https://doi.org/10.59674/pbk15

WPŁYW WITAMINY D NA CHOROBY AUTOIMMUNOLOGICZNE TARCZYCY I CIĄŻĘ

THE INFLUENCE OF VITAMIN D ON AUTOIMMUNE THYROID DISEASES AND PREGNANCY

Nikola PEMPERA[1], Kamila PIETRZAK[1],
Filip BASZKOWSKI[1], Maciej OWECKI[2]

[1]Studenckie Koło Naukowe Zdrowia Publicznego,
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
[2]Zakład Zdrowia Publicznego, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie: Ze względu na kluczową rolę w homeostazie wapnia, częstość niedoborów i dodatnią korelację z występowaniem chorób autoimmunologicznych, witamina D okazała się ogromnym wyzwaniem dla współczesnego świata nauki. Hipowitaminoza wpływa na ogół stanu zdrowotnego pacjenta. Zaobserwowano, iż niedobór witaminy D może przyczyniać się do występowania depresji poporodowej oraz ograniczać rozwój płodu, prowadząc do jego hipotrofii. Dotychczas przeprowadzone badania sugerują udział tego hormonu w patogenezie choroby Hashimoto czy Gravesa Basedowa. Ponadto, obserwuje się znaczące oddziaływanie na płodność (zarówno kobiety jak i mężczyzny) oraz na okres ciąży i połogu.
Przegląd koncentruje się na zaprezentowaniu możliwych konsekwencji niedoboru witaminy D oraz wskazuje na konieczność dalszego podejmowania randomizowanych badań klinicznych na dużych grupach badanych. Celem naszej pracy jest także podsumowanie klinicznego znaczenia witaminy D w świetle aktualnej wiedzy medycznej.

Słowa kluczowe: witamina D, choroby autoimmunologiczne, ciąża

Summary: Due to its key role in calcium homeostasis, the frequency of deficiencies and positive correlation with the occurrence of autoimmune diseases, vitamin D has proven to be a huge challenge for the modern world of science. Hypovitaminosis affects the patients' overall health condition. It has been observed that vitamin D deficiency may contribute to the occurrence of postpartum depression and limit the development of the fetus, leading even to its hypotrophy. Research conducted so far, suggests the involvement of this hormone in the pathogenesis of Hashimoto's disease or Graves' disease. Moreover, there is a significant impact on fertility observed (both in women and men) and on the period of pregnancy and postpartum.
The review focuses on presenting the possible consequences of vitamin D deficiency and indicates the need to continue conducting randomized clinical trials on large groups of subjects. The aim of our work is also to summarize the clinical importance of vitamin D in the light of recent medical knowledge.

Keywords: vitamin D, autoimmune diseases, pregnancy

WSTĘP

Witamina D jest hormonem steroidowym, regulującym homeostazę wapniową w organizmie [1]. Odgrywa znaczącą rolę poprzez nasilanie procesów, takich jak: wchłanianie wapnia w jelicie cienkim, dojrzewanie osteoklastów oraz resorpcja kostna. Wskazane mechanizmy skutkują zwiększonym stężeniem wapnia we krwi [2]. W literaturze niedobór witaminy D jest kojarzony przede wszystkim z wpływem na rozwój osteomalacji u dorosłych czy krzywicy u dzieci [1,2]. W ostatnich latach coraz większą uwagę skupia plejotropowa funkcja witaminy D. Doniesienia naukowe podkreślają jej immunomodulacyjną, antyoksydacyjną i regulacyjną funkcję w patofizjologii zapaleń [3,4]. Z tego powodu witamina ta znalazła się w kręgu zainteresowań jako potencjalny czynnik mogący wpływać i regulować rozwój chorób autoimmunologicznych, w tym tarczycy [5,6]. U podłoża rozwoju tej grupy schorzeń leżą zaburzenia nadmiernej aktywacji i niedostatecznej supresji układu immunologicznego [3,5]. Ponadto, hipowitaminoza może mieć kluczowe znaczenie dla poczęcia płodu i dalszego przebiegu ciąży i połogu [7,8].

WITAMINA D – BUDOWA I JEJ ZNACZENIE

Witamina D występuje w dwóch głównych formach: witaminy D2 (ergokalcyferolu) i witaminy D3 (cholekalcyferolu). Ergokalcyferol jest formą naturalnie występującą w organizmach roślinnych i dostarczaną głównie z pożywieniem. Cholekalcyferol natomiast może być syntetyzowany w skórze z 7-dehydrocholesterolu w odpowiedzi na ekspozycję na promieniowanie ultrafioletowe typu B [2]. W krwioobiegu jest głównie transportowana głównie za pomocą białka wiążącego witaminę D (VDBP), a częściowo także przez albuminy. VDBP to glikozylowana alfa-globulina, kodowana przez gen *GC*. Jest syntetyzowana głównie w wątrobie, choć gen *GC* może ulegać ekspresji także w tkance tłuszczowej, nerkach, czy gonadach. Wskazana globulina pełni także funkcję głównego białkowego nośnika, do którego docierają metabolity witaminy D [9,10].

Cholekalcyferol trafia do wątroby, gdzie jest hydroksylowany do 25(OH)D przez 25-hydroksylazę witaminy D. Po sekrecji 25-hydroksywitaminy D trafiają z wątroby do krwioobiegu, gdzie następuje kolejne wiązanie z białkiem DPD i transport produktu 25(OH)D do kanalików proksymalnych nerek. W nerkach natomiast zachodzi następny etap hydroksylacji katalizowany przez enzym 1α-hydroksylazę. W wyniku tego procesu otrzymywany jest produkt – $1,25(OH)_2D$ (kalcytriol), który stanowi formę hormonalnie aktywną w organizmie. Ostatni etap konwersji zachodzący za pośrednictwem nerkowej 1α-hydroksylazy jest ściśle regulowany na poziomie komórkowym. Uwalniany z przytarczyc parathormon

(PTH) w odpowiedzi na hipokalcemię lub hiperfosfatemię powoduje zwiększenie ekspresji 1α-hydroksylazy za pośrednictwem szlaku kinazy białkowej A (PKA), nasilając tym samym syntezę kalcytriolu [11]. Natomiast czynnik wzrostu fibroblastów (FGF-23), wydzielany przez osteoblasty i osteocyty w warunkach hiperfosfatemii oraz wysokiego stężenia $1,25(OH)_2D$, hamuje ekspresję 1α-hydroksylazy działając razem z białkiem Klotho przez receptor dla czynnika wzrostu fibroblastów [12,13]. Poziom samego $1,25(OH)_2D$ hamuje syntezę 1α-hydroksylazy bezpośrednio prowadząc autokrynną regulację i zmniejszając własną syntezę za pośrednictwem zwiększania ekspresji 24α-hydroksylazy, przekształcającej $1,25(OH)_2D$ w formę nieaktywną – $24,25(OH)_2D$ [2]. 1α-hydroksylaza ulega ekspresji nie tylko w komórkach nerkowych, lecz także w aktywowanych komórkach dendrytycznych, limfocytach T i B. W przeciwieństwie do nerkowej 1α-hydroksylazy, izoformy w komórkach układu immunologicznego wydają się być niewrażliwe na działanie parathormonu oraz ujemnego sprzężenia zwrotnego [1].

Kalcytriol, przechodząc przez błonę komórkową łączy się z jądrowym receptorem witaminy D (VDR). Tworzy kompleks będący czynnikiem transkrypcyjnym, który reguluje ekspresję ponad 900 genów [12]. Należy wspomnieć, że VDR może być aktywowany także niezależnie od $1,25(OH)_2D$. Razem z receptorem kwasu retinowego X (RXR) tworzy kompleks (VDR-RXR), który oddziałuje na geny z domeną promotorową reagującą na witaminę D (VDRE), a sam efekt kompleksu VDR-RXR jest dodatkowo nasilany przez obecność kalcytriolu. Ekspresja receptora jest regulowana głównie epigenetycznie przez procesy metylacji, acetylacji, fosforylacji czy modyfikacje przez białka SUMO (ang. *Small Ubiquitin-like Modifier*) [14]. $1,25(OH)_2D$ przez interakcje z VDR-RXR zwiększa wchłanianie wapnia, nasilając transkrypcję indukowalnego nabłonkowego kanału wapnia (TRPV6) i innych białek transportowych w ścianie jelita, tj.: calbindina-D9K czy białko wiążące wapń (CaBP) [15]. Skutkuje to jelitową regulacją poziomu wapnia w warunkach hipokalcemii. Nie wykazano natomiast obecności przeciwstawnego mechanizmu w warunkach antagonistycznych – hiperkalcemii [15].

Wskazana interakcja kompleksu VDR-RXR oraz obecność 1α-hydroksylazy w komórkach układu immunologicznego potwierdza plejotropową funkcję $1,25(OH)_2D$, a także potencjalną rolę witaminy D w patogenezie chorób metabolicznych i autoimmunologicznych.

WITAMINA D – ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNA

Witamina D wykazuje efekt immunomodulujący na różne komórki układu immunologicznego. Najlepiej udokumentowany jest on w szczególności dla limfocytów T, limfocytów B, aktywowanych makrofagów i komórek dendrytycznych

[1]. Wskazane powyżej komórki, poprzez obecność w ich cytoplazmie receptora VDR i 1α-hydroksylazy, są zdolne do produkcji aktywnej formy 1,25(OH)2D z krążącej 25(OH)D w odpowiedzi na stymulacje parakrynną bądź autokrynną [7]. Wpływ witaminy D na odpowiedź immunologiczną jest przedmiotem licznych badań [8,12,14].

