

Pleiotropowe działanie witaminy D

Pleiotropic effect of vitamin D

Marta Marcinkowska, Agnieszka Mickiewicz, Marcin Fijałkowski

I Katedra i Klinika Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Liczne badania naukowe z ostatnich lat, podkreślające wielopłaszczyznowe działanie witaminy D, ugruntowały silną pozycję zaleceń jej suplementacji w populacji ogólnej oraz grupach ryzyka niedoborów od pierwszych dni życia do późnej starości. Podstawowymi źródłami cholekalcyferolu są synteza skórna oraz wchłanianie jelitowe. Za najlepszy wykładnik zaopatrzenia organizmu w witaminę D uznaje się stężenie w osoczu metabolitu 25(OH)D o długim okresie półtrwania w surowicy krwi. Standardem diagnostycznym powinno być równoczesne oznaczenie 25(OH)D₂ oraz 25(OH)D₃, czyli 25(OH)D całkowitej. W aktualnych zaleceniach nie rekomenduje się rutynowego oznaczania stężenia witaminy D w populacji ogólnej, a jedynie w grupach ryzyka niedoborów. Terapia witaminą D związana z prewencją krzywicy zakłada dążenie do wartości 25(OH)D 20 ng/ml w osoczu, natomiast leczenie uwzględniające jej pleiotropowe działanie na inne układy organizmu wskazuje na docelowe stężenie 30–50 ng/ml. Dawki profilaktyczne powinny zależeć od wieku, masy ciała, stopnia nasłonecznienia związanego z porą roku i ekspozycji na słońce oraz warunkowań indywidualnych, takich jak dieta i styl życia. Dawka profilaktyczna dla osoby dorosłej (19.–65. r.ż.) o prawidłowej masie ciała wynosi 800–2000 j.m./dobę. Mimo wzrostu spożycia suplementów zawierających cholekalcyferol, szacowany niedobór witaminy D w populacji europejskiej według badań epidemiologicznych utrzymuje się na poziomie 50–70%, a w Polsce — około 90%. W przypadkach potwierdzonego laboratoryjnie

niedoboru witaminy D (stężenia 25(OH)D < 20 ng/ml) leczenie powinno trwać do uzyskania poziomu 30–50 ng/ml. Wybór odpowiedniej strategii terapeutycznej należy opierać na analizie indywidualnego statusu zdrowotnego pacjenta, wieku, masy ciała oraz nawyków żywieniowych.

Choroby Serca i Naczyń 2019, 16 (1), 45–52

Słowa kluczowe: witamina D, niedobór witaminy D, pleiotropizm

ABSTRACT

Numerous scientific reports highlighting multiplanar activity of vitamin D, strengthened position of its supplementation guidelines for general population and groups at risk of deficiency from the first day of life until the late senility. Skin synthesis and intestinal absorption are the basic sources of cholecalciferol. The best vitamin D status indicator is the concentration of long half-life 25(OH)D metabolite in the serum. The diagnostic standard should be simultaneous assay of 25(OH)D₂ and 25(OH)D₃, that is total 25(OH)D. Current guidelines do not recommend the routine 25(OH)D concentration screening in the general population, but in groups at risk of deficiency only. Therapy based on calcium and phosphorus metabolism, related to rickets prevention, assumes the target 25(OH)D concentration of 20 ng/ml. The treatment focusing on pleiotropic effect of vitamin D recommends the target concentration of 30–50 ng/ml. Prophylactic doses should depend on age, body weight, seasonal insolation level, sun exposure and individual determinants such as diet and lifestyle. The prophylactic dose for an adult (19–65 years) with normal body weight is 800–2000 IU/day. Notwithstanding, the increase of intake of dietary supplements containing

Adres do korespondencji:

lek. Marta Marcinkowska
I Katedra i Klinika Kardiologii
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk
tel. 58 349 25 04, faks 58 346 12 01
e-mail: marmarta@gumed.edu.pl

cholecalciferol, epidemiological studies estimate the vitamin D deficiency between 50 and 70% in the European population, and 90% in Poland. Treatment of clinically confirmed deficiency (25(OH)D < 20 ng/ml) should be continued until the concentration of 30–50 ng/ml. The proper therapeutic strategy choice should be

based on one's individual health outcome concerns, age, body weight and dietary habits.

Choroby Serca i Naczyni 2019, 16 (1), 45–52

Key words: vitamin D, vitamin D deficiency, pleiotropic effect

WPROWADZENIE

Witamina D w ostatnich latach przeżywa swoisty renesans. W licznych pracach naukowych dowiedziono, że wpływa nie tylko na gospodarkę wapniowo-fosforanową. Obecnie podkreśla się pleiotropowe działanie witaminy D poprzez wpływ na ekspresję od 2000 do nawet 3000 genów. Aktywną postać tej witaminy (1,25-hydroksycholecalciferol) uznano za substancję o działaniu hormonalnym. Zrozumienie jej funkcji na poziomie molekularnym, roli w przekazywaniu międzykomórkowym oraz wpływie na mechanizmy wzrostu komórkowego i apoptozy otwiera nowe możliwości terapeutyczne. Mimo że pojawiają się głosy sceptycyzmu, a nawet krytyki, dążenie do utrzymania odpowiedniego stężenia witaminy D w osoczu weszło na stałe do rekomendacji i wytycznych profilaktyki oraz leczenia wielu chorób [1].

