

*Katarzyna Perzanowska-Brzeszkiewicz, Ewa Marcinowska-Suchowierska

Witamina D a choroby przewodu pokarmowego

Vitamin D and gastrointestinal diseases

Klinika Medycyny Rodzinnej, Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Kości
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Ewa Marcinowska-Suchowierska

Streszczenie

Synteza skórna, główne źródło zaopatrzenia organizmu w witaminę D, jest ograniczona poprzez liczne czynniki (szerokość geograficzna, warunki atmosferyczne, pora roku, ubranie, filtry przeciwsłoneczne, wiek pacjenta, zawartość melaniny w skórze). Pamiętając o tych ograniczeniach, warto zwrócić uwagę na drogę pokarmową i jej rolę w uzupełnianiu niedoborów witaminy D. Główną funkcją biologiczną wywodzącego się z cholesterolu kalcytriolu jest utrzymanie hemostazy wapniowo-fosforanowej. Jednak w ciągu kilku ostatnich lat zaobserwowano wpływ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na inne tkanki, tzw. plejotropowe działanie witaminy D, w czym pośredniczy receptor jądrowy nVDR (*nuclear vitamin D receptor*). Przeciwnowotworowe działanie witaminy D_3 w przewodzie pokarmowym wiąże się m.in. z wpływem kalcytriolu na cykl komórkowy (doprowadzanie komórek do ostatecznego różnicowania), indukcję apoptozy oraz regulację ekspresji różnych cytokin zapalnych i czynników wzrostu. Zarówno nadmiar, jak i niedobór witaminy D_3 mają wpływ na układ odpornościowy upośledzając odpowiedź komórkową, co ma związek z występowaniem m.in. chorób zapalnych jelit.

Słowa kluczowe: witamina D, receptor dla witaminy D, przewód pokarmowy

Summary

Skin synthesis, the main source of vitamin D supply is restricted by multiple factors e.g. latitude, weather conditions, season, clothes, sunscreen, patient age, melanin content in the skin. Thinking about these restrictions it's worth to draw attention to digestive tract and its role in supplementation of vitamin D deficiency. The main role of calcitriol, which is derived from dehydrocholesterol, is regulation of calcium-phosphate homeostasis. Recent studies are indicate several nonskeletal effects of vitamin D. These multiorgans effects depend on the presence of specific nuclear receptors (nVDR) in different tissues. Anticancer activity of vitamin D in digestive tract is connected with calcitriol impact on cell cycle, the induction of apoptosis and the regulation of expression of different proinflammatory cytokines and growth factors. Both excess and deficiency of vitamin D has the impact on the immune system, and may interfere cellural immune response. It is associated with the development of e.g. inflammatory bowel disease.

Key words: vitamin D, vitamin D receptor, digestive system

WPROWADZENIE

W artykule przedstawiono rolę drogi pokarmowej jako źródła witaminy D dla organizmu. W przewodzie pokarmowym witamina D ulega wchłonięciu i w wyniku przemian w wątrobie i nerkach powstaje jej aktywny metabolit, który oddziałuje na układ kostny, ale znane też jest jego działanie na inne tkanki i narządy (efekt plejotropowy). W wielu schorzeniach przewodu pokarmowego dochodzi do upośledzenia wchłaniania witaminy D, wówczas konieczne jest uzupełnianie niedoborów w sposób naturalny – poprzez spożywanie produktów z dużą zawartością cholekalcyferolu czy też stosowanie preparatów witaminy D. W dalszej części opraco-

wania podkreślono przeciwnowotworową aktywność kalcytriolu oraz jego wpływ na układ immunologiczny w kontekście schorzeń przewodu pokarmowego.

ZAOPATRZENIE ORGANIZMU W WITAMINĘ D

Prawidłowo zbudowany i właściwie funkcjonujący przewód pokarmowy – szczególnie jelito cienkie, wątroba i trzustka – jest niezbędny do prawidłowego wchłaniania i metabolizmu witaminy D. Przewód pokarmowy jest przede wszystkim miejscem wchłaniania witaminy D przy jej podaży doustnej, która w naszej strefie klimatycznej stanowi znaczącą drogę zaopatrzenia w witaminę D. Głównym źródłem witaminy D pozostaje

synteza skórna, jednak powszechne dziś stosowanie kremów z filtrami przeciwsłonecznymi może zmniejszać wydajność syntezy skórnej pod wpływem promieniowania UVB nawet o 90% (1). Sposoby dostarczania witaminy D do organizmu to spożywanie produktów bogatych w witaminę D lub suplementacja z zastosowaniem preparatów cholekalcyferolu (2).

