



ZNACZENIE WITAMINY D DLA DOBROSTANU ORAZ PREWENCJI WYBRANYCH CHOROÓB U OSÓB W WIEKU SENIORALNYM: PRZEGLĄD NARRACYJNY

THE SIGNIFICANCE OF VITAMIN D FOR WELL-BEING
AND THE PREVENTION OF SELECTED DISEASES IN ELDERLY PEOPLE:
A NARRATIVE REVIEW

Aldona Mołęda, Marzena Majchrowska, Aleksandra Kuzan

Politechnika Wrocławska / Wrocław University of Science and Technology, Wrocław, Poland
Wydział Medyczny, Katedra Nauk Przedklinicznych, Farmakologii i Diagnostyki Medycznej / Faculty of Medicine,
Department of Preclinical Sciences, Pharmacology and Medical Diagnostics

INFORMACJE KLUCZOWE

- Witamina D jest ważna dla dobrostanu seniorów jako prewencja złamań kości.
- Właściwy poziom witaminy D może zmniejszać ryzyko nadciśnienia.
- Witamina D ma właściwości antyproliferacyjne w niektórych nowotworach.

HIGHLIGHTS

- Vitamin D is important for the well-being of seniors in preventing bone fractures.
- The proper level of vitamin D may reduce the risk of hypertension.
- Vitamin D has antiproliferative properties in some tumors.

STRESZCZENIE

Wraz z rozwojem cywilizacji stale rośnie liczba osób starszych, bardziej obciążonych chorobami współistniejącymi i polipragmazją – ma to znaczny wpływ na ogólny dobrostan tej populacji. Seniorzy należą do grupy ryzyka niedoboru witaminy D, która jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania organizmu poprzez regulację gospodarki wapniowo-fosforanowej. Przedstawione badania potwierdzają znaczenie prawidłowego poziomu 25-hydroksywitaminy D [25(OH)D] w profilaktyce złamań kości. Analiza literatury wskazuje również na wzrost ryzyka występowania chorób sercowo-naczyniowych i nadciśnienia tętniczego u osób ze znacznymi niedoborami witaminy D. Obiecujące są również wyniki wskazujące na antyproliferacyjny wpływ witaminy D na komórki niektórych nowotworów. Opracowanie ma na celu podkreślenie znaczenia utrzymania prawidłowych poziomów 25(OH)D w surowicy krwi u osób w wieku senioralnym przez odpowiednią dietę, ekspozycję na światło słoneczne oraz suplementację. Med Pr Work Health Saf. 2026;77(4)

Słowa kluczowe: niedobór witaminy D, nowotwór, złamanie kości, suplementacja, nadciśnienie tętnicze, zawał mięśnia sercowego

ABSTRACT

As civilization progress, the number of older people is constantly growing. Furthermore, they suffer a higher burden of comorbidity and polypharmacy, which has a significant impact on the overall well-being of people in this age group. Elderly people are at risk of vitamin D deficiency, which is necessary for the proper functioning of the human body by regulating the calcium-phosphate metabolism. The presented studies indicate the importance of adequate levels of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] in the prevention of bone fractures. Literature analysis also indicates an increased risk of cardiovascular diseases and hypertension in subjects with significant vitamin D deficiencies. Promising are also the results showing the antiproliferative effect of vitamin D on cells of certain cancers. The study aims to identify the importance of maintaining proper levels of 25(OH)D in the blood serum of elderly people through an appropriate diet, sun exposure, and supplementation. Med Pr Work Health Saf. 2026;77(4)

Key words: vitamin D deficiency, cancer, bone fracture, supplementation, hypertension, heart attack

Autorka do korespondencji / Corresponding author: Aldona Mołęda, Politechnika Wrocławska, Wydział Medyczny,
Katedra Nauk Przedklinicznych, Farmakologii i Diagnostyki Medycznej, budynek C-20, ul. Hoene-Wrońskiego 13c, 50-376 Wrocław,
e-mail: aldona.moleda@pwr.edu.pl
Nadesłano: 3 kwietnia 2026, zatwierdzono: 25 lipca 2026

WSTĘP

Naukowcy z różnych dziedzin przedstawili zestawienia epidemiologiczne oraz liczne randomizowane badania kontrolowane wskazujące na to, że niedobór witaminy D jest jednym z czynników ryzyka wielu chorób oraz umiarkowości ogólnej. W związku z wydłużaniem się średniej długości życia i z rosnącym z wiekiem ryzykiem zachorowań zalecenia dotyczące profilaktyki zdrowotnej są dla seniorów szczególnie istotne. W poniższym opracowaniu przedstawiono metaanalizy demonstrujące wpływ niedoboru witaminy D zarówno na zdrowie osób starszych, w tym na ryzyko utraty masy kostnej i złamań, jak również zapadalności na schorzenia układu sercowo-naczyniowego i nowotwory. Osoby w wieku senioralnym zaliczane są do grupy ryzyka niedoboru witaminy D z powodu m.in. ograniczonej ekspozycji na światło słoneczne, obniżonej syntezy skórnej oraz niedoborów w pożywieniu. Przedstawione wyniki mają na celu wskazanie na celowość profilaktyki i leczenia niedoboru witaminy D w tej grupie wiekowej.

METODY PRZEGLĄDU

W bazach Medline PubMed, EMBASE wyszukano artykuły pełnotekstowe (badania obserwacyjne, kliniczne i metaanalizy) z lat 1981–2025 za pomocą słów kluczowych: „niedobór witaminy D”, „suplementacja”, „profilaktyka”. Z listy publikacji wybrano artykuły dotyczące wybranych chorób i zaburzeń: złamań kości, zawału mięśnia sercowego, nadciśnienia tętniczego oraz nowotworów. Wśród otrzymanych wyników znajdowała się metaanaliza publikacji z baz danych Medline Pubmed i EMBASE od 1966 r. do lutego 2012 r., dla której przyjęto do analizy 19 prospektywnych niezależnych badań z liczbą 65 994 uczestników. W bazie Medline PubMed wyszukano artykuły pełnotekstowe (badania obserwacyjne, kliniczne i metaanalizy) z lat 1966–2012 za pomocą słów kluczowych: „zawał mięśnia sercowego”, „nadciśnienie tętnicze”, „niedobór witaminy D”. Uzyskano 376 pozycji. Dodatkowo powtórzono wyszukiwanie za pomocą słów kluczowych: „zawał mięśnia sercowego”, „nadciśnienie tętnicze”, „nowotwór”, „niedobór witaminy D”, „złamanie”, zawężając wyszukiwanie do wieku >60 r.ż. Uzyskano kolejne 282 publikacje. Ze zdobytych w ten sposób 658 wyników odrzucono artykuły powielające te same zagadnienia lub niewnoszące istotnych wiadomości. Wybrane artykuły były analizowane pod kątem identyfikacji czynników mających szczególne znaczenie dla zachowania dobrostanu osób starszych.

