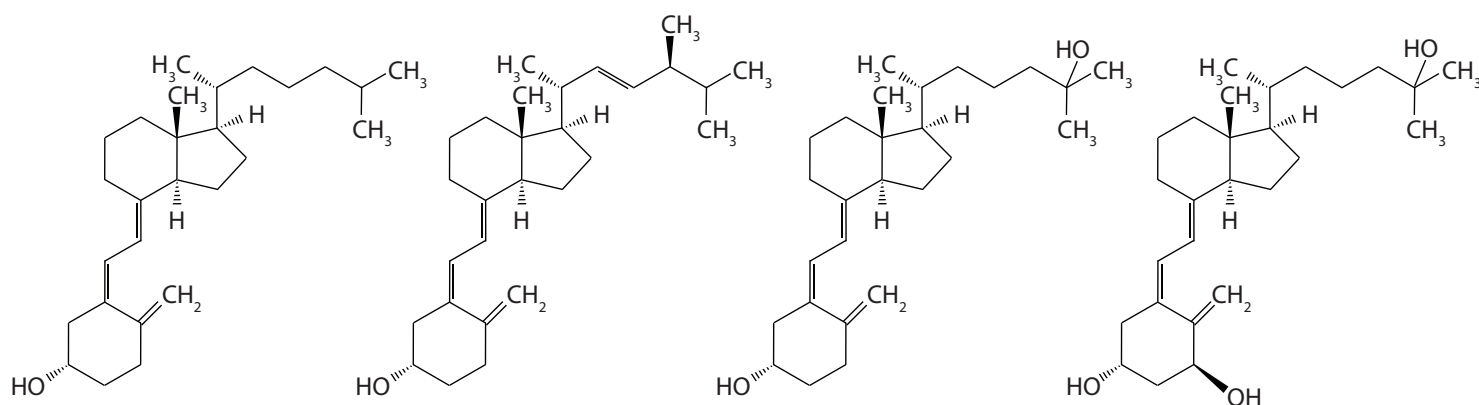
Witamina D i jej wpływ na układ odpornościowy człowieka



Witamina D i jej wpływ na układ odpornościowy człowieka

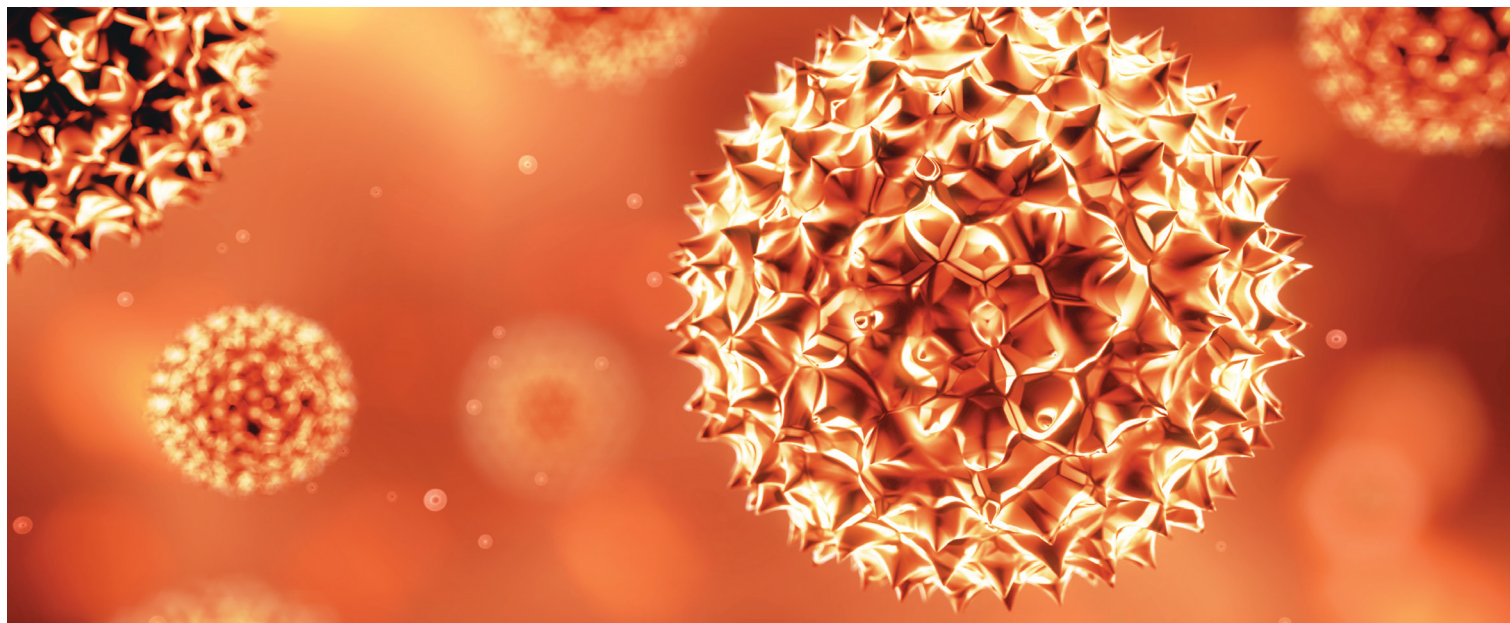
Witamina D jest znanym regulatorem metabolizmu wapnia i fosforanów. Pełni ona kluczową rolę nie tylko w utrzymywaniu zdrowia układu kostnego, ale także jest hormonem o działaniu immunomodulującym^{1,2}. Receptor dla witaminy D (VDR) występuje w wielu rodzajach komórek odpornościowych: limfocytach, monocytach, makrofagach i komórkach dendrytycznych^{3,4}. Badania eksperymentalne wykazały, że witamina D ma istotny wpływ na procesy odporności wrodzonej i nabytej, a jej dostarczanie powoduje zmiany w częstości występowania i progresji chorób związanych z układem immunologicznym^{1,5}. Dane kliniczne i epidemiologiczne łączą witaminę D z występowaniem i zjadliwością wielu schorzeń: łuszczycy, stwardnienia rozsianego, RZS, cukrzycy typu I i chorób infekcyjnych².

Organizm ludzki czerpie witaminę D diety, suplementacji i wewnętrznych procesów jej syntezy pod wpływem ekspozycji skóry na światło słoneczne. Występują dwie główne formy witaminy D: ergokalcyferol (D_2) i cholekalcyferol (D_3). Witamina D_2 powstaje z ergosterolu i znaleźć ją można głównie w drożdżach, suszonych na słońcu grzybach i roślinach. Witamina D_3 syntetyzowana jest endogennie z 7-dehydrocholesterolu w skórze i naturalnie występuje w oleju z wątroby dorsza, oraz rybach oleistych. Po dostaniu się do krwioobiegu, witamina D metabolizowana jest przez enzym D-25-hydrolazę (CYP2R1) w wątrobie do 25-hydroksywitaminy D [25(OH)D]. Związek ten jest następnie dalej metabolizowany za pomocą enzymu 1α -hydrolazy 25-hydroksywitaminy D (CYP27B1) do swojej aktywnej formy, czyli 1,25-dihydroksywitaminy D [1,25(OH) $_2$ D, kalcytriol]^{2,6}. Fizjologiczne funkcjonowanie kalcytriolu polega na łączeniu się z receptorem witaminy D w jądrze komórkowym, gdzie wpływa na wzmocnienie lub osłabienie ekspresji wielu genów⁷. Głównym miejscem syntezy kalcytriolu są nerki, jednak enzym CYP27B1 występuje w wielu innych tkankach, gdzie produkowany kalcytriol wykazuje działanie autokrynowe i parakrynowe^{1,4,5}.



Rysunek 1. Budowa cząsteczek różnych form witaminy D, kolejno: cholekalcyferol (D_3), ergokalcyferol (D_2), kalcyfediol [25(OH)D], kalcytriol [1,25(OH) $_2$ D].

Kalcytriol reguluje gospodarkę wapnia i fosforanów poprzez oddziaływanie na funkcjonowanie jelita cienkiego, nerek i kości. Wspomaga on mineralizację kości zwiększając wchłanianie wapnia i fosforanów w jelitach, oraz resorpcję wapnia w kanalikach nerkowych. Kalcytriol zwiększa również ekspresję osteokalcyny, czyli głównego białka kostnego nie będącego kolagenem, i stymuluje resorpcję kostną zależną od czynnika RANK^{2,6}. Równocześnie, w wyniku negatywnego sprzężenia zwrotnego, kalcytriol hamuje produkcję parathormonu, co prowadzi do redukcji resorpcji kostnej, zwiększonego wydalania wapnia z moczem i stymulacji produkcji czynnika wzrostu fibroblastów 23 (FGF23), skutkującego zwiększeniem wydalania fosforanów w nerkach^{6,8,9}.



Rysunek 2. Dostarczanie odpowiedniej ilości witaminy D może zmniejszyć ryzyko i nasilenie infekcji wirusem SARS-Cov2.