MECHANIZM DZIAŁANIA I PLEJOTROPIZM

Pojęcie „witamina D” obejmuje rozpuszczalne w tłuszczach związki sterolowe, mające nieaktywną biologicznie formę prohormonów — głównie cholecalciferol (witamina D₃) oraz w mniejszym stopniu ergocalciferol (witamina D₂). Podstawowym źródłem cholecalciferolu jest synteza skórna z 7-dehydrocholesterolu pod wpływem promieniowania ultrafioletowego B (UVB, *ultraviolet B*; 280–320 nm) w keratynocytach oraz wchłanianie w jelicie cienkim z pokarmem za pośrednictwem chylomikronów do układu limfatycznego. Jest to postać biologicznie nieczynna, a pełną aktywność hormonalną zyskuje przez dwuetapową hydroksylację. Po przyłączeniu do globuliny wiążącej witaminę D (DBP, *vitamin D-binding protein*) cholecalciferol jest transportowany do wątroby, gdzie za pośrednictwem 25-hydroksylazy D₃ (CYP2R1, *cytochrome P450 family 2 subfamily R member 1*) zachodzi jej pierwszy etap. Powstała 25-hydroksywitamina D (25(OH)D₃, *calcidiol*) to główny metabolit witaminy D, a jego stężenie w osoczu uważa się za główny wskaźnik zaopatrzenia organizmu i wykorzystuje w praktyce klinicznej. Z kolei

1- α -hydroksylaza 25-hydroksywitaminy D (CYP27B1) odpowiada za przemianę w nerkach do aktywnej hormonalnie postaci 1,25(OH)₂D₃, czyli kalcytriolu. Poziom witaminy D regulowany jest przez 25-hydroksylazę (CYP24A1), która prowadzi do unieczynnienia form aktywnych i ich wydalania [2–4]. Działanie 1,25(OH)₂D zachodzi za pośrednictwem wewnątrzkomórkowych receptorów dla witaminy D (VDR, *vitamin D receptor*), które, według różnych źródeł, wraz z koreceptorami odpowiadają za ekspresję od 2000 do nawet 3000 genów [3, 5]. Właśnie w obecności VDR oraz 25(OH)D-1- α -hydroksylazy (CYP27B1) w wielu tkankach, pozwalającej na pozanerkową syntezę aktywnej 1,25(OH)₂D, upatruje się jej pleiotropowe działanie. Uczestnictwo 25(OH)D w szlakach endokrynych, autokrynych i parakrynych wydaje się kluczowe dla obniżania ryzyka rozwoju nowotworów, chorób autoimmunologicznych, takich jak stwardnienie rozsiane czy cukrzyca typu 1, astmy oskrzelowej, chorób układu sercowo-naczyniowego, udarów mózgu, cukrzycy typu 2, tocznia rumieniowatego układowego, atopowego zapalenia skóry, zaburzeń neuropoznawczych (w tym w choroby Alzheimera i autyzmu) [3, 6, 7]. Ponadto 25(OH)D obniża zapadalność na nawracające infekcje, w tym gruźlicę, a nawet ryzyko komplikacji okołoporodowych. Redukuje ryzyko upadków, osteoporozy i złamań, krzywicy i osteomalacji, a co więcej może wpływać na zmniejszenie śmiertelności ogólnej [3, 6, 8]. Autorzy innych badań sugerują anaboliczny wpływ na mięśnie szkieletowe [4, 9], działanie neuroprotektoryjne, w tym poprawę funkcji werbalnych u pacjentów z chorobą Parkinsona [4, 10]. Udowodniono związek między niedoborami witaminy D a chorobami układu sercowo-naczyniowego — nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową, przestaniem lewej komory serca oraz skurczową niewydolnością serca. Już w 1997 roku, na podstawie założenia, że proces rozwoju zwapnień w blaszkach miażdżycowych przypomina proces osteogenezy, przeprowadzono badanie związku między stężeniem 1,25(OH)₂D₃ a zaawansowaniem zwapnień w tętnicach wieńcowych w grupie

wysokiego i pośredniego ryzyka choroby wieńcowej. Zaobserwowano istotną odwrotną korelację — wyższy poziom zwapnień współlistnieje z niższym stężeniem $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [11]. Z kolei fińscy naukowcy, badając grupę 2150 ochotników w wieku 3–18 lat, na podstawie ultrasonograficznego badania grubości kompleksu *intima-media* tętnicy szyjnej wewnętrznej (IMT, *intima-media thickness*), zaobserwowali, że niski poziom $25(\text{OH})\text{D}$ w dzieciństwie skutkuje wyższym ryzykiem rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego w wieku dojrzałym [12].