Z uzyskanych wyników analizowano tylko te, które przedstawiały badania w grupie osób dorosłych, w tym seniorów, lub dotyczyły tylko uczestników w wieku >60 lat. Następnie odrzucono prace powielające te same zagadnienia lub nieprzedstawiające istotnych dla przeglądu danych. Wybrane artykuły były analizowane pod kątem wpływu witaminy D, a zwłaszcza jej niedoborów, zarówno na dobrostan, jak również na prewencję utraty masy kostnej i ryzyka złamań, wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych oraz nowotworów u osób w wieku senioralnym. Do ostatecznej analizy wybrano 56 artykułów. Przeprowadzono narracyjny przegląd literatury.

WYNIKI PRZEGLĄDU

Powstawanie i działanie witaminy D

Witamina D to grupa hormonów rozpuszczalnych w tłuszczach oraz prohormonów, których główne działanie polega na regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej. Podstawowe narządy efektorowe związane z tą funkcją to jelita, kości i nerki. W jelitach następuje wchłanianie wapnia, w stanach hipokalcemii z kości uwalniane są wapń i fosforany, a nerki przy współudziale parathormonu uczestniczą w reabsorpcji wapnia.

Znaczenie mają 2 formy witaminy D:

- ergokalcylferol (witamina D₂) naturalnie występujący w organizmach roślinnych i drożdżach,
- cholekalcylferol (witamina D₃) występujący w organizmach zwierzęcych.

Witamina D jest dostarczana do organizmu w spożywanych pokarmach lub syntetyzowana w ludzkiej skórze pod wpływem promieniowania słonecznego ultrafioletowego B (280–320 nm), poprzez fotokonwersję z 7-dehydrocholesterolu naturalnie występującego w keratynocytach naskórka do prewitaminy D₃ (pre-D₃). Ta z kolei jest przekształcana w niekatalitycznym, wrażliwym na temperaturę procesie do witaminy D₃. Następnie dostaje się ona do układu krążenia przez białko wiążące witaminę D (*vitamin D-binding protein* – VDBP). Białko to pełni funkcję regulującą, zapewniając odpowiedni transport witaminy D i jej metabolitów w organizmie. Zarówno cholekalcylferol, jak i naturalny ergokalcylferol w połączeniu z VDBP są transportowane do wątroby nie tylko z jelita cienkiego, gdzie są wchłaniane, ale i ze skóry – miejsca produkcji D₃.

W wątrobie w wyniku enzymatycznej hydroksylacji zachodzi pierwszy etap biosyntezy aktywnej postaci witaminy D, czyli 25-hydroksywitaminy D [25(OH)D]. Po związaniu z białkiem 25(OH)D jest przenoszona do nerek, gdzie pod wpływem enzymu 1 α -hydroksy-

lasy (CYP27B1) dochodzi do powstawania aktywnej formy witaminy D – $1\alpha,25-(OH)_2D_2$. Obie aktywne formy – $1\alpha,25-(OH)_2D_2$ i $1\alpha,25-(OH)_2D_3$ – charakteryzują się identycznymi własnościami, jednak ze względu na rozpowszechnienie częściej stosowana jest nazwa $1\alpha,25$ -dihydroksycholekalcyferol [$1\alpha,25-(OH)_2D_3$], czyli kalkytriol.

Witamina D działa poprzez wiązanie się z receptorem witaminy D (*vitamin D receptor* – VDR) – powszechnie występującym w tkankach organizmu. Cholekalcyferol poza tym, że jest syntetyzowany w skórze, występuje również w produktach spożywczych, np. w tłustych rybach (łosoś, pstrąg, tuńczyk i makrela), wątrobie, tranie i w jajach. Ergokalcyferol występuje w niektórych roślinach i grzybach. Suplementy witaminy D mogą zawierać obie formy. Nie ma niebezpieczeństwa powstawania toksycznych ilości witaminy D_3 w wyniku nadmiernej ekspozycji na światło słoneczne, ponieważ nadmiar prewitaminy i witaminy jest rozkładany [1].

Ocenia się, że >80% (a więc większość) potrzebnej organizmowi witaminy D_3 pochodzi z biosyntezy w skórze, a tylko niewielka ilość ze źródeł pokarmowych. Ponieważ na produkcję w skórze ma wpływ wiele czynników – m.in. pora roku, szerokość geograficzna, powierzchnia skóry wystawiana na wpływ promieni słonecznych, pigmentacja, starzenie się skóry, zanieczyszczenie powietrza – często jest ona niewystarczająca dla zaspokojenia dobowego zapotrzebowania przez wszystkie dni w roku. Z tego powodu, szczególnie u seniorów, ważna jest kontrola poziomu $25(OH)D$ w surowicy krwi z konsekwentną korektą ekspozycji na światło słoneczne i/lub suplementacją.

Zapotrzebowanie na witaminę D u seniorów

Dla polskiej populacji osób dorosłych, w tym seniorów, zalecenia dotyczące profilaktyki niedoborów witaminy D przedstawiają się następująco [2]:

- dorośli 19–65 lat – 1000–2000 IU ($25\text{--}50\text{ }\mu\text{g/dzień}$), przy czym kąpiele słoneczne przez 15–30 min dziennie z niezakrytymi przedramionami i nogami w godzinach 10.00–15.00 od początku maja do końca września mogą być wystarczające, ale dodatkowa suplementacja w podanej dawce jest rekomendowana i bezpieczna;
- seniorzy 66–75 lat – 1000–2000 IU ($25\text{--}50\text{ }\mu\text{g/dzień}$) – z powodu zmniejszonej zdolności syntezy cholekalcyferolu w skórze suplementacja w tej dawce jest rekomendowana przez cały rok;
- seniorzy >75 lat – 2000–4000 IU ($50\text{--}100\text{ }\mu\text{g/dzień}$) – ze względu na zmniejszenie zdolności syntezy

cholekalcyferolu w skórze, zaburzenia wchłaniania i zmieniony metabolizm witaminy D przyjmowanie takiej dawki jest rekomendowane przez cały rok.