Wpływ witaminy D na odporność wrodzoną

Makrofagi i monocyty

Pierwsze wzmianki o wpływie witaminy D na odporność wrodzoną pochodzą już z XIX wieku. W epoce przed wynalezieniem antybiotyków gruźlicę leczono tranem bogatym w witaminę D i ekspozycją na słońce ¹⁰. Wyjaśnienie działania takiej terapii pojawiło się jednak później: w czasie infekcji, aktywowane monocyty i makrofagi pod wpływem prozapalnych cytokin, takich jak IFN- γ , wykazują zwiększoną ekspresję enzymu CYP27B1, który konwertuje 25(OH)D do kalcytriolu ¹¹. Kalcytriol następnie oddziałuje auto- i parakrynowo poprzez sygnalizację VDR-RXR, co prowadzi do produkcji katelicydyny LL-37 ^{1,2,5,11,12}. Ponadto, uwolniony kalcytriol wpływa na funkcjonowanie limfocytów ², a efektem ubocznym jego niekontrolowanej produkcji jest wzrost stężenia wapnia we krwi na drodze jego zwiększonego wchłaniania w jelitach, szczególnie u osób z 25(OH)D na poziomie co najmniej 30 ng/ml ¹³. Może to tłumaczyć dlaczego u osób z zaburzeniami takimi jak sarkoidoza, w okresie letnim pojawia się hiperkalcemia ¹⁴.

Komórki prezentujące antygen i komórki NK

Kalcytriol moduluje różnicowanie się i funkcjonowanie komórek prezentujących antygen poprzez sprawianie, że stają się „mniej dojrzałe” i bardziej tolerogeniczne, co charakteryzuje się zmniejszoną ilością kompleksu MHC II i cząsteczek kostymulujących na ich powierzchni ¹⁵⁻¹⁸. To z kolei prowadzi do ograniczenia prezentacji antygeny i zmniejszenia produkcji prozapalnej interleukiny 12, przy jednoczesnym zwiększeniu produkcji przeciwzapalnej interleukiny 10 ¹⁸⁻²⁰. Kalcytriol ogranicza również produkcję interleukin 2, 6 i 17 na drodze blokowania ekspresji receptorów toll-podobnych (ang. toll-like receptors, TLR) w monocytach ^{5,21,22}. Badania eksperymentalne wskazują również na wpływ kalcytriolu na różnicowanie i funkcjonowanie komórek NK, ale ich wyniki są niespójne ²³⁻²⁵.

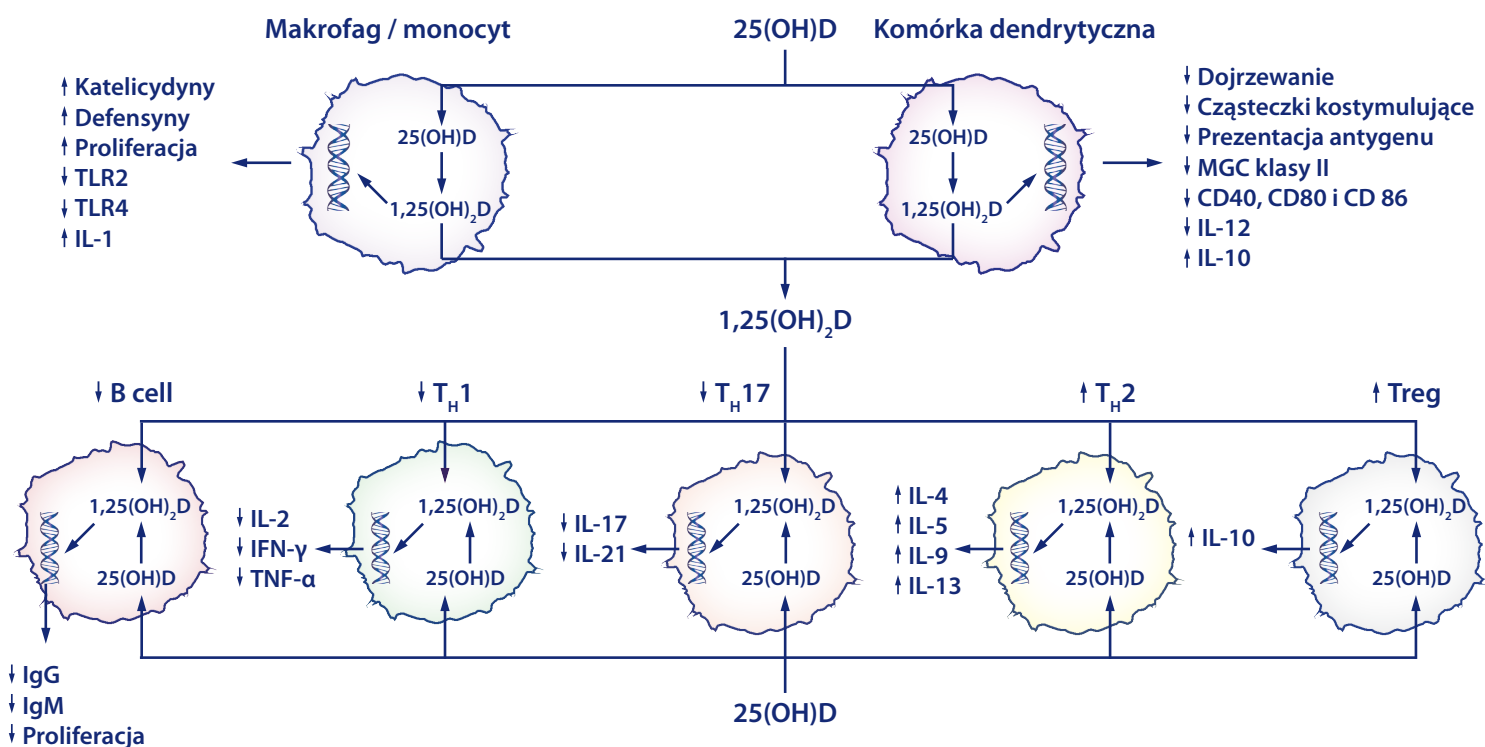
Funkcjonowanie śródbłonna i przepuszczalność naczyń

Badania eksperymentalne dowiodły, że witamina D i jej metabolity modułują funkcjonowanie komórek śródbłonna na drodze kilku genetycznych i pozagenetycznych ścieżek sygnałowych. Witamina D, która normalnie występuje we krwi w stężeniach 100-krotnie wyższych od kalcytriolu, jest od niego 10-krotnie skuteczniejsza w stabilizowaniu śródbłonna naczyniowego. W porównaniu do 25(OH)D różnica to ponad

tysiąc razy ²⁶. Wykazano już, że kalcytriol jest regulatorem transkrypcji śródbłonkowej syntazy tlenku azotu, jednak w czasie badań nad wpływem podawania witaminy D na uwalnianie NO, reakcja ta była również wywoływana na drodze pozagenetycznej ²⁷. Dodatkowo, kalcytriol promuje powstawanie połączeń komórkowych w śródbłonku i hamuje powstawanie włókien stresowych, co przekłada się na zapobieganie powstawaniu przerw międzykomórkowych i łagodzi uszkodzenia śródbłonka ²⁸.

Nabłonek jelitowy

Liczne badania wykazały, że witamina D odgrywa rolę w utrzymaniu integralności jelit i homeostazy jelitowej między gospodarzem a mikroflorą jelitową. Wykazano, że sygnalizacja przez witaminę D zwiększa żywotność komórek nabłonka jelitowego i łagodzi uszkodzenia nabłonka jelitowego spowodowane przez bakteryjny lipopolisacharyd ^{29,30}. Witamina D wzmacnia barierę śluzową poprzez zwiększenie ekspresji wewnątrzkomórkowych białek rozpoznających patogen i białek nabłonkowych połączeń błonowych ^{31,32}. Ponadto kalcytriol indukuje produkcję i wydzielanie peptydów przeciwdrobnoustrojowych przez komórki nabłonka jelitowego, komórki Panetha i limfocyty śródnabłonkowe ^{33,34}. Skutkuje to ograniczeniem translokacji bakterii jelitowych do śródmiąższu i utrzymaniem homeostazy jelitowej, które, jak się uważa, biorą udział w patogenezie wielu chorób auto-zapalnych i metabolicznych ^{35,36}.



Rysunek 3. Schematyczne przedstawienie wpływu autokrynowego i parakrynowego witaminy D i jej metabolitów na komórki odporności wrodzonej i nabytej.

Źródło: Charoenggam N, Holick MF. *Nutrients*. 2020 Jul 15;12(7):2097.

