

Piotr Kmieć, Krzysztof SworczakKatedra i Klinika Endokrynologii i Chorób
Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

Korzyści i zagrożenia wynikające z suplementacji witaminą D

Benefits and risks of vitamin D supplementation

STRESZCZENIE

Utrzymanie homeostazy wapniowo-fosforanowej jest jednym z kluczowych zadań dla prawidłowego funkcjonowania organizmu człowieka. Stężenia wapnia i fosforu w surowicy krwi podlegają kontroli hormonalnej współzależnych od siebie: parathormonu (wydzielanego przez przytarczycy), witaminy D (której aktywny metabolit powstaje w nerkach), fosfatonin (wydzielanych przez kości) i — w mniejszym zakresie — kalcytoniny (syntezowanej przez komórki przypęcherzykowe tarczycy).

Źródłem większości naturalnej witaminy D (cholekalcyferolu, witaminy D₃) u ludzi jest jej synteza skórna pod wpływem promieniowania ultrafioletowego. Aktywna postać witaminy D — kalcytriol — powstaje w wyniku dwóch hydroksylacji witaminy D₃: w pozycji 25 oraz w pozycji 1, które zachodzą — odpowiednio — w wątrobie i nerkach.

Ze względu na występujący powszechnie na świecie niedobór witaminy D zaleca się jej suplementację doustną. Dostępne obecnie dane naukowe wskazują, że korzyści wynikające z profilaktyki i leczenia niedoboru witaminy D odnoszą się przede wszystkim do układu mięśniowo-szkieletowego. Zalecane docelowe stężenia 25-hydroksy-witaminy D, odzwierciedlające stan zaopatrzenia organizmu w witaminę D, są przedmiotem sporów naukowych. Obowiązujące w Polsce wytyczne opublikowane w 2013 roku zalecają między innymi suplementację witaminą D w okresie od października do marca, gdy synteza skórna nie zachodzi, a także w pozostałych miesiącach roku, o ile nie jest zapewniona wystarczająca ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe.

Podaż witaminy D może prowadzić do hiperkalcemii i hiperkalciurii, choć nie jest jasne, jak wysokie dawki powodują efekty toksyczne. Schorzenia, które predysponują do wystąpienia działań niepożądanych, nawet przy nieprzekraczaniu zalecanych dawek witaminy D, to choroby ziarniniakowe, pierwotna nadczynność przytarczyc, a także idiopatyczna hiperkalcemia niemowląt. Monitorowanie wykładników gospodarki wapniowo-fosforanowej jest podstawową metodą zapobiegania toksyczności witaminy D.

Forum Medycyny Rodzinnej 2017, tom 11, nr 1, 38–46

Słowa kluczowe: witamina D, niedobór witaminy D, krzywica, wapń, fosfor, kalcytriol

Adres do korespondencji:

dr n. med. Piotr Kmieć
Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób
Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk
tel.: 58 349 28 40; faks: 58 349 28 41
e-mail: piotrkmiiec@gumed.edu.pl

Copyright © 2017 Via Medica
ISSN 1897-3590

ABSTRACT

Preserving calcium-phosphate homeostasis is one of the key tasks for the proper functioning of the human body. Serum calcium and phosphorus concentrations remain under regulation by interdependent hormones: parathyroid hormone, vitamin D (whose active metabolite is produced in the kidneys), phosphatonins (secreted by bones), and — to a lesser extent — calcitonin (synthesized by thyroid's parafollicular cells).

The majority of natural vitamin D (cholecalciferol, vitamin D₃) in humans is synthesized in the skin exposed to ultraviolet radiation. The active form of vitamin D, calcitriol, is generated by two hydroxylations of vitamin D₃: the 25-, which occurs in the liver, and 1-alpha hydroxylation, which takes place in the kidneys.

Due to widespread vitamin D deficiency oral supplementation is recommended. The primary benefits of prophylaxis and treatment of vitamin D deficiency have been shown for the musculoskeletal system, although target serum concentrations of 25-hydroxy-vitamin D, which reflect vitamin's supply, are disputed. Guidelines published in 2013 that apply in Poland contain (among others) the recommendation of vitamin D supplementation from October to March, when cutaneous synthesis of vitamin D does not occur, as well as throughout the year, if exposure to ultraviolet radiation is insufficient.

Treatment with vitamin D may result in hypercalcemia and hypercalciuria, although doses that lead to toxic effects have not been clearly determined. Disorders that predispose to adverse effects of vitamin D even at doses not exceeding the recommended ones are: granulomatous diseases, primary hyperparathyroidism, and idiopathic hypercalcemia of infants. Monitoring calcium-phosphate homeostasis markers is crucial in preventing vitamin D toxicity.