Za wystarczającą dla zdrowia kości i ogólnego dobrostanu przyjmowana jest wartość $25(OH)D$ we krwi na poziomie $\geq 50\text{ nmol/l}$ (20 ng/ml). Wartości $<30\text{ nmol/l}$ ($<12\text{ ng/ml}$) są zbyt niskie i mogą osłabiać kości przez uboższe uwapnienie, natomiast $>125\text{ nmol/l}$ ($>50\text{ ng/ml}$) uznaje się za zbyt wysokie [3]. Należy podkreślić, że nadmierne spożycie witaminy D może prowadzić do kalcynozy (osadzania się soli wapnia w tkankach miękkich, takich jak nerki, serce czy płuca) oraz hiperkalcemii (podwyższonego poziomu wapnia we krwi). Osoby, które nie przyjmują suplementów witaminy D, zwykle nie osiągają nadmiernego jej poziomu w surowicy krwi [3].

Układ kostny

Znaczenie witaminy D dla ludzkiego organizmu określono przy poszukiwaniu przyczyn krzywicy. Opisy znalezione w manuskryptach oraz odkrycia archeologiczne pozwalają stwierdzić, że jej objawy w postaci zmian w budowie szkieletu występowały w populacji starożytnej i średniowiecznej. Krzywica nazywana w przeszłości rachityzmem lub chorobą angielską występowała bardzo często w XIX-wiecznej Anglii i w innych krajach północnej Europy – objawy związane z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforowej obserwowano głównie u dzieci. Już w XIX w. jako przyczynę krzywicy wskazano zmniejszoną ekspozycję na światło słoneczne. W 1861 r. ukazała się praca Trousseau [4], w której badacz uznał, że krzywica zależy od niedoborów pokarmowych i nasłonecznienia. Poznanie etiologii krzywicy endemicznej ponad sto lat temu przyczyniło się do rozwoju profilaktyki niedoboru witaminy D.

Witamina D ma ogromne znaczenie również dla fizjologicznego funkcjonowania szkieletu u dorosłych. Jej duży niedobór ma wysoce szkodliwy wpływ na układ kostny osób starszych, ponieważ prowadzi do osteomalacji – utraty masy kostnej, co zwiększa ogólne ryzyko złamań, w szczególności tych w obrębie stawu biodrowego.

Przy łagodnych niedoborach witaminy D u osób starszych częstość występowania patologicznych następstw w szkielecie wydaje się nieznaczna. Suplementacja witaminy D u seniorów z łagodnym jej niedoborem lub z poziomem $25(OH)D$ powyżej wartości progowej nie przekłada się na korzyści istotne statystycznie. Choć nawet niewielkie niedobory witaminy D przyczyniają się do rozwoju osteoporozy, to suplementacja w łagodnym

niedoborze witaminy D nie wydaje się wpływać na statystykę złamań.

Natomiast u seniorów z poważnym niedoborem witaminy D zauważalne są korzystne efekty suplementacji witaminy D w obniżaniu ryzyka złamań kości. Ten wpływ został opisany w opublikowanym w 1992 r. badaniu Chapuy i wsp. [5], które uznano za przełomowe dla ustalenia zasad suplementacji witaminy D. W badaniu uczestniczyły poruszające się samodzielnie seniorki z Francji, u których średnie stężenie 25(OH)D w surowicy krwi przed interwencją wynosiło tylko 36 nmol/l. Dzięki zastosowaniu systematycznej suplementacji witaminą D w dawce 800 IU/dobę oraz wapniem w dawce 1200 mg/dobę udało się ograniczyć statystykę złamań kości w tej grupie badanej. W ciągu 18 miesięcy liczba złamań szyjki kości udowej zmniejszyła się o 43%, a innych złamań niekręgosłupowych o 32% [5].

W międzynarodowym badaniu przeprowadzonym prawie dekadę później porównywano stężenia w surowicy krwi 25(OH)D przy użyciu tradycyjnych testów wiązania białka z wynikami przy użyciu wysoko czułej chromatografii cieczowej [6]. Wykazano, że wcześniejsze testy laboratoryjne miały wartości stężenia 25(OH)D w surowicy krwi o 80% wyższe niż chromatografia cieczowa. Uzyskane dane pozwoliły przyjąć, że faktyczne stężenie 25(OH)D w badanej grupie wynosiło średnio ok. 20 nmol/l, co wskazywało na umiarkowany lub ciężki niedobór witaminy D [6]. Wyniki opisanych badań przy użyciu czułych metod laboratoryjnych pozwalają przyjąć, że suplementacja witaminy D u osób z umiarkowanymi lub ciężkimi jej niedoborami jest istotna w profilaktyce złamań kości w populacji osób w wieku >60 lat.

Kolejnym dowodem na celowość suplementacji witaminy D przy znacznych jej niedoborach jest badanie przeprowadzone w ramach nowozelandzkiego projektu – New Zealand Vitamin D Assessment (ViDA). W populacji starszych osób (kobiet i mężczyzn) utrzymywano suplementację witaminy D w dawce 100 000 IU miesięcznie przez 2 lata. Przeprowadzone po tym okresie badania nie wskazywały na zahamowanie postępu w ubytku masy kostnej w szyjce kości udowej oraz kości biodrowej [7]. Należy jednak podkreślić, że średni poziom 25(OH)D w surowicy krwi na początku badania wynosił 55 nmol/l, co wskazuje na populację niedeficytową. Szczegółowa analiza wyników w zależności od wyjściowego niedoboru witaminy D u badanych wskazała na statystycznie istotne zmniejszenie utraty masy kostnej w kręgosłupie i szyjce kości udowej u uczest-

ników badania z poziomem 25(OH)D w surowicy krwi <30 nmol/l. U badanych z poziomem 25(OH)D w surowicy krwi >30 nmol/l na początku badania odnotowano mniejszy ubytek masy kostnej w obrębie kości biodrowej. Natomiast w całej kohorcie badania ViDA, przy średnim wyjściowym stężeniu 25(OH)D w surowicy wynoszącym 66 nmol/l oraz adekwatnej podaży wapnia, suplementacja witaminą D₃ prowadzona przez 3,3 roku nie zmniejszyła częstości wszystkich złamań kości [7].

Kolejnym dowodem na korzystny wpływ suplementacji witaminy D u osób starszych było randomizowane badanie kobiet w wieku postmenopauzalnym [8]. Uczestniczki przystąpiły do badania w sezonie zimowym i zostały przydzielone do grup przyjmujących witaminę D w dawkach dziennych, odpowiednio, 400 IU lub 1000 IU bądź placebo przez rok. Pozytywne efekty w postaci zwiększenia gęstości kości kręgosłupa oraz biodra wykazano tylko w grupie przyjmującej witaminę D w dawce dziennej 1000 IU i z poziomem wyjściowym 25(OH)D w surowicy krwi ≤30 nmol/l. U kobiet z poziomem 25(OH)D >30 nmol/l na początku badania nie stwierdzono istotnych pozytywnych efektów suplementacji witaminy D dla kośćca. Wyniki te wspierają hipotezę o istotnych korzyściach suplementowania witaminy D u osób z dużym i skrajnym niedoborem.