DIAGNOSTYKA

Za najlepszy wykładnik zaopatrzenia organizmu w witaminę D uznaje się stężenie w osoczu metabolitu $25(\text{OH})\text{D}$ o długim okresie półtrwania w surowicy krwi wyrażone w nanogramach na mililitr lub nanomolach na litr ($1 \text{ ng/ml} = 2,5 \text{ nmol/l}$). Standardem diagnostycznym powinno być równoczesne oznaczanie $25(\text{OH})\text{D}_2$ oraz $25(\text{OH})\text{D}_3$, czyli $25(\text{OH})\text{D}$ całkowitej [2, 13, 14]. Oznaczenie stężenia aktywnego biologicznie $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ jest wskazane w ograniczonych przypadkach, w tym chorobach ziarniniakowych (nadmierna ekspresja pozanerkowej hydroksylazy CYP27B1), pierwotnej nadczynności przytarczyc oraz niektórych nowotworach. Oznacza się je również w schorzeniach wynikających z defektu enzymu katabolizującego CYP24A1, takich jak idiopatyczna hiperkalcemia niemowląt, mogących prowadzić do nefrokalcynozy [15, 16]. Powyższa grupa pacjentów powinna utrzymywać niższe wartości $25(\text{OH})\text{D}$ niż zalecane dla populacji ogólnej (np. 20–25 ng/ml) [3]. W przypadku zaburzeń wapniowo-fosforanowych wskazana jest kontrola podstawowych parametrów ich gospodarki oraz stężenia $25(\text{OH})\text{D}$ co 3 miesiące. W najnowszych zaleceniach nie rekomenduje się rutynowego oznaczenia poziomu witaminy D w populacji ogólnej. Wyjątek stanowią grupy ryzyka niedoboru witaminy D (tab. 1).

SUPLEMENTACJA

Według badań epidemiologicznych niedobór witaminy D w populacji europejskiej może obejmować 50–70% społeczeństwa, a w Polsce nawet około 90% [15, 17, 18]. Skłoniło to liczne towarzystwa naukowe do opracowania propozycji wytycznych diagnostyki i leczenia deficytów witaminy D. Ich stanowiska w sprawie stężenia $25(\text{OH})\text{D}$ w osoczu jako celu prawidłowej suplementacji i leczenia różnią się zależnie od przyjętych założeń. Terapia bazująca na prewencji krzywicy oraz szeroko pojętej gospodarce wapniowo-fosforanowej, a co za tym idzie

Tabela 1. Wskazania do oceny stężenia $25(\text{OH})\text{D}$ w osoczu w grupach ryzyka (na podstawie [15])

Wskazanie	Przykłady jednostek chorobowych
Choroby układu ruchu	Krzywica Osteomalacja Osteoporoza Bóle kostne Deformacje kostne oraz wady postawy Niskoenergetyczne złamania kości Aseptyczna martwica kości
Zaburzenia metabolizmu wapniowo-fosforowego	Nieprawidłowa kalcemia Kalciuria Hiperfosfatemia i hipofosfatemia Fosfaturia Hipofosfatazja oraz hiperfosfatazja
Przewlekłe przyjmowanie leków	Przewlekła steroidoterapia Leczenie ketokonazolem Terapia antyretrowirusowa Leczenie przeciwpadaczkowe
Zaburzenia trawienia i wchłaniania	Choroby zapalne jelit Mukowiscydoza
Choroby wątroby	Niewydolność wątroby Cholestaza Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD, <i>non-alcoholic fatty liver disease</i>) Stan po przeszczepieniu wątroby
Choroby nerek	Przewlekła choroba nerek Wapnica nerek Stan po przeszczepieniu nerek
Zaburzenia endokrynologiczne	Nadczynność i niedoczynność przytarczyc Nadczynność i niedoczynność tarczycy Cukrzyca typu 1 Niedobór hormonu wzrostu Anoreksja Wielogruczołowe zespoły autoimmunologiczne
Zaburzenia wzrostu i masy ciała	Niski i wysoki wzrost Otyłość Kacheksja
Zaburzenia rozwoju	Mózgowe porażenie dziecięce Przewlekłe unieruchomienie Autyzm Stwardnienie rozsiane Padaczka Drgawki o nieznaną przyczynę Miopatie Dystrofie mięśniowe
Choroby alergiczne	Astma Atopowe zapalenie skóry



Tabela 1 cd. Wskazania do oceny stężenia 25(OH)D w osoczu w grupach ryzyka (na podstawie [15])

Choroby autoimmunologiczne	Kolagenozy Reumatoidalne zapalenie stawów Cukrzyca typu 1 Choroba Hashimoto Choroby autoimmunologiczne skóry
Zaburzenia układu odpornościowego	Nawracające infekcje dróg oddechowych Astma Nawracające i przewlekłe stany zapalne w obrębie innych układów
Nowotwory	Nowotwory złośliwe niezależnie od lokalizacji, w tym nowotwory krwi i układu chłonnego, guzy Stan po leczeniu onkologicznym
Choroby układu sercowo-naczyniowego	Nadciśnienie tętnicze Choroba niedokrwienności serca
Zaburzenia metaboliczne	Cukrzyca typu 2 Otyłość Zespół metaboliczny Zaburzenia lipidowe