W odpowiedzi nieswoistej pierwszą linię obrony stanowią naturalne bariery organizmu, takie jak skóra, nabłonek dróg oddechowych i nabłonek jelit [16]. Okazuje się, że zarówno keratynocyty w skórze, jak i komórki jednojądrzaste (monocyty, makrofagi) rezydujące w błonach śluzowych dróg oddechowych i jelit są wrażliwe na 1,25(OH)2D. Każda z wspomnianych komórek wykazuje ekspresję receptorów toll-like (TLRs), które po aktywacji przez wzorce molekularne związane z patogenami (PAMP) zwiększają ekspresję receptora VDR, a w przypadku monocytów i makrofagów także 1α-hydroksylazy [9]. 1,25(OH)2D wychwycona przez powyższe komórki stymuluje ekspresję peptydów przeciwdrobnoustrojowych – defensyny-β2 i katelicydyny, uwalniających LL-37. LL37 jest białkiem, zdolnym do wywoływania efektu bakteriobójczego za pośrednictwem lizę błony komórkowej [17]. Dodatkowo, kalcytriol ma zdolność do aktywowania i różnicowania makrofagów bez udziału receptorów TLRs, w mechanizmie aktywacji parakrynnej [9]. Komórki jednojądrzaste przez 1α-hydroksylazę mają zdolność do zwiększenia lokalnego stężenia kalcytriolu przez hydroksylację 25(OH)D, co dodatkowo wzmacnia i moduluje nieswoistą odpowiedź immunologiczną w obrębie skóry, nabłonka układu oddechowego, oraz nabłonka jelit [18].

Komórki dendrytyczne są uważane za pomost pomiędzy odpornością swoistą i nieswoistą. W odpowiedzi na antygen ulegają różnicowaniu (z monocytów), przechwytują antygen i prezentują go w węzłach chłonnych na receptorach MHC klasy II limfocytom T. Indukują w ten sposób odpowiedź swoistą. Różnicowanie monocytów przebiega, standardowo, w odpowiedzi na wysokie stężenia IL-12 (pobudzane wtórnie przez kompleks białkowy NF-kB w komórkach jednojądrzastych) [19]. 1,25$(OH)_2$D wywiera dwojaki wpływ na komórki dendrytyczne. Z jednej strony, przez interakcje z receptorem VDR zaburza transkrypcje interleukiny-12 (IL-12). Z drugiej strony, witamina D bezpośrednio wpływa na internalizację receptorów MHC klasy II, co pozwala zapobiec nadmiernej aktywacji limfocytów T [18]. Ten sposób negatywnej regulacji odpowiedzi immunologicznej zapobiega nadmiernemu zapaleniu [20].

Zależność i mechanizm oddziaływania między witaminą D a komórkami NK jest zdecydowanie gorzej poznany w porównaniu do komórek wcześniej opisywanych. W warunkach fizjologicznych komórki NK odpowiadają za nieswoistą cytotoksyczność oraz regulację odpowiedzi immunologicznej przez cytokiny [21]. Badania in vitro wykazały potencjalny efekt supresyjny kalcytriolu na proliferację, aktywację i produkcję interferonu-γ (IFN-γ) przez komórki NK oraz na hamowanie efektu cytotoksycznego przez te komórki wywieranego [22,23]. Z drugiej

strony, wydaje się, że wysokie stężenia $1,25(OH)_2D$ nasilają cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ADCC) stymulowaną przez wcześniej aktywowane komórki NK za pomocą interleukiny-2 (IL-2). Te właściwości witaminy D mogą być wykorzystywane w leczeniu chorób autoimmunologicznych i chorobie „przeszczep przeciwko gospodarzowi" – bez potencjalnego obniżenia odporności swoistej [23].

Poza niezaprzeczalnym wpływem na odpowiedź nieswoistą, witamina D jest ważnym regulatorem odpowiedzi swoistej, w której główną rolę pełnią limfocyty. $1,25(OH)_2D$ wywiera wpływ zarówno na limfocyty T jak i B [3]. Z jednej strony, hamuje za pośrednictwem receptora VDR proliferację limfocytów B, promując ich apoptozę, co w efekcie prowadzi do spadku produkcji przeciwciał (w tym autoprzeciwciał) [5]. Podobnie wpływa na limfocyty T CD4+, zatrzymując różnicowanie komórek Th1 wytwarzających cytokiny prozapalne (szczególnie IL-2 i IFN-γ) i promując limfocyty Th2 z cytokinami, tj. IL-5 i IL-10 o właściwościach przeciwzapalnych i regulacyjnych [24]. Witamina D przesuwa równowagę odpowiedzi swoistej, w kierunku ograniczenia nadmiernej aktywacji. Co więcej, dodanie $1,25(OH)_2D$ do hodowli komórkowej limfocytów T CD4+ wykazało zmniejszoną ekspresję interleukiny-6 stymulującej komórki Th17. Nadmierne pobudzenie limfocytów Th17 jest uważane, za jeden z głównych czynników rozwoju chorób autoimmunologicznych. Z tego powodu wydaje się, iż witamina D może pełnić funkcję protekcyjną w chorobach wynikających z autoagresji [25,26].

WITAMINA D A CHOROBY AUTOIMMUNOLOGICZNE

Choroby autoimmunologiczne wynikają z autoagresji, która stanowi nieprawidłową reakcję układu immunologicznego przeciwko komórkom własnym [27]. W warunkach fizjologicznych proces selekcji autoagresywnych limfocytów jest dobrze regulowany a komórki wykazujące cechy autoagresji są eliminowane w procesie selekcji klonalnej opisywanej już w 1957 roku przez Franka Macfarlane Burneta [28], a później rozszerzonej przez Johna Russella [7,16]. Pomimo upływu lat, dokładna patogeneza chorób autoimmunologicznych wciąż pozostaje nieznana, przynosząc rokrocznie coraz nowsze teorie i hipotezy [29]. Badania wykazują, że u chorych z predyspozycją genetyczną lub narażonych na określone warunki środowiskowe wraz z jednoczesnym niedoborem witaminy D, może zostać wyindukowany proces autoagresji. [1,3]. W badaniach na dużych populacjach wykazano silny związek niedoboru witaminy D ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na cukrzycę typu 1 [30], stwardnienie rozsiane [31], nieswoiste choroby jelit [32], reumatoidalne zapalenie stawów [33] i inne choroby o podłożu autoimmunologicznym. [34]. Takie rozważania podjęto także dla autoimmunologicznych chorób tarczycy [6,35].

WPŁYW WITAMINY D NA FUNKCJE TARCZYCY

Gruczoł tarczowy uznawany jest za kluczowy element w homeostazie, kontrolującym wzrost, zużycie energii oraz procesy metaboliczne [36,37]. Hormony tarczycy (tyroksyna – T4 i trójjodotyronina – T3) są niezbędne do kontroli metabolizmu i utrzymania specyficznych funkcji organizmu dorosłych, jak i dzieci [38].

WITAMINA D A CHOROBA HASHIMOTO

Zapalenie tarczycy Hashimoto (HT) jest najczęstszą chorobą autoimmunologiczną tarczycy (AITD) i główną przyczyną niedoczynności tarczycy w obszarach świata z wystarczającą ilością jodu. [39]. Choroba cechuje się obecnością przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (TPOAb) i/lub tyreoglobulinie (TGAb), często nieregularnym stopniem niedoczynności tarczycy oraz naciekiem limfocytów B i T z pomocniczym limfocytem T CD4+ typu 1 (Th1) wewnątrz tarczycy. TPOAb jest najważniejszym autoantygenem biorącym udział w autoimmunizacji. Jego obecność postrzegana jest jako najważniejsza cecha HT i jest obserwowana u 95% pacjentów. TGAb stwierdza się u około 60-80% chorych. [40]. Wykazano, że wiek, płeć i rasa wpływają na częstość występowania HT [41,42]. Białe kobiety w wieku od 45 do 55 lat są od czterech do dziesięciu razy częściej dotknięte HT niż mężczyźni.

Mechanizm udziału witaminy D w rozwoju choroby Hashimoto nie został dotychczas jasno wyjaśniony. Potwierdzenie immunomodulującej roli witaminy D we wrodzonej, jak i nabytej odpowiedzi odpornościowej może wskazywać na jej udział w hamowaniu procesu immunopatologicznego [40].

Istnieje kilka potencjalnych mechanizmów, dzięki którym witamina D mogłaby przyczynić się do hamowania procesów autoimmunologicznych. Po pierwsze, witamina D bierze udział w hamowaniu produkcji cytokin prozapalnych przez komórki dendrytyczne (IL-2, IL-6, IL-12) oraz w zwiększaniu produkcji cytokin przeciwzapalnych (IL-6). Takie działanie redukuje ryzyko nadmiernej odpowiedzi zapalnej i potencjalnego uszkodzenia gruczołu tarczowego. Działanie przeciwzapalne 25(OH)D jest nasilane również przez upośledzenie różnicowania i dojrzewania komórek dendrytycznych. Świadczy o tym zmniejszona ekspresja MHC-II i białek występujących na powierzchni komórek prezentujących antygen (CD40, CD80, CD86). Witamina D moduluje także aktywację i różnicowanie limfocytów CD4+ po prezentacji antygenu przez komórki dendrytyczne w węzłach chłonnych, co powoduje zmianę fenotypu T pomocniczego z Th1 na fenotyp Th2. Pozwala to na ograniczenie stanu zapalnego, zmniejszenie wytwarzania cytokin

prozapalnych (IL-2, IFN-γ i TFN-α) oraz zwiększenie produkcji cytokin przeciwzapalnych (IL-4, IL-5 i IL-10) [40].

U osób z chorobą Hashimoto wykazano niższe poziomy 25(OH)D niż w populacji osób zdrowych. Warto jednak również zaznaczyć, iż pacjenci z niedoczynnością tarczycy mają tendencję do częstszego występowania niedoboru tej witaminy niż osoby z prawidłową funkcją tarczycy [43]. Zauważono, że niższy poziom witaminy D wiązał się z wyższym poziomem TSH u osób zdrowych, jak i pacjentów z chorobą Hashimoto [44]. Część autorów sugeruje, że istnieje korelacja pomiędzy przeciwciałami przeciw peroksydazie tarczycowej (anty-TPO) i przeciwciałami przeciw tyreoglobulinie (anty-TG) a stężeniem witaminy D u kobiet z chorobą Hashimoto, niezależnie od poziomu witaminy D (< 20 ng/ml, 20- 30 ng/ml i > 30 ng/ml). Inne prace natomiast [45,46,47,48] opisują brak lub mało istotną korelację między 25(OH)D i anty-TPO w populacji dorosłych.