Forum Medycyny Rodzinnej 2017, vol 11, no 1, 38–46

Key words: vitamin D, vitamin D deficiency, rickets, calcium, phosphorus, calcitriol

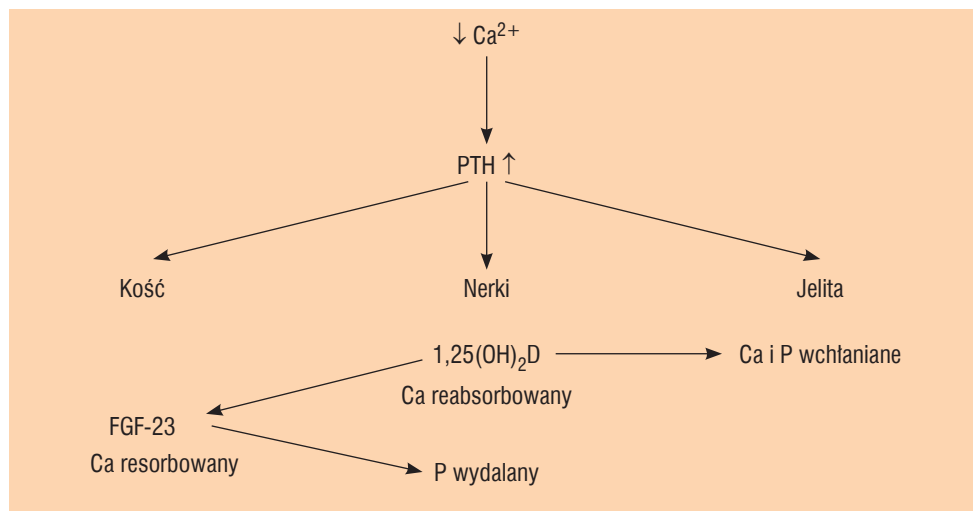
REGULACJA GOSPODARKI WAPNIOWO-FOSFORANOWEJ

U ludzi utrzymanie homeostazy wapniowo-fosforanowej jest jednym z kluczowych zadań dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. Jony te służą jako budulec kości, są konieczne do właściwego działania układu nerwowego, mięśni i przebiegu przemian metabolicznych. Podwyższone lub obniżone stężenie wapnia lub fosforu we krwi prowadzi do poważnych objawów klinicznych. **Wapń i fosfor są przyjmowane z pożywieniem, a także w pewnym zakresie dostępne z kośćca; podlegają ścisłej regulacji hormonalnej** (ryc. 1).

Całkowite stężenie wapnia w surowicy wynosi około 8,8–10,4 mg/dl (2,2–2,6 mmol/l) (zależnie od zakresu danego laboratorium), 40–50% jonów związanych jest z białkami

— w 90% z albuminami (niedobór tych białek jest przyczyną zmniejszenia się wartości całkowitego stężenia wapnia), a pozostała część to wapń zjonizowany. Kwasica zwiększa, a zasadowica zmniejsza stężenie wapnia zjonizowanego. **Stężenie wolnych (niezwiązanych z białkami) jonów wapnia jest czynnikiem regulującym wydzielanie parathormonu (PTH) z przytarczyc na drodze sprzężenia zwrotnego.** W przypadku obniżenia stężenia wapnia w surowicy zwiększona sekrecja PTH prowadzi do (ryc. 1):

— pobudzenia syntezy (hydroksylacji w pozycji 1-alfa) aktywnej postaci witaminy D (1,25-dihydroksy witaminy D, 1,25(OH)₂D, kalcytriolu) w cewkach bliższych nerek z 25-hydroksy witaminy D (kalcydiolu, 25(OH)D, metabolitu,



1,25(OH)₂D — kalcytriol, Ca — wapń, Ca²⁺ — stężenie wapnia zjonizowanego w surowicy, FGF-3 — czynnik wzrostowy fibroblastów 23, PTH — parathormon, P — fosfor

Rycina 1. Regulacja homeostazy wapniowo-fosforanowej

którego stężenie odzwierciedla stan zapotrzebowania w witaminę i który jest jej formą najobficiej występującą w organizmie), — zwiększenia wchłaniania zwrotnego wapnia w cewkach dalszych.

Aktywna postać witaminy D powoduje zwiększenie wchłaniania wapnia i fosforu w jelitach i reabsorpcji w nerkach, stymuluje osteoblasty, resorpcję kostną przez osteoklasty, a także zwrotnie hamuje wydzielanie PTH (gdy nie występuje niedobór magnezu). Synteza kalcytriolu pobudzana jest także — oprócz PTH — przez hipokalcemię i hipofosfatemię [1, 2].