Wpływ na odporność nabytą

Limfocyty T

W przeciwieństwie do monocytów krążących we krwi, limfocyty T nie wykazują ekspresji VDR. Pojawia się ona dopiero po ich aktywowaniu ^{37,38}. Co więcej, aktywowane limfocyty T posiadają enzym CYP27B1 konwertujący 25(OH)D do kalcytriolu. Ogólnie rzecz biorąc, kalcytriol produkowany lokalnie przez monocyty/makrofagi wywołuje radykalną zmianę w procesach immunologicznych z profilu prozapalnego na profil tolerogeniczny. Hamuje on proliferację limfocytów T, moduluje ich różnicowanie i produkcję cytokin ³⁹.

Kalcytriol stymuluje różnicowanie się komórek T regulatorowych, zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio, poprzez interakcję z komórkami prezentującymi antygen, co skutkuje supresją stanu zapalnego^{40,41}. Uważa się, że jest to mechanizm tłumaczący działanie witaminy D w chorobach autoimmunologicznych.

Wykazano, że zmniejszony stosunek komórek CD4 do CD8, który jest wskaźnikiem zwiększonej odpowiedzi immunologicznej, był związany z niskimi poziomami 25(OH)D we krwi⁴². Suplementacja witaminą D powodowała zwiększenie CD4/CD8 i związanej z nim immunosupresji^{43,44}.

Limfocyty B

Podobnie do limfocytów T, limfocyty B wykazują ekspresję VDR jedynie po aktywacji⁴⁵. Kalcytriol hamuje powstawanie komórek plazmatycznych i indukuje apoptozę aktywowanych komórek B i plazmatycznych^{46,47}. Ponadto, hamowana jest aktywacja komórek B i produkują one większe ilości przeciwzapalnych cytokin (IL-10, CCR10). Zmniejsza się również ilość komórek B różnicujących do komórek plazmatycznych^{45,48,49}. Uważa się, że poprzez kontrolowanie aktywności komórek B i ich różnicowania, kalcytriol pomaga zredukować liczbę autooprzeciwciał w chorobach autoimmunologicznych^{45,50}.

Witamina D w chorobach związanych z układem immunologicznym

Łuszczyca

Za objawami w łuszczycy stoi nadmierna proliferacja keratynocytów w skórze. Dowiedziono, że kalcytriol jest w stanie działać na te komórki i powoduje zahamowanie ich podziałów, oraz indukuje ich ostateczne zróżnicowanie do form dojrzałych^{51,52}. W terapii łuszczycy stosowano z powodzeniem powierzchniowo zarówno kalcytriol jak i jego analogi. U chorych często obserwuje się niedobory witaminy D – prawdopodobnie na skutek unikania ekspozycji na słońce. W przypadku suplementacji, wyniki badań są rozbieżne. Część badań wskazywało na ograniczenie objawów choroby przy suplementacji (60000 IU/2 tyg. D₂⁵³ i 35000 IU/dzień D₃⁵⁴). Roczne badanie przy suplementacji 100000 IU/msc. natomiast, nie wykazało różnicy względem placebo⁵⁵.

Cukrzyca typu I

Postuluje się, że w wysoki odsetek osób chorujących na cukrzycę typu I w krajach takich jak Finlandia związany jest z niską produkcją witaminy D z powodu niskiej ekspozycji na światło słoneczne^{56,57,58}. W badaniach wykazano, że podanie kalcytriolu hamuje działanie limfocytów Th1, co prowadzi do osłabienia procesów autoimmunologicznych w trzustce^{59,60}. Dodatkowo, kalcytriol działając poprzez VDR, wzmacnia wydzielanie insuliny przez komórki β⁶¹. W fińskim badaniu, podawano 2000 IU/dzień dzieciom w pierwszym roku ich życia. Spowodowało to 88% spadek ryzyka wystąpienia u nich cukrzycy typu I⁶². Ogólnie rzecz biorąc, przyjmowanie witaminy D może pomóc kontrolować aktywność chorobową, ale jej podawanie nie przynosi skutków terapeutycznych w istniejącej już chorobie.

Stwardnienie rozsiane

W krajach o wyższej szerokości geograficznej obserwuje się również wyższą zachorowalność na stwardnienie rozsiane⁶³. Eksperymentowano ze stosowaniem bardzo wysokich dawek witaminy D w terapii MS (1000/kg/dzień) w pojedynczych przypadkach. Strategia taka spowodowała poprawę objawów neurologicznych. Niestety, stosowanie tak dużych ilości witaminy D wiąże się ze ścisłym kontrolowaniem diety i eliminacją jakichkolwiek pokarmów zawierających wapń. Jak dotąd, nie przeprowadzono badania klinicznego, które by potwierdzało skuteczność i bezpieczeństwo takiego podejścia u większej grupy

pacjentów. Suplementacja mniejszymi dawkami (do 14000 IU/dzień) prawdopodobnie pomaga ograniczyć postęp choroby, jednak i tutaj niewiele jest dowodów. Wiadomo natomiast, że dostateczne spożycie witaminy D i odpowiednie stężenie 25(OH)D we krwi pomaga ograniczyć ryzyko wystąpienia MS.

Choroba zapalna jelit

Wiadomo, że pacjenci chorzy na choroby zapalne jelit (ang. inflammatory bowel diseases, IBD) mają skłonności do niedoborów witaminy D, ponieważ w ich jelitach nie tworzy się dostateczna ilość miceli i chylomikronów umożliwiających jej wchłanianie^{64,65}. Pojawiają się jednak dowody na to, że zależność pomiędzy niedoborami witaminy D i IBD jest dwukierunkowa. Z tych właśnie powodów, zaleca się, aby pacjenci z IBD przyjmowali około 2-3-krotnie większą dawkę witaminy D aby utrzymać normatywne stężenie 25(OH)D we krwi. Odpowiednia suplementacja jest nie tylko ważna w ograniczaniu ryzyka wystąpienia osteoporozy, ale i polepszaniu statusu chorego poprzez działanie immunomodulujące.

RZS

Istnieją przekonujące dowody na to, że zwiększenie spożycia witaminy D w celu utrzymania poziomu 25(OH)D w surowicy w preferowanym zakresie 40–60 ng/ml może zmniejszyć ryzyko wystąpienia RZS. Jednak wciąż nie ma wystarczających dowodów, aby stwierdzić, czy suplementacja witaminą D w jakiegokolwiek formie może poprawić wyniki chorego na RZS.

Gruźlica

Witamina D jest niezbędna w odpowiedzi zapalnej organizmu na gruźlicę. Niedobór witaminy D wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju aktywnej infekcji gruźliczej. Jednak to, czy suplementacja witaminą D może poprawić wyniki leczenia gruźlicy, wciąż pozostaje do wyjaśnienia ze względu na różnice w wynikach w badaniach klinicznych. Niektóre z nich wykazały wpływ witaminy D na poprawę wyników leczenia, takich jak współczynnik konwersji z rozmazu⁶⁶, współczynnik konwersji z posiewów⁶⁷, czas do konwersji posiewu plwociny⁶⁸ oraz poprawę wyników klinicznych i radiograficznych⁶⁹, podczas gdy inne nie wykazały takich zmian⁷⁰⁻⁷³.

Sepsa i choroby krytyczne

Na podstawie aktualnych dowodów widoczne jest, że krytycznie chorzy pacjenci są bardzo narażeni na niedobór witaminy D i dlatego powinni być poddawani badaniom przesiewowym i leczeniu. Co ciekawe, niektóre badania wykazały potencjalną poprawę wyników leczenia szpitalnego w tej grupie pacjentów, jednak suplementacja witaminą D w szpitalu nadal nie jest powszechnie akceptowana, biorąc pod uwagę niespójne wyniki badań klinicznych.

Infekcje wirusowe dróg oddechowych i COVID-19

Okresowe wzrosty zachorowań na grypę pojawiają się zazwyczaj w okresie zimowym na wyższych szerokościach geograficznych, jednak są sporadyczne w regionach tropikalnych⁷⁴. Jedną z hipotez tłumaczących taki stan rzeczy jest występowanie sezonowych wahań stężenia 25(OH)D we krwi ludzi⁷⁵. Hipotezę tą wspierają wyniki badań wskazujących na mniejsze prawdopodobieństwo infekcji u osób z 25(OH)D powyżej 38 ng/ml⁷⁶. Wirusy układu oddechowego dostają się do nabłonka dróg oddechowych przez specyficzne receptory i powodują uszkodzenia komórek i tkanek oraz wyzwalają wrodzone i adaptacyjne odpowiedzi immunologiczne, które następnie powodują wystąpienie stanów zapalnych dróg oddechowych

i ogólnoustrojowych, a w ciężkich przypadkach zagrażającą życiu sepsę lub zespół ostrej niewydolności oddechowej ^{77,78}. Kalcytriol stymuluje działanie antywirusowe i immunomodulujące poprzez opisane wcześniej mechanizmy stymulacji produkcji katelicydyn, modulacji ekspresji receptorów toll-podobnych i funkcjonowania komórek NK, a także poprzez hamowanie uwalniania prozapalnych cytokin ⁷⁹. Oprócz działania immunomodulującego i przeciwwirusowego, 1,25(OH)₂D działa specyficznym jako modulator szlaku renina-angiotensyna i obniża ekspresję enzymu konwertującego angiotensynę-2, który działa jako receptor, który pośredniczy w zakażeniu przez SARS-CoV-2 ⁸⁰. Dlatego też sugeruje się, że suplementacja witaminą D może zmniejszyć ryzyko i nasilenie infekcji COVID-19 ^{81,82}.