Wpływ witaminy D na strukturę kości i tym samym ich odporność na złamania u osób starszych pozostaje niezaprzeczalny. Dieta seniorów często jest, niestety, zubożona zarówno w źródła witaminy D, jak i wapnia. Współistnienie tych niedoborów jest szczególnie niekorzystne prognostycznie w odniesieniu do mikroarchitektury tkanki kostnej i tym samym podatności na złamania. Żeby dopełnić obrazu wieloaspektowego wpływu tej rozpuszczalnej w tłuszczach witaminy, należy przytoczyć dane wskazujące na optymalizację działania witaminy D przy adekwatnym spożyciu wapnia. Większość badanych z postępującym wraz z wiekiem osłabieniem szkieletu wykazuje zbyt niskie spożycie witaminy D. Przeciętny senior stosujący zachodnią dietę przyjmuje dziennie z posiłkami ok. 150 IU witaminy D [9,10]; niewystarczające jest również spożycie produktów bogatych w wapń [11]. Z powyższych danych wynika, że w związku z powszechnymi niedoborami witaminy D oraz wapnia u osób starszych wskazana jest jednoczesna suplementacja obu tych składników.

W badaniach na dużej grupie seniorów z wymienionymi niedoborami wykazano pozytywny efekt w postaci zmniejszonej częstotliwości złamań w obrębie stawu biodrowego (o 16%) oraz innych złamań pozakręgowych (o 14%). Zmniejszenie podatności

na złamania było statystycznie wyższe u osób w wieku od 70 do >80 lat w porównaniu z osobami 60–70 lat [12]. Podobne wnioski zostały również przedstawione w metaanalizie uwzględniającej jednoczesną suplementację witaminy D oraz wapnia, gdzie osiągnięto 6% redukcję ogólnego ryzyka złamań oraz 16% redukcję ryzyka złamań w obrębie stawu biodrowego [11]. Przedstawione wyniki wskazują, że w populacji seniorów skuteczna profilaktyka degradacji masy kostnej z następową podatnością na złamania wymaga starannej kontroli poziomu witaminy D oraz wapnia w surowicy krwi.

Żeby dopełnić opisu zależności między zaopatrzeniem w witaminę D a fizjologiczną funkcją tkanki kostnej u starszych osób, należy również uwzględnić działanie parathormonu – hormonu wydzielanego przez gruczoły przytarczyczne. Uczestniczy on w gospodarce wapniowo-fosforanowej przez regulację stężenia wapnia zjonizowanego we krwi. Wydzielanie parathormonu jest stymulowane przez niski poziom wapnia w surowicy krwi oraz zmiany stężenia witaminy D i fosforanów. Przy niedoborze witaminy D w surowicy krwi wzrasta poziom hormonu przytarczyc. Znaczne obniżenie dostarczanej witaminy D doprowadza do wtórnej nadczynności przytarczyc, co przekłada się na obniżenie masy kostnej i zwiększa ryzyko złamań. Wobec tej zależności podejmowano próby ustalenia wartości progowej dla 25(OH)D, poniżej której poziom parathormonu wzrasta. W badaniu Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) stwierdzono podwyższony poziom parathormonu w surowicy krwi kobiet z różnym stopniem niedoboru witaminy D. Przez suplementację witaminy osiągnięto spadek stężenia parathormonu w surowicy krwi, czego nie obserwowano u badanych kobiet z wyjściowym stężeniem 25(OH)D w surowicy krwi >50 nmol/l [13]. W badaniach podejmowanych w celu ustalenia wartości progowej poziomu 25(OH)D w surowicy krwi dla wtórnego wzrostu parathormonu wykazano relatywnie wysokie wartości. Wyniki uzyskane w ramach projektu Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA) wykazały wartość progową 25(OH)D w przedziale 40–60 nmol/l [14]. W badaniu prowadzonym u kobiet z osteoporozą w wieku postmenopauzalnym wartość progową stężenia 25(OH)D w surowicy krwi dla wtórnej nadczynności przytarczyc ustalono na poziomie ok. 50 nmol/l [15]. Żeby nie pominąć ważnego efektu, jakim jest wpływ niedoborów witaminy D na funkcję gruczołów przytarczycznych, wymagane są jednak dalsze badania dla zdefiniowania niedoboru witaminy D na podstawie poziomu wtórnej nadczynności przytarczyc.

Układ sercowo-naczyniowy

Od wielu lat prowadzi się badania nad związkiem poziomu witaminy D w surowicy krwi z ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Ważnych danych dostarcza metaanaliza publikacji oceniająca ten związek – witamina D a ryzyko sercowo-naczyniowe lub występowanie incydentów sercowo-naczyniowych. Analizie poddano chorobę wieńcową serca, udary mózgu; badano również umieralność ogólną z powodu tych zaburzeń. U badanych osób oznaczono poziomy 25(OH)D w surowicy krwi w zakresie 20–60 nmol/l. Wykazano odwrotną zależność między poziomami 25(OH)D w surowicy krwi a ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Ryzyko wzrastało monotonicznie przy spadającym poziomie 25(OH)D <60 nmol/l, ze względnym ryzykiem wynoszącym 1,03 na każde zmniejszenie stężenia 25(OH)D o 25 nmol/l. Zaobserwowano taką samą zależność między stężeniem 25(OH)D w surowicy krwi a ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych również po wykluczeniu uczestników z chorobami sercowo-naczyniowymi w momencie przystąpienia do badania [16]. Mimo że metaanaliza wykazała liniowy odwrotny związek między poziomem 25(OH)D (w zakresie 20–60 nmol/l) a ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, to nie dała odpowiedzi, jakie są optymalne poziomy 25(OH)D dla potencjalnych korzyści zdrowotnych układu sercowo-naczyniowego.