Kalcytonina — hormon syntezowany przez komórki okołopęcherzykowe tarczycy (komórki C) — przeciwdziała osteolitycznemu działaniu PTH i kalcytriolu, prowadzi do zwiększenia wchłaniania wapnia z jelit oraz syntezy kalcytriolu w nerkach. Co ciekawe, zarówno w przypadku znacznie zwiększonych stężeń kalcytoniny w przebiegu raka rdzeniastego tarczycy, jak i niewystępowania tego hormonu u chorych po tyreoidiektomii, nie dochodzi do klinicznie istotnych zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej [3].

Prawidłowy zakres całkowitego stężenia fosforanów (klinicznie najważniejsze jony to HPO₄²⁻ i H₂PO₄⁻) we krwi wynosi około

2,8–5 mg/dl (0,9–1,6 mmol/l). W przybliżeniu 60% z nich to frakcja zjonizowana, w 10% są związane z białkami, a 30% znajduje się w kompleksach z wapniem, magnezem i sodem. **Podwyższone stężenie fosforanów prowadzi do obniżenia stężenia wapnia, pobudzenia wydzielania PTH i redukcji syntezy kalcytriolu.** Parathormon hamuje zwrotne wchłanianie fosforanów w nerkach (choć za pośrednictwem kalcytriolu zwiększa wchłanianie fosforanów i wapnia w jelitach). W kontekście regulacji fosfatemii, oprócz PTH i witaminy D, istotne są fosfatoniny wydzielane przez kości pod wpływem podwyższonego stężenia fosforanów. Sztandarowym przedstawicielem tej grupy hormonów jest czynnik wzrostowy fibroblastów 23 (FGF-23), który — podobnie jak PTH — hamuje kotransporter sodowo-fosforanowy cewek nerkowych, czego efektem jest hipofosfatemia i fosfaturia. Synteza FGF-23 zależna jest od kalcytriolu, a fosfatonina ta hamuje wydzielanie PTH i powstawanie aktywnej formy witaminy D [1].

METABOLIZM WITAMINY D

Określenie „witamina D” dotyczy grupy hormonów sekosteroidowych, ale odnosi się ono najczęściej do dwóch z nich: ergokalcyferolu (czyli witaminy D₂) i cholekalcyferolu (wita-

miny D₃). Związki te różnią się obecnością jednej grupy metylowej. Ergokalcyferol syntetyzują rośliny i grzyby (mogące stanowić źródło witaminy D z diety), a cholekalcyferol powstaje w skórze pod wpływem promieniowania ultrafioletowego typu B (UVB) oraz jest przyswajany z pokarmem pochodzenia zwierzęcego (głównie ryby). **Biorąc pod uwagę niskie spożycie pokarmów bogatych w witaminę D w Polsce, jej podstawowym źródłem jest synteza skórna pod wpływem światła słonecznego, która jest efektywna jedynie od kwietnia do września** [4–6]. Ze względu na niską ekspozycję skóry na promieniowanie UVB także w tych miesiącach (co wynika między innymi z przebywania w pomieszczeniach, używania preparatów z filtrem UV), znaczna część polskiego społeczeństwa ma niedobór witaminy D przez cały rok, a u około 85% dorosłych niedobór wykazano w miesiącach jesienno-zimowych [7, 8].

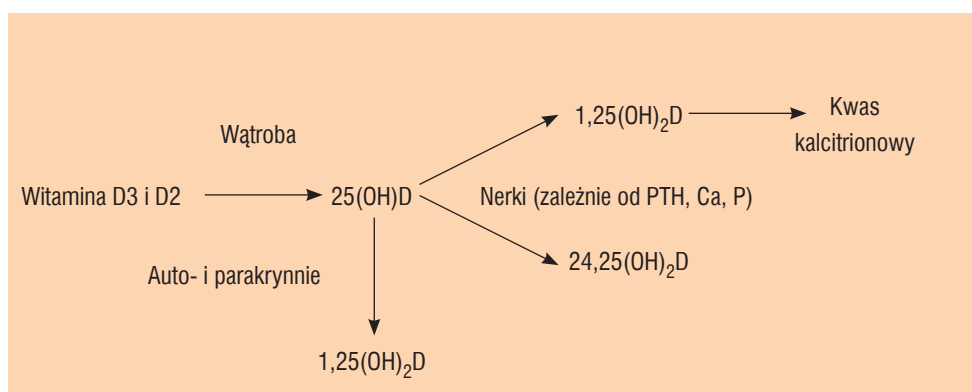
Witamina D zsyntezowana w skórze lub dostarczona z pokarmem hydroksylowana jest w wątrobie do 25-hydroksy-witaminy D. **Stężenie tego metabolitu, którego okres półtrwania wynosi kilka tygodni, jest wyznacznikiem stanu zaopatrzenia organizmu w witaminę D.** W zakresie gospodarki wapniowo-fosforanowej (jak już wspomniano) przemiana 25(OH)D do aktywnej postaci witaminy D (kalcytriolu, o około 5-godzinny okres półtrwania) przebiega w nerkach poprzez aktywność 1-alfa-hydroksylazy pobudzanej

przez PTH, hipokalcemię i hipofosfatemię. W przypadku hiperkalcemii, hiperfosfatemii, działania FGF-23, spadku stężenia PTH oraz wzrostu 1,25(OH)₂D, kalcydiol i kalcytriol są przekształcane przez hydroksylację w pozycji 24. do metabolitów o nikłej aktywności biologicznej (ryc. 2).

