

Bogna Grygiel-Górniak<sup>1</sup>, Adam Thiem<sup>1,2</sup>, Włodzimierz Samborski<sup>1</sup><sup>1</sup>Katedra i Klinika Reumatologii, Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu<sup>2</sup>Wielkopolskie Centrum Medycyny Pracy

# Znaczenie witaminy D w układowych chorobach tkanki łącznej

## Importance of vitamin D in systemic connective tissue diseases

### STRESZCZENIE

W ostatnich latach podkreśla się pleiotropowe działanie witaminy D, zwłaszcza jej korzystny wpływ na układ kostny, układ immunologiczny oraz zmniejszenie ryzyka kancerogenezy. Jej powszechnie występujące niedobory wiążą się z częstszymi zakażeniami różnymi drobnoustrojami oraz zwiększoną śmiertelnością związaną z chorobami układu krążenia. Ze względu na regulację odpowiedzi immunologicznej zwraca się szczególną uwagę na rolę witaminy D w procesach

autoimmunologicznych. W pracy omówiono wpływ witaminy D na układ immunologiczny oraz jej znaczenie w układowych chorobach tkanki łącznej (CTD, *connective tissue diseases*). Ze względu na korzystny wpływ witaminy D na redukcję zachorowalności i przebieg chorób reumatycznych podkreślono konieczność jej suplementacji w przebiegu chorób reumatycznych.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 2: 55–64

**Słowa kluczowe:** witamina D; układowe choroby tkanki łącznej; RZS; toczeń rumieniowaty układowy; miopatie; zespół Sjögrena; twardzina układowa

### WSTĘP

Rola witaminy D w gospodarce wapniowo-fosforanowej oraz metabolizmie kostnym jest powszechnie znana i opisywana w wielu doniesieniach naukowych. Od momentu wykrycia receptorów witaminy D (VDR, *vitamin D receptor*) w licznych tkankach i narządach gwałtownie wzrosła liczba danych dotyczących wpływu witaminy D na procesy zachodzące w organizmie, w tym działanie przeciwnowotworowe oraz immunomodulujące. Jej niedobór jest obecnie uznanym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego i cukrzycy [1, 2]. Niskie stężenia witaminy D wiążą się ze zmniejszeniem odporności i zwiększonym ryzykiem infekcji. Niestety liczne badania wyraźnie wskazują na powszechnie występujące niedobory tej witaminy zarówno w populacji ogólnej (w tym populacji polskiej), jak i u chorych z układowymi chorobami tkanki łącznej [3].

### ŹRÓDŁA WITAMINY D

Głównym źródłem witaminy D w organizmie jest jej endogenna synteza w skórze pod wpływem ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe UVB. Działanie promieni słonecznych, choć bardzo skuteczne (15 min przebywania na słońcu zapewnia równowartość 10–20 tys. j.m. spożytego cholekalcyferolu), często bywa niewystarczające [4]. Ekspozycja na UVB w miesiącach letnich jest za mała, by zapewnić odpowiednie stężenie witaminy D w organizmie przez cały rok, zwłaszcza w krajach o niskim nasłonecznieniu w okresie jesienno-zimowym. Okazuje się, że około 50% populacji polskiej ma niedobory witaminy D w miesiącach jesiennych, natomiast podczas zimy odsetek ten wzrasta do 80% [5–7]. Egzogenna podaż nie zapewnia wystarczającego stężenia kalcydiolu w surowicy, głównie ze względu na stosunkowo niską zawartość tego

### Adres do korespondencji:

lek. Adam Thiem  
Klinika Reumatologii, Rehabilitacji  
i Chorób Wewnętrznych,  
Ortopedyczno-Rehabilitacyjny  
Szpital Kliniczny im. Wiktora Degi  
Uniwersytetu Medycznego  
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu  
e-mail: adamthi@o2.pl

związku w spożywanych pokarmach. Produkty uważane za jej źródło, takie jak tran, ryby, suszone grzyby, zawierają małe ilości zarówno witaminy D<sub>3</sub> (kalcytriolu; 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), jak i witaminy D<sub>2</sub> o mniejszej aktywności biologicznej [8, 9]. W związku z tym suplementacja farmakologiczna wydaje się być ważnym źródłem zapewniającym odpowiednią podaż tej witaminy w krajach Północnej i Środkowej Europy, szczególnie jesienią i zimą.

## ZNACZENIE WITAMINY D W CDT

Układowe choroby tkanki łącznej (CTD, *connective tissue diseases*) stanowią zróżnicowaną grupę chorób o wspólnym autoimmunologicznym podłożu powodującym dysfunkcję tkanki łącznej. Charakteryzują się syntezą przeciwciał skierowanych przeciw antygenom znajdującym się na własnych komórkach, co powoduje stopniowe, zwykle postępujące zaburzenia zajętych narządów i tkanek [10]. W przebiegu omawianych chorób obserwuje się również wysokie stężenia cytokin prozapalnych odpowiedzialnych za rozwój objawów zarówno ze strony układu kostno-stawowego, jak i narządów wewnętrznych [10]. Wiele badań wskazuje na konieczność suplementacji witaminy D, która wynika nie tylko z faktu jej niedoborów w populacji ogólnej, ale także z konieczności prewencji osteopenii i osteoporozy rozwijającej się w przebiegu CTD, jak również wywołanej jatrogennie przez powszechnie stosowaną glikokortykosteroidoterapię [11].