Wiek również stanowi znaczący czynnik ryzyka choroby Hashimoto. W szczególności u osób starszych obserwuje się wyższe ryzyko tej choroby w przypadku niedoboru witaminy D. Istnieje także większa częstość występowania przeciwciał anty-TPO w populacji osób powyżej 60. roku życia, u których stwierdzono stężenie 25(OH)D < 20 ng/ml (~50 nmol/L) [32]. Podobnie, u dzieci chorujących na chorobę Hashimoto częściej stwierdza się niedobór witaminy D w porównaniu z grupą kontrolną [43]. Jednak w analizie pacjentów pediatrycznych z cukrzycą typu 1 z współistniejącą chorobą Hashimoto i bez, w obu grupach stwierdzono stężenie 25(OH)D < 20 ng/ml, bez znaczącej różnicy pomiędzy obiema grupami [43].

Wykazano , że u kobiet niski poziom witaminy D koreluje z dysfunkcją tarczycy wyłącznie, gdy podwyższone stężenie anty-TPO występował przed menopauzą. [49]. Niedobór witaminy D może zwiększać ryzyko upośledzenia funkcji poznawczych u dorosłych pacjentów z chorobą Hashimoto [43].

Działanie witaminy D zależy od interakcji z innymi czynnikami. Część pacjentów zgłaszających się z niedoczynnością tarczycy ma podwyższony poziom cholesterolu. Gdy poziom hormonów jest tylko w nieznacznym stopniu podwyższony, można rozważyć leczenie z wykorzystaniem statyn, tj. symwastatyna. Istnieją badania sugerujące, że odpowiedni poziom 25(OH)D umożliwia działanie przeciwzapalne i immunomodulujące symwastatyny, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia poziomu przeciwciał anty-TPO i anty-Tg [44].

WITAMINA D A CHOROBA GRAVESA-BASEDOWA

Choroba Gravesa-Basedowa (GD) to najczęstsza przyczyna nadczynności tarczycy. Jest chorobą autoimmunologiczną, która objawia się głównie zajęciem gruczołu tarczowego. Może również wpływać na inne narządy, w tym oczy i skórę.

Notuje się częstsze występowanie GD u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym. Czynniki środowiskowe, takie jak stres, palenie tytoniu, infekcje, narażenie na jod i okres poporodowy, a także stan po wysoce aktywnej terapii przeciwretrowirusowe (HAART) wpływają na częstość występowania nadczynności tarczycy. Choroba częściej występuje u kobiet niż mężczyzn, w grupie wiekowej między 20 a 50 rokiem życia [50].

Za wywołanie choroby Gravesa-Basedowa odpowiedzialne są przeciwciała przeciwko receptorom hormonu tyreotropowego stymulujące tarczycę (TSH--TRAb), które wywołują stan zapalny i różnicowanie fibroblastów oraz przekształcają je w miofibroblasty i tkankę tłuszczową [51]. Wskazany proces przyczynia się do wystąpienia objawów ocznych, zwanych orbitopatią tarczycową oraz do powiększania tkanki podskórnej wokół goleni, zwanej obrzękiem przedgoleniowym (dermatopatia tarczycowa) [51].

Kalcytriol (1,25-dihydroksywitamina D lub 1,25(OH)2D) jest powiązany z różnicowaniem jąder komórkowych w organizmie człowieka. Hamuje on komórki dendrytyczne i pomocnicze limfocyty T CD4+ poprzez wiązanie z głównym kompleksem zgodności tkankowej (MHC) klasy II. Wskazuje to na związek między poziomem witaminy D w surowicy a rokowaniem pacjentów z GD [51].

Zależności pomiędzy poziomem witaminy D3 a chorobą Gravesa-Basedowa są zagadnieniem badanym, lecz pomimo ogromnego postępu wiedzy w tym zakresie, nadal wszystkie mechanizmy i zależności nie zostały w pełni poznane i wyjaśnione.

W literaturze można znaleźć artykuły donoszące o związku między poziomem witaminy D a poziomem przeciwciał przeciwko receptorom TSH, podczas gdy pozostałe badania nie potwierdziły takiego związku [43]. Zależność między wielkością gruczołu tarczowego u pacjentów z GD a poziomem witaminy D była przedmiotem badań. Korelacja ta nie została w jednoznacznie potwierdzona [43].

Zauważono, że każde zwiększenie stężenia 25(OH)D w surowicy o 5 nmol/l zmniejszało ryzyko GD 1,55 razy [52]. Poziomy 25(OH)D mogą być też istotne w odpowiedzi na leczenie. Niższe poziomy związane były z mniejszym prawdopodobieństwem remisji i wyższym odsetkiem nawrotów w przypadku stosowania leków przeciwtarczycowych. W pracy retrospektywnej [53] obserwowano pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Gravesa-Basedowa i leczonych tyreostatykami. Osoby te badano przez rok po odstawieniu leczenia. Zmierzono poziom 25-hydroksywitaminy D i TRAb (tj, przeciwciał przeciwko receptorom dla tyreotropiny, czyli TSH), a po odstawieniu tyreostatyków wykonano badanie tarczycy. Nawrót choroby zaobserwowano u ponad połowy (66,4%) badanych. Podczas analizy regresji wykazano większe prawdopodobieństwo nawrotu choroby Gravesa-Basedowa u pacjentów z wyższym poziomem wolnej T4 (>1,4ng/dL)

i jednocześnie niskim poziomem 25-hydroksywitaminy D (≤14,23 ng/ml). Z powyższych danych wynika, iż stężenie 25-hydroksywitaminy D w surowicy może być niezależnym czynnikiem ryzyka pozwalającym przewidzieć nawrót choroby Gravesa-Basedowa po odstawieniu ATD (leków przeciwtarczycowych). W przeciwieństwie do tych wyników, w innych bazach danych nie znaleziono związku między poziomem witaminy D a nawrotem choroby po zakończeniu cyklu leczenia ATD. Sprawdzono [54], czy codzienna suplementacja witaminą D zmniejsza ryzyko nawrotu choroby Gravesa-Basedowa. Pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa i niedoborem witaminy D obserwowano przez co najmniej rok po odstawieniu ATD. Częstość nawrotów była podobna w obu grupach, wśród pacjentów przyjmujących witaminę D oraz tych którzy jej nie przyjmowali (38% vs. 49%, P = 0,086). Jednak w tej drugiej grupie nawrót wystąpił wcześniej (7 miesięcy vs. 5 miesięcy, P = 0,016).

Poziom 25(OH)D poniżej normy (< 20 ng/mL) został również zidentyfikowany jako niezależny czynnik ryzyka niepowodzenia terapeutycznego przy stosowaniu radioaktywnego jodu [43]. Ponadto, zgłaszano przypadki objawowej hipokalcemii po leczeniu GD, zarówno operacyjnym, radiojodem oraz z użyciem metimazolu. We wszystkich przypadkach zgłaszano niskie poziomy 25(OH)D i wysokie kompensacyjne poziomy 1,25(OH)2D, a niedobór witaminy D został wskazany jako możliwa przyczyna przyczyniająca się do powikłań [43].

WITAMINA D W CIĄŻY

WPŁYW WITAMINY D NA DEPRESJĘ POPORODOWĄ

Badania wskazują, że częstość występowania zaburzeń nastroju w trakcie ciąży i okresie poporodowym istotnie wzrosła w ostatniej dekadzie [55]. Ryzyko występowania depresji poporodowej szacuje się na około 13−19%, lecz aż u 40-80% kobiet występuje tzw. przygnębienie poporodowe [56]. Niewątpliwie, depresja poporodowa znacząco obniża jakość życia pacjentki, a pośrednio może także wpływać na rozwój nowonarodzonego dziecka [57]. Do czynników predysponujących zalicza się przede wszystkim wszelkie sytuacje związane z ciążą tj. nieplanowana ciąża, komplikacje zdrowotne, powikłane hospitalizacją zagrożenie ciąży, wcześniejsze poronienie czy fakt, iż jest to pierwsza ciąża danej kobiety [58]. W ostatnich latach pojawiają się doniesienia sugerujące wpływ niedoboru witaminy D w ciąży na rozwój depresji poporodowej. W literaturze pojawiły się badania, oparte na dużej grupie badanej. W prospektywnym badaniu kohortowym, w którym grupa badana liczyła 687 osób, oceniono, iż niski poziom witaminy D3 w ciąży [25(OH)D <50 nmol/l] wiązał się z wysokimi wynikami w Edynburskiej Skali Depresji Poporodo-

wej (EPDS) [59]. Drugie badanie, w którym grupę badaną stanowiło 796 osób wykazało, że częściej zgłaszały wyższe nasilenie objawów depresji poporodowej kobiety, których wartości poziomu witaminy D znajdowały się w najniższym kwartylu [60]. Wnioski przeciwne wysunięto z badania przeprowadzonego na 605 kobietach i 875 kobietach z grupy kontrolnej w późnym okresie ciąży. Wyniki tego badania zakwestionowały więc wspomnianą wyżej zależność [61]. Można wyciągnąć wnioski, iż niski poziom witaminy D w czasie ciąży może stanowić czynnik ryzyka rozwoju depresji poporodowej, choć istnieją pewne niespójności pomiędzy badaniami.