Chociaż skuteczność witaminy D jest wciąż niejasna, ponieważ wyniki trwających badań klinicznych są nadal w toku, wskazane jest utrzymywanie odpowiedniego spożycia witaminy D w celu uzyskania pożądanego poziomu 40–60 ng/ml 25(OH)D w celu zminimalizowania ryzyka i ciężkości zakażenia COVID-19. Udokumentowano, że na całym świecie średnio około 40% dzieci i dorosłych ma w krwiobiegu poziomy 25(OH)D poniżej 20 ng/ml i około 60% poniżej 30 ng/ml ⁸³. Zatem pacjenci zgłaszający się do szpitala z COVID-19 prawdopodobnie mają lekki lub silny niedobór witaminy D. Dlatego rozsądne jest, aby w ramach standardowej opieki podawać co najmniej jedną dawkę 50000 IU witaminy D wszystkim pacjentom z COVID-19 tak szybko, jak to możliwe. Pacjenci zaintubowani i karmieni przez sondę powinni otrzymać płynną postać witaminy D.

Odpowiedź indywidualna na witaminę D

Pomimo obiecujących danych eksperymentalnych wskazujących na immunomodulujące działanie witaminy D, popartych obserwowanym związkem między niskim poziomem 25(OH)D w surowicy, a wieloma chorobami immunologicznymi, istnieje znaczna rozbieżność w wynikach między badaniami klinicznymi mającymi na celu określenie wpływu witaminy D na leczenie i profilaktykę większości zaburzeń. Można to wytłumaczyć różnicami w dawkowaniu, postaci (witamina D lub 1,25 (OH)₂D lub inne metabolity i analogi), drogą podania (doustnie, wstrzyknięcie), charakterystyką pacjentów, w tym ich wyjściowym stężeniem 25(OH)D. Jedną z głównych kwestii, która może osłabiać wyniki randomizowanych badań klinicznych, jest to, że wiele z nich nie było w pełni kontrolowanych, ponieważ osoby z grupy kontrolnej nadal mogły przyjmować pewną ilość witaminy D, zwykle 600 lub 800 IU dziennie ⁸⁴. Wykazano, że nawet 600 IU witaminy D dziennie może mieć istotny wpływ na ekspresję genów w komórkach odpornościowych ⁸⁵.

Równie istotny, jeśli nie bardziej, jest fakt, że niektóre osoby mogą osiągnąć większe korzyści z przyjmowania witaminy D niż inne. Udokumentowano wysokie różnice w ekspresji genów pomiędzy osobami w odpowiedzi na witaminę D ⁸⁵⁻⁸⁷. W badaniu gdzie podawano uczestnikom 3200 IU dziennie, jedynie u połowy z nich zaobserwowano istotne zmiany ekspresji genów w komórkach jednojądrzastych krwi ⁸⁶. W nowszym badaniu klinicznym ⁸⁵, zdrowi dorośli, którzy otrzymali tę samą dawkę witaminy D i podnieśli we krwi poziom 25(OH)D



Rysunek 4. Badania wskazują, że różni ludzie mogą reagować inaczej na taką samą suplementację witaminą D.

w tym samym stopniu, wykazywali wyraźne różnice w poziomie ekspresji tych samych genów. 60% zdrowych dorosłych z niedoborem witaminy D, którzy otrzymywali 10000 IU dziennie przez 6 miesięcy, wykazywało silną odpowiedź w zakresie ekspresji genów w porównaniu z pozostałymi 40%, którzy mieli odpowiedzi od minimalnych do umiarkowanych, mimo że osoby te podniosły poziomy 25(OH)D w tym samym zakresie 60–90 ng/ml ⁸⁵. Ponadto zaobserwowano również różne wzorce profilu metabolomicznego w surowicy między podmiotami z silnymi i minimalnymi odpowiedziami w ekspresji genów ^{85,88}. Jest zatem możliwe, że wpływ suplementacji witaminy D na wyniki zdrowotne na poziomie populacji jest osłabiony ze względu na możliwość, że niektóre osoby mogą skorzystać z witaminy D inaczej niż inne. Może to pomóc wyjaśnić zerowe wyniki zgłaszane przez niektóre duże badania kliniczne mające na celu zbadanie wpływu suplementacji witaminą D na parametry pozaszkieletowe ^{89,90}.

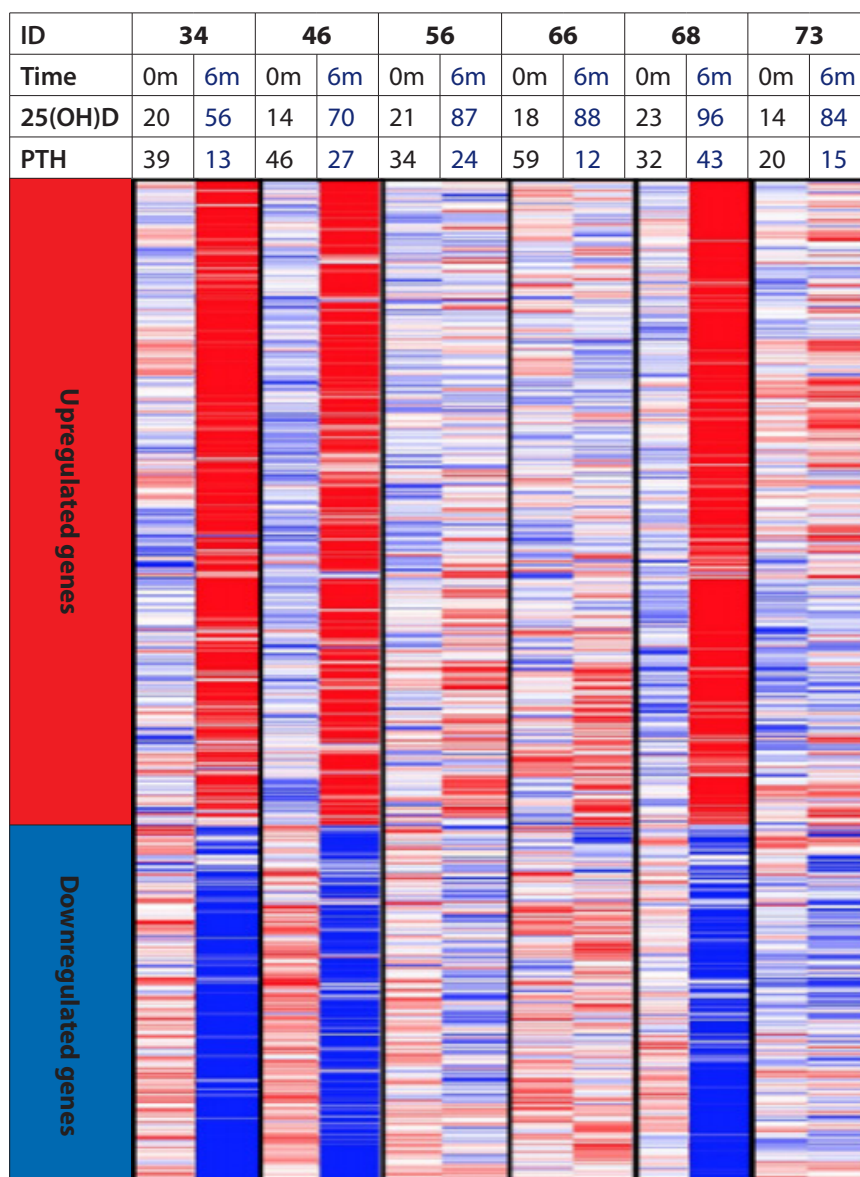


Tabela 1. Mapy termiczne genów reagujących na witaminę D, których wahania odpowiedzi ekspresji u 6 osób z niedoborem witaminy D przyjmujących 10000 IU/dzień przez 6 miesięcy, pokazujące, że 3 osoby wykazywały silną odpowiedź w zakresie ekspresji genów w porównaniu z pozostałymi 3 osobami, u których odpowiedź była minimalna, mimo iż osoby te podniosły swój poziom 25(OH)D we krwi w tym samym zakresie ~ 60–90 ng/ml. Kolor czerwony wskazuje na geny o podwyższonej ekspresji, niebieski – geny o obniżonej ekspresji.