## WPŁYW WITAMINY D NA UKŁAD IMMUNOLOGICZNY

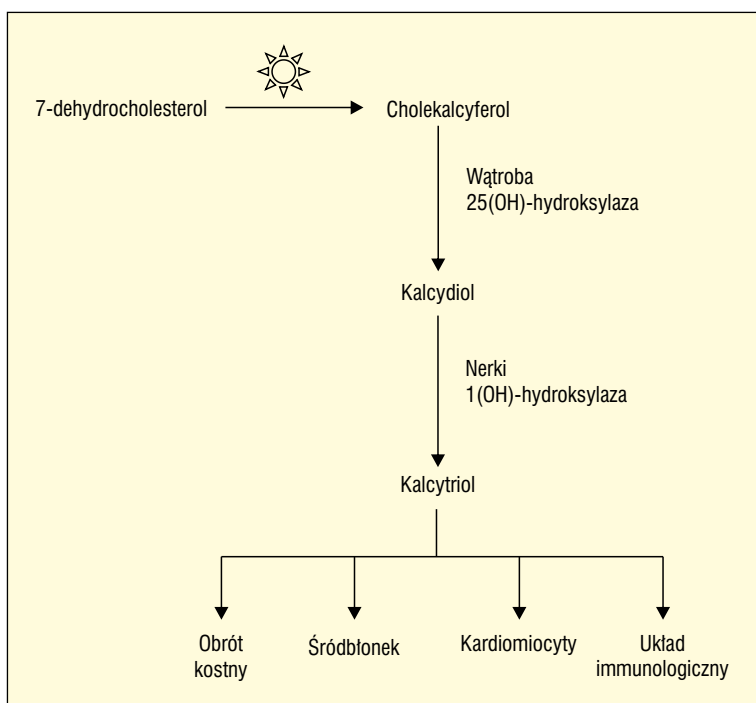
Receptor witaminy D (VDR, *vitamin D receptor*) jest receptorem jądrowym i odgrywa rolę czynnika transkrypcyjnego, przez co wpływa na aktywację lub hamowanie produkcji białek kodowanych przez geny zależne od witaminy D. Kalcytriol reguluje nie tylko gospodarkę wapniowo-fosforanową i obrót kostny, ale również wykazuje korzystny wpływ na ponad 160 komórkowych ścieżek sygnałowych, powiązanych z kancerogenezą, zaburzeniami immunologicznymi oraz chorobami układu sercowo-naczyniowego [12]. Aktywna postać witaminy D, działając przez receptory VDR w limfocytach T i B, makrofagach oraz komórkach dendrytycznych, umożliwia właściwą odpowiedź immunologiczną. W konsekwencji 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> reguluje odpowiedź zapalną, przywracając, zachwianą w wielu chorobach

autoimmunologicznych, równowagę między limfocytami Th1 i Th2. W efekcie dochodzi do zmniejszenia stężenia cytokin prozapalnych oraz pozytywnego wpływu na limfocyty NK i makrofagi warunkujące odporność przeciwdrobnoustrojową. Co więcej, poprzez zahamowanie wytwarzania IL-17 witamina D zmniejsza odpowiedź limfocytów Th17 biorących udział w odporności przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybiczej, które jednocześnie uczestniczą w etiopatogenezie wielu chorób autoimmunizacyjnych, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) oraz nieswoistych zapaleń jelit [13, 14] (ryc. 1).

## WPŁYW WITAMINY D NA ZACHOROWALNOŚĆ I AKTYWNOŚĆ CHOROBY W SLE

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE, *systemic lupus erythematosus*) jest chorobą autoimmunologiczną wynikającą z zaburzenia złożonych mechanizmów układu odpornościowego, charakteryzującą się procesem zapalnym skóry oraz narządów wewnętrznych. Etiologia choroby nie jest całkowicie zbadana, jednak w jej patogenezie podkreśla się rolę czynników genetycznych oraz środowiskowych. Liczne badania opisują występujące w przebiegu SLE niedobory witaminy D [15, 16]. Uważa się, że częściowo mogą one wynikać z zalecanej standardowo fotoprotekcji podczas leczenia choroby (tab. 1). Powszechnie wiadomo, że promieniowanie UVB, odpowiedzialne za endogenną produkcję witaminy D, nasila zmiany skórne u większości chorych z SLE. Innym powodem występujących niedoborów może być niewydolność nerek rozwijająca się u blisko połowy pacjentów, która wpływa na zmniejszenie syntezy kalcytriolu, głównie wskutek ograniczenia procesu hydroksylacji. Ponadto leki szeroko stosowane w leczeniu SLE, takie jak glikokortykosteroidy czy leki antymalaryczne, negatywnie wpływają na metabolizm witaminy D, mogą hamować konwersję kalcydiolu do kalcytriolu oraz zmniejszać aktywność (*down-regulation*) jej receptorów [17, 18].

Wpływ witaminy D na aktywność SLE jest niejednoznaczna. Część badań neguje związek między stężeniem witaminy D a aktywnością choroby, podczas gdy inne wykazują zależność między niskimi stężeniami witaminy D a większą aktywnością choroby, jednak nie zawsze jest to zależność statystycznie istotna [19–21]. Niemniej jednak, ostatnie doniesienia podkreślają, że niedobory witaminy D mogą być zarówno przyczyną,



Rycina 1. Przemiany i działanie witaminy D w organizmie człowieka

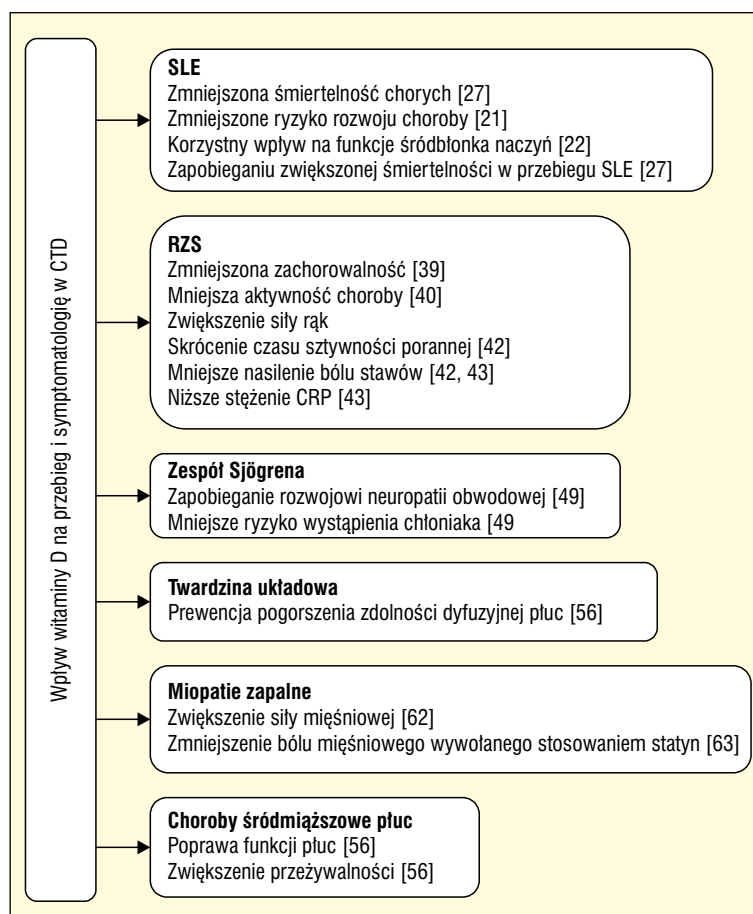
Tabela 1. Przyczyny niedoboru witaminy D w układowych chorobach tkanki łącznej