WPŁYW WITAMINY D NA WZROST I ROZWÓJ PŁODU

Witamina D odgrywa istotną rolę w metabolizmie wapnia czy wzroście kości [62], co może znacząco wpływać na wzrost rozwijającego się dziecka. W przeglądzie systematycznym [63] oceniano związek pomiędzy stężeniem 25(OH)D u matki a wzrostem płodu mierzonym w badaniu ultrasonograficznym. Wyniki sugerują, iż niski poziom 25(OH)D u matki może w pewnych okolicznościach wpływać na rozwój kości płodu, a tym samym na jego wzrost – zwłaszcza w przypadku jednoczesnego niedoborowego spożycia wapnia. Wykazano również [64], że matki z 25(OH)D co najmniej 37,5 nmol/l rodziły noworodki ze średnią masą urodzeniową wyższą średnio o 46 g i średnim obwodem głowy większym o 0,13 cm w porównaniu z matkami z niższym poziomem 25(OH)D. Ponadto, poziom 25(OH)D u matki wynoszący co najmniej 37,5 nmol/l w pierwszym trymestrze ciąży wiązał się z 50% redukcją ryzyka hipotrofii u dziecka. Powyższe wyniki zostały poparte w holenderskim badaniu populacyjnym, które również wykazało, że niskie wartości witaminy D mają kluczowy wpływ na rozwój hipotrofii u dziecka [65]. W ostatnich latach witamina D skupia uwagę wielu badaczy z całego świata, gdyż uznano, że skrupulatne monitorowanie jej poziomów, może znacząco poprawić nie tylko przebieg ciąży, lecz także stan dziecka [66]. W Nowej Zelandii przeprowadzono randomizowane badanie z wykorzystaniem podwójnie ślepej próby. Kobiety od 27 tygodnia ciąży do porodu, a następnie ich dzieci od urodzenia do 6 miesiąca życia zostały losowo przydzielone do jednej z trzech grup matka/niemowlę: placebo/placebo, witamina D3 1000/400 j.m. lub witamina D3 2000/ 800 j.m. Wyniki jednoznacznie pokazują, że codzienna suplementacja witaminy D w czasie ciąży, a następnie w okresie niemowlęcym w dawkach 1000/400 lub 2000/800 j.m. zwiększa odsetek niemowląt z 25(OH)D o wartościach co najmniej 50 nmol/l [67].

WPŁYW WITAMINY D NA PŁODNOŚĆ

Receptor witaminy D (VDR) i enzymy uczestniczące w jego aktywacji są szeroko rozpowszechnione wśród obu płci [68,69]. Hipowitaminoza D jest rozpowszechniona na całym świecie, dotyczy zarówno osób młodych, w podeszłym

wieku jak i w okresie rozrodczym. W Argentynie udowodniono, że hipowitaminoza 25(OH)D <20 ng/ml (zarówno w populacji płci męskiej jak i żeńskiej) dotyczy znacznie większego odsetka ludzi w sezonie jesienno-zimowym [70]. Witamina D stymuluje aktywność i ekspresję aromatazy w jajnikach oraz indukuje syntezę estrogenów i progesteronu. Natomiast na komórkach endometrium reguluje ekspresję białka Homeobox-A10 (HOXA10), które jest niezwykle istotne dla rozwoju macicy i endometrium a także odgrywa rolę w implantacji [68,71].

Hormon antymullerowski (AMH) inhibuje wzrost i rozwój pęcherzyków pierwotnych. W tym działaniu na komórki ziarniste pośredniczy receptor AMH (AMHR-II). W związku z powyższym, wyższy poziom AMH jest odpowiedzialny za hamowanie dojrzewania jajników. Badania laboratoryjne wykazały, że witamina D zmniejsza ekspresję AMH, hamuje ekspresję AMHR-II, a tym samym zwiększa ekspresję genu receptora hormonu folikulotropowego (FSH). Wskazuje to na pozytywną rolę w rozwoju i selekcji pęcherzyków do owulacji [72,73]. Jednakże, badania oceniające związek między poziomami 25(OH)D i AMH w osoczu dają niespójne wyniki [74,75,76]. W badaniu oceniającym stężenie 25(OH)D we krwi i płynie pęcherzykowym u 53 niepłodnych kobiet wykazano silną ujemną korelację pomiędzy tymi wartościami (25(OH)D a AMH) [67].

Witamina D w komórkach endometrium zmniejsza odpowiedź zapalną, indukowaną przede wszystkim przez IL-1β i TNF-α, a tym samym wpływa na stymulację implantacji i ma swój udział w endometriozie. Zaobserwowano związek pomiędzy niższą zapadalnością i niższym stopniem zaawansowania endometriozy przez kobiety z wyższymi poziomami 25(OH)D [78].

Oceniano związek między witaminą D a płodnością u par, które starały się o pierwszą ciążę i nie miały żadnych wcześniejszych schorzeń mogących zaburzać płodność. Spożycie witaminy D i suplementów w diecie oceniano prospektywnie poprzez badania przeprowadzone na początku, po 3 i po 6 miesiącach badania. Wyniki jasno wykazały, że szansa na poczęcie była statystycznie większa u par, które przestrzegały egzogennego dziennego zapotrzebowania. Kobiety posiadające wystarczający poziom 25(OH)D osiągały wyższy wskaźnik ciąż [79].

Ponadto, niepłodne kobiety z wyższymi poziomami 25(OH)D wykazują znacznie większy odsetek powodzeń zabiegów rozrodu wspomaganego tj. inseminacja czy in vitro [80,81]. Ponadto, biorczynie komórek jajowych ze stężeniem 25(OH)D <20 ng/ml prezentowały znacznie niższy odsetek skutecznych zapłodnień [82]. Kobiety, u których 25(OH)D >30 ng/ml uzyskały znacznie wyższy współczynnik ciąż klinicznych i wykazywały większe szanse na zajście w ciążę z żywymi noworodkami. Autorzy sugerują, że takie wyniki można wytłumaczyć działaniem witaminy D na endometrium [83]. Suplementacja cholekalcyferolem (witaminą D3) w dawce 50 000 jm tygodniowo przez 6 tygodni w porównaniu z placebo przed zabiegiem inseminacji z 25(OH)D <30 ng/ml wykazała lepszą jakość endometrium i zwiększony odsetek ciąż klinicznych u par suplementujących

witaminę (38,1% vs. 20,9%) [84]. Konieczne są natomiast silniejsze dowody, aby zasugerować suplementację witaminą D u pacjentek przygotowujących się do zabiegów wspomaganego rozrodu.

VDBP (VITAMIN D-BINDING PROTEIN) A CIĄŻA I LAKTACJA

VDBP (ang. *Vitamin D-Binding Protein*) oprócz transportowania pochodnych witaminy D bierze również udział w chemotaksji kwasów tłuszczowych i endotoksyn oraz ma właściwości immunomodulujące [9,10,85]. Ponadto, powiązano z konkretnymi allelami zarówno stężenia VDBP, jak i całkowite 25(OH)D oraz zwiększone ryzyko wystąpienia różnych działań niepożądanych w przebiegu ciąży, w tym niską masę urodzeniową noworodków i stan przedrzucawkowy [79,86].

Wykazano, że poziom VDBP w ciąży znacząco wzrasta. Badania sugerują, że wzrost ten może osiągać wartości z zakresu 40-50% w porównaniu do kobiet niebędących w ciąży [87]. Na początku trzeciego trymestru lub w okolicach 28 tygodnia ciąży obserwuje się szczytowe wartości VDBP [88]. Taki wzorzec zmian z możliwością przechowywania i metabolizowania witaminy D jest niezwykle korzystny w okresie ciąży i laktacji, gdyż wpływa na rozwój płodu. [89]. Wykazano, że VDBP wzrasta w odpowiedzi na zwiększony poziom estrogenów, a więc w czasie ciąży, w stanach silnego stresu, w niektórych nowotworach jajnika czy podczas hormonalnej terapii zastępczej [88]. Łożysko, stanowiące jedyną drogę podaży witaminy D do płodu, również wykazuje ekspresję VDBP [84]. Po porodzie u matki i noworodka następuje istotny spadek całkowitego stężenia 1,25(OH)2D3 i VDBP. Wskazuje się, że występuje ono w wyniku nagłego obniżenia poziomu estrogenów [90].

Estrogeny, a w szczególności 17-β estradiol (E2), mogą wpływać na układ odpornościowy ze względu na obecność receptorów estrogenowych w komórkach odpornościowych [92,93]. E2 zarówno w wysokich, jak i niskich stężeniach, hamuje prekursory linii komórek B szpiku kostnego, lecz wzmaga wytwarzanie przeciwciał, w tym autoprzeciwciał.[94,95] Co ciekawe, badania na ludziach i modelach zwierzęcych wykazały, że E2 jest w stanie zmniejszyć ekspresję CYP24A1, składnika enzymu 25-hydroksywitaminy D(3)-24-hydroksylazy, który inaktywuje witaminę D [96,97]. Efekt ten prowadzi do akumulacji witaminy D, co skutkuje silniejszą odpowiedzią przeciwzapalną u kobiet niż u mężczyzn [98].

KONSEKWENCJE NIEDOBORU WITAMINY D U MATKI I DZIECKA

Niedobór witaminy D może wpłynąć na występowanie komplikacji, zarówno tych okołoporodowych jak i związanych z późniejszym rozwojem. Stan przedrzucawkowy dotyka 3-15% ciąż i jest obarczony z ryzykiem zgonu ciężarnej i płodu.

[99] Jest to choroba wieloukładową, która manifestuje się wysokim ciśnieniem krwi i białkomoczem [100]. Układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) reguluje ciśnienie krwi. Badania epidemiologiczne powiązały nadciśnienie spowodowane wysoką aktywnością reniny z niewystarczającym stężeniem 25(OH) D [101,102]. Ponadto, witamina D może wpływać na syntezę adipokin [103], hamować proliferację komórek mięśni gładkich naczyń [104], modulować dysfunkcję śródbłonka i opóźniać upośledzenie funkcji naczyń [105], a tym samym redukować ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego. Wykazano również odwrotną zależność między stężeniem 25(OH)D w surowicy a ryzykiem wystąpienia cukrzycy ciążowej, choć niektóre badania zaprzeczają tej hipotezie. Każdy wzrost stężenia krążącego 25(OH)D o 4 ng/ml był powiązany z niższym o 2% ryzykiem wystąpienia cukrzycy ciążowej [106]. Możliwe mechanizmy, poprzez które niedobór witaminy D może wpływać na ryzyko cukrzycy ciążowej nie są jasne, ale prawdopodobnie obejmują działanie na komórki beta i insulinooporność [9]. VDR jest obecny w komórkach mięśniowych, zarówno gładkich, jak i szkieletowych. Niedobór witaminy D może zmniejszać masę i siłę mięśniową [107]. Opisano, że kobiety z 25(OH)D >30 ng/ml mają lepszą sprawność mięśni dna miednicy. W czasie ciąży wzmocnienie mięśni dna miednicy poprawia kontrolę mięśni, zapobiega nietrzymaniu moczu [108] oraz wygładza przebieg porodu [109]. Niedobór witaminy D u kobiet w ciąży prawdopodobnie zwiększa ryzyko cięcia cesarskiego ze względu na zmniejszenie siły mięśni miednicy i może powodować dłuższy i bardziej złożony poród [110].