Obecność receptora dla kalcytriolu została wykazana w większości tkanek i narządów, co wskazuje na potencjalny wpływ na funkcję komórek innych niż te zaangażowane w homeostazę wapniową i kostną. Ponadto, w przypadku co najmniej 10 rodzajów tkanek wykazano lokalną, to jest auto- i parakrynną syntezę kalcytriolu, co wskazuje, że działanie układu hormonalnego witaminy D istotnie wykracza poza wpływ na szkielet i gospodarkę wapniową [9]. Suplementacja witaminy D ma w tym wymiarze prowadzić do wielu (o charakterze plejotropowym) pozytywnych skutków zdrowotnych, między innymi dotyczących układu sercowo-naczyniowego, immunologicznego, nerwowego i oddechowego.

KORZYŚCI Z SUPLEMENTACJI WITAMINĄ D

Obecnie wśród badaczy nie ma konsensusu dotyczącego zalecanego celu zaopatrzenia organizmu w witaminę D. Wytyczne amerykańskiego *Institute of Medicine* rekomendują jako pożądane dla prawidłowego stanu zdrowia układu szkieletowego stężenie kalcydiolu co najmniej 20 ng/ml i podkreślają ograniczone dowody na korzyści zdrowotne wyższych



Rycina 2. Metabolizm witaminy D

Tabela 1

Stan zaopatrzenia w witaminę D u osób dorosłych na podstawie stężenia 25(OH)D i zalecenia dotyczące postępowania

25(OH)D		Sytuacja kliniczna	Zalecenie
[ng/ml]	[nmol/l]		
≤ 20	≤ 50	Niedobór	Leczenie
20–30	50–75	Suboptymalne stężenie	Zwiększenie/utrzymanie suplementacji
30–50	75–125	Stężenie optymalne	Utrzymanie suplementacji
50–100	125–250	Stężenie wysokie prawidłowe	Utrzymanie/obniżenie suplementacji
> 100	> 250	Stężenie potencjalnie toksyczne	Wstrzymanie suplementacji do czasu uzyskania stężenia z zakresu optymalnego
> 200	> 500	Stężenie toksyczne	Leczenie potencjalnych toksycznych efektów

stężeń dla innych układów niż szkieletowy, zaś wiele stowarzyszeń naukowych uznaje stężenia niższe niż 30 ng/ml za niedoborowe. Obowiązujące w Polsce „Wytyczne suplementacji witaminą D dla Europy Środkowej: Rekomendowane dawki witaminy D dla populacji zdrowej oraz dla grup ryzyka deficytu witaminy D” określają między innymi zakresy stężeń, opisujące je stany kliniczne i zalecenia z nimi związane, co przedstawiono w tabeli 1 [10].

Dane naukowe dotyczące układu mięśniowo-szkieletowego są najważniejszą podstawą dla rekomendowanego postępowania. Kliniczne wykładniki niedoboru witaminy D zależą od jego nasilenia i czasu trwania. W przypadku stężeń kalcydiolu 15–20 ng/ml objawy zwykle nie występują; długotrwały, niedobór witaminy D prowadzi do zmniejszenia wchłaniania wapnia i fosforu z jelit, co — wskutek hipokalcemii — powoduje wtórną nadczynność przytarczyc. W konsekwencji dochodzi do zmniejszonej mineralizacji kości i osteomalacji u dorosłych, a krzywicy u dzieci.

Dla dzieci wartość stężenia kalcydiolu, poniżej której stwierdza się kliniczne lub subkliniczne wykładniki krzywicy, nie jest jasno określona ze względu na niespójne dane naukowe [11]. Wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej i innych markerów obrotu kostnego obserwowano przy stężeniach 25(OH)D niższych niż 20 ng/ml, a radiologiczne wykładniki krzywicy i niską gęstość kości poniżej 16–18 ng/ml [11]. Obecnie nie ma wystarczających danych

naukowych, które wskazywałyby na poprawę wchłaniania wapnia lub zwiększenie gęstości kości przy stężeniu kalcydiolu przekraczającym 20 ng/ml u dzieci. Tę wartość przyjmuje się za dolną granicę prawidłowego stanu zaopatrzenia w witaminę D u zdrowych dzieci i młodzieży, a według zaleceń z 2009 roku górną granicą jest 60 ng/ml [11, 12].