Choroba	Przyczyna niedoboru witaminy D
SLE	Ograniczona ekspozycja na promieniowanie słoneczne spowodowana fotosensytyzacją [19, 20] Nefropatia toczniowa związana ze zmniejszoną zdolnością hydroksylacji witaminy D Czynniki jatrogenne: glikokortykosteroidy i leki antymalaryczne wpływające na zmniejszoną aktywność ( <i>downregulation</i> ) receptorów witaminy D oraz jej przemiany w organizmie [21] Znaczenie polimorfizmów Apal i Bsm1 genu receptora VDR, które wpływają na zwiększoną zachorowalność na SLE, częstszą obecność przeciwciał przeciw nukleosomom oraz częstszy rozwój nefropatii toczniowej [28, 31, 32]
RZS	Udział polimorfizmów TaqI i FokI genu <i>VDR</i> [44, 45]
Zespół Sjögrena	Przyczyna nieznaną [48] Prawdopodobny wpływ na mniejsze ryzyko rozwoju neuropatii obwodowej oraz chłoniaki [42]
Twardzina układowa	Mała ekspozycja na promieniowanie UVB [54] Ograniczona produkcja witaminy D w zmienionej chorobowo skórze [54] Zaburzenia absorpcji wynikające z często występującego zespołu złego wchłaniania [54] Obecność przeciwciał przeciw witaminie D [55]
Miopatie zapalne	Zmniejszona ekspozycja na promieniowanie słoneczne z powodu ograniczenia aktywności fizycznej na skutek objawów mięśniowo-szkieletowych [59]
Choroby śródmiąższowe płuc	Przyczyna zależna od pierwotnej CTD

SLE (*systemic lupus erythematosis*) — toczen rumieniowaty układowy; RZS — reumatoidalne zapalenie stawów; VDR (*vitamin D receptor*) — receptor witaminy D; CTD (*connective tissue diseases*) — układowe choroby tkanki łącznej

jak i skutkiem ciężkiego przebiegu choroby [22]. Opisują one pozytywny udział witaminy D w procesach naprawy śródbłonnka naczyń, a tym samym korzystny wpływ na jego funkcję (ryc. 2). Ma to szczególne znaczenie zwłaszcza u tych chorych z SLE, u których występuje jednocześnie duże ryzyko chorób sercowo-naczyniowych [23].

Ze względu na to, że witamina D jest niedrogim i szeroko dostępnym suplementem diety mogącym wpływać na przebieg SLE, część ekspertów uważa ją za istotny element leczenia [24]. Podkreśla się bezpieczeństwo jej podawania oraz rzadsze i mniej groźne działania niepożądane w stosunku do leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD, *disease mo-*



**Rycina 2.** Korzystne działanie witaminy D w układowych chorobach tkanki łącznej. CTD (*connective tissue diseases*) — układowe choroby tkanki łącznej; SLE (*systemic lupus erythematosis*) — toczeń rumieniowaty układowy; RZS — reumatoidalne zapalenie stawów; VDR (*vitamin D receptor*) — receptor witaminy D

dyfying antirheumatic drugs). Wprawdzie witamina D nie zastąpi DMARD i nie zahamuje w takim stopniu aktywności choroby, jak te leki, ale może korzystnie addytywnie wpływać na efekty leczenia SLE. Wykazano, że poza zmniejszeniem aktywności choroby, odgrywa ona istotną rolę w zapobieganiu zwiększonej śmiertelności w tej chorobie [27]. Powszechnie występujące niskie stężenia witaminy D związane są również z porą roku, co podkreślają badania populacji amerykańskiej wyraźnie wskazujące na sezonowość stężeń witaminy D u chorych z SLE. Najniższe stężenie witaminy D obserwowano w miesiącach wczesno wiosennych oraz zauważono odwrotną korelację pomiędzy jej stężeniem w surowicy krwi a aktywnością choroby [25].

Oprócz samego znaczenia wysycenia organizmu witaminą D, wielu autorów podkreśla również rolę czynników genetycznych związanych z polimorfizmem VDR. Doniesienia ostatnich dziesięcioleci opisują wpływ polimorfizmu genu *VDR* na zachorowalność w przebiegu SLE, zwłaszcza polimorfizmu BsmI w etiopatogenezie SLE [26, 27]. Wiąże

się on z częstszym występowaniem homozygoty BB u chorych z SLE w porównaniu ze zdrową populacją [26, 27]. Badania przeprowadzone wśród mieszkańców Tajlandii nie potwierdziły jednak powyższych spostrzeżeń [28]. Największa dostępna na dzień dzisiejszy obserwacja dotycząca populacji chińskiej (n = 576) wskazuje na zależność pomiędzy obecnością polimorfizmów ApaI i BsmI genu *VDR* a zwiększoną częstością występowania SLE. Co więcej, u chorych z obecnością powyższych polimorfizmów częściej obserwowano obecność przeciwciał przeciw nukleosomom oraz częściej dochodziło do rozwoju nefropatii toczniowej [29, 30].

## ZNACZENIE WITAMINY D W RZS

W rozwoju RZS bierze udział kilka czynników, w tym zaburzenia nabytej odpowiedzi immunologicznej, infekcje wirusowe oraz czynniki genetyczne [31]. Przypuszcza się, że w patogenezie tej choroby znaczenie ma również witamina D. Wprawdzie pierwsze badania wskazywały na odwrotną korelację pomiędzy podażą witaminy D a zachorowalnością na

RZS, jednak kolejne doniesienia nie potwierdziły powyższych wniosków [32, 33]. Metaanaliza przeprowadzona przez Song i wsp. wykazała około 24-procentowy spadek zachorowalności na RZS w grupie badanej z największym spożyciem w stosunku do osób z niską podażą tej witaminy [34, 38].