W kolejnych dużych badaniach wykazano związek między niedoborami witaminy D a ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Do tych analiz skłania powszechne występowanie receptorów witaminy D w tkankach, w tym w błonie mięśniowej i śródbłonku naczyń oraz w kardiomiocytach. W badaniu Framingham Offspring Study [17] oceniano 1739 uczestników ze średnią wieku 59 lat (55% kobiet), bez chorób sercowo-naczyniowych na początku badania. Poziomy zaopatrzenia w witaminę D u badanych oceniano, mierząc poziomy 25(OH)D w osoczu krwi. W okresie obserwacji wynoszącym 5,4 roku u 120 osób wystąpił pierwszy incydent sercowo-naczyniowy. Osoby z poziomem 25(OH)D w surowicy krwi <37,5 nmol/l miały skorygowany względem wielu zmiennych wskaźnik ryzyka dla wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych wynoszący 1,62 w porównaniu z tym ryzykiem u uczestników z poziomem 25(OH)D >37,5 nmol/l. Z badania wyciągnięto wniosek o istnieniu związku niedoborów witaminy D z występowaniem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [17].

Przeprowadzone w latach 2001–2004 badanie Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) [18,19] dostarczyło wyników nt. profilak-

tycznego wpływu wyższych poziomów witaminy D na częstość występowania chorób sercowo-naczyniowych. U uczestników opisano statystykę występowania m.in. dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego w powiązaniu z poziomem witaminy D w surowicy krwi. Wykazano, że ryzyko występowania tych zaburzeń było wyższe u uczestników z poziomem 25(OH)D w surowicy krwi <50 nmol/l w porównaniu z tym samym ryzykiem u osób z poziomem >75 nmol/l [18,19].

W dużej metaanalizie z 2019 r. poddano randomizowanemu badaniu ponad 83 291 pacjentów (41 669 osób otrzymywało witaminę D, a 41 622 – placebo); średni wiek uczestników badań wynosił 65,8 roku, a 74,4% stanowiły kobiety. Suplementacja witaminy D w porównaniu z placebo nie powodowała redukcji ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zawał mięśnia sercowego, udar, nagła śmierć sercowa czy umieralność ogółem). Wyniki końcowe były ogólnie spójne względem płci, wyjściowego poziomu 25(OH)D, podawanej dawki witaminy D, formy dawkowania (codziennej lub jednorazowej) oraz obecności lub braku równoczesnego podawania wapnia. Wyniki tej metaanalizy wykazują, że suplementacja witaminy D nie zmniejsza ryzyka występowania chorób sercowo-naczyniowych i w związku z tym jej podawanie jest niecelowe [20].

Dla ustalenia celowanej suplementacji witaminy D podejmuje się badania pozwalające na określenie korzystnej dawki. Duże randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą dla uczestników ze średnią wieku 65,9 roku również nie wykazało korzystnego wpływu witaminy D na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych mimo zastosowania miesięcznych dawek bolusowych po 100 000 IU [21]. Kolejne randomizowane badania kontrolowane nie wykazały istotnych korzyści suplementacji witaminy D mimo utrzymywania jej zalecanego poziomu w surowicy krwi [22–24]. Przedstawione badania nie potwierdzają wystarczająco jej ochronnego wpływu na ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Mimo że istnieją dane wskazujące na korelację niskiego poziomu 25(OH)D w surowicy krwi z występowaniem ww. chorób, nadal wymagane są badania dostarczające informacji na temat optymalnej suplementacji witaminy D w celu uzyskania potencjalnych korzyści zdrowotnych w układzie sercowo-naczyniowym.

Nadciśnienie tętnicze

Wysokie ciśnienie tętnicze krwi jest zasadniczym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Wraz z wiekiem nieleczone nadciśnienie staje się wy-

zwalczaczem objawów choroby wieńcowej, zawału mięśnia sercowego czy udaru mózgu [25]. Badania epidemiologiczne wykazały, że niedobór witaminy D sprzyja rozwojowi nadciśnienia [26]. Dla badaczy interesujące jest występowanie zarówno różnic etnicznych oraz geograficznych wartości ciśnienia tętniczego w populacji, jak i wzrastające z południa na północ na półkuli północnej ryzyko nadciśnienia. Proponowanym wyjaśnieniem tego zjawiska w powiązaniu z szerokością geograficzną jest ochronny efekt ekspozycji na światło słoneczne i tym samym wpływ witaminy D na prawidłowe funkcjonowanie organizmu [27].

W metaanalizie przeprowadzonej w ramach współpracy D-CarDia Collaboration, obejmującej maks. 108 173 uczestników z 35 badań, analizowano zależności między stężeniem witaminy D a wartościami ciśnienia tętniczego. Do analizy wykorzystano publikowane wcześniej zestawienia statystyczne z International Consortium on Blood Pressure (ICBP), Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology consortium (CHARGE) oraz Global Blood Pressure Genetics consortium (Global BPGen) [28]. Wyniki badań wykazały, że niski poziom 25(OH)D w osoczu wiąże się ze wzrostem ciśnienia tętniczego i ryzykiem nadciśnienia tętniczego – nie jest jednak jednoznaczne, czy zależność ta ma charakter przyczynowy. Interpretacja zależności jest ponadto skomplikowana przez wpływ wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI), który również może być znaczącym czynnikiem ryzyka nadciśnienia tętniczego u badanych osób [28].

Kolejna metaanaliza z 2015 r. obejmująca 46 badań interwencyjnych nie wykazała korzyści suplementacji witaminy D w zakresie wpływu na ciśnienie skurczowe oraz rozkurczowe. We wnioskach opisano suplementację witaminą D jako nieskuteczną w obniżaniu ciśnienia krwi, przez co nie została zalecona jako lek przeciwnadciśnieniowy [29]. Mimo że brakuje bezpośrednich dowodów wpływu witaminy D na ciśnienie tętnicze przy rozwiniętym nadciśnieniu, to w badaniu z 2016 r. opisano niedobór witaminy D <30 ng/mL jako niezależny czynnik ryzyka wysokiego ciśnienia krwi [30]. Przeprowadzono liczne metaanalizy i badania epidemiologiczne, które wykazały korelację między niskimi stężeniami 25(OH)D w osoczu a ryzykiem rozwoju nadciśnienia tętniczego oraz powikłań sercowo-naczyniowych [31–33]. Istniejące badania wskazują, że poziomy witaminy D są odwrotnie proporcjonalne do występowania nadciśnienia, co wydaje się wspierać hipotezę o potencjalnej roli witaminy D jako środka przeciwnadciśnieniowego. Jednak większość badań analizujących bezpośredni

wpływ witaminy D na nadciśnienie nie dowodzi jej istotnego działania obniżającego ciśnienie krwi.