W populacjach dorosłych doniesienia dotyczące prawidłowego zakresu stężeń 25-hydroksy witaminy D dla utrzymania homeostazy wapniowej i zdrowia układu kostnego są liczniejsze.

W wielu badaniach przekrojowych supresja stężenia PTH osiągała *plateau* powyżej stężeń kalcydiolu wynoszących około 30 ng/ml, chociaż nie u każdego pacjenta zależność ta jest zachowana. Inną czynnościową zależnością jest stężenie kalcydiolu i wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego, które w jednym badaniu osiągnęło maksimum dla stężeń 25(OH)D równych i większych od 32 ng/ml, choć w innych doniesieniach nie stwierdzono tej zależności albo potwierdzono ją przy wartości kalcydiolu wynoszącej 4 ng/ml [13].

Związek między niedoborem witaminy D a osteomalacją wykazaną w pomiarach histomorfometrycznych stwierdzono między innymi w przeprowadzonym w Niemczech kohortowym badaniu 401 mężczyzn i 274 kobiet zmarłych z przyczyn nienaturalnych lub niespodziewanych (w wieku odpowiednio $58,7 \pm 17$ i 68 ± 17 lat; średnia \pm odchylenie

standardowe). Osteomalacja występowała u 25,6% badanych, a minimalnym pożądanym stężeniem 25(OH)D dla osiągnięcia prawidłowej struktury kości było 30 ng/ml [14]. W *The National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), przekrojowym badaniu populacji USA (łącznie ponad 13 000 uczestników), krzywa gęstości mineralnej kości (BMD, *bone mineral density*) Amerykanów w starszym wieku osiągała *plateau* przy stężeniu kalcydiolu 36–40 ng/ml, a wśród wszystkich badanych była progresywnie większa w każdym kolejnym kwintylu stężeń 25(OH)D po uwzględnieniu wieku i rasy badanych [15]. W zakresie profilaktyki i w trakcie leczenia osteoporozy zalecana jest suplementacja cholekalcyferolem w populacji osób dorosłych powyżej 65. roku życia w dawce 800–1000 j.m. dziennie, w przypadku współwystępowania osteoporozy i niedoboru witaminy D w pierwszej kolejności wskazane jest leczenie niedoboru [16].

Wiele publikacji naukowych w kontekście zalecanego stężenia kalcydiolu dotyczy poprawy siły mięśniowej i zmniejszenia ryzyka upadków, co najpewniej związane jest z obecnością receptorów witaminy D w miocytach. Metaanaliza badań interwencyjnych wskazuje na zmniejszenie częstości upadków u osób starszych, które otrzymywały suplementację witaminy D (w większości w dawkach 700–1000 j.m. dziennie), co jednak nie znalazło potwierdzenia w niedawnej metaanalizie badań z randomizacją [17–19]. Z kolei siła mięśniowa była większa u zdrowych osób do 40. roku życia (324 osoby w metaanalizie), które otrzymywały witaminę D, co nie zostało potwierdzone w innej metaanalizie (dotyczącej 310 osób). Wyniki niedawno opublikowanego randomizowanego badania wskazują na wzrost siły mięśniowej mierzonej liczbą uniesień krzesła po dziewięciu miesiącach podaży 1000 j.m. witaminy D dziennie, w porównaniu z placebo (badano 160 kobiet w wieku 59 ± 7 lat) [18, 19].

Dane naukowe dotyczące wpływu witaminy D na inne niż mięśniowo-szkieletowy układy są obecnie jeszcze bardziej kontrowersyjne. Choć w badaniach obserwacyjnych niedobór witaminy D wiąże się z wieloma negatywnymi skutkami zdrowotnymi (między innymi nowotworami, infekcjami, chorobami układów sercowo-naczyniowego i nerwowego), niewiele jest danych, w których stwierdzone byłyby jednoznaczne korzyści z suplementacji. W opublikowanym niedawno artykule podsumowano ograniczone dowody na pozytywny wpływ witaminy D dla zdrowia układów innych niż mięśniowo-szkieletowy wynikające z przeglądów systematycznych:

- dwie prace wykazały zmniejszenie ryzyka zgonu związanego z nowotworami (ale wynik może być efektem przypadkowego błędu);
- w dwóch kolejnych stwierdzono zmniejszenie częstości zaostrzeń astmy u dzieci, w jednej zmniejszenie częstości infekcji dróg oddechowych u dzieci chorych na astmę, a analiza badań z randomizacją sugeruje mniejszą częstość zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc;
- suplementacja witaminą D w okresie ciąży związana była ze zmniejszeniem ryzyka przedwczesnego porodu i małej masy urodzeniowej dziecka;
- mniej nasilone objawy atopowego zapalenia skóry stwierdzono u chorych suplementujących witaminę D [19].