Zawartość witaminy D w polskich produktach żywnościowych:

Produkt	Zawartość witaminy D
Węgorz świeży	1200 IU/100 g
Śledź marynowany	480 IU/100 g
Śledź w oleju	808 IU/100 g
Dorsz świeży	40 IU/100 g
Gotowany/pieczony łosoś	540 IU/100 g
Gotowana/pieczona makrela	152 IU/100 g
Ryby z puszki (tuńczyk, sardynki)	200 IU/100 g
Żółtko jajka	54 IU/żółtko
Ser żółty	7,6-28 IU/100 g
Mleko krowie	0,4-1,2 IU/100 ml

Witamina D należy do witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, dlatego ich jednoczesne spożywanie ułatwia jej wchłanianie i odwrotnie, u osób unikających tłuszczów w diecie lub stosujących leki utrudniające wchłanianie tłuszczów niedobory witaminy D będą częstsze. W wielu sytuacjach jednak jedynym pewnym źródłem zaopatrzenia organizmu w witaminę D pozostaje suplementacja drogą doustną. Dla osób dorosłych podaż witaminy D w żywności i/lub preparatach farmaceutycznych powinna wynosić 800-1000 IU/dobę w okresie od października do marca, a także w miesiącach letnich, jeżeli nie jest zapewniona wystarczająca synteza skórna witaminy D. Natomiast u osób po 65. roku życia, ze względu na obniżoną syntezę skórnią oraz udowodnione działanie przeciwzapalne i przeciwupadkowe witaminy D zaleca się suplementację witaminą D w dawce 800-1000 IU/dobę przez cały rok (3). W Polsce w profilaktyce i w leczeniu stosuje się głównie cholekalcyferol (witaminę D₃), a np. w USA ergokalcyferol (witaminę D₂). Dostępne są obecnie dwie postacie aktywnej witaminy D: kalcytriol (1,25-dihydroksycholekalcyferol) w formie doustnej i pozajelitowej oraz doustny alfakalcydiol (1-hydroksycholekalcyferol). Inne analogi witaminy D nowej generacji (parykalcytol, dokserkalcyferol, oksakalcytol, maksakalcytol czy falekalcytriol), pomimo że są w większości zarejestrowane w krajach Unii Europejskiej, nie są dostępne dla polskich pacjentów. Nie stwierdzono istotnej różnicy pod względem skuteczności terapeutycznej pomiędzy kalcytriolem i alfakalcydiolem, z wyjątkiem chorych z zaawansowaną niewydolnością wątroby, u których zaburzona jest 25-hydroksylacja witaminy D.

METABOLIZM WITAMINY D

Wchłanianie witaminy D odbywa się na poziomie jelita czczego i *ileum terminale*, czyli końcowej części

jelita krętego. Wchłania się > 80% dostarczonej drogą doustną witaminy D. Witamina D jest uwalniana z enterocytów poprzez tworzenie chylomikronów a te, przez układ chłonny, przechodzą do krążenia dużego, skąd witamina D jest wychwytywana przez tkanki magazynowe – mięśnie i tkankę tłuszczową. Po wchłonięciu z przewodu pokarmowego witamina D spełnia rolę prohormonu, ponieważ dopiero w wyniku przekształceń metabolicznych powstaje jej aktywna biologicznie postać 1,25-dihydroksykalcyferol (kalcytriol). Sama witamina D jest rozpatrywana jako prohormon, zaś jej hydroksylowane pochodne: 25-hydroksykalcyferol, 1,25-dihydroksykalcyferol i 24,25-dihydroksykalcyferol jako hormony. Przemiana witaminy D jest dwuetapowa. Pierwszy etap przemian zachodzi w wątrobie, gdzie także produkowane są białka wiążące witaminę D, niezbędne do jej transportu. Hydroksylację przy węglu 25 katalizuje zespół hydroksylaz wchodzących w skład cytochromu P450 (CYP27A1, CYP3A4, CYP2R1). W wyniku ich działania powstaje 25-hydroksykalcyferol [25(OH)D], którego stężenie w surowicy jest najdokładniejszym wskaźnikiem zaopatrzenia organizmu w witaminę D i stanowi odbicie rezerw witaminy D.