Nowotwory

Dane epidemiologiczne od dziesięcioleci wskazywały na istnienie związku między ekspozycją na promieniowanie słoneczne a częstością występowania nowotworów. W latach 80. XX w. rozszerzono badania nad powiązaniem śmiertelności powodowanej nowotworami a witaminą D oraz ekspozycją na światło słoneczne. Użytkano wyniki wskazujące na to, że ta część mieszkańców Stanów Zjednoczonych, która była narażona na ograniczone promieniowanie słoneczne, miała wyższe wskaźniki umieralności z powodu raka jelita grubego [34]. W kolejnych badaniach analizowano również związek między ekspozycją na promieniowanie słoneczne a ryzykiem występowania innych typów nowotworów [35]. Obserwacje, które wykazały zmniejszoną śmiertelność z powodu chorób nowotworowych (z wyłączeniem nowotworów skóry) w obszarach o większej ekspozycji na słońce w porównaniu z rejonami o niskiej ekspozycji, w oczywisty sposób nakłaniały do analizy wpływu suplementacji witaminą D [36].

Postęp w badaniach wpływu nasłonecznienia na ryzyko występowania nowotworów wiązał się z projektami, które poddawały analizie zależności między niskim poziomem 25(OH)D w surowicy krwi a wyższą zachorowalnością i umieralnością w różnych typach nowotworów [37]. Zjawisko to analizowano w licznych badaniach w populacji Stanów Zjednoczonych, Europy i Japonii. Badania obejmowały w szczególności obserwację występowania raka jelita grubego, piersi i prostaty [38–41]. Dane dotyczące innych nowotworów nie były spójne i ich występowanie stwierdzano zarówno u osób z niskim, jak i z wysokim poziomem witaminy D.

Potencjalna korzyść z jej suplementacji w profilaktyce i leczeniu chorób nowotworowych stała się przedmiotem kolejnych licznych badań [42]. W badaniu VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL) prowadzonym w Stanach Zjednoczonych – jednym z największych, w którym oceniano m.in. wpływ suplementacji witaminy D na częstość występowania nowotworów – uczestniczyło 25 000 dorosłych Amerykanów, w tym osób w wieku senioralnym. Badanym podawano dziennie 2000 IU witaminy D, a osoby z grupy placebo przyjmowały 800 IU. Obserwacja prowadzona przez 5 lat i 3 miesiące nie wykazała wpływu podawania witaminy D na częstość występowania choroby nowotworowej. Przy ocenie podgrup badanych osób interesująca okazała się analiza wagi ciała badanych, z trendem

w kierunku obniżenia ryzyka u osób z BMI <25 kg/m² oraz wśród Afroamerykanów. Istotnym ograniczeniem badania było prawidłowe stężenie 25(OH)D u większości uczestników oraz niewielki odsetek osób z niedoborem witaminy D w momencie rozpoczęcia obserwacji [43].

W nowozelandzkim badaniu ViDA osoby dorosłe otrzymywały 100 000 IU witaminy D lub placebo raz na miesiąc przez okres 3 lat i 3 miesięcy. Wyniki obserwacji nie przyniosły danych świadczących o pozytywnym wpływie suplementacji na statystykę występowania nowotworów [44]. W randomizowanym podwójnie ślepych badaniu prowadzonym w Finlandii podjęto próbę oceny wpływu suplementacji witaminy D na statystykę występowania nowotworów. Badanym podawano codziennie 1600 IU lub 3200 IU witaminy albo placebo. Wyniki nie przyniosły wniosków świadczących o obniżaniu ryzyka występowania nowotworu przy suplementacji witaminą D. Tutaj również należy podkreślić, że tylko niewielu badani mieli wyjściowo niedobór tej witaminy [45].

Omówione badania nie przynoszą przełomowych danych dotyczących ochronnego działania witaminy D w rozwoju choroby nowotworowej. Możliwy związek między witaminą D a rakiem jest jednak wciąż analizowany od końca lat 70. XX w., kiedy Eisman i wsp. [46] opisali występowanie VDR w linii komórek raka piersi. Z czasem wykazano, że VDR nie jest markerem złośliwości, ponieważ występuje w wielu zdrowych tkankach, ale może mieć istotne znaczenie w rozwoju nowotworu. Ponadto CYP27B1 jest w wielu rodzajach nowotworów często prezentowany na wyższym poziomie niż w zdrowych tkankach. 1 α -hydroksylaza 25-hydroksywitaminy D jest enzymem katalizującym hydroksylację kalcyfediolu do kalcytriolu, bioaktywnej postaci witaminy D.

Dalsza analiza znaczenia receptora witaminy D wykazała jej pozytywny wpływ na hamowanie proliferacji komórek szpiczaka mnogiego [47] oraz czerniaka [48]. Aktualnie antyproliferacyjny wpływ 1,25(OH)₂D na komórki nowotworowe potwierdzono, ponieważ efekt hamujący proliferację jest najistotniejszy na etapie fazy G1 cyklu komórkowego – wymaga nanomolowych ilości 1,25(OH)₂D. Dotychczasowe prace skupiają się na opracowaniu syntetycznych analogów o możliwie optymalnym stosunku wpływu przeciwnowotworowego do kalcemicznego [49].

Związek między suplementacją witaminy D a wynikami leczenia nowotworów został zbadany w kilku metaanalizach [50]. Przeglądy badań obserwacyjnych wykazały odwrotne powiązania poziomu 25(OH)D w surowicy badanych z ryzykiem zachorowalności i umieralności

z powodu raka. Powyższa zależność była szczególnie wyraźna w przypadku raka jelita grubego i spełniała niektóre kryteria przyczynowości Bradforda-Hilla, stosowane do oceny prawdopodobieństwa związku przyczynowo-skutkowego. Wykazano, że wyższe poziomy witaminy D wiązały się ze zmniejszonym ryzykiem nie tylko raka jelita grubego [51], ale również pęcherza moczowego [52]. W dotychczasowych obserwacjach nie udało się wykazać związku między poziomem witaminy D w surowicy badanych a ryzykiem wystąpienia innych nowotworów [53]. W metaanalizach udało się jednak zebrać dowody na to, że suplementacja zmniejszała całkowite ryzyko śmiertelności z powodu choroby nowotworowej dla wszystkich nowotworów łącznie. Niższe poziomy witaminy D w surowicy były w większości metaanaliz związanych z wyższą ogólną śmiertelnością z powodu raka [54]. Na przykład analiza ok. 4000 przypadków nowotworów w badaniu przesiewowym raka prostaty, płuc, jelita grubego i jajnika wykazała o 17% niższą śmiertelność spowodowaną nowotworem u osób z najwyższym poziomem witaminy D w porównaniu ze śmiertelnością osób z jej niskim poziomem [55].