Źródło: Shirvani, A., Kalajian, T.A., Song, A. et al. *Sci Rep* 9, 17685 (2019)

Podsumowanie

Witamina D pełni niepodważalną i niezbędną rolę w regulacji poziomu wapnia, fosforanów i metabolizmu kości. Istnieje również duża ilość dowodów na to, że komórki odpornościowe konwertują 25(OH)D do kalcytriolu w niekontrolowany sposób, a proces ten zależy od stężenia 25(OH)D we krwi wynoszącego co najmniej 30 ng/ml^{4,11,12}. Po wytworzeniu, kalcytriol działa auto- i parakrynowo, modulując systemy odporności wrodzonej i nabytej. Istnieją również dowody na to, że sama witamina D może modulować funkcje odpornościowe w sposób bezpośredni,

poprzez stabilizację błon plazmatycznych komórek nabłonkowych²⁵. Większość dotychczasowych źródeł podaje, że utrzymywanie odpowiednio wysokiego poziomu witaminy D we krwi wpływa na modulację funkcjonowania układu odpornościowego. Niskie stężenie 25(OH)D w osoczu krwi jest związane z wieloma chorobami powiązаныmi z funkcjonowaniem układu odpornościowego, włączając w to choroby autoimmunologiczne i zakaźne. Mniej przekonujące dowody wskazują natomiast na skuteczność witaminy D w leczeniu tych chorób. To, czy terapia witaminą D jako czynnikiem immunomodulującym daje pozytywne efekty w trakcie leczenia jest sprawą sporną i istnieje wiele wyników badań, które sobie wzajemnie przeczą.

Określa się, że instytucje odpowiedzialne za zdrowie ludzi powinny szerzej edukować na temat korzyści zdrowotnych witaminy D i przeciwdziałać jej niedoborom w populacji, szczególnie w okresie wzrastania organizmu, kiedy to występowanie chorób autoimmunologicznych jest szczególnie częste. Dodatkowo, korekta poziomu witaminy D w organizmie może ograniczać ryzyko wystąpienia chorób o podłożu infekcyjnym (w tym COVID-19), które mogą mieć katastrofalne konsekwencje dla zdrowia osób starszych. Jednakże, więcej danych potrzebne jest aby stwierdzić kto może najbardziej skorzystać na suplementacji witaminą D i jaka jej dawka będzie miała największy wpływ na poprawę zdrowia, bazując na indywidualnym profilu odpowiedzi organizmu. Nie wiadomo także, czy podawanie aktywnej formy witaminy D, czyli kalcytriolu lub jego analogów, jest rozsądnym rozwiązaniem w leczeniu chorób autoimmunologicznych i zakaźnych. Poziom kalcytriolu we krwi jest ściśle kontrolowany i jest ku temu dobry powód: każdy większy wzrost w stężeniu kalcytriolu we krwi skutkuje wzrostem wchłaniania wapnia w jelitach, co prowadzi do hiperkalciurii i hiperkalcemii. Najprawdopodobniej to endogenna produkcja kalcytriolu w komórkach odpornościowych, włączając w to monocyty i makrofagi, jest niezbędna dla uzyskania efektu immunomodulującego.

Chociaż większość efektów biologicznych witaminy D jest związana z aktywnością jej aktywnego metabolitu, pojawiają się intrygujące dowody wskazujące na jej działanie niezależne od metabolizmu. Nasi przodkowie prowadzący zbieracko-łowiecki tryb życia utrzymywali stężenie witaminy D we krwi na poziomie 10-50 ng/ml. Z kolei wśród afrykańskich społeczności plemiennych wartość ta to 40-60 ng/ml^{91,92}. Takie stężenia 25(OH)D we krwi wiążą się z najniższym ryzykiem wystąpienia kilku rodzajów raka, chorób układu krążenia, chorób autoimmunologicznych i ogólną śmiertelnością^{2,84,93,94}. Aby utrzymać taki poziom 25(OH)D we krwi przy minimalnej ekspozycji na światło słoneczne, należałoby spożywać od 4000 do 6000 IU witaminy D dziennie¹³. Takie spożycie witaminy D powoduje dodatkowo utrzymanie stężenia samej witaminy D we krwi



Rysunek 5. Międzynarodowe Towarzystwo Endokrynologiczne rekomenduje zwiększenie zalecanej dziennej ilości witaminy D dla osób w każdym wieku.

w przedziale 20-40 ng/ml¹³. Zaobserwowanie, że podawana *in vitro* witamina D jest o wiele bardziej efektywna niż 25(OH)D i 1,25(OH)₂D₃ w stabilizowaniu błon komórek nabłonka i przez to ogranicza stan zapalny, może pomóc wyjaśnić interesujące obserwacje kliniczne wskazujące, że ekstremalnie wysokie dawki witaminy D są efektywne w leczeniu lub ograniczeniu objawów zaburzeń autoimmunologicznych takich jak łuszczyca, bielactwo, czy stwardnienie rozsiane^{26,54}. Obserwacja, że dzieci z wrodzoną łuskowatością skóry wykazywały radykalną poprawę po otrzymywaniu 60000 IU witaminy D na dzień, przez 10 dni tylko wzmacnia argument, że witamina D pełni oddzielną, ważną rolę w utrzymywaniu dobrego stanu zdrowia⁹⁵. Pozostaje jeszcze wiele pytań odnośnie witaminy D, które muszą zostać wyjaśnione aby można było czerpać maksimum korzyści z jej stosowania. Pewne jest, że nie ma przeciwwskazań do suplementacji witaminy D tak, aby podnieść stężenie 25(OH)D do co najmniej 30 ng/ml lub nawet lepiej - do 40-60 ng/ml, aby osiągnąć optymalne korzyści zdrowotne.

O ile witamina D₃ powinna działać silniej przy zwiększaniu stężenia 25(OH)D w surowicy, o tyle witamina D₂ podawana w dawkach fizjologicznych jest równie skuteczna¹³. Podobnie, niezależnie od tego, czy witamina D znajduje się w kapsułce, proszku, sprayu czy preparacie olejowym, odpowiedź na suplementację jest podobna.

Istnieją różne strategie leczenia niedoboru witaminy D i utrzymywania wystarczającej jej ilości. Międzynarodowe Towarzystwo Endokrynologiczne zaleca przyjmowanie 50 000 IU witaminy D co tydzień przez 8 tygodni. Po tym czasie, utrzymanie wystarczającej ilości witaminy D następuje poprzez stosowanie 50 000 IU witaminy D co 2 tygodnie. W przypadku osób, które chciałyby codziennie przyjmować witaminę D, osiągnięcie nowego, stałego poziomu 25(OH)D zajmuje zwykle 8-12 tygodni. Donoszono, że każde spożyte 100 IU/dzień powoduje wzrost poziomu 25(OH)D w krwioobiegu i jego utrzymanie na poziomie około 0,6-1 ng/ml po 8-12 tygodniach. Dlatego też zdrowi dorośli z prawidłową masą ciała spożywający 2000 IU/dzień mogą oczekiwać utrzymania poziomu 25(OH)D we krwi krążącej w zakresie 30-40 ng/ml. Osoby przyjmujące 5000 IU/dzień mogą podnieść i utrzymać swój poziom we krwi w zakresie 40-60 ng/ml.

Co ważne, indywidualne reakcje na daną dawkę witaminy D różnią się znacznie w zależności od masy ciała, przyjmowanych leków, stanu zdrowia, genetyki, metody pomiaru 25(OH)D i innych. Z tego powodu zaleca się badanie stężenia 25(OH)D w surowicy po 3-6 miesiącach stosowania witaminy D.

Najlepszym sposobem ustalenia optymalnej dawki jest dostosowanie jej do konkretnej osoby poprzez pomiar poziomu 25(OH)D w surowicy i odpowiednie dostosowanie dawki witaminy D tak, aby osiągnąć poziom 25(OH)D 30-100 ng/ml. Wyściowy poziom 25(OH)D nie zmienia dawki witaminy D w leczeniu niedoboru witaminy D lub utrzymaniu wystarczającej ilości witaminy D. Aby określić skuteczność suplementacji witaminy D, poziom 25(OH)D we krwi bada się zwykle po 8-12 tygodniach od rozpoczęcia terapii. Jednak ten test nie zawsze jest dostępny, może być drogi i nie podlega refundacji. Dlatego Międzynarodowe Towarzystwo Endokrynologiczne nie zaleca ogólnych badań przesiewowych ani kontrolnych pomiarów 25(OH)D po suplementacji, ponieważ jej toksyczność jest niezwykle rzadka⁹⁶⁻⁹⁸, chyba że poprzez przypadkowe lub celowe spożycie bardzo wysokich dawek, zwykle przekraczających 50000-100000 IU/dzień przez kilka miesięcy⁹⁹. Istnieje wiele czynników ryzyka związanych z niedoborem witaminy D, które wymagają, jeśli to możliwe, pomiaru poziomu 25(OH)D w surowicy. Są to m.in. przyjmowanie leków wpływających na metabolizm witaminy D oraz zespół złego wchłaniania tłuszczu w jelitach. Ponadto pacjenci z historią przewlekłych zaburzeń ziarniniakowych, takich jak sarkoidoza lub hiperkalcemia z powodu niedoboru enzymu D-24-hydroksylazy 25-hydroksywitaminy, muszą być uważnie monitorowani, jeśli suplementacja witaminą D przebiega według zaleceń Międzynarodowego Towarzystwa Endokrynologicznego.