ZASADY PROFILAKTYKI I LECZENIA NIEDOBORU WITAMINY D

Zalecenia dotyczące leczenia i suplementacji witaminą D są dostępne w literaturze, opublikowane były także w 2013 roku na łamach Forum Medycyny Rodzinnej [20]. Należy pamiętać o kilku zasadach.

1. Zgodnie z obowiązującymi w Polsce wytycznymi **ze względu na niewystarczającą podaż w diecie i osiąganą syntezę skórą w celu uzyskania zalecanego zaopatrzenia organizmu w witaminę D konieczne jest stosowanie suplementacji.**

Synteza skórna witaminy D nie zachodzi w okresie od października do marca. W miesiącach od kwietnia do początku września, w Europie Środkowej w przypadku osób o jasnej karnacji prawdopodobnie adekwatna dla osiągnięcia zalecanej podaży witaminy D (bez stosowania suplementów) jest ekspozycja na słońce 18% powierzchni ciała bez stosowania filtra przeciwsłonecznego przez 15 minut między godziną 10 a 15 codziennie. Nie zaleca się bezpośredniej ekspozycji na słońce niemowlętom poniżej 6. miesiąca życia, a także osobom o I fototypie skóry (czyli charakteryzujących się bladą skórą, rudymi włosami, niebieskimi oczami).

2. Jak wynika z metabolizmu witaminy D wiele schorzeń może być związanych z niedoborem witaminy D, dlatego zaleca się określanie stężenia 25(OH)D u chorych:

- z zespołem złego wchłaniania lub stosujących diety eliminacyjne,
- przyjmujących przewlekle glikokortykosteroidy, leki przeciwdrgawkowe, leki w leczeniu AIDS,
- z otyłością,
- z niewydolnością wątroby lub cholestazą,
- z przewlekłą chorobą nerek lub u biorców nerek.

Zalecane jest także oznaczanie stężenia witaminy D między innymi w:

- zaburzeniach gospodarki wapniowo-fosforanowej — w szczególności nadczynności przytarczyc,
- chorobach i objawach dotyczących układu szkieletowego i mięśniowego (na przykład krzywicy, w przypadku złamań osteoporotycznych, bólów mięśniowych, upadkach),
- chorobach ziarniniakowych z uwagi na niezależną od PTH syntezę kalcytriolu,
- chorobach związanych z niedoborem witaminy D w wyżej wymienionych wytycznych dla Europy Środkowej (autoimmunologiczne, sercowo-naczyniowe — między innymi nadciśnienie tętnicze, nowotwory złośliwe).

Stężenie 25(OH)D powinno być oznaczone metodą laboratoryjną uwzględniającą zarówno metabolit 25(OH)D₂, jak i 25(OH)D₃.

3. **W leczeniu i profilaktyce niedoboru witaminy D stosuje się cholekalcyferol; nie zaleca się stosowania analogów witaminy D, takich jak 1-alfa-hydroksy-witamina D₃, kalcytriol i inne**, które wskazane są między innymi w zaburzeniach hydroksylacji witaminy D w wątrobie lub nerkach (np. 1-alfa-hydroksy-witamina D₃ w przypadku niedostatecznej hydroksylacji nerkowej). Wspomniane wytyczne nie określają, czy preferowany powinien być chole- bądź ergokalcyferol, jednak ten ostatni nie jest zarejestrowany do leczenia w Polsce.

4. Dawki w profilaktyce niedoboru witaminy D dla osób dorosłych wynoszą 800–2000 j.m. (jednostek międzynarodowych; IU, *international unit*), czyli 20–50 µg dziennie, a dla osób otyłych 1600–2000 j.m. W leczeniu niedoboru witaminy D zalecane dawkowanie to 7000–10 000 j.m. dziennie.

5. Cholekalcyferol jest związkiem rozpuszczalnym w tłuszczach, dlatego zaleca się jego podaż w trakcie posiłku; lek może być stosowany codziennie, ale także co drugi, trzeci dzień, a nawet co tydzień.

6. **W trakcie leczenia niedoboru witaminy D może być wskazana kontrola kalcemii, kalciurii, fosfatemii i aktywności fosfatazy alkalicznej** [10].

ZAGROŻENIA SUPLEMENTACJI WITAMINĄ D

Pierwszymi mierzalnymi niepożądanymi skutkami witaminy D są hiperkalciuria i hiperkalcemia, które obserwuje się przy stężeniach kalcydiolu przekraczających 88 ng/ml.

Objawami hiperkalcemii w ostrym zatruciu są między innymi: splątanie, poliuria, polidypsja, wymioty, anoreksja, osłabienie mięśni; a w przewlekłym: kamica nerkowa, odwapnienie (w związku ze zwiększoną aktywnością osteoklastów) i ból kości.