prawidłowej funkcji układu kostnego, zakłada dążenie do poziomu 25(OH)D powyżej 20 ng/ml, natomiast leczenie uwzględniające pleiotropowe działanie witaminy D na inne układy organizmu wskazuje na docelowe stężenie 30–50 ng/ml [3]. Dodatkowym argumentem wspierającym uznanie tego poziomu witaminy D w osoczu za optymalny jest kinetyka 25-hydroksylazy. Wykazuje ona 50-procentową aktywność przy stężeniu 40 ng/ml [15, 19, 20]. W maju 2018 roku grono ekspertów opublikowało na łamach „Frontieres of Endocrinology” [15] aktualizację dotychczas obowiązujących zaleceń suplementacji witaminy D w Polsce. Eksperci upatrują przyczyn niedoborów tej witaminy w zdrowej populacji między innymi w obniżeniu syntezy skórnej związanej z trybem życia, procesami starzenia, stosowaniem filtrów słonecznych, stopniem pigmentacji skóry, szerokością geograficzną, zanieczyszczeniem powietrza oraz w niedostatecznej podaży witaminy D w diecie [2, 15]. Już w 1822 roku polski lekarz i chemik Jędrzej Śniadecki zauważył istotną korelację między stopniem industrializacji i związanym z tym zanieczyszczeniem powietrza a częstszym występowaniem krzywicy u dzieci mieszkających w centrum Warszawy niż u tych z terenów wiejskich. Naturalne źródła witaminy D w diecie są bardzo ograniczone [21, 22]. Oszacowano, że prawidłowo zbilansowana dieta może zapewnić do 20% dziennego

zapotrzebowania na witaminę D [15]. Trwają dyskusje na temat tego, czy obieg witaminy D wchłanianej z układu pokarmowego oraz produkowanej w skórze jest tożsamy. Zaobserwowano, że 25(OH)D₃ produkowana w skórze utrzymuje się w osoczu 2–3 razy dłużej niż przyjęta doustnie i przyłącza się do DBP w 100%. Z kolei doustne podanie cholekalcyferolu skutkuje przyłączeniem do chylomikronów, transportowanych następnie przez układ limfatyczny do układu żylnego, gdzie do DBP przyłącza się tylko około 60%, a 40% jest usuwane z frakcją lipoprotein [21, 23]. Naturalne zasoby witaminy D są więc zapewniane głównie przez syntezę skórną pod wpływem promieni UVB (280–315 nm). Efektywna synteza skórną 25(OH)D jest możliwa w Polsce od maja do września, w godzinach 10:00–15:00, przy ekspozycji trwającej przez około 15 minut, obejmującej około 18% powierzchni ciała (np. przedramiona i podudzia) oraz przy założeniu niestosowania w tym czasie filtrów słonecznych. W miesiącach zimowych oraz latem w godzinach porannych i wieczornych wypukły kąta padania promieni słonecznych na powierzchnię ziemi powyżej 33 stopni szerokości geograficznej (Polska 49–54° N) niemal całkowicie uniemożliwia skórną produkcję witaminy D [15, 21]. Dodatkowo stosowanie filtrów przeciwsłonecznych ogranicza penetrację ludzkiej skóry przez promienie UV. Badania dowodzą, że ze względu na różne właściwości fizyczne (odbijanie promieni UV) oraz chemiczne (pochłanianie promieni UV) nawet filtry o jednakowym wskaźniku ochrony przeciwsłonecznej (SPF, *sun protection factor*) różnią się stopniem zapewnianej protekcji [24]. Uważa się jednak, że te ze wskaźnikiem SPF równym 30 i wyższym ograniczają wchłanianie promienia UVB nawet do 95–98% [21, 25]. Zalecana warstwa 2 mg filtra na cm² skóry może skutkować aż 99-procentowym zmniejszeniem produkcji witaminy D na tym obszarze [24, 26, 27]. Średnia grubość warstwy filtra nakładanego przez nas na skórę to jednak tylko 0,8–1 mg/cm², a więc niemal 2-krotnie mniej niż wartości zalecane. Z większości badań wynika zatem, że w powyższych warunkach stosowanie filtrów z niższym wskaźnikiem ochrony przeciwsłonecznej (SPF < 30) nie zapobiega całkowicie produkcji witaminy D w skórze [24, 28–35]. W związku ze znaczną trudnością w opieraniu się na naturalnych źródłach witaminy D zaleca się jej suplementację od pierwszych dni życia niezależnie od sposobu karmienia aż do późnej starości. Rozpoczęcie suplementacji należy poprzedzić oszacowaniem prawdopodobieństwa nadwrażliwości na witaminę D. Konieczna jest ocena

Tabela 2. Zalecenia suplementacji witaminy D w populacji osób zdrowych oraz grup ryzyka niedoborów (na podstawie [15])