Kalcydiol w połączeniu z białkiem wiążącym witaminę D przechodzi do komórek nerek i innych tkanek. W nerkach zachodzi drugi etap przemiany witaminy D – metabolit wątrobowy jest substratem do syntezy w nerkach najbardziej aktywnego metabolitu witaminy D 1,25(OH)₂D. 1 α -hydroksylacja zachodzi w mitochondriach komórek proksymalnych cewek nerkowych. Obecnie wiadomo, że hydroksylacja witaminy D w pozycji 1- α zachodzi także w gruczole sterczowym, gruczołach sutkowych, jelicie grubym, płucach, komórkach β wysp trzustki, monocytach i komórkach przytarczyc.

Receptor VDR

Witamina D (jej najbardziej aktywny metabolit 1,25(OH)₂D) oddziałuje na komórki, tkanki i narządy poprzez receptor dla witaminy D (VDR). Należy on do receptorów jądrowych, aktywowanych przez hormony steroidowe i działa jako aktywowany ligandem czynnik transkrypcyjny. Jego cząsteczka składa się z 427 aminokwasów i odgrywa rolę regulatora transkrypcji genów zależnych od witaminy D poprzez tworzenie heterodimeru z receptorem kwasu 9-cis retinowego (RXR). Gen kodujący VDR znajduje się na ramieniu długim chromosomu 12, prążek 13.1 (12q13.1). Kontrola transkrypcji genów zależnych od witaminy D (tab. 1) odbywa się w kilku etapach. Najpierw receptor musi związać się z ligandem poprzez odpowiednią domenę wiążącą. Na skutek tego zachodzi heterodimeryzacja receptora z retinoidowym receptorem X (RXR – *retinoid X receptor*), co powoduje zmiany konformacji przestrzennej receptora. W efekcie heterodimery wiążą się z odpowiednimi miejscami VDREs (elementy zależne od witaminy D – *vitamin D responsive elements*) promotorów genów zależnych od witaminy D i z różnymi jądrowymi białkami korelatorowymi. Klasycznie roz-

różniano dwa ich typy – białka zwiększające lub hamujące transkrypcję aktywowaną przez VDR (koaktywatory i korepresory).

Tabela 1. Geny, których ekspresja regulowana jest przez witaminę D w komórkach nienowotworowych (4).

Geny aktywowane przez VDR	Geny hamowane przez VDR
Osteokalcyna, osteopontyna Kalbindyna-9k Anhidraza węglanowa RANKL 24-hydroksylaza CYP3A1, A4, A11 Integryna b3 Inwolukryna Białko wiążące IGF (IGF-BP 3)	PTH, PTHrP EGF-R, c-myc, K16 IL-2, IL-12, TNF α , IFN-g, GM-CSF NFkB (rel B)

Gama genów regulowanych przez VDR w prawidłowych komórkach jest szeroka, a w komórkach nowotworowych VDR reguluje znacznie więcej genów. Następstwem tego jest plejotropowość działania witaminy D. Rozmieszczenie receptora VDR pozwoliło na wyróżnienie 2 głównych działań witaminy D:

- klasycznego (kalcemicznego) związanego z metabolizmem kostnym i
- nieklasycznego tzn. plejotropowego, wielokierunkowego działania witaminy D (optymalne stężenie 25(OH)D w surowicy dla jej działania plejotropowego to u dorosłych 30-80 ng/ml).

Witamina D wpływa przede wszystkim na gospodarkę wapniowo-fosforanową. W przewodzie pokarmowym pobudza wchłanianie wapnia i fosforanów, w układzie kostnym odgrywa rolę w procesach jego rozwoju, a w „dorosłym” szkieletcie pobudza obrót kostny, w nerkach zwiększa wchłanianie zwrotne wapnia, zaś w przytarczycach hamuje wydzielanie PTH.

Wpływ 1,25(OH)₂D na jelito

Kalcytriol [1,25(OH)₂D] działa na enterocyt w sposób bezpośredni i pośredni, doprowadzając w efekcie do wzrostu absorpcji wapnia z przewodu pokarmowego. Efektywność wchłaniania wapnia w jelitach jest największa przy stężeniu 25(OH)D przekraczającym 30 ng/ml.