Częstotliwość występowania nowotworów zwiększa się wraz z upływem lat, przy czym dla osób w wieku podeszłym prawidłowo rozumiana profilaktyka onkologiczna powinna, poza badaniami kontrolnymi, obejmować również właściwy styl życia.

WNIOSKI

Witamina D odgrywa ważną rolę w organizmie człowieka przez utrzymywanie homeostazy wapniowo-fosforanowej. Przedstawione badania prezentują znaczenie tej witaminy dla zachowania fizjologicznej masy kostnej, czego rezultatem jest odporność na złamania.

Populacja osób w wieku senioralnym zaliczana jest do grupy zagrożonej niedoborem witaminy D. Styl życia sprzyjający utrzymaniu prawidłowego poziomu 25(OH)D w surowicy krwi obejmuje zapewnienie zrównoważonej diety oraz systematycznej ekspozycji na światło słoneczne. Seniorzy narażeni są na osłabienie struktury kości powodowane m.in. generalnie obniżoną aktywnością fizyczną, ograniczeniami wydolności układu sercowo-naczyniowego oraz zmianami hormonalnymi okresu menopauzy/andropauzy. Możliwość zapobiegania następstwom upadków i złamań przez staranne utrzymywanie zalecanych poziomów witaminy D na drodze suplementacji stanowi istotny element zachowania dobrostanu.

Przedstawiono również korelację między niedoborem witaminy D a ryzykiem rozwoju chorób sercowo-

-naczyniowych oraz niektórych nowotworów. Mimo braku jednoznacznego pozytywnego wpływu na wymienione wyżej zaburzenia istnieją przesłanki wskazujące na korzystne oddziaływanie witaminy D u seniorów z niewydolnością krążenia oraz hamowanie proliferacji niektórych typów nowotworów.

WKŁAD AUTORÓW

Koncepcja badań: Aldona Molęda, Marzena Majchrowska

Metodyka badań: Aldona Molęda

Zbieranie materiału: Aldona Molęda, Marzena Majchrowska, Aleksandra Kuzan

Interpretacja wyników: Aldona Molęda, Marzena Majchrowska, Aleksandra Kuzan

Piśmiennictwo: Aldona Molęda

PIŚMIENNICTWO

1. Smith JE, Goodman DS. The turnover and transport of vitamin D and of a polar metabolite with the properties of 25-hydroxycholecalciferol in human plasma. *J Clin Invest.* 1971;50:2159–67. <https://doi.org/10.1172/JCI106710>.
2. Płudowski P, Kos-Kudła B, Walczak M, Fal A, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Sieroszewski P, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin d deficiency: a 2023 update in Poland. *Nutrients.* 2023;15(3):695. <https://doi.org/10.3390/nu15030695>.
3. Sempos CT, Heijboer AC, Bikle DD, Bollerslev J, Bouillon R, Brannon PM, et al. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(10):2194–207. <https://doi.org/10.1111/bcp.13652>.
4. Dunn PM. Professor Armand Trousseau (1801–67) and the treatment of rickets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;80(2): F155–7. <https://doi.org/10.1136/fn.80.2.f155>.
5. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, B Crouzet, Arnaud S, et al. Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med.* 1992;327(23):1637–42. <https://doi.org/10.1056/NEJM199212033272305>.
6. Lips P, Chapuy MC, Dawson-Hughes B, Pols HA, Hollick MF. An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. *Osteoporos Int.* 1999;9: 394–7. <https://doi.org/10.1007/s001980050162>.
7. Khaw KT, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Camargo CA Jr, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and *post-hoc* outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(6):438–47. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30103-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30103-1).

8. Macdonald HM, Reid IR, Gamble GD, Fraser WD, Tang JC, Wood AD. 25-Hydroxyvitamin D threshold for the effects of vitamin D supplements on bone density: secondary analysis of a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2018;33(8):1464–9. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3442>.
9. Buttriss JL, Lanham-New SA, Steenson S, Levy L, Swan GA, Darling AL, et al. Implementation strategies for improving vitamin D status and increasing vitamin D intake in the UK: current controversies and future perspectives: proceedings of the 2nd Rank Prize Funds Forum on vitamin D. *Br J Nutr.* 2022;127:1567–87. <https://doi.org/10.1017/S0007114521002555>.
10. Balk EM, Adam GP, Langberg VN, Earley A, Clark P, Ebeling PR, et al. Global dietary calcium intake among adults: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2017;28:3315–24. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4230-x>.
11. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2016;27:367–76. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3386-5>.
12. Avenell A, Mcack JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(4):CD000227. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000227.pub4>.
13. Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1212–21. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.3.7327>.
14. Sohl E, de Jongh RT, Heymans MV, van Schoor NM, Lips P. Thresholds for serum 25(OH)D concentrations with respect to different outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2480–88. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1353>.
15. Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, Chines A, Lips P. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *J Bone Miner Res.* 2009;24(4):693–701. <https://doi.org/10.1359/jbmr.081209>.
16. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5(6):819–29. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.112.967604>.
17. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008;117(4):503–11. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127>.
18. Kim DH, Sabour S, Sagar UN, Adams S, Whellan DJ. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol.* 2008;102(11):1540–4. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.06.067>.
19. Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis.* 2009;205(1):255–60. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.033>.
20. Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, Barbarawi O, Dhillon H, Swaid B, et al. Vitamin D supplementation and cardiovascular disease risks in more than 83 000 individuals in 21 randomized clinical trials: a meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2019;4(8):765–76. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.1870>.
21. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Sluyter J, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the vitamin D assessment study: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2(6):608–16. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.0175>.
22. Aslanabadi N, Jafaripor I, Sadeghi S, Hamishehkar H, Ghaffari S, Toluey M, et al. Effect of vitamin D in the prevention of myocardial injury following elective percutaneous coronary intervention: a pilot randomized clinical trial. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(2):144–51. <https://doi.org/10.1002/jcph.989>.
23. Forouhi NG, Menon RK, Sharp SJ, Mannan N, Timms PM, Martineau AR, et al. Effects of vitamin D₂ or D₃ supplementation on glycaemic control and cardiometabolic risk among people at risk of type 2 diabetes: results of a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(4):392–400. <https://doi.org/10.1111/dom.12625>.
24. Legartha C, Grimm D, Krüger M, Infanger M, Wehland M. Potential beneficial effects of vitamin D in coronary artery disease. *Nutrients.* 2019;12:99. <https://doi.org/10.3390/nu12010099>.
25. Rostand SG, McClure LA, Kent ST, Judd SE, Gutiérrez OM. Associations of blood pressure, sunlight, and vitamin D in community-dwelling adults. *J Hypertens.* 2016;34(9):1704–10. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001018>.
26. Wimalawansa SJ. Vitamin D and cardiovascular diseases: causality. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:29–43. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.12.016>.