Grupa wiekowa	Dawki [j.m./d.]	Czas suplementacji
Wcześnieiki < 32 tyg. życia	800 (20 µg/d.) od pierwszych dni życia, niezależnie od sposobu karmienia, pod kontrolą wartości 25(OH)D w osoczu Pierwsza kontrola po 4 tyg. leczenia	
Wcześnieiki 33.–36. tyg. życia	400 (10 µg/d.) Niezależnie od sposobu karmienia	
0.–6. mies. życia (w tym noworodki urodzone o czasie)	400 (10 µg/d.) Niezależnie od sposobu karmienia	
6.–12. mies. życia	400–600 (10–15 µg/d.) Zależnie od podaży witaminy D w diecie	
1–10 lat	600–1000 (15–25 µg/d.) Zależnie od masy ciała oraz podaży witaminy D w diecie	U zdrowych dzieci i nastolatków oraz dorosłych w wieku 19–65 lat, u których jest zapewniona ekspozycja na słońce z odkrytymi przedramionami i podudziami (ok. 18% powierzchni ciała) bez filtra słonecznego przez ≥ 15 min w godzinach 10:00–15:00 w okresie od maja do września, suplementacja nie jest konieczna, ale pozostaje rekomendowana oraz bezpieczna W przypadku gdy powyższe kryteria nie są spełnione — suplementacja przez cały rok
11–18 lat	800–2000 (20–50 µg/d.) Zależnie od masy ciała oraz podaży witaminy D w diecie	
19–65 lat	800–2000 (20–50 µg/d.) Zależnie od masy ciała oraz podaży witaminy D w diecie Kobiety w ciąży i karmiące piersią: <ul style="list-style-type: none"> • kobiety planujące ciążę powinny zastosować suplementację zgodnie z wytycznymi dla dorosłych, jeżeli to możliwe pod kontrolą stężenia 25(OH)D w osoczu • w przypadku potwierdzonej ciąży suplementacja powinna być prowadzona pod kontrolą stężenia 25(OH)D w osoczu, z dążeniem do stężenia > 30–50 ng/ml • jeżeli kontrola stężenia 25(OH)D w osoczu nie jest możliwa, to w okresie ciąży i karmienia piersią rekomenduje się dawkę 2000 j.m. (50 µg)/d. 	
> 65–75 lat oraz osoby o ciemnej karnacji	800–2000 (20–50 µg/d.) Zależnie od masy ciała oraz podaży witaminy D w diecie	Przez cały rok
> 75 lat	2000–4000 (50–100 µg/d.) Zależnie od masy ciała oraz podaży witaminy D w diecie	Przez cały rok

Tabela 3. Maksymalne dobowe dawki witaminy D w populacji osób zdrowych o prawidłowej masie ciała rekomendowane przez European Food Safety Authority (na podstawie [2])

Grupa wiekowa	Dawka [j.m./d.]
< 1. r.ż.	1000 (25 µg/d.)
1–10 lat	2000 (50 µg/d.)
11–18 lat	4000 (100 µg/d.)
> 18 lat	4000 (100 µg/d.)

wywiadu rodzinnego oraz dotychczas stwierdzonych zaburzeń w gospodarce wapniowo-fosforanowej. Dawki profilaktyczne powinny zależeć od wieku, masy ciała, stopnia nasłonecznienia związanego z porą roku i ekspozycji na słońce oraz uwarunkowań indywidualnych, tj. diety i stylu życia [15] (tab. 2). W przypadku osób otyłych (wskaźnik masy ciała [BMI, *body mass index*] > 90. procentyla dla płci i wieku u dzieci i młodzieży oraz BMI > 30 kg/m² u dorosłych) należy rekomendować podwojone dawki witaminy D dla danego przedziału wiekowego o prawidłowej masie ciała. W grupach ryzyka niedoboru witaminy D (tab. 1) suplementacja powinna być prowadzona pod kontrolą stężenia 25(OH)D w osoczu, z dążeniem do wartości powyżej 30 ng/ml do 50 ng/ml. Jeżeli oznaczenie stężenia 25(OH)D w osoczu nie jest możliwe, to dawkowanie powinno odpowiadać maksymalnym zalecanym dawkom dla danej płci i wieku. Ze względu na długi okres półtrwania 25(OH)D w osoczu

zycji na słońce oraz uwarunkowań indywidualnych, tj. diety i stylu życia [15] (tab. 2). W przypadku osób otyłych (wskaźnik masy ciała [BMI, *body mass index*] > 90. procentyla dla płci i wieku u dzieci i młodzieży oraz BMI > 30 kg/m² u dorosłych) należy rekomendować podwojone dawki witaminy D dla danego przedziału wiekowego o prawidłowej masie ciała. W grupach ryzyka niedoboru witaminy D (tab. 1) suplementacja powinna być prowadzona pod kontrolą stężenia 25(OH)D w osoczu, z dążeniem do wartości powyżej 30 ng/ml do 50 ng/ml. Jeżeli oznaczenie stężenia 25(OH)D w osoczu nie jest możliwe, to dawkowanie powinno odpowiadać maksymalnym zalecanym dawkom dla danej płci i wieku. Ze względu na długi okres półtrwania 25(OH)D w osoczu

Tabela 4. Wskazania terapeutyczne zależnie od stężenia witaminy D w osoczu (na podstawie [2])