SUPLEMENTACJA WITAMINY D

HIPOWITAMINOZA

Kontrowersje dotyczące witaminy D dotyczą przede wszystkim definicji jej niedoboru. Nie ma jasno ustalonego progu dolnej granicy poziomu 25(OH)D. Wynika to z różnorodności zaleceń wydanych przez: Endocrine Society Practice Guideline, Scientific Advisory Committee on Nutrition, Institute of Medicine, European Food Safety Authority, Australian Working Group czy przez Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej (**Tab. 1**).

Randomizowane badanie Maternal Vitamin D Osteoporosis Study (MAVIDOS) oceniające przedporodową suplementację witaminą D w dawce 1000 jm/d od 14. tygodnia ciąży do porodu zmniejszyła ryzyko AZS u ich potomstwa w 1. roku życia. Korzystny efekt obserwowany w okresie niemowlęcym został powiązany ze zwiększonym stężeniem cholekalcyferolu w mleku kobiecym. Natomiast korzystnego efektu ochronnego przed AZS nie stwierdzono w 2. i 4. roku życia dzieci [111].

TABELA 1. Kryteria rozpoznawania hipowitaminozy spowodowanej niedoborem witaminy D
TABLE 1. Criteria for diagnosing hypovitaminosis caused by vitamin D deficiency

	Endocrine Society Practice Guideline	**Scientific Advisory Committee on Nutrition**	**Institute of Medicine***	**European Food Safety Authority**	**Australian Working Group**	**Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej**
Niedobór witaminy D	<20 ng/ml	<10 ng/ml	<12 ng/ml		<12 ng/ml	<20 ng/ml
Niewystarczający poziom witaminy D	21-29 ng/ml		12-20 ng/ml		12-19.6 ng/ml	20-30 ng/ml
Wystarczający poziom witaminy D	30-100 ng/ml		> 20 ng/ml	≥20 ng/ml	≥20 ng/mL**	>30-50 ng/ml

*poziomy wyższe na koniec lata
**pod koniec zimy, wliczając ciężarne kobiety

TABELA 2. Zalecana suplementacja witaminy D w zależności od wieku
TABLE 2. Recommended vitamin D supplementation depending on age

Okres życia	**Zalecana suplementacja**
1-3 rok życia	cholekalcyferol w dawce dziennej 600 j.m. (15 µg/dobę) i ze względu na związane z wiekiem ograniczenia w opalaniu – zalecana jest przez cały rok
4-10 rok życia	w okresie od maja do końca września suplementacja cholekalcyferolu nie jest konieczna, choć nadal zalecana i bezpieczna (gdy dziecko jest eksponowane na światło słoneczne) zaleca się suplementację cholekalcyferolu w dawce 600-1000 IU/dobę (15-25 µg/dobę) przez cały rok, w oparciu o masę ciała i spożycie witaminy D w diecie
11-18 rok życia	w okresie od maja do końca września suplementacja cholekalcyferolu nie jest konieczna, choć nadal zalecana i bezpieczna (gdy dziecko jest eksponowane na światło słoneczne) zaleca się suplementację opartą na cholekalcyferolu w dawce 1000-2000 IU/dobę (25-50 µg/dobę) przez cały rok, w oparciu o masę ciała i spożycie witaminy D w diecie alternatywa – kalcyfediol w dawce dobowej 10 µg (roztwór doustny) przez cały rok, a oznaczenie kontrolne stężenia 25(OH)D w surowicy wykonać 6-8 dni po rozpoczęciu suplementacji

NOWORODKI I NIEMOWLĘTA

Odpowiednia ilość witaminy D jest niezbędna noworodkom i niemowlętom do prawidłowego rozwoju kości i zębów. Najnowsze wytyczne dotyczące profilaktyki i leczenia niedoboru witaminy D u noworodków i niemowląt określają normy witaminy D na poziomie 400 – 600 j.m. cholekalcyferolu na dzień u dzieci urodzonych o czasie, do 800 j.m./dobę w przypadku dzieci urodzonych przedwcześnie. Ponadto, nie zaleca się stosowania kalcyfediolu u wcześniaków, noworodków urodzonych o czasie i zdrowych niemowląt [112].

DZIECI I MŁODZIEŻ

Okres dzieciństwa i młodości czas wzrostu i mineralizacji kości, dlatego specjaliści zalecają całoroczną suplementację witaminy D u dzieci do 10. roku zgodnie z poniższym schematem (**Tab. 2**) [113]:

DOROŚLI

U zdrowych osób dorosłych, które w okresie od maja do września suplementacja cholekalcyferolu nie jest konieczna (pod warunkiem ekspozycji na światło słoneczne), choć nadal zalecana i bezpieczna. Zaleca się jednak suplementację opartą na cholekalcyferolu w dawce 1000-2000 IU/dobę (25-50 µg/dobę) przez cały rok, w oparciu o masę ciała i spożycie witaminy D w diecie [113]. Profilaktyka alternatywna polega na stosowaniu kalcyfediolu w dawce dobowej 10 µg przez cały rok, a oznaczenie kontrolne stężenia 25(OH)D w surowicy należy zweryfikować po upływie 6-8 dni od rozpoczęcia suplementacji. U niektórych pacjentów korzystne efekty suplementacji mogą pojawić się później, nawet po upływie 3 miesięcy [112].

SENIORZY

Wraz ze starzeniem się organizmu, zdolność skóry do produkcji witaminy D z promieni UVB maleje, a jednocześnie wzrasta ryzyko wielu schorzeń związanych z niedoborem tej witaminy. Zgodna z zaleceniami suplementacja witaminy D zakłada dawki od 1000-2000 IU na dobę u osób 65-75 lat oraz 2000-4000 IU na dobę u seniorów po 75. roku życia [112].

OKRES CIĄŻY I LAKTACJI

Suplementacja witaminy D w tej grupie powinna odbywać się pod kontrolą stężenia 25(OH)D w surowicy. W przypadku braku możliwości oceny stężenia 25(OH)D w surowicy zaleca się stosowanie cholekalcyferolu w dawce 2000 j.m./dobę (50 µg/dobę) przez cały okres ciąży i laktacji [112].

HIPERWITAMINOZA

Hiperwitaminozę i spowodowane nią objawy obserwowane są w praktyce klinicznej niezwykle rzadko. Doniesienia literaturowe sugerują, że nadmiar witaminy D może wywołać objawy neuropsychiatryczne (letarg i splątanie, osłupienie, śpiączka), ze strony przewodu pokarmowego (anoreksja, wymioty i zaparcia), sercowo-naczyniowe, wielomocz czy kolkę nerkową. Wynikają one, w szczególności, z hiperkalcemii i hiperkalciurii. Niemniej jednak, należy mieć na uwadze, iż wskazane objawy występują najczęściej u pacjentów, u których stężenie witaminy D3 przekracza 150 ng/ml (przy normie do 100 ng/ml) [114].

LITERATURA

[1] ARNSON Y, AMITAL H, SHOENFELD Y. Vitamin D and Autoimmunity: New Aetiological and Therapeutic Considerations. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2007; 66 (9): 1137-42. doi: 10.1136/ard.2007.06983

[2] HOLICK MF. Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine* 2007; 357 (3): 266-81. doi: 10.1056/NEJMra070553

[3] KAMEN DL, TANGPRICHA V. Vitamin D and Molecular Actions on the Immune System: Modulation of Innate and Autoimmunity. *Journal of Molecular Medicine* 2010; 88(5): 441-50. doi:10.1007/s00109-010-0590-9

[4] CHRISTAKOS S, DHAWAN P, VERSTUYF A, VERLINDEN L, CARMELIET G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects'. *Physiological Reviews* 2016; 96 (1): 365-408. doi:10.1152/physrev.00014.2015

[5] GIUSEPPE M, TONACCI A, NEGRINI S, GRECO M, BORRO M, PUPPO F, GANGEMI S. Emerging Role of Vitamin D in Autoimmune Diseases: An Update on Evidence and Therapeutic Implications. *Autoimmunity Reviews* 2019; 18 (9): 102350. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102350

[6] JIYING W, LV S, CHEN G, GAO C, HE J, ZHONG H, XU Y. Meta-Analysis of the Association between Vitamin D and Autoimmune Thyroid Disease. *Nutrients* 2015; 7 (4): 2485-98. doi:10.3390/nu7042485

[7] ROSEN YJ, DAICH I, SOLIMAN I, BRATHWAITE E, SHOENFELD Y. Vitamin D and Autoimmunity. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2016; 45 (6): 439-47. doi: 10.3109/03009742.2016.1151072

[8] SZODORAY P, NAKKEN B, GAAL J. JONSSON R. SZEGEDI A. ZOLD E, SZEGEDI G, BRUN JG, GESZTELYI R, ZEHER M, BODOLAY E. The Complex Role of Vitamin D in Autoimmune Diseases. *Scandinavian Journal of Immunology* 2008; 68 (3): 261-69. doi:10.1111/j.1365-3083.2008.02127.x