W jednym z pierwszych badań z 1973 roku oceniającym efekt podaży dużej dawki 100 tys. j.m./d. witaminy D przez rok u chorych na RZS wykazano zwiększoną siłę mięśni rąk, zmniejszenie czasu trwania porannej sztywności i mniejsze zapotrzebowania na leki przeciwbólowe w porównaniu z grupą przyjmującą placebo [35]. Podobnie późniejsze badania Andjelkovic i wsp. potwierdziły korzystny wpływ dużych dawek alfakalcydolu na zmniejszenie nasilenia bólu i niższe wartości stężeń CRP u chorych na RZS [36].

Oprócz korzystnego wpływu kalcytriolu na zmniejszenie objawów w przebiegu RZS, podkreśla się również jego wpływ na aktywność choroby. Metaanaliza wykonana przez Braun-Moscovici podsumowała osiem badań, w tym siedem z nich wykazało odwrotną zależność między stężeniem witaminy D a aktywnością choroby, mierzoną między innymi za pomocą wskaźnika aktywności choroby DAS28. Wprawdzie nie udowodniono bezpośredniej korelacji pomiędzy stężeniem witaminy D a aktywnością choroby, jednak u chorych ze średnią i wysoką aktywnością mierzoną za pomocą wskaźnika DAS28, obserwowano mniejsze stężenie witaminy D oraz częstsze występowanie jej niedoborów [37].

W etiopatogenezie RZS wielu autorów podkreśla znaczenie czynników genetycznych, w tym polimorfizmów VDR. Przykładem mogą być badania populacji francuskiej, które udowodniły korelację między występowaniem RZS a obecnością polimorfizmem FokI genu VDR [38]. Metaanaliza podsumowująca 12 badań uwzględniająca łącznie 1703 chorych wykazała znaczny wpływ polimorfizmów TaqI i FokI na ryzyko rozwoju RZS [39]. Niezależnie od obiecujących dotychczasowych doniesień konieczne są dalsze badania oceniające w pełni udział czynników genetycznych związanych z obecnością wybranych polimorfizmów oraz znaczeniem witaminy D w reumatoidalnym zapaleniu stawów.

## WITAMINA D A ZESPÓŁ SJÖGRENA

Zespół Sjögrena (SS, *Sjögren syndrome*) jest autoimmunologiczną chorobą, która wy-

nika z nacieków limfocytowych gruczołów zewnątrzwydzielniczych, co wpływa na zaburzenie ich funkcji. Badania epidemiologiczne wykazują, że jest to druga co do częstości choroba reumatyczna [40]. Wpływ witaminy D na przebieg i aktywność choroby jest niejasny. Niestety dostępnych jest mało badań, które często przedstawiają sprzeczne wnioski. Badanie Erten i wsp. z 2015 roku wykazały mniejsze stężenia witaminy D u chorych na SS w porównaniu z osobami zdrowymi [41]. Jednak istotną statystycznie różnicę wykazano tylko w grupie kobiet, natomiast wśród chorych mężczyzn nie obserwowano różnic w surowiczych stężeniach witaminy D w porównaniu z grupą kontrolną. Doniesienia Agmon-Levin i wsp. nie wykazały istotnych różnic między stężeniem witaminy D u chorych na SS a populacją osób zdrowych [42]. Podobnie wyniki badania Sandhya i wsp. nie potwierdziły zależności od płci różnic w stężeniach witaminy D [43]. Wykazały one jednak związek pomiędzy rozwojem obwodowej neuropatii a niższymi stężeniami witaminy D w surowicy. Co więcej, w omawianej pracy autorzy zauważyli, że niskie wartości witaminy D ( $13.2 \pm 6.25$  ng/ml) występowały u chorych, u których doszło do rozwoju chłoniaka, w porównaniu z chorymi bez tego nowotworu ( $22 \pm 8$  ng/ml). Natomiast nie zauważono związku między innymi klinicznymi i serologicznymi wykładnikami choroby a stężeniem witaminy D [42]. Metaanaliza wykonana przez Li i wsp. podsumowująca dziewięć badań dotyczących oceny stężeń kalcytriolu u chorych z zespołem suchości potwierdza brak zależności między aktywnością choroby a stężeniem witaminy D [44].

## ZNACZENIE WITAMINY D W PRZEBIEGU TWARDZINY UKŁADOWEJ

Twardzina układowa jest rzadko występującą chorobą autoimmunologiczną związaną z włóknieniem skóry oraz narządów wewnętrznych [45]. Badania ostatniego dziesięciolecia wskazują na niższe stężenia witaminy D u chorych na tę chorobę [46, 47]. Wśród przyczyn niedoboru wymienia się małą ekspozycję na promieniowanie UVB, ograniczoną produkcję witaminy D w zmienionej chorobowo skórze oraz utrudnioną suplementację farmakologiczną ze względu na występujące zespoły złego wchłaniania [48]. Co więcej, badania Carmel i wsp. wskazują na częstsze występowanie przeciwciał przeciw witaminie D wśród chorych na twardzinę układową [49].



Wpływ stężenia witaminy D na przebieg choroby jest opisywany w pojedynczych badaniach, które zwykle obejmują małe grupy chorych. Dostępne dane wskazują na większe nasilenie objawów, głównie zmniejszonej zdolności dyfuzyjnej płuc, u pacjentów z głęboką hipowitaminozą. Jednocześnie autorzy podkreślają narastanie niedoborów wraz z czasem trwania choroby [50]. Z kolei inne badania nie potwierdzają takiej zależności [51].

### **UDZIAŁ WITAMINY D W IDIOPATYCZNYCH MIOPATIACH ZAPALNYCH**

Idiopatyczne miopatie zapalne (IMM, *idiopathic inflammatory myopathy*) są zaliczane do rzadko występujących układowych chorób tkanki łącznej. Chorobowość najczęstszej rozpoznawanego zapalenia skórno-mięśniowego szacuje się na 5–11 na 100 000 osób [52]. Podobnie jak w przypadku innych chorób reumatycznych, również w przebiegu miopatii zapalnych stwierdza się niedobory witaminy D. Badania Azali i wsp. wykazały niższe stężenia witaminy D wśród chorych z IMM w porównaniu ze zdrową populacją. Okazuje się, że tylko 12% pacjentów ma wystarczające stężenie witaminy D, a prawidłowe jej wartości obserwuje się u 40% osób zdrowych [53].