Wiek	Zalecana ilość dzienna (przy normalnym BMI)	Zalecana dawka dzienna dla osób z nadwagą i otyłych	Górna granica dziennej ilości*
0-12 miesięcy	400-1000 IU/d	400-1000 IU/d	2000 IU/d
1-18 lat	600-1000 IU/d	600-1000 IU/d	4000 IU/d
18-70 lat	1500-2000 IU/d	3000-6000 IU/d	10000 IU/d
>70 lat	1500-2000 IU/d	3000-6000 IU/d	10000 IU/d
Ciąża (14-18 lat)	1500-2000 IU/d	3000-6000 IU/d	4000 IU/d
Karmienie (14-18 lat)	600-1000 IU/d	1200-3000 IU/d	4000 IU/d
Ciąża (>18 lat)	1500-2000 IU/d	3000-6000 IU/d	10000 IU/d
Karmienie (>18 lat)	1500-2000 IU/d	3000-6000 IU/d	10000 IU/d

Tabela 2. Podsumowanie polecanych dziennych dawek witaminy D w celu podniesienia poziomu 25(OH)D we krwi do 30-100 ng/ml. *Maksymalna dzienna ilość witaminy D nie prowadząca do powikłań zdrowotnych, nawet u osób bez jej niedoborów.

Źródło: Kimball SM, Holick MF. Eur J Clin Nutr. 2020 Nov;74(11):1514-1518.

Literatura

- Priehl, B.; Treiber, G.; Pieber, T.R.; Amrein, K. Vitamin D and immune function. *Nutrients* 2013, 5, 2502–2521.
- Holick, M.F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007, 357, 266–281.
- Battault, S.; Whiting, S.J.; Peltier, S.L.; Sadrin, S.; Gerber, G.; Maixent, J.M. Vitamin D metabolism, functions and needs: From science to health claims. *Eur. J. Nutr.* 2013, 52, 429–441.
- Adams, J.S.; Rafison, B.; Witzel, S.; Reyes, R.E.; Shieh, A.; Chun, R.; Zavala, K.; Hewison, M.; Liu, P.T. Regulation of the extrarenal CYP27B1-hydroxylase. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2014, 144, 22–27.
- Aranow, C. Vitamin D and the immune system. *J. Investig. Med.* 2011, 59, 881–886.
- Charoenngam, N.; Shirvani, A.; Holick, M.F. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. *J. Clin. Orthop. Trauma* 2019, 10, 1082–1093.
- Haussler, M.R.; Haussler, C.A.; Jurutka, P.W.; Thompson, P.D.; Hsieh, J.C.; Remus, L.S.; Selznick, S.H.; Whitfield, G.K. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: Molecular actions and disease states. *J. Endocrinol.* 1997, 154, S57–S73.
- Bergwitz, C.; Juppner, H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Annu. Rev. Med.* 2010, 61, 91–104.
- Charoenngam, N.; Rujirachun, P.; Holick, M.F.; Ungprasert, P. Oral vitamin D₃ supplementation increases serum fibroblast growth factor 23 concentration in vitamin D-deficient patients: A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos. Int.* 2019, 30, 2183–2193.
- Herr, C.; Greulich, T.; Kocuzilla, R.A.; Meyer, S.; Zakharkina, T.; Branscheidt, M.; Eschmann, R.; Bals, R. The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer. *Respir. Res.* 2011, 12, 31.
- Adams, J.S.; Ren, S.; Liu, P.T.; Chun, R.F.; Lagishetty, V.; Gombart, A.F.; Borregaard, N.; Modlin, R.L.; Hewison, M. Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J. Immunol.* 2009, 182, 4289–4295.
- Liu, P.T.; Stenger, S.; Li, H.; Wenzel, L.; Tan, B.H.; Krutzik, S.R.; Ochoa, M.T.; Schaubert, J.; Wu, K.; Meinken, C.; et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006, 311, 1770–1773.
- Holick, M.F.; Binkley, N.C.; Bischoff-Ferrari, H.A.; Gordon, C.M.; Hanley, D.A.; Heaney, R.P.; Murad, M.H.; Weaver, C.M.; Endocrine, S. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011, 96, 1911–1930.
- Papapoulos, S.E.; Clemens, T.L.; Fraher, L.J.; Lewin, I.G.; Sandler, L.M.; O'Riordan, J.L. 1,25-dihydroxycholecalciferol in the pathogenesis of the hypercalcaemia of sarcoidosis. *Lancet* 1979, 1, 627–630.
- Adorini, L.; Penna, G. Induction of tolerogenic dendritic cells by vitamin D receptor agonists. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2009, 251–273.
- Steinman, R.M.; Hawiger, D.; Nussenzweig, M.C. Tolerogenic dendritic cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2003, 21, 685–711.
- Széles, L.; Keresztes, G.; Töröcsik, D.; Balajthy, Z.; Krenács, L.; Póliska, S.; Steinmeyer, A.; Zuegel, U.; Pruenster, M.; Rot, A.; et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Is an Autonomous Regulator of the Transcriptional Changes Leading to a Tolerogenic Dendritic Cell Phenotype. *J. Immunol.* 2009, 182, 2074.
- Piemonti, L.; Monti, P.; Sironi, M.; Fraticelli, P.; Leone, B.E.; Dal Cin, E.; Allavena, P.; Di Carlo, V. Vitamin D₃ affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. *J. Immunol.* 2000, 164, 4443–4451.
- Urry, Z.; Xystrakis, E.; Richards, D.F.; McDonald, J.; Sattar, Z.; Cousins, D.J.; Corrigan, C.J.; Hickman, E.; Brown, Z.; Hawrylowicz, C.M. Ligation of TLR9 induced on human IL-10-secreting Tregs by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ abrogates regulatory function. *J. Clin. Investig.* 2009, 119, 387–398.
- Jeffery, L.E.; Burke, F.; Mura, M.; Zheng, Y.; Qureshi, O.S.; Hewison, M.; Walker, L.S.; Lammas, D.A.; Raza, K.; Sansom, D.M. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J. Immunol.* 2009, 183, 5458–5467.
- Dickie, L.J.; Church, L.D.; Coulthard, L.R.; Mathews, R.J.; Emery, P.; McDermott, M.F. Vitamin D₃ down-regulates intracellular Toll-like receptor 9 expression and Toll-like receptor 9-induced IL-6 production in human monocytes. *Rheumatology* 2010, 49, 1466–1471.
- Banchereau, J.; Steinman, R.M. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998, 392, 245–252.
- Weeres, M.A.; Robien, K.; Ahn, Y.-O.; Neulen, M.-L.; Bergerson, R.; Miller, J.S.; Verneris, M.R. The effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on in vitro human NK cell development from hematopoietic stem cells. *J. Immunol.* 2014, 193, 3456–3462.
- Ota, K.; Dambaeva, S.; Kim, M.W.; Han, A.R.; Fukui, A.; Gilman-Sachs, A.; Beaman, K.; Kwak-Kim, J. 1,25-Dihydroxy-vitamin D₃ regulates NK-cell cytotoxicity, cytokine secretion, and degranulation in women with recurrent pregnancy losses. *Eur. J. Immunol.* 2015, 45, 3188–3199.
- Cantorna, M.T.; Zhao, J.; Yang, L. Vitamin D, invariant natural killer T-cells and experimental autoimmune disease. *Proc. Nutr. Soc.* 2012, 71, 62–66.