[9] NORMAN. 1α,25(OH)2 Vitamin D3, vitamin D nuclear receptor (VDR) and plasma vitamin D-binding protein (dbp) structures and ligand shape preferences for genomic and rapid biological responses. *In Principles of Bone Biology*. 2008; 749-778. doi:10.1016/B978-0-12-373884-4.00006-9

[10] SPEECKAERT MM, SPEECKAERT R, VAN GEEL N, DELANGHE JR. Chapter one—Vitamin D binding protein: A multifunctional protein of clinical importance. *In Advances in Clinical Chemistry*; 2014; 63:1-57. doi: 10.1016/b978-0-12-800094-6.00001-7

[11] TAKEYAMA K, SHIGEAKI K. The Vitamin D3 1alpha-Hydroxylase Gene and Its Regulation by Active Vitamin D3. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 2011; 75 (2): 208-13. doi: 10.1271/bbb.100684

[12] PORTALES-CASTILLO I, SIMIC P. PTH, FGF-23, Klotho and Vitamin D as Regulators of Calcium and Phosphorus: Genetics, Epigenetics and Beyond. *Frontiers in Endocrinology* 2022; 13: 992666. doi:10.3389/fendo.2022.992666

[13] EDMONSTON D, WOLF M. FGF23 at the Crossroads of Phosphate, Iron Economy and Erythropoiesis. *Nature Reviews Nephrology* 2020; 16 (1): 7-19. doi: 10.1038/s41581-019-0189-5
[14] GASPERINI B, FALVINO A, PICCIRILLI E, TARANTINO U, BOTTA A, VISCONTI VV. Methylation of the Vitamin D Receptor Gene in Human Disorders: International Journal of Molecular Sciences. *International Journal of Molecular Sciences* 2024; 25 (1): 107. doi:10.3390/ijms25010107
[15] SHAKER JL, DEFTOS L. Calcium and Phosphate Homeostasis. In Endotext, edited by Kenneth R. Feingold, Bradley Anawalt, Marc R. Blackman, Alison Boyce, George Chrousos, Emiliano Corpas, Wouter W. de Herder, et al. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2023; PMID: 25905252.
[16] RUSSELL JH. Clonal Deletion. *Encyclopedia of Immunology* (Second Edition), edited by Peter J. Delves, 1998; 569-73. doi:10.1006/rwei.1999.0150
[17] LAMBROS A, KOSTOGLOU-ATHANASSIOU I, KOUTSILIERIS M, SHOENFELD Y. Vitamin D and Autoimmune Rheumatic Diseases. *Biomolecules* 2023; 13 (4): 709. doi:10.3390/biom13040709
[18] RAN W, CHRISTAKOS S. Mechanisms Underlying the Regulation of Innate and Adaptive Immunity by Vitamin D. *Nutrients* 2015; 7 (10): 8251-60. doi:10.3390/nu7105392
[19] ADORINI L. Intervention in Autoimmunity: The Potential of Vitamin D Receptor Agonists *Cellular Immunology* 2005; 233 (2): 115-24. doi:10.1016/j.cellimm.2005.04.013
[20] AO T, KIKUTA J, ISHII M. The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. *Biomolecules* 2021, 11:1624. doi:10.3390/biom11111624
[21] LENART M, RUTKOWSKA-ZAPALA M, SIEDLAR M. 2024. NK Cell Receptor Modulation in Viral Infections. *Clinical and Experimental Immunology* 2024; uxae045. doi:10.1093/cei/uxae045
[22] KUNIAKI O, DAMBAEVA S, WOO-IL-KIM M, HAN AR, 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'. *European Journal of Immunology* 2015*;* 45 (11): 3188-99.
[23] BOLD A, GROSS H, HOLZMANN E, SMETAK M, BIRKMANN J, BERTSCH T, TRIEBEL J, SAUER K, WILHELM M, HOERES T. Immune Activating and Inhibiting Effects of Calcitriol on Γδ T Cells and NK Cells. *Immunobiology* 2022; 227 (6): 152286. doi: 10.1097/cji.0000000000000289
[24] HEWISON M. An Update on Vitamin D and Human Immunity. *Clinical Endocrinology* 2012; 76 (3): 315-25. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04261.x
[25] STOCKINGER B. Th17 Cells: An Orphan with Influence. *Immunology and Cell Biology* 2007; 85 (2): 83-84. doi:10.1038/sj.icb.7100035
[26] XUE ML, ZHU H, THAKUR A, WILLCOX M. 1 Alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 Inhibits pro-Inflammatory Cytokine and Chemokine Expression in Human Corneal Epithelial Cells Colonized with Pseudomonas Aeruginosa. *Immunology and Cell Biology* 2002;80 (4): 340-45. doi:10.1046/j.1440-1711.80.4august.1.x
[27] LLEO A, INVERNIZZI P, GAO B, PODDA M, GERSHWIN ME. Definition of Human Autoimmunity--Autoantibodies versus Autoimmune Disease. *Autoimmunity Reviews* 2010; 9 (5): A259-266. doi:10.1016/j.autrev.2009.12.002
[28] BURNET FM. The clonal selection theory of acquired immunity. *Cambridge University Press* 1959.
[29] HODSON R.Autoimmune Disease. *Nature* 2021; 595 (7867): S45-S45. doi:10.1038/d41586-021-01833-y
[30] ZIPITIS CS, AKOBENG AK. Vitamin D Supplementation in Early Childhood and Risk of Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of Disease in Childhood* 2008;93 (6): 512-17. doi:10.1136/adc.2007.128579
[31] MUNGER KL, LEVIN LL, HOLLIS BW, HOWARD NS, ASCHERIO A. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis. *JAMA* 2006;296 (23): 2832-38. doi:10.1001/jama.296.23.2832
[32] JAHNSEN J, FALCH JA, MOWINCKEL P, AADLAND E. Vitamin D Status, Parathyroid Hormone and Bone Mineral Density in Patients with Inflammatory Bowel Disease'. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2002;37 (2): 192-99. doi:10.1080/003655202753416876

[33] COSTENBADER KH, FESKANICH D, HOLMES M, KARLSON EW, BENITO-GARCIA E. Vitamin D Intake and Risks of Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis in Women. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2008;67 (4): 530-35. doi: 10.1136/ard.2007.072736

[34] VACCA A, CORMIER C, PIRAS M, MATHIEU A, KAHAN A, ALLANORE Y. Vitamin D Deficiency and Insufficiency in 2 Independent Cohorts of Patients with Systemic Sclerosis. *The Journal of Rheumatology* 36 2009;(9): 1924-29. doi:10.1186/s42358-021-00192-6

[35] KIVITY S, AGMON-LEVIN N, ZISAPPL M, SHAPIRA Y, NAGY EV, DANKO K, SZEKANECZ Z, LANGEVITZ P, SHOENFELD Y. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol* 2011;8:243-7. doi:10.1038/cmi.2010.73

[36] FENG M, LI H, CHEN SF, LI WF, ZHANG FB. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and risk of autoimmune thyroid diseases: a meta-analysis. Endocrine. 2013;43(2):318-326. doi: 10.1007/s12020-012-9812-y

[37] MAENHAUT C, CHRISTOPHE D, VASSART G, DUMONT J, ROGER P, OPITZ R. Ontogeny, anatomy, metabolism and physiology of the thyroid. In: Endotext [Internet]. edn.: MDText. com, Inc.; 2015.

[38] NETTORE CI, ALBANO L, UNGARO P, COLAO A, MACCHIA PE. Sunshine vitamin and thyroid. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 2017;18, nr 3: 347-54. doi:10.1007/s11154-017-9406-3

[39] RAGUSA F, FALLAHI P, ELIA G, GONNELLA D, PAPARO SR, GIUSTI C, CHURILOV LP, FERARRI SM, ANTONELLI A. Hashimotos' Thyroiditis: Epidemiology, Pathogenesis, Clinic and Therapy". *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism* 2019;33, 6: 101367. doi:10.1016/j.beem.2019.101367

[40] DURA-TRAVE T, GALLINAS-VICTORIANO F. Autoimmune Thyroiditis and Vitamin D. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25, 3154. doi:10.3390/ijms25063154

[41] MERRILL SJ, MU Y. Thyroid autoimmunity as a window to autoimmunity: An explanation for sex differences in the prevalence of thyroid autoimmunity. *J. Theor. Biol.* 2015; 375:95-100. doi: 10.1016/j.jtbi.2014.12.015

[42] ANTONELLI A, FERRARI SM, CORRADO A, DI DOMENICANTONIO A, FALLAHI P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmunity Reviews* 2015; 14(2): 174-80. doi:10.1016/j.autrev.2014.10.016

[43] VIEIRA IH, RODRIGUES D, PAIVA I. Vitamin D and Autoimmune Thyroid Disease—Cause, Consequence, or a Vicious Cycle? *Nutrients* 2020;12(9): 2791. doi:DOI: 10.3390/nu12092791

[44] GIERACH M, JUNIK R. The Role of Vitamin D in Women with Hashimoto's Thyroiditis". *Endokrynologia Polska* 2023;74, (2): 176-80. doi:10.5603/EP.a2022.0095

[45] BOZKURT N, KARBEK B, UCAN B, SAHIN M, CAKEL E, OEZBEK M, DALIBASI T. The Association between Severity of Vitamin D Deficiency and Hashimoto's Thyroiditis. *Endocr. Prat.* 2013;19:479-484. doi: 10.4158/EP12376.OR

[46] GIOVANAZZO S, VICCHIO TM, CERTO R, ALIBRANDI A, PALMIERI O , CAMPENNI A, CANNAVO S, TRIMARCHI F, RUGGERI RM. Vitamin D receptor gene polymorphisms/haplotypes and serum 25(OH)D3 levels in Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine* 2017;55:599-606. doi: 10.1007/s12020-016-0942-5

[47] GOSWAMI R, MARWAHA RK, GUPTA N, TANDON N, SREENIVAS V, TOMAR N, RAY D, KANWAR R, AGARWAL R. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity in Asian Indians: A community-based survey. *Br. J. Nutr.* 2009;102:382-386. doi: 10.1017/S0007114509220824

[48] SOENMEZGOEZ E, OZER S, YILMAZ R, BILGE S, OENDER Y, BUETUEN I. Hypovitaminosis D in Children with Hashimotos Thyroiditis. *Rev. Méd. Chile.* 2016;144:611-616. doi: 10.4067/S0034-98872016000500009

[49] KIM CY, LEE YJ, CHOI JH, LEE SY, LEE HY, JEONG DH, CHOI YJ. The Association between Low Vitamin D Status and Autoimmune Thyroid Disease in Korean Premenopausal Women: The 6th Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2013-2014. *Korean J. Fam. Med.* 2019;40:323-328. doi: 10.4082/kjfm.18.0075

[50] POKHREL B, BHUSAL K. Graves Disease.. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing* 2024; PMID: 28846288.

