

Rola oznaczania witaminy D w praktyce klinicznej

Luiza Napiórkowska¹, Edward Franek^{1, 2}

¹Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie

²Zakład Badawczo-Leczniczy Endokrynologii Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN w Warszawie

W badaniach ostatniej dekady ujawniono nową rolę witaminy D. Odgrywa ona istotną rolę nie tylko w chorobach szkieletowych, ale także w zapobieganiu chorobom układu sercowo-naczyniowego, chorobom autoimmunologicznym, nowotworom, a także niektórym chorobom psychicznym. Obecne badania epidemiologiczne wskazują, że u pacjentów w podeszłym wieku lub chorych na osteoporozę często występuje niedobór witaminy D. Dotyczy to również dzieci i zdrowych dorosłych. Głównym krążącym metabolitem jest 25-hydroksywitamina D, która odzwierciedla ilość witaminy D w organizmie. Stężenie witaminy D w surowicy poniżej 20 ng/ml określa się mianem niedoboru (natomiast stężenie 20–30 ng/ml świadczy o hipowitaminozie). Właściwa suplementacja i rozsądne zażywanie kąpeli słonecznych mogą zapobiec wystąpieniu niedoborów w większości populacji.

Choroby Serca i Naczyń 2009, 6 (4), 203–210

Słowa kluczowe: witamina D

BUDOWA, METABOLIZM I DZIAŁANIE WITAMINY D

Witamina D, obok witamin A, E i K, należy do grupy witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Została odkryta dopiero w 1919 roku przez Mellanbe'a, który po raz pierwszy wykazał, że krzywica może być spowodowana przez niedobory w diecie substancji rozpuszczalnych w tłuszczach [1]. Mellanbe sądził, że poszukiwaną substancją przeciwkrzywiczą jest witamina A, dopiero późniejsi badacze wykazali, że odpowiada za to związek, który nazwano witaminą D [2].

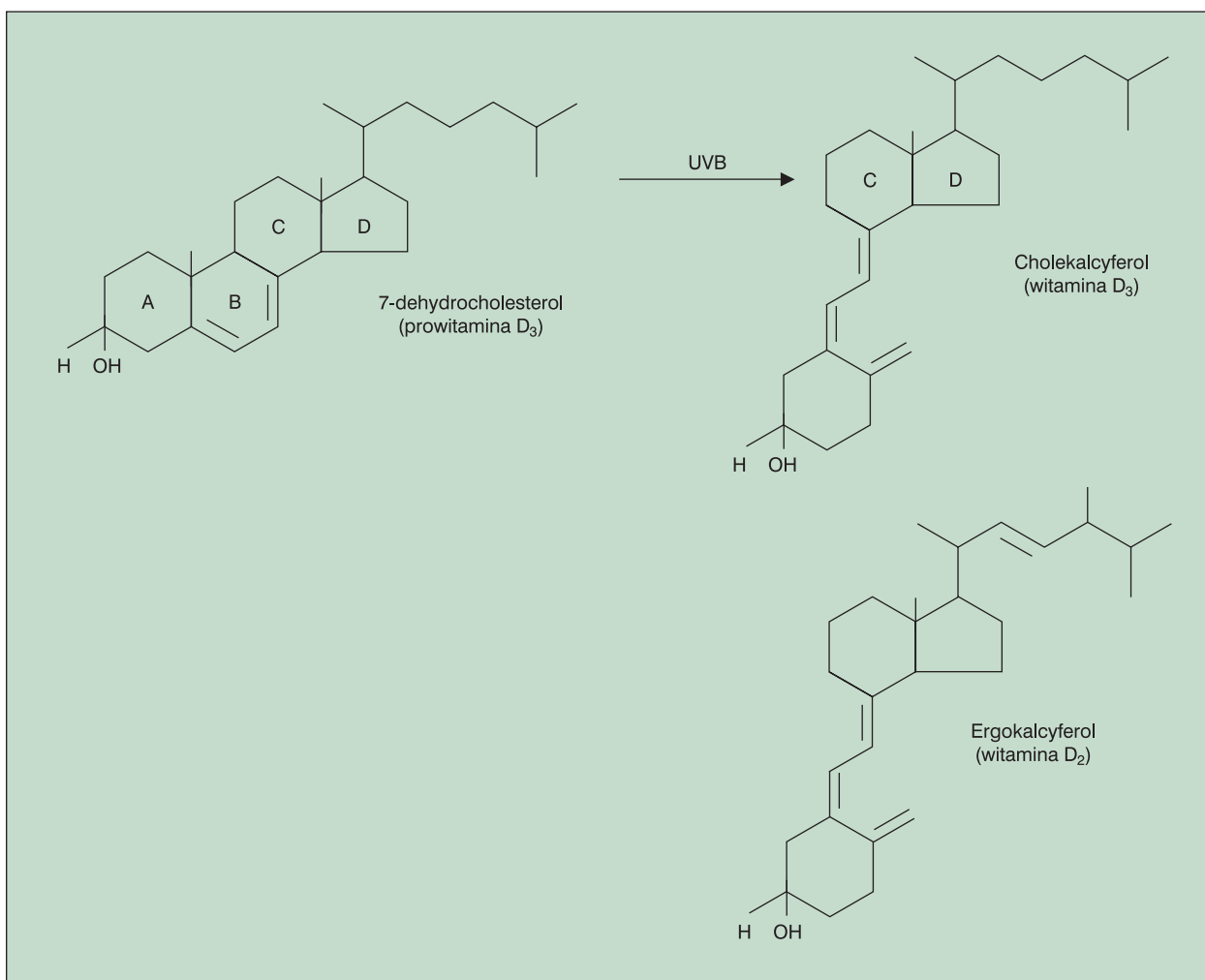
Witamina D może być dostarczana do organizmu w dwojaki sposób — z produktami żywnościowymi lub przez syntezę skórą. W skórze, przy udziale promieni ultrafioletowych B (UVB, *ultraviolet B radiation*), dochodzi do syntezy witaminy D. Następnie, przy udziale odpowiednich enzymów, jest ona metabolizowana do aktywnej postaci — 1,25-dihydroksywitaminy D (ryc. 1).