Nie jest jasne, jakie dawki witaminy D prowadzą do toksyczności. Osoby z zaburzeniami wchłaniania (na przykład w przebiegu celiakii

czy po gastrektomii) mogą wymagać wysokich dawek witaminy D (10 000–50 000 j.m./dobę) w leczeniu jej niedoboru; wówczas konieczna jest baczna kontrola dla uniknięcia działań niepożądanych. Zatrucie witaminą D było opisywane u osób przyjmujących ponad 60 000 j.m. witaminy D dziennie [21]. Według wytycznych dotyczących populacji ogólnej największa średnia dobowo dawka witaminy D przyjmowana doustnie, która prawdopodobnie nie powoduje działań niepożądanych, wynosi 4000 j.m. dla osób dorosłych oraz 10 000 j.m. u otyłych dorosłych.

Szereg schorzeń może prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych witaminy D nawet przy stosowaniu zaleconych dawek. Dotyczy to pacjentów z:

- chorobami z powstawaniem ziarniaków (na przykład sarkoidoza, gruźlica), ponieważ w ich obrębie zachodzi pozanerkowa synteza kalcytriolu, która nie jest regulowana przez PTH,
- pierwotną nadczynnością przytarczyc — z powodu niezachowanego ujemnego sprzężenia zwrotnego wydzielania PTH pod wpływem kalcemii,
- idiopatyczną hiperkalcemią niemowląt, która polega na wrodzonym defekcie lub braku aktywności enzymu unieczynniającego kalcydiol i kalcytriol (24-hydroksylazy).

W dwóch pierwszych przypadkach zaleca się utrzymywanie stężenia witaminy D w zakresie suboptymalnym (20–30 ng/ml), we wszystkich monitorowanie parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej [10].

W przypadku stosowania jednocześnie zbyt wysokich dawek witaminy D oraz doustnej suplementacji wapniem rośnie ryzyko hiperkalcemii. Wprawdzie codzienne spożycie wapnia w diecie jest u znacznej części populacji wyraźnie niższe niż zalecane, a niedobór witaminy D powszechny, to jednak mając na uwadze zasadę *primum non nocere*, wskazane jest monitorowanie co najmniej kalcemii i kalciurii u chorych stosujących preparaty witaminy D wyższe niż największe dopusz-

czalne średnie dobowe dawki doustne (dorośli 4000 j.m., w przypadku otyłych dorosłych 10 000 j.m.).

Szczególnie zagrożeni hiperkalcemią mogą być pacjenci leczeni alfakalcydołem i preparatami wapnia. Jak wspomniano wyżej, analogi witaminy D nie są zalecane w leczeniu niedoboru witaminy D. Oprócz pacjentów z niewydolnością nerek alfakalcydol stosowany jest w niedoczynności przytarczyc. Metabolit ten (niezależnie od stężenia PTH) hydroksylowany jest w wątrobie w pozycji 25. do kalcytriolu. Niekiedy leczenie alfakalcydołem i preparatami wapnia zalecane jest po tyreoidiektomii i paratyreoidiektomii ze względu na niedoczynność przytarczyc. W zdecydowanej większości przypadków ma ona jednak charakter przejściowy i wymaga stopniowej (najczęściej w okresie kilku tygodni) redukcji i odstawienia analogu witaminy D [22]. **Pacjenci z przejściową (mogącą niekiedy trwać kilka miesięcy, a nawet rok) niedoczynnością przytarczyc, która ustąpiła, nie powinni być następnie przewlekle leczeni alfakalcydołem,** zaś traktowani jak populacja ogólna (a zatem otrzymywać cholekalcyferol według zaleceń). Decyzja o utrzymaniu i dawce suplementacji wapniem powinna zależeć od indywidualnej podaży tego minerału w diecie (najczęściej jest niewystarczająca).

Wysokie dawki witaminy D podawane rzadziej niż raz na tydzień mogą prowadzić do innego niż hiperkalcemia działania niepożądanego. W opublikowanym w 2016 roku badaniu randomizowanym, w którym brały udział osoby powyżej 70. roku życia, stwierdzono zwiększone ryzyko upadków u uczestników, którzy otrzymywali wyższe spośród trzech dawek witaminy D stosowanych raz w miesiącu: 60 000 j.m. cholekalcyferolu, skojarzone 24 000 j.m. ergo- i 24 000 j.m. cholekalcyferolu oraz 24 000 j.m. cholekalcyferolu. Częstość upadków wynosiła odpowiednio 66%, 70% i 48% [18]. W badaniu z 2010 roku także występował wzrost ryzyka upadków u osób otrzymujących raz do roku domięśniowo 500 000 j.m. witaminy D w porównaniu z grupą placebo [18].