Informacje o ewentualnym wpływie witaminy D na przebieg IMM są skąpe. Badanie w małej grupie 14 chorych wykazało dodatnią korelację między siłą mięśni czworogłowych a stężeniami witaminy D [54]. Ważną klinicznie informacją jest fakt, że witamina D często zapobiega bólowi mięśni związanym z podawaniem statyn [55].

### **ZNACZENIE WITAMINY D<sub>3</sub> W CHOROBAH ŚRÓDMIAŻSZOWYCH PŁUC W PRZEBIEGU UKŁADOWYCH CHOROBY TKANKI ŁĄCZNEJ**

Układowe choroby tkanki łącznej są jedną z podstawowych przyczyn zaburzeń w obrębie tkanki płucnej, które wiążą się ze zwiększoną śmiertelnością. Wpływ witaminy D na przebieg śródmiąższowej choroby płuc (ILD, *interstitial lung disease*) w twardzinie układowej opisano powyżej. Korzystnych dowodów wynikających z działania witaminy D na przebiegILD dostarczyło badanie Yujuan Gao i wsp., w którym podkreślono znaczenie jej stężenia jako czynnika prognostycznego w chorobach śródmiąższowych [56]. Autorzy wykazali, że podczas leczenia hipowitaminozy wraz ze wzrostem stężenia witaminy D w osoczu ob-

serwowano poprawę funkcji płuc (wzrost FVC oraz FEV<sub>1</sub>). Ponadto wykazano dodatnią korelację pomiędzy parametrami spirometrycznymi a stężeniem witaminy D w osoczu. Co więcej, w grupie chorych z wyższymi stężeniami witaminy D zauważono dłuższą przeżywalność (wynoszącą 16,5 miesiąca, stężenie 25(OH)D = 25,18 ± 7,43 ng/ml) w porównaniu z pacjentami z niższymi wartościami tej witaminy (stężenie 25(OH)D = 16,06 ± 4,33 ng/ml przeżywalność ok. 14 miesięcy). W związku z tym autorzy badania zasugerowali uznanie witaminy D jako niezależnego czynnika prognostycznego w chorobach śródmiąższowych płuc powiązanych z układowymi chorobami tkanki łącznej.

### **WPŁYW WITAMINY D NA RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE U CHORYCH Z CDT**

W przebiegu CTD obserwuje się zwiększone ryzyko rozwoju chorób układu krążenia. Przykładem może być RZS, w którym dochodzi do 7-krotnego zwiększenia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (CVD, *cardiovascular diseases*), a w przypadku SLE jedną z głównych przyczyn śmiertelności są właśnie zaburzenia układu krążenia [57]. Stąd, w przypadku CTD warto zwrócić szczególną uwagę na stężenie witaminy D zwłaszcza, jeśli stosowane są jednocześnie GKS. Witamina D wpływa na układ sercowo-naczyniowy, a jej receptory obecne są między innymi w komórkach śródbłonna i komórkach mięśni gładkich naczyń, kardiomiocytach oraz w płytkach krwi. Okazuje się, że poprzez swoje antyoksydacyjne i przeciwzapalne działanie, kalcytriol zmniejsza ryzyko rozwoju choroby wieńcowej i wpływa na stabilizację blaszek miażdżycowych. Z kolei niedobór witaminy D wiąże się ze wzrostem sztywności naczyń, sprzyja zwapnieniom tętnic wieńcowych oraz przyczynia się do zwiększonej objętości płytek krwi (MPV) [58, 59]. Udowodniono, że wzrost MPV jest czynnikiem ryzyka nasilonej agregacji płytek oraz prowadzi do zwiększenia poziomu tromboksanu A2 zwiększającego ryzyko niedrożności tętnic [58, 59]. Witamina D poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), działanie nefroprotektoryjne oraz przeciwzapalne wpływa na zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego [60]. Działanie to wynika z korzystnego wpływu kalcytriolu na zdolność rozkurczową naczyń nerkowych oraz funkcję samego śródbłonna. Podkreśla się również jego udział w procesach dojrzewania i różnicowania kar-

diomiocytów, co przekłada się na protekcyjne działanie zarówno w przypadku skurczowej, jak i rozkurczowej niewydolności serca [61]. Wpływ na układ RAA oraz działanie antyoksydacyjne sprawiają, że witamina D może wykazywać działanie antyarytmiczne [62]. Badania Frost i wsp. podkreślają częstsze występowanie migotania przedsionków w miesiącach zimowych, kiedy niedobory kalcytriolu są większe [63]. Podsumowując, warto podkreślić, że niedobór aktywnej formy witaminy D sprzyja chorobie niedokrwiennej serca, rozwojowi nadciśnienia tętniczego, a także niewydolności oraz zaburzeniom rytmu serca. Ponieważ na podstawie dotychczasowych badań nie udało się ustalić konkretnych wskazań co do wielkości suplementacji witaminy D w celu zapobiegania chorobom układu sercowo-naczyniowego, sformułowanie wytycznych dotyczących jej stosowania wymaga dalszych badań.

## WNIOSKI

Badania ostatnich dziesięcioleci wyraźnie podkreślają wpływ witaminy D na regulację odpowiedzi immunologicznej. Dają one podstawę do sformułowania stwierdzenia, że witamina D<sub>3</sub> może istotnie wpływać na przebieg układowych chorób tkanki łącznej. Na ten

moment brakuje jednak badań jednoznacznie potwierdzających pozytywną rolę witaminy D w zmniejszeniu objawów CTD. Wyjątkiem są prace udowadniające korzystny wpływ witaminy D na poprawę funkcji płuc. Ograniczeniem wielu prac może być niedostateczna suplementacja witaminy D, mała liczebność grup oraz krótki okres obserwacji, przez co publikowane wnioski są często sprzeczne. Brakuje również badań analizujących wpływ polimorfizmów genu *VDR* na patogenezę chorób immunologicznych.