Istnieją dwie formy witaminy D: witamina D₂ (ergokalcyferol) i D₃ (cholekalcyferol). Witamina D₂ występuje w roślinach i grzybach, natomiast witamina D₃ jest wytwarzana w organizmach zwierzęcych. W organizmie ludzkim prowitamina D₃, pod wpływem promieniowania słonecznego UVB (długość fal 290–315 nm), jest przekształcana do prewitaminy D₃ [3], ta zaś, pod wpływem ciepła, ulega izomeryzacji do witaminy D₃. Do czynników, które mogą zmniejszyć syntezę witaminy D nawet o ponad 90%, należą zarówno zwiększona ilość melatoniny w skórze [4], jak i stosowanie kremów z filrami ochronnymi przed promieniowaniem UVB [5]. W przypadku nadmiernej ekspozycji na światło słoneczne (np. ratownicy morscy, osoby lubiące kąpiele słoneczne) nie dochodzi do zatrucia witaminą D, ponieważ w przypadku nadmiernej syntezy skórnej następuje jej inaktywacja do biologicznie nieczynnych produktów [6]. Witamina D, dostarczona do organizmu z dietą czy też zsyntezowana w skórze, ulega 2-krotnej hydroksylacji, w wątrobie z wytworzeniem 25-hydroksywitaminy D i w nerkach z wytworzeniem aktywnej postaci witaminy D — 1,25-dihydroksywitaminy D, czyli kalcytriolu [7, 8]. Ten ostatni jest hormonem podlegającym regulacji zwrotnej. Pobudza on w wątrobie syntezę 24-hydroksylazy, która unieczynnia zarówno 1,25-dihydroksywitaminę D, jak i 25-hydroksywitaminę D do biologicznie nieaktywnego kwasu kalcytriowego, usuwanego następnie z żółcią.