PIŚMIENNICTWO

- Kokot F, Franek E. Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej. In: Gajewski P. ed. *Interna Szczeklika: Podręcznik chorób wewnętrznych 2015*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015: 2442–2446.
- Lewiński A, Cyniak-Magierska A. Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej. In: Syrenicz A. ed. *Endokrynologia w codziennej praktyce lekarskiej*. Wydawnictwo Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, Szczecin 2009: 259–265.
- Clinckspoor I, Verlinden L, Mathieu C, et al. Vitamin D in thyroid tumorigenesis and development. *Prog Histochem Cytochem*. 2013; 48(2): 65–98, doi: [10.1016/j.proghi.2013.07.001](https://doi.org/10.1016/j.proghi.2013.07.001), indexed in Pubmed: [23890557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23890557/).
- Malesa-Ciećwierz M, Usydus Z. Vitamin D: can fish food-based solutions be used for reduction of vitamin D deficiency in Poland? *Nutrition*. 2015; 31(1): 187–192, doi: [10.1016/j.nut.2014.07.003](https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.07.003), indexed in Pubmed: [25466665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25466665/).
- 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/).
- Guligowska AR, Pigłowska M, Śmigielski J, et al. Inappropriate pattern of nutrient consumption and co-existent cardiometabolic disorders in elderly people from Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2015; 125(7-8): 521–531, indexed in Pubmed: [26039971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26039971/).
- 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(1): 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/).
- Pludowski P, Ducki C, Konstantynowicz J, et al. Vitamin D status in Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2016; 126(7-8): 530–539, doi: [10.20452/pamw.3479](https://doi.org/10.20452/pamw.3479), indexed in Pubmed: [27509842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27509842/).
- Bouillon R. Vitamin D and extraskeletal health. In: Rosen CJ, UptoDate, Waltham, MA. <https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-and-extraskeletal-health> (05.02.2017).
- 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24002961/).
- Misra M. Vitamin D insufficiency and deficiency in children and adolescents. *Vitamin D insufficiency and deficiency in children and adolescents*. W: Motil K.J., Drezner M.K., UptoDate, Waltham, MA. <https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-insufficiency-and-deficiency-in-children-and-adolescents> (03.12.2016).
- Charzewska J, Chlebna-Sokół D, Chybicka A, et al. Zespół Ekspertów. [Prophylaxis of vitamin D deficiency--Polish recommendation 2009]. *Ginekol Pol*. 2010; 81(2): 149–153, indexed in Pubmed: [20232716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20232716/).
- Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86(1): 50–60, doi: [10.4065/mcp.2010.0567](https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0567), indexed in Pubmed: [21193656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21193656/).
- Priemel M, von Domarus C, Klatte TO, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res*. 2010; 25(2): 305–312, doi: [10.1359/jbmr.090728](https://doi.org/10.1359/jbmr.090728), indexed in Pubmed: [19594303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19594303/).
- Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011; 25(4): 681–691, doi: [10.1016/j.beem.2011.06.009](https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.06.009), indexed in Pubmed: [21872808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21872808/).
- Goncz G. Diagnostyka i leczenie w osteoporozie — wytyczne 2013. *Polskie zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie — podsumowanie aktualizacji 2013*. Kraków: Medycyna Praktyczna. <http://www.mp.pl/reumatologia/wytyczne/86354,diagnostyka-i-leczenie-w-osteoporozie-wytyczne-2013> (07.12.2016).
- Bolland M, Grey A, Gamble G, et al. Vitamin D supplementation and falls: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2(7): 573–580, doi: [10.1016/s2213-8587\(14\)70068-3](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(14)70068-3).
- Hansen KE, Johnson MG. An update on vitamin D for clinicians. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016; 23(6): 440–444, doi: [10.1097/MED.0000000000000288](https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000288), indexed in Pubmed: [27653000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27653000/).
- Dziechciarz P. *Pleiotropowe działanie witaminy D – o odsiewaniu ziaren od plew*. Kraków: Medycyna Praktyczna. <http://www.mp.pl/pediatrics/artykuly-wytyczne/artykuly-przegladowe/146920,pleiotropowe-dzialanie-witaminy-d-o-odsiewaniu-ziaren-od-plew> (04.12.2016).
- Buczowski KSC, Dytfeld J, Horst-Sikorska W, et al. Wytyczne dla lekarzy rodzinnych dotyczące suplementacji witaminy D. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2013; 7(2): 55–58.
- Pazirandeh S. Overview of vitamin D. W: Motil K.J., Drezner M.K. UptoDate, Waltham, MA. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-vitamin-d> (03.12.2016).
- Goltzman D. Hypoparathyroidism. W: Rosen C.J., Wolfsdorf J.I. UptoDate, Waltham, MA. <https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism> (03.12.2016).