Stężenie 25(OH)D w osoczu [ng/ml]	Status	Wskazania
< 10 (25 nmol/l)	Ciężki niedobór	Leczenie przez 3 mies. lub do czasu uzyskania stężenia 25(OH)D > 30–50 ng/ml, następnie dawki podtrzymujące (np. wg zaleceń dla populacji ogólnej) Dawkowanie zależnie od wieku oraz masy ciała: • 0.–12. mies. życia — 2000 j.m./d. • 1.–10. r.ż. — 3000–6000 j.m./d. • 10 r.ż. — 6000 j.m./d. Kontrola stężenia 25(OH)D po 1–3 mies.
< 10–20 ng/ml	Niedobór	Prawidłowo prowadzona wcześniejsza suplementacja — zwiększenie dawki o 100% Brak wcześniejszej suplementacji — maksymalne dawkowanie odpowiednie dla wieku i masy ciała wg wytycznych dla populacji ogólnej Wskazane osiągnięcie stężenia optymalnego po 3 mies. Kontrola stężenia 25(OH)D po 3 mies.
20–30 (50–75 nmol/l)	Stężenie suboptymalne	Prawidłowo prowadzona wcześniejsza suplementacja — zwiększenie dawki o 50% Brak wcześniejszej suplementacji — dawkowanie odpowiednie dla wieku i masy ciała wg wytycznych dla populacji ogólnej Kontrola 25(OH)D po 6 mies.
30–50 (75–125 nmol/l)	Stężenie optymalne	Utrzymanie dotychczasowej dawki dobowej
> 50–75 ng/ml	Stężenie wysokie	Prawidłowo prowadzona wcześniejsza suplementacja — zmniejszenie dawki o 50% Suplementacja w dawkach większych niż zalecenie — wstrzymanie na 1 mies., następnie dawkowanie wg zaleceń dla populacji ogólnej Kontrola 25(OH)D po 3 mies.
75–100 ng/ml (187,5–250 nmol/l)	Stężenie wysokie	Wstrzymanie suplementacji na 1–2 mies. U noworodków, niemowląt i małych dzieci oznaczenie stężenia Ca w osoczu i w moczu oraz wykluczenie nadwrażliwości na witaminę D, ponowna kontrola stężenia 25(OH)D Ponowna suplementacja w dawkach minimalnych wg wytycznych dla populacji ogólnej ponownie możliwa po 1–2 mies. lub, u noworodków, niemowląt i małych dzieci, po uzyskaniu stężenia 25(OH)D ≤ 50 ng/ml
> 100 (250 nmol/l)	Stężenie toksyczne	Niezwłoczne wstrzymanie suplementacji Ocena stężenia Ca w moczu i w osoczu Kontrola 25(OH)D co miesiąc do czasu uzyskania stężenia ≤ 50 ng/ml Ponowna suplementacja w dawkach wg wytycznych dla populacji ogólnej ponownie możliwa po uzyskaniu normokalcemii, normokalcetrii oraz stężenia 25(OH)D ≤ 50 ng/ml, poprzedzonych wykluczeniem nadwrażliwości na witaminę D
100 (250 nmol/l) oraz współistnienie objawów: hiperkalcemia, hiperkalcycemia, supresja PTH	Zatrucie witaminą D	Niezwłoczne leczenie

25(OH)D — 25-hydroksywitamina D; Ca — wapń; PTH — parathormon

oraz gromadzenie w tkankach podaż witaminy D nie musi się odbywać codziennie, a może następować na przykład raz w tygodniu [2]. Preparaty witaminy D należy przyjmować razem z posiłkiem.

Mimo rozbieżności dotyczących optymalnego stężenia witaminy D towarzystwa naukowe są zgodne co do maksymalnych dobowych dawek dla zdrowej populacji ogólnej, które nie powodują działań niepożądanych, oraz

przyjmują stanowisko *European Food Safety Authority* (tab. 3). Maksymalne tolerowane dawki nie powinny być mylone z rekomendowanym dawkowaniem w czasie dobrze kontrolowanego leczenia niedoboru witaminy D.

LECZENIE NIEDOBORU

Leczenie potwierdzonego laboratoryjnie niedoboru witaminy D, czyli stężenia 25(OH)D poniżej 20 ng/ml (50 nmol/l), powinno trwać do uzyskania wartości 30–50 ng/ml (75–125 nmol/l) [2, 15]. Każdorazowo należy zweryfikować poprawność dotychczasowego dawkowania oraz ocenić przestrzeganie przez chorego zaleceń lekarskich. Pojedyncza dawka wysycająca nie jest wskazana nawet w przypadku dużego niedoboru. Szczegółowe wskazania terapeutyczne w zależności od stężenia 25(OH)D w osoczu oraz zalecane dawki witaminy D podano w tabeli 4. W przypadku niedoboru ze współistniejącymi objawami z zakresu układu kostno-szkieletowego, takimi jak deformacje oraz bóle kostne lub niskoenergetyczne złamania patologiczne, konieczne jest oznaczenie oraz monitorowanie parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej. Należy oznaczyć stężenia wapnia, fosforu, kreatyniny, fosfatazy alkalicznej i parathormonu w surowicy krwi oraz stężenie wapnia w moczu. Jeżeli to możliwe, wskazane jest badanie gęstości kości. Zarówno w czasie profilaktyki, jak i leczenia niedoboru witaminy D wskazana jest odpowiednia podaż wapnia w diecie lub suplementacja farmakologiczna soli wapnia w dawkach podzielonych, przyjmowanych z posiłkiem.