26. Gibson, C.C.; Davis, C.T.; Zhu, W.; Bowman-Kirigin, J.A.; Walker, A.E.; Tai, Z.; Thomas, K.R.; Donato, A.J.; Lesniewski, L.A.; Li, D.Y. Dietary Vitamin D and Its Metabolites Non-Genomically Stabilize the Endothelium. *PLoS ONE* 2015, 10, e0140370.
27. Molinari, C.; Uberti, F.; Grossini, E.; Vacca, G.; Carda, S.; Invernizzi, M.; Cisari, C. 1 α ,25-Dihydroxycholecalciferol Induces Nitric Oxide Production in Cultured Endothelial Cells. *Cell. Physiol. Biochem.* 2011, 27, 661–668.
28. Vila Cuenca, M.; Ferrantelli, E.; Meister, E.; Pouw, S.M.; Kovačević, I.; de Menezes, R.X.; Niessen, H.W.; Beelen, R.H.J.; Hordijk, P.L.; Vervloet, M.G. Vitamin D Attenuates Endothelial Dysfunction in Uremic Rats and Maintains Human Endothelial Stability. *J. Am. Heart Assoc.* 2018, 7, e008776.
29. He, Y.; Wu, W.; Wu, S.; Zheng, H.-M.; Li, P.; Sheng, H.-F.; Chen, M.-X.; Chen, Z.-H.; Ji, G.-Y.; Zheng, Z.-D.-X.; et al. Linking gut microbiota, metabolic syndrome and economic status based on a population-level analysis. *Microbiome* 2018, 6, 172.
30. Lee, C.; Lau, E.; Chusilp, S.; Filler, R.; Li, B.; Zhu, H.; Yamoto, M.; Pierro, A. Protective effects of vitamin D against injury in intestinal epithelium. *Pediatr. Surg. Int.* 2019, 35, 1395–1401.
31. Wang, T.-T.; Dabbas, B.; Laperriere, D.; Bitton, A.J.; Soualhine, H.; Tavera-Mendoza, L.E.; Dionne, S.; Servant, M.J.; Bitton, A.; Seidman, E.G.; et al. Direct and indirect induction by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of the NOD2/CARD15-defensin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease. *J. Biol. Chem.* 2010, 285, 2227–2231.
32. Zhang, Y.-G.; Wu, S.; Sun, J. Vitamin D, Vitamin D Receptor, and Tissue Barriers. *Tissue Barriers* 2013, 1, e23118.
33. Su, D.; Nie, Y.; Zhu, A.; Chen, Z.; Wu, P.; Zhang, L.; Luo, M.; Sun, Q.; Cai, L.; Lai, Y.; et al. Vitamin D Signaling through Induction of Paneth Cell Defensins Maintains Gut Microbiota and Improves Metabolic Disorders and Hepatic Steatosis in Animal Models. *Front. Physiol.* 2016, 7, 498.
34. Fakhoury, H.M.A.; Kvietys, P.R.; Alkattan, W.; Anouti, F.A.; Elahi, M.A.; Karras, S.N.; Grant, W.B. Vitamin D and intestinal homeostasis: Barrier, microbiota, and immune modulation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2020, 200, 105663.
35. Chakaroun, R.M.; Massier, L.; Kovacs, P. Gut Microbiome, Intestinal Permeability, and Tissue Bacteria in Metabolic Disease: Perpetrators or Bystanders? *Nutrients* 2020, 12, 1082.
36. Khan, M.F.; Wang, H. Environmental Exposures and Autoimmune Diseases: Contribution of Gut Microbiome. *Front. Immunol.* 2020, 10, 3094.
37. Bhalla, A.K.; Amento, E.P.; Clemens, T.L.; Holick, M.F.; Krane, S.M. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in human peripheral blood mononuclear cells: Presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983, 57, 1308–1310.
38. Amento, E.P.; Bhalla, A.K.; Kurnick, J.T.; Kradin, R.L.; Clemens, T.L.; Holick, S.A.; Holick, M.F.; Krane, S.M. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ induces maturation of the human monocyte cell line U937, and, in association with a factor from human T lymphocytes, augments production of the monokine, mononuclear cell factor. *J. Clin. Investig.* 1984, 73, 731–739.
39. Cantorna, M.T.; Snyder, L.; Lin, Y.D.; Yang, L. Vitamin D and 1,25(OH)₂D regulation of T cells. *Nutrients* 2015, 7, 3011–3021.
40. Mocanu, V.; Oboroceanu, T.; Zugun-Eloae, F. Current status in vitamin D and regulatory T cells—immunological implications. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi* 2013, 117, 965–973.
41. Gregori, S.; Giarratana, N.; Smioldo, S.; Uskokovic, M.; Adorini, L. A 1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2002, 51, 1367–1374.
42. Mao, X.; Hu, B.; Zhou, Z.; Xing, X.; Wu, Y.; Gao, J.; He, Y.; Hu, Y.; Cheng, Q.; Gong, Q. Vitamin D levels correlate with lymphocyte subsets in elderly patients with age-related diseases. *Sci. Rep.* 2018, 8, 7708.
43. Eckard, A.R.; O’Riordan, M.A.; Rosebush, J.C.; Lee, S.T.; Habib, J.G.; Ruff, J.H.; Labbato, D.; Daniels, J.E.; Uribe-Leitz, M.; Tangpricha, V.; et al. Vitamin D supplementation decreases immune activation and exhaustion in HIV-1-infected youth. *Antivir. Ther.* 2018, 23, 315–324.
44. Stallings, V.A.; Schall, J.I.; Hediger, M.L.; Zemel, B.S.; Tuluc, F.; Dougherty, K.A.; Samuel, J.L.; Rutstein, R.M. High-dose vitamin D₃ supplementation in children and young adults with HIV: A randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2015, 34, e32–e40.
45. Chen, S.; Sims, G.P.; Chen, X.X.; Gu, Y.Y.; Chen, S.; Lipsky, P.E. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation. *J. Immunol.* 2007, 179, 1634–1647.
46. Lemire, J.M.; Adams, J.S.; Sakai, R.; Jordan, S.C. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J. Clin. Investig.* 1984, 74, 657–661.
47. Geldmeyer-Hilt, K.; Heine, G.; Hartmann, B.; Baumgrass, R.; Radbruch, A.; Worm, M. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ impairs NF-kappaB activation in human naive B cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011, 407, 699–702.
48. Heine, G.; Niesner, U.; Chang, H.D.; Steinmeyer, A.; Zugel, U.; Zuberbier, T.; Radbruch, A.; Worm, M. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ promotes IL-10 production in human B cells. *Eur. J. Immunol.* 2008, 38, 2210–2218.
49. Shirakawa, A.K.; Nagakubo, D.; Hieshima, K.; Nakayama, T.; Jin, Z.; Yoshie, O. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ induces CCR10 expression in terminally differentiating human B cells. *J. Immunol.* 2008, 180, 2786–2795.
50. Yamamoto, E.A.; Nguyen, J.K.; Liu, J.; Keller, E.; Campbell, N.; Zhang, C.J.; Smith, H.R.; Li, X.; Jorgensen, T.N. Low Levels of Vitamin D Promote Memory B Cells in Lupus. *Nutrients* 2020, 12, 291.
51. Reichrath, J.; Perez, A.; Muller, S.M.; Chen, T.C.; Kerber, A.; Bahmer, F.A.; Holick, M.F. Topical calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D₃) treatment of psoriasis: An immunohistological evaluation. *Acta Dermatol. Venereol.* 1997, 77, 268–272.
52. Smith, E.L.; Walworth, N.C.; Holick, M.F. Effect of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ on the morphologic and biochemical differentiation of cultured human epidermal keratinocytes grown in serum-free conditions. *J. Investig. Dermatol.* 1986, 86, 709–714.
53. Disphanurat, W.; Viarasilpa, W.; Chakkavittumrong, P.; Pongcharoen, P. The Clinical Effect of Oral Vitamin D2 Supplementation on Psoriasis: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Dermatol. Res. Pract.* 2019, 2019, 5237642.
54. Finamor, D.C.; Sinigaglia-Coimbra, R.; Neves, L.C.M.; Gutierrez, M.; Silva, J.J.; Torres, L.D.; Surano, F.; Neto, D.J.; Novo, N.F.; Juliano, Y.; et al. A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis. *Dermatol. Endocrinol.* 2013, 5, 222–234.
55. Ingram, M.A.; Jones, M.B.; Stonehouse, W.; Jarrett, P.; Scragg, R.; Mugridge, O.; von Hurst, P.R. Oral vitamin D₃ supplementation for chronic plaque psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Dermatol. Treat.* 2018, 29, 648–657.
56. Holick, M.F. Vitamin D: A millenium perspective. *J. Cell. Biochem.* 2003, 88, 296–307.
57. Webb, A.R.; Kline, L.; Holick, M.F. 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.
58. Chen, Y.-L.; Huang, Y.-C.; Qiao, Y.-C.; Ling, W.; Pan, Y.-H.; Geng, L.-J.; Xiao, J.-L.; Zhang, X.-X.; Zhao, H.-L. Climates on incidence of childhood type 1 diabetes mellitus in 72 countries. *Sci. Rep.* 2017, 7, 12810.
59. Li, M.; Song, L.-J.; Qin, X.-Y. Advances in the cellular immunological pathogenesis of type 1 diabetes. *J. Cell. Mol. Med.* 2014, 18, 749–758.
60. Yoon, J.W.; Jun, H.S. Autoimmune destruction of pancreatic beta cells. *Am. J. Ther.* 2005, 12, 580–591.
61. Lee, S.; Clark, S.A.; Gill, R.K.; Christakos, S. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and pancreatic beta-cell function: Vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion. *Endocrinology* 1994, 134, 1602–1610.
62. Hyponen, E.; Laara, E.; Reunanen, A.; Jarvelin, M.R.; Virtanen, S.M. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: A birth-cohort study. *Lancet* 2001, 358, 1500–1503.