[51] RATTANMUSIK N, UITRAKUL S, CHAROENPIRIYA A. Vitamin D Levels in Patients with Active and Remission Graves' Disease. *Medicines* 2023; 10, 41. doi:10.3390/medicines10070041
[52] MA J, WU D, LI C, FAN C, CHAO N, LIU J, JI Y, WANG R, MIAO W, GUAN H, SHAN Z, TENG W. Lower serum 25-hydroxyvitamin D level is associated with 3 types of autoimmune thyroid diseases. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:e1639. doi:10.1097/MD.0000000000001639
[53] AHN HY, CHUNG YJ, CHO BY. Serum 25-hydroxyvitamin D might be an independent prognostic factor for Graves disease recurrence. *Medicine* 2017;96, 31: e7700. doi:10.1097/MD.0000000000007700
[54] CHO YY, CHUNG YJ. Vitamin D supplementation does not prevent the recurrence of Graves' disease". *Scientific Reports* 2020;10, 16. doi:10.1038/s41598-019-55107-9
[55] NORHAYATI MN, HAZLINA NH, ASRENEE AR, EMILIN WM. Magnitude and risk factors for postpartum symptoms: a literature review. *J. Affect. Disord*. 2015; 175: 34−52. doi:10.1016/j.jad.2014.12.041
[56] BUTTNER MM, O'HARA MW, WATSON D. The structure of women's mood in the early postpartum. *Assessment* 2012; 19: 247−256.doi: 10.1177/1073191111429388
[57] O'HARA MW, MCCABE JE. Postpartum depression: current status and future directions. *Ann. Rev. Clin. Psychol.* 2013; 9: 379−407. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050212-185612
[58] BLOM EA, JANSEN PW, VERHILST FC, HOFMAN A, RAAT H, JADDOE VWV, COOLMAN M, STEEGERS EAP, TIEMEIER H. Perinatal complications increase the risk of postpartum depression. The Generation R Study. *BJOG* 2010; 117: 1390-1398. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02660.x
[59] GUR EB, GOKDUMAN A, TURAN GA, TATAR S, HEPYILMAZ I, ZENGIN EB, ESKICIOGLUF, GUCLU S. Mid-pregnancy vitamin D levels and postpartum depression. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 179:110-116. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.05.017
[60] ROBINSON M, WHITEHOUSE AJ, NEWNHAM AJ, GORMAN S, JACOBY P, HOLT BJ, SERRALHA M, TEARNE JE, HOLT PG, HART PH, KUSEL MH. Low maternal serum vitamin D during pregnancy and the risk for postpartum depression symptoms. *Arch Womens Ment Health* 2014; 17:213-219. doi: 10.1007/s00737-014-0422-y
[61] NIELSEN NO, STROM M, BOYD HA, ANDERSEN EW, WOHLFAHRT J, LUNDQVIST M, COHEN A, HOUGAARD DM, MELBYE M. Vitamin D status during pregnancy and the risk of subsequent postpartum depression: a case-control study. *PloS one* 2013;*8*(11), e80686. doi:10.1371/journal.pone.0080686
[62] SPECKER BL.. Does vitamin D during pregnancy impact offspring growth and bone? *Proc Nutr Soc* 2012; 71:38-45. doi:10.1017/S0029665111003053
[63] GALTHEN SORENSEN M, ANDERSEN LB, SPERLING L, CHRISTESEN HT. Maternal 25-hydroxyvitamin D level and fetal growth assessed by ultrasound: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44(6):633-40. doi:10.1002/uog.13431
[64] GERNAND AD, SIMHAN HN, KLEBANOFF MA, BODNAR LM. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D and measures of newborn and placental weight in a U.S. multicenter cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:398-404. doi:10.1210/jc.2012-3275
[65] VAN DEN BERG G, VAN EIJSDEN M, VRIJKOTTE TG, GEMKE RJ. Suboptimal maternal vitamin D status and low education level as determinants of small-for-gestational-age birth weight. *Eur J Nutr* 2013; 52:273-279. doi:10.1007/s00394-012-0327-3
[66] BHUTTA ZA, DAS JK, RIZVI A, GAFFEY MF, WALKER N, HORTON S, WEBB P, LARTEY A, BLACK RE. Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: what can be done and at what cost? *Lancet* 2013; 382:452-477. doi:10.1016/S0140-6736(13)60996-4
[67] GRANT CC, STEWART AW, SCRAGG R, MILNE T, ROWDEN J, EKEROMA A, WALL C, MITCHELL EA, CRENGLE S, TRENHOLME A, CRANE J, CAMARGO CA JR. Vitamin D during pregnancy and infancy and infant serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Pediatrics* 2014; 133:e143-e153. doi:10.1542/peds.2013-2602
[68] LERCHBAUM E, OBERMAYER-PIETSCH B.Vitamin D and fertility: A systematic review. *Eur. J. Endocrinol.* 2012;166:765-778. doi: 10.1530/EJE-11-0984
[69] BLOMBERG JENSEN M, NIELSEN JE, JOGENSEN A, RAJPERTS-DE MEYTS E, KRINSTENSEN DM, JORGENSEN N, SKAKKEBAEK NE, JUUL A, LEFFERS H. Vitamin D receptor

and Vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. *Hum. Reprod.* 2010;25:1303-1311. doi: 10.1093/humrep/deq024

[70] COSTANZO PR, ELIAS NO, KLEIMAN RUBINSZTEIN J, GARCIA BASAVILBASO NX, PIACENTINI R, SALERNI HH. Ultraviolet radiation impact on seasonal variations of serum 25-hydroxy-vitamin D in healthy young adults in Buenos Aires. *Medicina*. 2011;71:336-342.

[71] VOULGARIS N, PAPANASTASIOU L, PIADITIS G, ANGELOUSI A, KALTSAS G, MASTORAKOS G, KASSI E. Vitamin D and aspects of female fertility. *Hormones*. 2017;16:5-2. doi:10.14310/horm.2002.1715

[72] ARSLAN S, AKDEVELIOGLU Y. The relationship between female reproductive functions and Vitamin D. *J. Am. Coll. Nutr.* 2018;37:546-551. doi: 10.1080/07315724.2018.1431160

[73] MERHI Z, DOSWELL A, KREBS K, CIPOLLA M. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2014;99:1137-1145. doi: 10.1210/jc.2013-4161

[74] JUKIC AMZ, BAIRD DD, WILCOX AJ, WEINBERG CR, STEINER AZ. 25-hydroxiVitamin D (25(OH)D) and biomarkers of ovarian reserve. *Menopause*. 2018;25:811-816. doi: 10.1097/GME.0000000000001075

[75] PEREIRA N. Revisting the relationship between Vitamin D and ovarian reserve. *Fertil. Steril.* 2018;110:643. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.07.001

[76] DENNIS NA, HOUGHTON LA, PANKHURST MW, HARPER MJ, MCLENNAN IS. Acute supplementation with high dose Vitamin D3 increases serum Anti-Müllerian hormone in young women. *Nutrients*. 2017;9:719. doi: 10.3390/nu9070719

[77] BEDNARSKA-CZERWINSKA A, OLSZAK-WASIK K, OLEJEK A, CZERWINSKI M., TUKIENDORF AA. Vitamin D and Anti-Mullerian Hormone levels in infertility treatment: The change-point problem. *Nutrients*. 2019;11:1053. doi: 10.3390/nu11051053

[78] HARRIS HR, CHAVARRO JE, MALSPEIS S, WILLETT WC, MISSMER SA. Dairy-food, calcium, magnesium, and Vitamin D intake and endometriosis: A prospective cohort study. *Am. J. Epidemiol.* 2013;177:420-430. doi: 10.1093/aje/kws247

[79] FUNG JL, HARTMAN TJ, SCHLEICHER RL, GOLDMAN MB. Association of Vitamin D intake and serum levels with fertility: Results from the Lifestyle and Fertility Study. *Fertil. Steril.* 2017;108:302-311. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.037

[80] OZKAN S, JINDAL S, GREENSEID K, SHU J, ZEITLIAN G, HICKMON C, PAL L. Replete vitamina D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2010;94:1314-1319. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.05.019

[81] FARZADI L, KHAYATZADEH BIDGOLI H, GHOJAZADEH, BAHRAMI Z, FATTAHI A, LATIFI Z, SHAHNAZI V, NOURI M. Correlation between follicular fluid 25-OH Vitamin D and assisted reproductive outcomes. *Iran J. Reprod. Med.* 2015;13:361-366.

[82] RUDICK BJ, INGLES SA, CHUNG K, STANCZYK FZ, PAULSON RJ, BENDIKSON KA. Influence of Vitamin D levels on in vitro fertilization outcomes in donor-recipient cycles. *Fertil. Steril.* 2014;101:447-452. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.008

[83] CHU J, GALLOS I, TOBIAS A, TAN B, EAPEN A, COOMARASAMY A. Vitamin D and assisted reproductive treatment outocome: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod.* 2018;33:65-80. doi: 10.1093/humrep/dex326

[84] ABEDI S, TAEBI M, NASR ESFAHANI MH. Effect of Vitamin D supplementation on intracytoplasmatic sperm injection outcomes: A randomized doubled-blind placebo-controlled trial. *Int. J. Fertil. Steril.* 2019;13:18-23. doi:10.22074/ijfs.2019.5470

[85] ARNAUD J, CONSTANS J. Affinity differences for vitamin D metabolites associated with the genetic isoforms of the human serum carrier protein (DBP). *Qual. Life Res*. 1993; 92, 183-188.