Mając na uwadze wszystkie ograniczenia wynikające z braku dostępności randomizowanych badań w dużych grupach chorych, można przyjąć, że suplementacja witaminy D jest istotna u chorych z układowymi chorobami tkanki łącznej, co najmniej w tym samym stopniu jak w populacji ogólnej. Warto podkreślić, że żadne badania nie wykazały negatywnego wpływu kalcydiolu na przebieg choroby, co przy uwzględnieniu rzadkich działań niepożądanych oraz częstych niedoborów przemawia za koniecznością suplementacji witaminy D. Jednocześnie warto pamiętać o pozytywnej roli tej witaminy w zapobieganiu innym chorobom, w tym osteoporozie i chorobom układu krążenia, które często współwystępują z CTD.

## ABSTRACT

In recent years, the pleiotropic effects of vitamin D have been emphasized, especially its beneficial effects on the skeletal system, immune system and reduction of the risk of carcinogenesis. Its common deficiency is associated with more frequent infections with various microorganisms and increased mortality associated with cardiovascular diseases. Due to regulation of immune response, special attention is paid to the role of vitamin D in autoimmune processes. The following paper discusses the influ-

ence of vitamin D on the immune system and its role in systemic connective tissue diseases (CTD). Due to the beneficial effect of vitamin D on the reduction of morbidity and course of rheumatic diseases, the necessity of its supplementation in the course of rheumatic diseases was emphasised.

**Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 2: 55–64**

**Key words: vitamin D; systemic connective tissue diseases; RA; systemic lupus erythematosus; myopathies; Sjögren's syndrome; systemic sclerosis**

1. Wang Lu, Song Y, Manson JE, 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): 819–829, doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.112.967604](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.112.967604), indexed in Pubmed: [23149428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23149428/).
2. Khan H, Kunutsor S, Franco OH, et al. Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Proc Nutr Soc*. 2013; 72(1): 89–97, doi: [10.1017/S0029665112002765](https://doi.org/10.1017/S0029665112002765), indexed in Pubmed: [23107484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23107484/).
3. Kmieć P, Żmijewski M, Waszak P, et al. Vitamin D deficiency during winter months among an adult, predominantly urban, population in Northern Poland. *Endokrynol Pol*. 2014; 65(2): 105–113, doi: [10.5603/EP.2014.0015](https://doi.org/10.5603/EP.2014.0015), indexed in Pubmed: [24802733](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24802733/).

4. Hollis BW. Assessment and interpretation of circulating 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in the clinical environment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39: 271–286.
5. Kmieć P, Sworczak K. Vitamin D deficiency in early autumn among predominantly non-elderly, urban adults in Northern Poland (54°N). *Postępy Hig Med Dosw (Online)*. 2015; 69: 918–924, doi: [10.5604/17322693.1165194](https://doi.org/10.5604/17322693.1165194), indexed in Pubmed: [26400878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26400878/).
6. Kmieć P, Żmijewski M, Lizakowska-Kmieć M, et al. Widespread vitamin D deficiency among adults from northern Poland (54°N) after months of low and high natural UVB radiation. *Endokrynol Pol*. 2015; 66: 30–38, doi: [10.5603/EP.2015.0006](https://doi.org/10.5603/EP.2015.0006), indexed in Pubmed: [25754279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25754279/).
7. Kmieć P, Żmijewski M, Waszak P, et al. Vitamin D deficiency during winter months among an adult, predominantly urban, population in Northern Poland. *Endokrynol Pol*. 2014; 65(2): 105–113, doi: [10.5603/EP.2014.0015](https://doi.org/10.5603/EP.2014.0015), indexed in Pubmed: [24802733](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24802733/).
8. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the substantiation of health claims related to vitamin D and normal function of the immune system and inflammatory response (ID 154 159) maintenance of normal muscle function (ID 155) and maintenance of normal cardiovascular function (ID 159) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006". *EFSA J*. 2010; 8: 1468–1485.
9. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the substantiation of a health claim related to vitamin D and risk of falling pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J*. 2011; 9: 2382–2400.
10. Lisowska KA, Bryl E. Rola witaminy D w rozwoju chorób autoimmunologicznych. *Postępy Hig Med Dośw*. 2017; 71: 797–810.
11. Skversky AL, Kumar J, Abramowitz MK, et al. Association of glucocorticoid use and low 25-hydroxyvitamin D levels: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 2001–2006. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(12): 3838–3845, doi: [10.1210/jc.2011-1600](https://doi.org/10.1210/jc.2011-1600), indexed in Pubmed: [21956424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21956424/).
12. Hossein-Nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One*. 2013; 8: e58725.
13. Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity*. 2008; 28(4): 454–467, doi: [10.1016/j.immuni.2008.03.004](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.03.004), indexed in Pubmed: [18400188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18400188/).
14. Tang J, Zhou Ru, Luger D, et al. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *J Immunol*. 2009; 182(8): 4624–4632, doi: [10.4049/jimmunol.0801543](https://doi.org/10.4049/jimmunol.0801543), indexed in Pubmed: [19342637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19342637/).
15. Amital H, Szekanez Z, Szücs G, et al. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(6): 1155–1157, doi: [10.1136/ard.2009.120329](https://doi.org/10.1136/ard.2009.120329), indexed in Pubmed: [20439290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20439290/).
16. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2006; 5(2): 114–117, doi: [10.1016/j.autrev.2005.05.009](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2005.05.009), indexed in Pubmed: [16431339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16431339/).
17. Mok CC. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: an update. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013; 9(5): 453–463, doi: [10.1586/eci.13.19](https://doi.org/10.1586/eci.13.19), indexed in Pubmed: [23634739](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23634739/).
18. O'Leary TJ, Jones G, Yip A, et al. The effects of chloroquine on serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium metabolism in sarcoidosis. *N Engl J Med*. 1986; 315(12): 727–730, doi: [10.1056/NEJM198609183151203](https://doi.org/10.1056/NEJM198609183151203), indexed in Pubmed: [3755800](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3755800/).
19. Souto M, Coelho A, Guo C, et al. Vitamin D insufficiency in Brazilian patients with SLE: prevalence, associated factors, and relationship with activity. *Lupus*. 2011; 20(10): 1019–1026, doi: [10.1177/0961203311401457](https://doi.org/10.1177/0961203311401457), indexed in Pubmed: [21646315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21646315/).
20. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47(6): 920–923, doi: [10.1093/rheumatology/ken121](https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken121), indexed in Pubmed: [18411213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18411213/).
21. Ruiz-Irastorza G, Gordo S, Olivares N, et al. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: Effects on fatigue, disease activity, and damage. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62(8): 1160–1165, doi: [10.1002/acr.20186](https://doi.org/10.1002/acr.20186), indexed in Pubmed: [20235208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20235208/).
22. Dutta C, Kakati S, Barman B, et al. Vitamin D status and its relationship with systemic lupus erythematosus as a determinant and outcome of disease activity. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2019; 38(3), doi: [10.1515/hmbci-2018-0064](https://doi.org/10.1515/hmbci-2018-0064), indexed in Pubmed: [30943171](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30943171/).
23. Reynolds JA, Haque S, Williamson K, et al. Vitamin D improves endothelial dysfunction and restores myeloid angiogenic cell function via reduced CXCL-10 expression in systemic lupus erythematosus. *Sci Rep*. 2016; 6: 22341, doi: [10.1038/srep22341](https://doi.org/10.1038/srep22341), indexed in Pubmed: [26930567](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26930567/).
24. Kamen DL. Vitamin D in lupus - new kid on the block? *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2010; 68(3): 218–222, indexed in Pubmed: [20969555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20969555/).
25. Birmingham DJ, Hebert LA, Song H, et al. Evidence that abnormally large seasonal declines in vitamin D status may trigger SLE flare in non-African Americans. *Lupus*. 2012; 21(8): 855–864, doi: [10.1177/0961203312439640](https://doi.org/10.1177/0961203312439640), indexed in Pubmed: [22433915](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22433915/).
26. Huang CM, Wu MC, Wu JY, et al. Association of vitamin D receptor gene BsmI polymorphisms in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2002; 11(1): 31–34, doi: [10.1191/0961203302lu143oa](https://doi.org/10.1191/0961203302lu143oa), indexed in Pubmed: [11898916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11898916/).
27. Ozaki Y, Nomura S, Nagahama M, et al. Vitamin-D receptor genotype and renal disorder in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Nephron*. 2000; 85(1): 86–91, doi: [10.1159/000045635](https://doi.org/10.1159/000045635), indexed in Pubmed: [10773761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10773761/).
28. Sakulpipatsin W, Veraserntniyom O, Nantiruj K, et al. Vitamin D receptor gene BsmI polymorphisms in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8(2): R48, doi: [10.1186/ar1910](https://doi.org/10.1186/ar1910), indexed in Pubmed: [16507161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16507161/).
29. Luo XY, Yang MH, Wu FX, et al. Vitamin D receptor gene BsmI polymorphism B allele, but not BB genotype, is associated with systemic lupus erythematosus in a Han Chinese population. *Lupus*. 2012; 21(1): 53–59, doi: [10.1177/0961203311422709](https://doi.org/10.1177/0961203311422709), indexed in Pubmed: [22004974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22004974/).
30. Meng D, Ding X, Lan J, et al. Association of vitamin D receptor Apal gene polymorphism with osteoporosis susceptibility in postmenopausal Han Chinese women