63. Simpson, S.; Blizzard, L.; Otahal, P.; Van der Mei, I.; Taylor, B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: A meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2011, 82, 1132.
64. Lo, C.W.; Paris, P.W.; Clemens, T.L.; Nolan, J.; Holick, M.F. Vitamin D absorption in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption syndromes. *Am. J. Clin. Nutr.* 1985, 42, 644–649.
65. Farraye, F.A.; Nimitphong, H.; Stucchi, A.; Dendrinis, K.; Boulanger, A.B.; Vijjeswarapu, A.; Tanennbaum, A.; Biancuzzo, R.; Chen, T.C.; Holick, M.F. Use of a novel vitamin D bioavailability test demonstrates that vitamin D absorption is decreased in patients with quiescent crohn's disease 1,2,3. *Inflamm. Bowel Dis.* 2011, 17, 2116–2121.
66. Nursyam, E.W.; Amin, Z.; Rumende, C.M. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion. *Acta Med. Indones* 2006, 38, 3–5.
67. Mily, A.; Rekha, R.S.; Kamal, S.M.; Arifuzzaman, A.S.; Rahim, Z.; Khan, L.; Haq, M.A.; Zaman, K.; Bergman, P.; Brighenti, S.; et al. Significant Effects of Oral Phenylbutyrate and Vitamin D3 Adjunctive Therapy in Pulmonary Tuberculosis: A Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE* 2015, 10, e0138340.
68. Martineau, A.R.; Timms, P.M.; Bothamley, G.H.; Hanifa, Y.; Islam, K.; Claxton, A.P.; Packe, G.E.; Moore-Gillon, J.C.; Darmalingam, M.; Davidson, R.N.; et al. High-dose vitamin D₃ during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: A double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2011, 377, 242–250.
69. Salahuddin, N.; Ali, F.; Hasan, Z.; Rao, N.; Aqeel, M.; Mahmood, F. Vitamin D accelerates clinical recovery from tuberculosis: Results of the SUCCINCT Study [Supplementary Cholecalciferol in recovery from tuberculosis]. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of vitamin D supplementation in patients with pulmonary tuberculosis. *BMC Infect. Dis.* 2013, 13, 22.
70. Daley, P.; Jagannathan, V.; John, K.R.; Sarojini, J.; Latha, A.; Vieth, R.; Suzana, S.; Jeyaseelan, L.; Christopher, D.J.; Smieja, M.; et al. Adjunctive vitamin D for treatment of active tuberculosis in India: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect. Dis.* 2015, 15, 528–534.
71. Tukvadze, N.; Sanikidze, E.; Kipiani, M.; Hebbar, G.; Easley, K.A.; Shenvi, N.; Kempker, R.R.; Frediani, J.K.; Mirtskhulava, V.; Alvarez, J.A.; et al. High-dose vitamin D₃ in adults with pulmonary tuberculosis: A double-blind randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015, 102, 1059–1069.
72. Ganmaa, D.; Munkhzul, B.; Fawzi, W.; Spiegelman, D.; Willett, W.C.; Bayasgalan, P.; Baasansuren, E.; Buyankhishig, B.; Oyun-Erdene, S.; Jolliffe, D.A.; et al. High-Dose Vitamin D₃ during Tuberculosis Treatment in Mongolia. A Randomized Controlled Trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017, 196, 628–637.
73. Wejse, C.; Gomes, V.F.; Rabna, P.; Gustafson, P.; Aaby, P.; Lisse, I.M.; Andersen, P.L.; Glerup, H.; Sodemann, M. Vitamin D as Supplementary Treatment for Tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009, 179, 843–850.
74. Hope-Simpson, R.E. The role of season in the epidemiology of influenza. *J. Hyg. (Lond.)* 1981, 86, 35–47.
75. Cannell, J.J.; Vieth, R.; Umhau, J.C.; Holick, M.F.; Grant, W.B.; Madronich, S.; Garland, C.F.; Giovannucci, E. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol. Infect.* 2006, 134, 1129–1140.
76. Sabetta, J.R.; DePetrillo, P.; Cipriani, R.J.; Sardin, J.; Burns, L.A.; Landry, M.L. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS ONE* 2010, 5, e11088.
77. Kuchar, E.; Miśkiewicz, K.; Nitsch-Osuch, A.; Szenborn, L. Pathophysiology of Clinical Symptoms in Acute Viral Respiratory Tract Infections. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015, 857, 25–38.
78. Matthay, M.A.; Zemans, R.L. The acute respiratory distress syndrome: Pathogenesis and treatment. *Annu. Rev. Pathol.* 2011, 6, 147–163.
79. Beard, J.A.; Bearden, A.; Striker, R. Vitamin D and the anti-viral state. *J. Clin. Virol.* 2011, 50, 194–200.
80. Cui, C.; Xu, P.; Li, G.; Qiao, Y.; Han, W.; Geng, C.; Liao, D.; Yang, M.; Chen, D.; Jiang, P. Vitamin D receptor activation regulates microglia polarization and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats and angiotensin II-exposed microglial cells: Role of renin-angiotensin system. *Redox Biol.* 2019, 26, 101295.
81. Grant, W.B.; Lahore, H.; McDonnell, S.L.; Baggerly, C.A.; French, C.B.; Aliano, J.L.; Bhatta, H.P. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* 2020, 12, 988.
82. Mendy, A.; Apewokin, S.; Wells, A.A.; Morrow, A.L. Factors Associated with Hospitalization and Disease Severity in a Racially and Ethnically Diverse Population of COVID-19 Patients. *medRxiv* 2020.
83. Hossein-nezhad, A.; Holick, M.F. Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clin. Proc.* 2013, 88, 720–755.
84. Charoengam, N.; Shirvani, A.; Holick, M.F. The ongoing D-lemma of vitamin D supplementation for nonskeletal health and bone health. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2019, 26, 301–305.
85. Shirvani, A.; Kalajian, T.A.; Song, A.; Holick, M.F. Disassociation of Vitamin D's Calcemic Activity and Non-calcemic Genomic Activity and Individual Responsiveness: A Randomized Controlled Double-Blind Clinical Trial. *Sci. Rep.* 2019, 9, 17685.
86. Carlberg, C.; Seuter, S.; de Mello, V.D.F.; Schwab, U.; Voutilainen, S.; Pulkki, K.; Nurmi, T.; Virtanen, J.; Tuomainen, T.-P.; Uusitupa, M. Primary vitamin D target genes allow a categorization of possible benefits of vitamin D₂ supplementation. *PLoS ONE* 2013, 8, e71042.
87. Carlberg, C.; Haq, A. The concept of the personal vitamin D response index. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018, 175, 12–17.
88. Shirvani, A.; Kalajian, T.A.; Song, A.; Allen, R.; Charoengam, N.; Lewanczuk, R.; Holick, M.F. Variable Genomic and Metabolomic Responses to Varying Doses of Vitamin D Supplementation. *Anticancer Res.* 2020, 40, 535–543.
89. Manson, J.E.; Cook, N.R.; Lee, I.M.; Christen, W.; Bassuk, S.S.; Mora, S.; Gibson, H.; Gordon, D.; Copeland, T.; D'Agostino, D.; et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.* 2018, 380, 33–44.
90. Pittas, A.G.; Dawson-Hughes, B.; Sheehan, P.; Ware, J.H.; Knowler, W.C.; Aroda, V.R.; Brodsky, I.; Ceglia, L.; Chadha, C.; Chatterjee, R.; et al. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 520–530.
91. Luxwolda, M.F.; Kuipers, R.S.; Kema, I.P.; van der Veer, E.; Dijck-Brouwer, D.A.J.; Muskiet, F.A.J. Vitamin D status indicators in indigenous populations in East Africa. *Eur. J. Nutr.* 2013, 52, 1115–1125.
92. Wacker, M.; Holick, M.F. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinology* 2013, 5, 51–108
93. Holick, M.F. The Death D-fying Vitamin. *Mayo Clin. Proc.* 2018, 93, 679–681. [CrossRef]
94. Dudenkov, D.V.; Mara, K.C.; Petterson, T.M.; Maxson, J.A.; Thacher, T.D. Serum 25-Hydroxyvitamin D Values and Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality: A Population-Based Cohort Study. *Mayo Clin. Proc.* 2018, 93, 721–730.
95. Sethuraman, G.; Marwaha, R.K.; Challa, A.; Yenamandra, V.K.; Ramakrishnan, L.; Thulker, S.; Sharma, V.K. Vitamin D: A New Promising Therapy for Congenital Ichthyosis. *Pediatrics* 2016, 137
96. Holick M.F. Vitamin D is not as toxic as was once thought: a historical and an up-to-date perspective. *Mayo Clin Proc.* 2015;90:561–4.
97. Kimball SM, Mirhosseini N, Holick MF. Evaluation of vitamin D₃ intakes up to 15,000 international units/day and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations up to 300 nmol/L on calcium metabolism in a community setting. *Dermatoendocrinol.* 2017;9: e1300213.
98. Dudenkov DV, Yawn BP, Oberhelman SS, Fischer PR, Singh RJ, Cha SS, et al. Changing incidence of serum 25-hydroxyvitamin D values above 50 ng/mL: a 10-year population-based study. *Mayo Clin Proc.* 2015;90:577–86.
99. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:842–56.