Mechanizm **bezpośredni** (działanie pozareceptorowe) polega na modyfikacji struktury fosfolipidów błony enterocyta, co powoduje lokalny wzrost jej przepuszczalności dla jonów. Efekty wywierane tą drogą są o wiele szybsze niż działanie poprzez receptor jądrowy. Należy do nich m.in. aktywacja PKC i kinaz MAPK, cyklicznej guanylanowej, otwarcie kanałów chlorkowych, stymulacja napływu Ca do cytozolu. Mimo wielu badań, wciąż kontrowersyjna pozostaje kwestia, w jaki sposób efekty te zachodzą (4). Wydaje się, że mogą one przynajmniej częściowo być wynikiem pobudzenia receptorów błonowych (*membrane-associated, rapid-response steroid-binding receptor*: 1,25D3-MARRS, aneksyna II).

Pośredni mechanizm działania 1,25(OH)₂D na poziomie komórki to aktywacja genomu i synteza *de novo* białka wiążącego wapń (CaBP). Im więcej 1,25(OH)₂D

znajduje się w jelicie, tym większa jest produkcja CaBP, tym samym większe jest również wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego. Przy niedoborze witaminy D zmniejsza się wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego. Hipokalcemia jest bodźcem do wydzielania parathormonu, co prowadzi do wtórnej nadczynności przytarczyc z następową stałą, wzmożoną resorpcją kości. Skutki niedoborów witaminy D dla kości to **osteomalacja**, czyli zaburzenia mineralizacji przy prawidłowej masie kostnej i **osteoporoza** – zmniejszenie masy kostnej prawidłowo zmineralizowanej.

Choroby przewodu pokarmowego, w których występują zaburzenia wchłaniania i metabolizmu witaminy D prowadzące do jej niedoboru to: nieswoiste zapalenia jelit (NZJ), choroba trzewna, choroby wątroby (marskość wątroby, przewlekłe cholestazy), choroby trzustki.

NIESWOISTE CHOROBY ZAPALNE JELIT

W chorobie Leśniowskiego-Crohna w 80% przypadków procesem chorobowym zajęte jest *ileum terminale*, co prowadzi do zaburzeń wchłaniania witaminy D. Badania dotyczące populacji pediatrycznej wykazują, że 22-70% pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna ma obniżone stężenie witaminy D < 15 ng/ml, u chorych z *colitis ulcerosa* ten odsetek sięga 45% (5). W pracy tej zwrócono także uwagę na sezonową zmienność stężenia witaminy D w surowicy pacjentów – najniższy poziom obserwowano wczesną wiosną, najwyższy na początku jesieni. Niższe stężenia witaminy D u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w porównaniu z chorymi z *colitis ulcerosa* zauważyli w swoich badaniach Gokhale i wsp., jednak różnica ta nie była znamienna statystycznie (6). U dorosłych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit obniżenie stężenia witaminy D występuje w bardziej zaawansowanym stadium choroby, a za czynniki ryzyka niedoboru witaminy D uważane jest: palenie papierosów, zmniejszona ekspozycja na światło słoneczne, przebyta resekcja jelita cienkiego. Próbowano ustalić, z czego wynika hipowitaminoza D w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit (7). Według autorów pacjenci z NZJ unikają pokarmów bogatych w witaminę D i występuje u nich obniżenie stężenia białka wiążącego witaminę D. W **chorobie trzewnej**, czyli enteropatii glutenozależnej związanej z nietolerancją glutenu i zanikiem kosmków jelitowych, wchłanianie witaminy D jest upośledzone, a poziom 25(OH)D niski. Niski poziom witaminy D występuje także w przypadku **przewlekłej cholestazy**. W tych przypadkach zaburzenie wchłaniania witaminy D z przewodu pokarmowego wynika z zaburzenia wydzielania żółci i z upośledzenia hydroksylacji witaminy D w pozycji 25. Zaburzenie wydzielania żółci do dróg żółciowych wiąże się ze zmniejszeniem ilości kwasów żółciowych w dwunastnicy, gdzie ich obecność jest niezbędna w procesie trawienia i wchłaniania tłuszczów. W **chorobach trzustki** obniżenie stężenia witaminy D stwierdza się głównie przy współistnieniu choroby alkoholowej, cholestazy czy mukowiscydozy,

dlatego też niskie stężenie 25(OH)D przy stwierdzeniu niedoczynności trzustki powinno skłaniać do szukania innych chorób. W chorobach trzustki obserwuje się także zaburzenia wchłaniania tłuszczów i tym samym witamin w nich rozpuszczalnych.