PODSUMOWANIE

Mimo wielu rekomendacji suplementacja witaminy D jest przestrzegana rygorystycznie tylko w pierwszych miesiącach życia [2]. Choć liczba przyjmowanych suplementów zwiększa się, to — jak do tej pory — nie ma to przełożenia na istotny wzrost średniego poziomu zaopatrzenia w 25(OH)D [3]. Być może, wiąże się to z wciąż obecnym niepokojem związanym z toksycznym działaniem dużych dawek witaminy D. Należy pamiętać, że podstawą wyboru odpowiedniej strategii terapeutycznej powinna być analiza indywidualnego statusu zdrowotnego pacjenta, jego wieku, masy ciała, miejsca życia, nawyków żywieniowych oraz kulturowych. Wzmacnia to pozycje zaleceń opracowanych przez towarzystwa naukowe w poszczególnych regionach, a zalecenia globalne odnosi raczej do leczenia potwierdzonego niedoboru oraz konkretnych jednostek chorobowych. Nowe światło na ten problem mogą rzucić randomizowane badania

dotyczące suplementacji. Dostarczą one odpowiedzi na pytanie, czy dzienna suplementacja witaminy D₃ (2000 j.m.) obniża ryzyko rozwoju nowotworów, chorób układu sercowo-naczyniowego i udaru mózgu u osób bez ich wcześniejszego wywiadu oraz czy zmniejsza śmiertelność.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają potencjalnego konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Anuszevska EL. Nowe spojrzenie na witaminę D. *Gaz Farm.* 2011; 2: 32–35.
2. Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol.* 2013; 64(4): 319–327, indexed in Pubmed: 24002961.
3. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018; 175: 125–135, doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.021, indexed in Pubmed: 28216084.
4. Piotrowska A, Wierzbicka J, Żmijewski MA. Vitamin D in the skin physiology and pathology. *Acta Biochim Pol.* 2016; 63(1): 17–29, doi: 10.18388/abp.2015_1104, indexed in Pubmed: 26824295.
5. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, et al. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α , 25(OH)₂ vitamin D₃: genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25(4): 543–559, doi: 10.1016/j.beem.2011.05.010, indexed in Pubmed: 21872797.
6. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence. *Autoimmun Rev.* 2013; 12(10): 976–989, doi: 10.1016/j.autrev.2013.02.004, indexed in Pubmed: 23542507.
7. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev.* 2010; 9(11): 709–715, doi: 10.1016/j.autrev.2010.06.009, indexed in Pubmed: 20601202.
8. Garland CF, Kim JJ, Mohr SB, et al. Meta-analysis of all-cause mortality according to serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Public Health.* 2014; 104(8): e43–e50, doi: 10.2105/AJPH.2014.302034, indexed in Pubmed: 24922127.
9. Okuno H, Kishimoto KN, Hatori M, et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ enhances fast-myosin heavy chain expression in differentiated C2C12 myoblasts. *Cell Biol Int.* 2012; 36(5): 441–447, doi: 10.1042/CBI20100782, indexed in Pubmed: 22276695.
10. Peterson AL, Murchison C, Zabetian C, et al. Memory, mood, and vitamin D in persons with Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2013; 3(4): 547–555, doi: 10.3233/JPD-130206, indexed in Pubmed: 24081441.
11. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation.* 1997; 96(6): 1755–1760, indexed in Pubmed: 9323058.
12. Juonala M, Voipio A, Pahkala K, et al. Childhood 25-OH vitamin D levels and carotid intima-media thickness in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(4): 1469–1476, doi: 10.1210/jc.2014-3944, indexed in Pubmed: 25668290.
13. Singh RJ, Taylor RL, Reddy GS, et al. C-3 epimers can account for a significant proportion of total circulating 25-hydroxyvitamin D in