[86] CHUN S, SHIN S, KIM MY, JOUNG H, CHUNG J. Effects of maternal genetic polymorphisms in vitamin D-binding protein and serum 25-hydroxyvitamin D concentration on infant birth weight. *Nutrients* 2017; 35, 36-42. doi:10.1016/j.nut.2016.10.006

[87] ZHANG JY, LUCEY A, HORGAN R, KENNY LC, KIELY M. Impact of pregnancy on vitamin D status: A longitudinal study. *Br. J. Nutr.* 2014;112, 1081-1087. doi:10.1017/S0007114514001883

[88] BOUILLON R, VAN BAELEN H, DE MOOR P. The measurement of the vitamin D-binding protein in human serum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1977; 45, 225-231. doi:10.1210/JCEM-45-2-225

[89] JONES KS, ASSAR S, PRENTICE A, SCHOENMAKERS I. Vitamin D expenditure is not altered in pregnancy and lactation despite changes in vitamin D metabolite concentrations. *Sci. Rep.* 2016; 6, 26795. doi:10.1038/srep26795

[90] MA R, GU Y, ZHAO S, SUN J, GROOME LJ, WANG Y. Expressions of vitamin D metabolic components VDBP, CYP2R1, CYP27B1, CYP24A1, and VDR in placentas from normal and preeclamptic pregnancies. *Am. J. Physiol. Metab.* 2012; 303, E928-E935. doi:10.1152/ajpendo.00279.2012

[91] HOOGENBOEZEM T, DEGENHART HJ, KEIZER-SCHRAMA SM, BOUILLON R, GROSE WF, HACKENG WHL, VISSER HK. Vitamin D metabolism in breast-fed infants and their mothers. *Pediatr. Res.* 1989; 25, 623-628. doi:10.1203/00006450-198906000-00014

[92] KOVATS S. Estrogen receptors regulate innate immune cells and signaling pathways. *Cell Immunol.* 2015;294(2):63-9. doi: 10.1016/j.cellimm.2015.01.018

[93] LAFFONT S, SEILLET C, GUERY JC. Estrogen receptor-dependent regulation of dendritic cell development and function. *Front Immunol.* 2017;8:108. doi:10.3389/fimmu.2017.00108

[94] ORTONA E, PIERDOMINICI M, MASELLI A, VERONI C, ALOISI F, SHOENFELD Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita.* 2016;52(2):205-12. doi:10.4415/ANN_16_02_12

[95] STRAUB RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev.* 2007;28(5):521-74. doi:10.1210/er.2007-0001

[96] SPACH KM, HAYES CE. Vitamin D3 confers protection from autoimmune encephalomyelitis only in female mice. *J Immunol.* 2005;175(6):4119-26. doi:10.4049/jimmunol.175.6.4119

[97] SPANIER JA, NASHOLD FE, MAYNE CG, NELSON CD, HAYES CE. Vitamin D and estrogen synergy in Vdr-expressing CD4(+) T cells is essential to induce Helios(+)FoxP3(+) T cells and prevent autoimmune demyelinating disease. *J Neuroimmunol.* 2015;286:48-58. doi:10.1016/j.jneuroim.2015.06.015

[98] ESCALEIRA MT, SONOHARA S, BRENTANI MM. Sex steroids induced up-regulation of 1,25-(OH)2 vitamin D3 receptors in T 47D breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1993;45(4):257-63.doi:10.1016/0960-0760(93)90340-3

[99] SOUZA JP, GUELMEZOGLU AM, VOGEL J, CARROLI G, LUMBIGANON P, QURESHI Z, COSTA MJ, FAWOLE B, MUGERWA Y, NAFIOU I, NEVES I, WOLOMBY-MOLONDO JJ, BANG HT, CHEANG K, CHUYUN K, JAYARATNE K, JAYATHILAKA CA, MAZHAR SB, MORI R, MUSTAFA ML, PATHAK LR, PERERA D, RATHAVY T, RECIDORO Z, ROY M, RUYAN P, SHRESTHA N, TANEEPANICHSKU S, TIEN NV, GANCHIMEG T, WEHBE M, YADAMSUREN B, YAN W, YUNIS K, BATAGLIA V, CECATTI JG, HERNANDEZ-PRADO B, NARDIN JM, NARVAEZ A, ORTIZ-PANOZO E, PERES-CUEVAS R, VALLADARES E, ZAVALETA N, ARMSON A, CROWTHER C, HOGUE C, LINDMARK G, MITTAL S, PATTINSON R, STANTON ME, CAMPODONICO L, CUESTA C, GIORDANO D, INTARUT N, LAOPAIBOON M, BAHL R, MARTINES J, MATHAI M, MERIALDI M, SAY L. Moving beyond essential interventions for reduction of maternal mortality (the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health): A cross-sectional study. *Lancet*. 2013;381:1747-1755. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60686-8

[100] GIFFORD RW, AUGUST PA, CUNNINGHAM G, GREEN LA, LINDHEIMER MD, MCNELLIS D, ROBERTS JM, SIBAI BM, TALER SJ. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000;183:S1-S22.

[101] LI YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J. Cell. Biochem.* 2003;88:327-331. doi: 10.1002/jcb.10343

[102] LI YC, KONG J, WEI M, CHEN ZF, LIU SQ, CAO LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the reninangiotensin system. *J. Clin. Investig.* 2002;110:229-238. doi: 10.1172/JCI0215219

[103] DINCA M, SERBAN MC, SAHEBKAR A, MIKHAILIDIS DP, TOTH PP, MARTIN SS, BLAHA MJ, BLUEHER M, GURBAN C, PENSON P, MICHOS E, HERNANDEZ AV, JONES S, BANACH M. Does Vitamin D supplementation alter plasma adipokines concentrations? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol. Res.* 2016;107:360-371. doi: 10.1016/j.phrs.2016.03.035

[104] CARDUS A, PARISI E, GALLEGO C, ALDEA M, FERNANDEZ E, VALDIVIELSO JM. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates vascular smooth muscle cell proliferation through a VEGF-mediated pathway. *Kidney Int.* 2006;69:1377-1384. doi: 10.1038/sj.ki.5000304

[105] EVANS KN, BULMER JN, KILBY MD, HEWINSON M. Vitamin D and placental-decidual function. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2004;11:263-271. doi: 10.1016/j.jsgi.2004.02.002

[106] SADEGHIAN M, ASADI M, RAHMANI S, AKHAVAN ZANJANI M, SADEGHI O, HOSSEINI SA, ZARE JAVID A. Circulating Vitamin D and the risk of gestational diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Endocrine*. 2020;70:36-47. doi: 10.1007/s12020-020-02360-y

[107] WARD KA, DAS G, BERRY JL, ROBERTS SA, RAWER R, ADAMS JE, MUGHAL Z. Vitamin D status and muscle function in post-menarchal adolescent girls. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94:559-563. doi: 10.1210/jc.2008-1284

[108] HAY-SMITH J, MORKVED S, FAIRBROTHER KA, HERBISON GP. Pelvic floor muscle training for prevention and treatment of urinary and faecal incontinence in antenatal and postnatal women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008;8:CD007471. doi: 10.1002/14651858.CD007471

[109] SALVESEN KA, MORKVED S. Randomised controlled trial of pelvic floor muscle training during pregnancy. *BMJ*. 2004;329:378-380. doi: 10.1136/bmj.38163.724306.3A

[110] MEREWOOD A, MEHTA SD, CHEN TC, BAUCHNER H, HOLICK MF. Association between Vitamin D deficiency and primary cesarean section. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94:940-955. doi: 10.1210/jc.2008-1217

[111] MOON RJ, CURTIS EM, WOOLFORD SJ, ASHAI S, COOPER C, HARVEY NC. The importance of maternal pregnancy vitamin D for offspring bone health: learnings from the MAVIDOS trial. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021; 8;13:1759720X211006979. doi: 10.1177/1759720X211006979

[112] PLUDOWSKI P, KOS-KUDLA B, WALCZAK M, FAL A, ZOZULINSKA-ZIOLKIEWICZ D, SIEROSZEWSKI P, PEREGUD-POGORZELSKI J, LAUTERBACH R, TARGOWSKI T, LEWINSKI A,SPACZYNSKI R, WIELGOS M, PINKAS J, JACKOWSKA T, HELWICH E, MAZUR A, RUCHALA M, ZYGMUNT A, SZALECKI M, BOSSOWSKI A, CZECH-KOWALSKA J, WOJCIK M, PYRZAK B, ZMIJEWSKI MA, ABRAMOWICZ P, KONSTANTYNOWICZ J, MARCINOWSKA-SUCHOWIERSKA E, BLEIZGYS A, KARRAS SN, GRANT WB, CARLBERG C, PILZ S, HOLICK MF, MISIOROWSKI W. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients*. 2023; 15(3):695. doi:10.3390/nu15030695

[113] KUCINSKI J, FRYSKA Z, WOLEJKO A, SEMENIUK P, BURCZYK R, GORNA N, LABUDA A, MAZUREK E. Aktualne zalecenia w Polsce dotyczące suplementacji witaminy D. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu* 2023;29,4.

[114] TEBBEN PJ, SINGH RJ, KUMAR R. Vitamin D-mediated hypercalcemia: mechanisms, diagnosis, and treatment. *Endocr Rev*. 2016;37:521-47. doi:10.1210/er.2016-1070

Redaktor prowadzący – Michał Nowicki

Otrzymano: 21.06.24
Przyjęto: 05.07.24
Maciej Owecki
Zakład Zdrowia Publicznego
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Święcickiego 6, 60-781 Poznań
tel.: 61 658 42 75
e-mail: mowecki@ump.edu.pl