- in Xinjiang. *Biomed Rep.* 2018; 9(6): 483–490, doi: [10.3892/br.2018.1155](https://doi.org/10.3892/br.2018.1155), indexed in Pubmed: [30546875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30546875/).
31. Klaska I, Nowak JZ. The role of complement in physiology and pathology. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2007; 61: 167–177, indexed in Pubmed: [17410057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17410057/).
  32. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, et al. Iowa Women's Health Study. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(1): 72–77, doi: [10.1002/art.11434](https://doi.org/10.1002/art.11434), indexed in Pubmed: [14730601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14730601/).
  33. Costenbader KH, Feskanich D, Holmes M, et al. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(4): 530–535, doi: [10.1136/ard.2007.072736](https://doi.org/10.1136/ard.2007.072736), indexed in Pubmed: [17666449](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17666449/).
  34. Song GG, Bae SC, Lee YH. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2012; 31(12): 1733–1739, doi: [10.1007/s10067-012-2080-7](https://doi.org/10.1007/s10067-012-2080-7), indexed in Pubmed: [22941259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22941259/).
  35. Brohult, J & Jonson, B Effects of large doses of calciferol on patients with rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology.* 1973; 2: 173–176.
  36. Andjelkovic Z, Vojinnovic J, Pejnovic N, et al. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol.* 1999; 17(4): 453–456, indexed in Pubmed: [10464556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10464556/).
  37. Braun-Moscovici Y, Toledano K, Markovits D, et al. Vitamin D level: is it related to disease activity in inflammatory joint disease? *Rheumatol Int.* 2011; 31(4): 493–499, doi: [10.1007/s00296-009-1251-6](https://doi.org/10.1007/s00296-009-1251-6), indexed in Pubmed: [20033415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20033415/).
  38. Maalej A, Petit-Teixeira E, Michou L, et al. Association study of VDR gene with rheumatoid arthritis in the French population. *Genes Immun.* 2005; 6(8): 707–711, doi: [10.1038/sj.gene.6364260](https://doi.org/10.1038/sj.gene.6364260), indexed in Pubmed: [16151416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16151416/).
  39. Tizaoui K, Hamzaoui K. Association between VDR polymorphisms and rheumatoid arthritis disease: Systematic review and updated meta-analysis of case-control studies. *Immunobiology.* 2015; 220(6): 807–816, doi: [10.1016/j.imbio.2014.12.013](https://doi.org/10.1016/j.imbio.2014.12.013), indexed in Pubmed: [25577294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25577294/).
  40. Fox PC. Autoimmune diseases and Sjogren's syndrome: an autoimmune exocrinopathy. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1098: 15–21, doi: [10.1196/annals.1384.003](https://doi.org/10.1196/annals.1384.003), indexed in Pubmed: [17332090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17332090/).
  41. Erten Ş, Şahin A, Altunoğlu A, et al. Comparison of plasma vitamin D levels in patients with Sjögren's syndrome and healthy subjects. *Int J Rheum Dis.* 2015; 18(1): 70–75, doi: [10.1111/1756-185X.12298](https://doi.org/10.1111/1756-185X.12298), indexed in Pubmed: [24467766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24467766/).
  42. Agmon-Levin N, Kivity S, Tzioufas AG, et al. Low levels of vitamin-D are associated with neuropathy and lymphoma among patients with Sjögren's syndrome. *J Autoimmun.* 2012; 39(3): 234–239, doi: [10.1016/j.jaut.2012.05.018](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2012.05.018), indexed in Pubmed: [22835660](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22835660/).
  43. Sandhya P, Mahasampath G, Mashru P, et al. Vitamin D Levels and Associations in Indian Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *J Clin Diagn Res.* 2017; 11(9): OC33–OC36, doi: [10.7860/JCDR/2017/28493.10697](https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/28493.10697), indexed in Pubmed: [29207757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29207757/).
  44. Li L, Chen J, Jiang Y. The association between vitamin D level and Sjögren's syndrome: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2019; 22(3): 532–533, doi: [10.1111/1756-185X.13474](https://doi.org/10.1111/1756-185X.13474), indexed in Pubmed: [30729692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30729692/).
  45. Cutolo M, Soldano S, Smith V. Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019; 15(7): 753–764, doi: [10.1080/1744666X.2019.1614915](https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1614915), indexed in Pubmed: [31046487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31046487/).
  46. Atteritano M, Sorbara S, Bagnato G, et al. Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with systemic sclerosis: a case control study. *PLoS One.* 2013; 8(6): e66991, doi: [10.1371/journal.pone.0066991](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066991), indexed in Pubmed: [23818972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23818972/).
  47. Calzolari G, Data V, Carignola R, et al. Hypovitaminosis D in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2009; 36(12): 2844; author reply 2845, doi: [10.3899/jrheum.090439](https://doi.org/10.3899/jrheum.090439), indexed in Pubmed: [19966197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19966197/).
  48. Arnsion Y, Amital H, Agmon-Levin N, et al. Serum 25-OH vitamin D concentrations are linked with various clinical aspects in patients with systemic sclerosis: a retrospective cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2011; 10(8): 490–494, doi: [10.1016/j.autrev.2011.02.002](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.02.002), indexed in Pubmed: [21320645](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21320645/).
  49. Carmel NN, Rotman-Pikielny P, Lavrov A, et al. Vitamin D Antibodies in Systemic Sclerosis Patients: Findings and Clinical Correlations. *Isr Med Assoc J.* 2015; 17(2): 80–84, indexed in Pubmed: [26223082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26223082/).
  50. Caramaschi P, Dalla Gassa A, Ruzzenente O, et al. Very low levels of vitamin D in systemic sclerosis patients. *Clin Rheumatol.* 2010; 29(12): 1419–1425, doi: [10.1007/s10067-010-1478-3](https://doi.org/10.1007/s10067-010-1478-3), indexed in Pubmed: [20454816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20454816/).
  51. Gupta S, Mahajan VK, Yadav RS, et al. Evaluation of Serum Vitamin D Levels in Patients with Systemic Sclerosis and Healthy Controls: Results of a Pilot Study. *Indian Dermatol Online J.* 2018; 9(4): 250–255, doi: [10.4103/idoj.IDOJ\\_328\\_17](https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_328_17), indexed in Pubmed: [30050814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30050814/).
  52. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2003; 2(3): 119–125, doi: [10.1016/s1568-9972\(03\)00006-5](https://doi.org/10.1016/s1568-9972(03)00006-5), indexed in Pubmed: [12848952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12848952/).
  53. Azali P, Barbasso Helmers S, Kockum I, et al. Low serum levels of vitamin D in idiopathic inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(4): 512–516, doi: [10.1136/annrheumdis-2012-201849](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201849), indexed in Pubmed: [22993226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22993226/).
  54. Meyer A, Laverny G, Javier R, et al. AB0671 Vitamine D Serum Level Correlates with Quadriceps Muscle Strength in Inflammatory Myositis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2015; 74: 1122–1123.
  55. Khayznikov M, Hemachandra K, Pandit R, et al. Statin Intolerance Because of Myalgia, Myositis, Myopathy, or Myonecrosis Can in Most Cases be Safely Resolved by Vitamin D Supplementation. *N Am J Med Sci.* 2015; 7(3): 86–93, doi: [10.4103/1947-2714.153919](https://doi.org/10.4103/1947-2714.153919), indexed in Pubmed: [25838999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25838999/).
  56. Gao Y, Zhao Q, Qiu X, et al. Vitamin D levels are prognostic factors for connective tissue disease associated interstitial lung disease (CTD-ILD). *Aging (Albany NY).* 2020; 12(5): 4371–4378, doi: [10.18632/aging.102890](https://doi.org/10.18632/aging.102890), indexed in Pubmed: [32167486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167486/).
  57. Zeller CB, Appenzeller S. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: the role of traditional and lupus related risk factors. *Curr Cardiol Rev.* 2008; 4(2): 116–122, doi: [10.2174/157340308784245775](https://doi.org/10.2174/157340308784245775), indexed in Pubmed: [19936286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19936286/).
  58. Kunadian V, Ford GA, Bawamia B, et al. Vitamin D deficiency and coronary artery disease: a review of the eviden-