- infants, complicating accurate measurement and interpretation of vitamin D status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(8): 3055–3061, doi: [10.1210/jc.2006-0710](https://doi.org/10.1210/jc.2006-0710), indexed in Pubmed: [16720650](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16720650/).
14. Lensmeyer G, Poquette M, Wiebe D, et al. The C-3 epimer of 25-hydroxyvitamin D(3) is present in adult serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(1): 163–168, doi: [10.1210/jc.2011-0584](https://doi.org/10.1210/jc.2011-0584), indexed in Pubmed: [22013102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22013102/).
 15. Rusińska A, Pludowski P, Walczak M, et al. Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin D deficiency in Poland — recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies — 2018 update. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9: 246, doi: [10.3389/fendo.2018.00246](https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00246), indexed in Pubmed: [29904370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29904370/).
 16. Kaufmann M, Morse N, Molloy BJ, et al. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med.* 2011; 365(5): 410–421, doi: [10.1056/NEJMoa1103864](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103864), indexed in Pubmed: [21675912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21675912/).
 17. Hilger J, Friedel A, Herr R, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014; 111(1): 23–45, doi: [10.1017/S0007114513001840](https://doi.org/10.1017/S0007114513001840), indexed in Pubmed: [23930771](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23930771/).
 18. Karczmarewicz E, Czekuc-Kryskiewicz E, Pludowski P. Effect of vitamin D status on pharmacological treatment efficiency: impact on cost-effective management in medicine. *Dermatoendocrinol.* 2013; 5(2): 299–304, doi: [10.4161/derm.25279](https://doi.org/10.4161/derm.25279), indexed in Pubmed: [24194969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24194969/).
 19. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88(2): 491S–499S, doi: [10.1093/ajcn/88.2.491S](https://doi.org/10.1093/ajcn/88.2.491S), indexed in Pubmed: [18689389](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18689389/).
 20. Hollis BW, Wagner CL, Drezner MK, et al. Circulating vitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D in humans: an important tool to define adequate nutritional vitamin D status. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007; 103(3-5): 631–634, doi: [10.1016/j.jsbmb.2006.12.066](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.12.066), indexed in Pubmed: [17218096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17218096/).
 21. Wacker M, Holick MF. Sunlight and vitamin D: a global perspective for health. *Dermatoendocrinol.* 2013; 5(1): 51–108, doi: [10.4161/derm.24494](https://doi.org/10.4161/derm.24494), indexed in Pubmed: [24494042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24494042/).
 22. Mozolowski W, Jędrzej Śniadecki (1768–1838) on the cure of rickets. *Nature.* 1939; 143(3612): 121–121, doi: [10.1038/143121a0](https://doi.org/10.1038/143121a0).
 23. Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, et al. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *J Clin Invest.* 1993; 91(6): 2552–2555, doi: [10.1172/JCI116492](https://doi.org/10.1172/JCI116492), indexed in Pubmed: [8390483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8390483/).
 24. Grigalavicius M, Iani V, Juzeniene A. Layer thickness of SPF 30 sunscreen and formation of pre-vitamin D. *Anticancer Res.* 2016; 36(3): 1409–1415, indexed in Pubmed: [26977044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26977044/).
 25. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357(3): 266–281, doi: [10.1056/NEJMra070553](https://doi.org/10.1056/NEJMra070553), indexed in Pubmed: [17634462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17634462/).
 26. Webb AR. Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006; 92(1): 17–25, doi: [10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.004](https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.004), indexed in Pubmed: [16766240](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16766240/).
 27. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, et al. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 64(6): 1165–1168, doi: [10.1210/jcem-64-6-1165](https://doi.org/10.1210/jcem-64-6-1165), indexed in Pubmed: [3033008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3033008/).
 28. Stenberg C, Larkö O. Sunscreen application and its importance for the sun protection factor. *Arch Dermatol.* 1985; 121(11): 1400–1402, indexed in Pubmed: [4051527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4051527/).
 29. Bech-Thomsen N, Wulf HC. Sunbathers' application of sunscreen is probably inadequate to obtain the sun protection factor assigned to the preparation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1992; 9(6): 242–244, indexed in Pubmed: [1343224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1343224/).
 30. Neale R, Williams G, Green A. Application patterns among participants randomized to daily sunscreen use in a skin cancer prevention trial. *Arch Dermatol.* 2002; 138(10): 1319–1325, indexed in Pubmed: [12374537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12374537/).
 31. Szepletowski JC, Nowicka D, Reich A, et al. Application of sunscreen preparations among young Polish people. *J Cosmet Dermatol.* 2004; 3(2): 69–72, doi: [10.1111/j.1473-2130.2004.00119.x](https://doi.org/10.1111/j.1473-2130.2004.00119.x), indexed in Pubmed: [17147558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17147558/).
 32. Reich A, Harupa M, Bury M, et al. Application of sunscreen preparations: a need to change the regulations. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2009; 25(5): 242–244, doi: [10.1111/j.1600-0781.2009.00450.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2009.00450.x), indexed in Pubmed: [19747242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19747242/).
 33. Petersen B, Datta P, Philipsen PA, et al. Sunscreen use and failure — on site observations on a sun-holiday. *Photochem Photobiol Sci.* 2013; 12(1): 190–196, doi: [10.1039/c2pp25127b](https://doi.org/10.1039/c2pp25127b), indexed in Pubmed: [23023728](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23023728/).
 34. Autier P, Boniol M, Severi G, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Co-operative Group. Quantity of sunscreen used by European students. *Br J Dermatol.* 2001; 144(2): 288–291, indexed in Pubmed: [11251560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11251560/).
 35. Diaz A, Neale RE, Kimlin MG, et al. The children and sunscreen study: a crossover trial investigating children's sunscreen application thickness and the influence of age and dispenser type. *Arch Dermatol.* 2012; 148(5): 606–612, doi: [10.1001/archdermatol.2011.2586](https://doi.org/10.1001/archdermatol.2011.2586), indexed in Pubmed: [22250190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22250190/).