27. Rostand SG, McClure LA, Kent ST, Judd SE, Gutiérrez OM. Associations of blood pressure, sunlight, and vitamin D in community-dwelling adults. *J Hypertens*. 2016;34:1704–10. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001018>.
28. Vimalaewaran KS, Cavadino A, Berry DJ, Jorde R, Diefenbach AK, Lu C, et al. Association of vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(9):719–29. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70113-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70113-5).
29. Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, Jorde R, Scragg R, Macdonald HM, et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis incorporating individual patient data. *JAMA Intern Med*. 2015;175(5):745–54. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0237>.
30. Rai V, Agrawal DK. Role of vitamin D in cardiovascular diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46:1039–59. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.07.009>.
31. Mokhtari E, Hajhashemy Z, Saneai P. Serum vitamin D levels in relation to hypertension and pre-hypertension in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiologic studies. *Front Nutr*. 2022;9:829307. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.829307>.
32. Wu Z, Wu Y, Rao J, Hu H, Wang C, Wu J, et al. Associations among vitamin D, tobacco smoke, and hypertension: a cross-sectional study of the NHANES 2001–2016. *Hypertens Res*. 2022;45:1986–96. <https://doi.org/10.1038/s41440-022-01023-x>.
33. Sheehy S, Palmer JR, Cozier Y, Bertrand KA, Rosenberg L. Vitamin D and risk of hypertension among Black women. *J Clin Hypertens*. 2023;25:168–174. <https://doi.org/10.1111/jch.14615>.
34. Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol*. 1980;9(3):227–31. <https://doi.org/10.1093/ije/9.3.227>.
35. Egan KM. Commentary: sunlight, vitamin D, and the cancer connection revisited. *Int J Epidemiol*. 2006;35(2):227–30. <https://doi.org/10.1093/ije/dyi263>.
36. Manson JAE, Bassuk SS, Lee IM, Cook NR, Albert MA, Gordon D, et al. The VITamin D and OmegA-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials*. 2012;33(1):159–71. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2011.09.009>.
37. Mondul AM, Weinstein SJ, Layne TM, Albanes D. Vitamin D and cancer risk and mortality: state of the science, gaps, and challenges. *Epidemiol Rev*. 2017;39(1):28–48. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxx005>.
38. Dou R, Ng K, Giovannucci EL, Manson JE, Qian ZR, Oginno S. Vitamin D and colorectal cancer: molecular, epidemiological and clinical evidence. *Br J Nutr*. 2016;115(9):1643–60. <https://doi.org/10.1017/S0007114516000696>.
39. Jacobs ET, Kohler LN, Kunihiro AG, Jurutka PW. Vitamin D and colorectal, breast, and prostate cancers: a review of the epidemiological evidence. *J Cancer*. 2016;7(3):232–40. <https://doi.org/10.7150/jca.13403>.
40. Scragg R. Limitations of vitamin D supplementation trials: why observational studies will continue to help determine the role of vitamin D in health. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;177:6–9. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.06.006>.
41. Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, Trajanoska K, Rivadeneira F, Richards JB. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(2):96–110. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00593-z>.
42. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2019;380(1):33–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809944>.
43. Manson JAE, Bassuk SS, Buring JE. Principal results of the VITamin D and OmegA-3 Trial (VITAL) and updated meta-analyses of relevant vitamin D trials. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;198:105522. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105522>.
44. Scragg R, Khaw KT, Toop L, Sluyter J, Lawes CMM, Wayer D, et al. Monthly high-dose vitamin D supplementation and cancer risk: a *post hoc* analysis of the vitamin D assessment randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(11):e182178. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2178>.
45. Virtanen JK, Nurmi T, Aro A, Bertone-Johnson ER, Hypönen E, Kröger H, et al. Vitamin D supplementation and prevention of cardiovascular disease and cancer in the Finnish Vitamin D Trial: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2022;115(5):1300–10. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab419>.
46. Eisman JA, Martin TJ, MacIntyre I, Moseley JM. 1,25-Dihydroxyvitamin-D receptor in breast cancer cells. *Lancet*. 1979;2(8156–7):1335–36. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(79\)92816-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(79)92816-2).
47. Abe E, Miyaura C, Sakagami H, Takeda M, Konno K, Yamazaki T, et al. Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981;78(8):4990–4. <https://doi.org/10.1073/pnas.78.8.4990>.
48. Colston K, Colston MJ, Feldman D. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and malignant melanoma: the presence of receptors and inhibition of cell growth in culture. *Endo-*

- crinology. 1981;108(3):1083–6. <https://doi.org/10.1210/endo-108-3-1083>.
49. Bouillon R, Okamura WH, Norman AW. Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. *Endocr Rev.* 1995;16(2):200–57. <https://doi.org/10.1210/edrv-16-2-200>.
50. Sluyter JD, Manson JE, Scragg R. Vitamin D and clinical cancer outcomes: a review of meta-analyses. *JBMR Plus.* 2020;5(1):e10420. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10420>.
51. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, Fedirko V, Wang M, Cook NR, et al. Circulating vitamin D and colorectal cancer risk: an international pooling project of 17 cohorts. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(2):158–69. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy087>.
52. Zhang H, Zhang H, Wen X, Zhang Y, Wei X, Liu T. Vitamin D deficiency and increased risk of bladder carcinoma: a meta-analysis. *Cell Physiol Biochem.* 2015;37(5):1686–92. <https://doi.org/10.1159/000438534>.
53. O'Brien KM, Harmon QE, Jackson CL, Diaz-Santana MV, Taylor JA, Weinberg CR. Vitamin D concentrations and breast cancer incidence among Black/African American and non-Black Hispanic/Latina women. *Cancer.* 2022;128(13):2463–73. <https://doi.org/10.1002/cncr.34198>.
54. Han J, Guo X, Yu X, Liu S, Cui X, Zhang B, et al. 25-Hydroxyvitamin D and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrients.* 2019;11(10):2295. <https://doi.org/10.3390/nu11102295>.
55. Weinstein SJ, Mondul AM, Layne TM, Yu K, Huang J, Stolzenberg-Solomon RZ, et al. Prediagnostic serum vitamin D, vitamin D binding protein isoforms, and cancer survival. *JNCI Cancer Spectr.* 2022;6(2):pkac019. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkac019>.