- ce. *Am Heart J.* 2014; 167(3): 283–291, doi: [10.1016/j.ahj.2013.11.012](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.11.012), indexed in Pubmed: [24576510](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24576510/).
59. Cumhur Cure M, Cure E, Yuce S, et al. Mean platelet volume and vitamin D level. *Ann Lab Med.* 2014; 34(2): 98–103, doi: [10.3343/alm.2014.34.2.98](https://doi.org/10.3343/alm.2014.34.2.98), indexed in Pubmed: [24624344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24624344/).
60. Lugg ST, Howells PA, Thickett DR. Optimal Vitamin D Supplementation Levels for Cardiovascular Disease Protection. *Dis Markers.* 2015; 2015: 864370, doi: [10.1155/2015/864370](https://doi.org/10.1155/2015/864370), indexed in Pubmed: [26435569](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26435569/).
61. Baca KM, Simhan HN, Platt RW, et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(9): 3517–3522, doi: [10.1210/jc.2007-0718](https://doi.org/10.1210/jc.2007-0718), indexed in Pubmed: [17535985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17535985/).
62. Nitahpapand R, Bhatti P, et al. Vitamin D deficiency and atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2015; 184: 159–162.
63. Frost L, Johnsen SP, Pedersen L, et al. Seasonal variation in hospital discharge diagnosis of atrial fibrillation: a population-based study. *Epidemiology.* 2002; 13(2): 211–215, doi: [10.1097/00001648-200203000-00017](https://doi.org/10.1097/00001648-200203000-00017), indexed in Pubmed: [11880763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11880763/).