PRZECIWNOWOTWOROWE DZIAŁANIE WITAMINY D W PRZEWODZIE POKARMOWYM

W ostatnich latach ukazało się wiele prac wskazujących na przeciwnowotworowe właściwości witaminy D. Związane są one z jej aktywnością biologiczną i zdolnością do hamowania proliferacji oraz regulacji różnicowania się komórek. Przeciwnowotworowe działanie 1,25(OH)₂-cholekalcyferolu odbywa się prawdopodobnie za pośrednictwem receptora VDR, poprzez wpływ na ekspresję genów (8). Połączenie aktywnej witaminy D z jej naturalnym ligandem, którym jest receptor VDR nasila apoptozę komórek nowotworowych, a także, jako czynnik transkrypcyjny, reguluje aktywność ponad 60 genów odpowiedzialnych za procesy różnicowania komórek oraz efekty antyproliferacyjne (9). Jelito grube, jak również gruczoł sutkowy i sterczowy posiadają własną 1 α -hydroksylazę umożliwiającą syntezę kalcytriolu. W badaniach eksperymentalnych wykazano zwiększoną ekspresję VDR w komórkach m.in. nowotworów trzustki i jelita grubego (10, 11). Międzynarodowy zespół naukowców, w pracy opublikowanej w 2010 r., na podstawie metaanalizy wyników ponad 35 badań udowodnił, że wraz ze wzrostem osoczowego stężenia witaminy D₃ średnio o 10 ng/ml, ryzyko wystąpienia raka jelita grubego maleje o 15% (12). W badaniu przeprowadzonym przez Ikezaki i wsp. pochodna witaminy D 24,25(OH)₂D redukowała częstość występowania guzów żołądka indukowanych przez N-metyloN-nitroN-nitroguanidynę (MNNG) u szczurów płci męskiej rasy Wistar (13).

WPŁYW WITAMINY D NA ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNĄ I PRZECIWZAPALNĄ ORGANIZMU

Badania epidemiologiczne wskazują na związek pomiędzy stanem zaopatrzenia organizmu w witaminę D a występowaniem chorób autoimmunologicznych – spośród chorób przewodu pokarmowego będzie to dotyczyło nieswoistych chorób zapalnych jelit.

Zarówno komórki prezentujące antygen (makrofagi, komórki dendrytyczne), jak i limfocyty T i B mają zdolność do syntezy i odpowiedzi na kalcytriol, co sugeruje, że witamina D działa w układzie immunologicznym jako czynnik para- lub autokryny. Lokalne stężenie 1,25-dihydroksycholekalcyferolu może różnić się od stężenia witaminy D we krwi.

Kalcytriol [1,25(OH)₂D₃] reguluje proliferację i różnicowanie komórek oraz wykazuje właściwości immunomodulujące. W procesie tym na poziomie molekularnym uczestniczy wiele czynników transkrypcyjnych. Efektem działania kalcytriolu jest hamowanie transformacji blastycznej limfocytów, hamowanie produkcji IL-2 i IFN- γ w limfocytach, nasilenie wytwarzania IL-1 w monocytach/makrofagach oraz wzmaganie ekspresji IL-4 i TGF- γ (14). Kalcytriol przyczynia się do przewagi odpowiedzi cytokinowej typu Th2, hamowania produkcji IgG i IgM oraz dojrzewania komórek dendrytycznych na skutek obniżenia ekspresji molekuł kostymulujących, takich jak CD40, CD80 i CD86, a także białek MHC klasy II. U pacjentów z chorobami zapalnymi jelit stwierdzono występowanie określonych wariantów polimorfizmu genu receptora VDR. Immunomodulujące właściwości analogów witaminy D otwierają nowe perspektywy terapii chorób, w patogenezie których mechanizmy immunologiczne odgrywają zasadniczą rolę. Wskazuje się na wyraźny związek między spowodowaną przez witaminę D aktywacją receptorów Toll-like (TLR), produkcją katelicydyny i zmniejszoną wrażliwością na infekcje bakteryjne.

Witamina D może być uznana za czynnik kontrolujący i promujący równowagę pomiędzy odpowiedzią immunologiczną generowaną przez komórki Th1 i Th2. Zaburzenie tej równowagi ma duże znaczenie w etiopatogenezie m.in. nieswoistego zapalenia jelit. Efekty te związane są z tym, że witamina D hamuje proliferację komórek typu B, hamuje ich różnicowanie i sekrecję immunoglobulin (15). Poza tym witamina D hamuje namnażanie limfocytów typu T i stymuluje przesunięcie populacji formy Th1 do fenotypu typu Th2, wpływa na dojrzewanie komórek T, zmniejszając populację nastawionych prozapalnie komórek o fenotypie Th17. W wyniku tego zmniejsza się produkcja prozapalnych cytokin – IL-17 i IL-21, czemu towarzyszy zwiększenie wytwarzania cytokin działających przeciwzapalnie (np. IL-10). Poza tym witamina D, działając na komórki monocytarne, zmniejsza ilość produkowanych przez nie prozapalnych cytokin, takich jak: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 i TNF- α (16).

PODSUMOWANIE

Witamina D₃, z uwagi na szeroki zakres działania i wpływ na różnorodne tkanki, cieszy się niesłabnącym zainteresowaniem naukowców. Najistotniejsza wydaje się rola kalcytriolu w procesach nadzorujących proliferację i różnicowanie komórek organizmu, ponieważ może to wiązać się z terapeutycznym zastosowaniem witaminy D w chorobach przebiegających z zaburzoną równowagą między proliferacją, różnicowaniem i apoptozą komórek tj. w chorobach nowotworowych czy chorobach autoimmunologicznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Płudowski P, Karczmarewicz E: Nowe spojrzenie na suplementację witaminą D. Stand Med 2009;
2. Kunachowicz H, Nadolna I: Tabele składu i wartości odżywczej żywności. Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa 2005.
3. Dobrzańska A i zespół ekspertów: Polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoborów witaminy D. 2009.
4. Nagpal S, Na S: Noncalcaemic actions of vitamin D receptor ligands. Endocrine Rev 2005; 26: 662-687.

5. Pappa HM, Gordon CM: Vitamin D status in children and young adults with inflammatory bowel disease. *Pediatric* 2006; 118: 1950-1961.
6. Gokhale R, Favus MJ: Bone mineral density assessment in children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; 114: 902-911.
7. Pappa HM, Gordon CM: Report on Vitamin D status in adult and pediatric patients with inflammatory bowel disease and its significance for bone health and disease. *Inflamm. Bowel Dis* 2006; 12: 1162-1174.
8. Doroszko A, Gronowicz E: Cholekalcyferol a procesy wzrostu i różnicowania komórek – znaczenie w terapii onkologicznej. *Onkol Pol* 2008; 11,1: 15-18.
9. Raimondi S, Johansson H: Review and meta-analysis on Vitamin D Receptor polymorphisms and cancer risk. *Carcinogenesis* 2009; vol. 30: 1170-1180.
10. Bonillon R, Eelen G: Vitamin D and cancer, *J Steroid Biochem. Biol* 2006; 102: 156-162.
11. Kostner K, Denzer N: The relevance of vitamin D receptor gene polymorphisms for cancer. *Anticancer Res* 2009;
12. Gandini S, Boniol M: Metaanalysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int J Cancer* 2011; 128(6): 1414-24.
13. Ikezaki S, Nishikawa A: Chemopreventive effects of 24, 25(OH)₂D a vitamin D₃ derivative on glandular stomach carcinogenesis induced in rats by N-methyl, N-nitroN-nitrosoguanidine and sodium chloride. *Cancer Res* 1996.
14. Muller K, Odum N: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ selectively reduces interleukin-2 levels and proliferation of human T cell lines *in vitro*. *Immunol Lett* 1993; 35: 177-182.
15. Chen S, Sims GP, Chen XX: Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007; 179: 1634-1647.
16. Almerighi C, Sinistro A, Cavazza A: 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits CD40L-induced pro-inflammatory and immunomodulatory activity in human monocytes. *Cytokine* 2009; 45:190-197.

otrzymano/received: 17.02.2012
zaakceptowano/accepted: 15.03.2012

Adres/address:
*Katarzyna Perzanowska-Brzeszkiewicz
Klinika Medycyny Rodzinnej, Chorób Wewnętrznych i Chorób
Metabolicznych Kości CMKP
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa
tel.: +48 22 584-11-13
e-mail: kbrzeszkiewicz@wp.pl