Obecnie wiadomo, że hydroksylacja witaminy D w pozycji 1- α zachodzi także w gruczole sterczowym,

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Edward Franek
Klinika Chorób Wewnętrznych Endokrynologii i Diabetologii CSK MSWiA
ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa
tel.: 0 22 508 14 05, faks: 0 22 508 14 00
e-mail: Edward.Franek@cskmswia.pl



Rycina 1. Wzory biochemiczne witamin D₂ i D₃. Pod wpływem promieniowania ultrafioletowego B (UVB, *ultraviolet B radiation*) dochodzi do otwarcia pierścienia B — prowitaminy D

gruczołach sutkowych, jelicie grubym, płucach, komórkach β wysp trzustki, monocytach i komórkach przytarczyc. Pozanerkowa produkcja kalcytriolu wiąże się z lokalnym zapotrzebowaniem na ten hormon, powodujący między innymi zahamowanie proliferacji i stymulowanie różnicowania komórek, pobudzający wytwarzanie innych hormonów oraz biorący udział w procesach immunomodulacji. W związku z tym niedobór witaminy D może odgrywać rolę w rozwoju wielu przewlekłych schorzeń, między innymi chorób układu krążenia, nowotworów, cukrzycy oraz chorób autoimmunologicznych (ryc. 2). Wykazano, że aktywna postać witaminy D może wpływać na ekspresję ponad 200 genów [9].

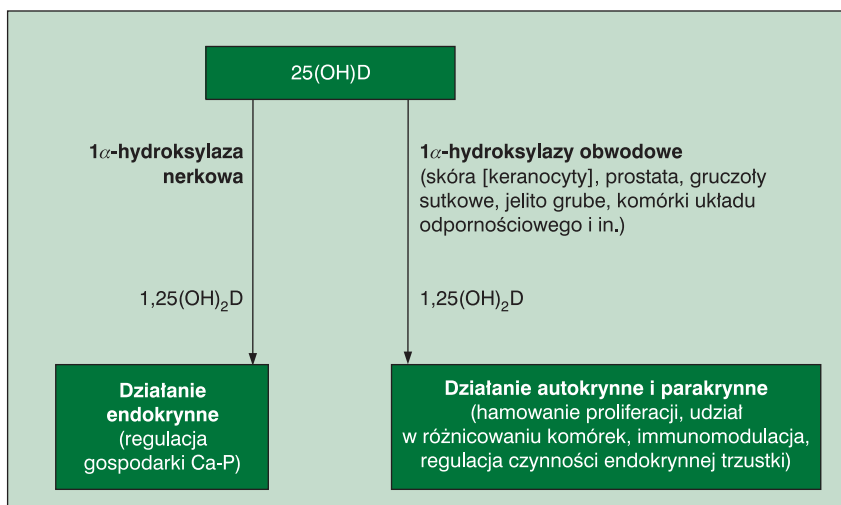
OZNACZANIE STĘŻENIA WITAMINY D W SUROWICY

Głównym krążącym metabolitem witaminy D jest 25(OH) witamina D, która doskonale odzwierciedla ilość

witaminy D w organizmie, pochodzącą zarówno z diety, jak i zsynchronizowanej w skórze.

Chociaż 1,25(OH)-dihydroksywitamina D jest aktywną postacią witaminy D, jej stężenie w surowicy nie powinno być rutynowo oceniane, co wynika z kilku faktów. Po pierwsze, jej stężenie w osoczu w przypadku niedoboru witaminy D może być zarówno w granicach normy, jak i podwyższone (np. u kobiet w ciąży, w przypadku niewydolności nerek, sarkoidozy, gruźlicy i reumatoidalnego zapalenia stawów) [10, 11]. Trudno zatem na tej podstawie podejmować decyzje terapeutyczne. Po drugie, okres jej półtrwania wynosi zaledwie 6–8 godzin, zatem stężenie 1,25(OH)-dihydroksywitaminy D może być różne w ciągu jednej doby. Po trzecie wreszcie, oznaczenie jest trudniejsze i droższe.

Oznaczenie stężenia 25-hydroksywitaminy przeprowadza się metodą referencyjną [12], która pozwala dosko-



Rycina 2. Działanie endokryne, autokryne i parakryne 1,25-dihydroksywitaminy D

nale diagnozować niedobory witaminy D zarówno u osób w podeszłym wieku, jak i u dzieci czy też u osób z zaburzeniami wchłaniania lub z osteoporozą. Okres półtrwania tej postaci witaminy D wynosi około 3 tygodni. Optymalne stężenie witaminy D to takie stężenie, przy którym wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego nie jest zmniejszone, a stężenie PTH nie ulega zwiększeniu. W wielu badaniach wykazano, że wynosi ono powyżej 30 ng/ml (75 nmol/l) [13, 14]. Górną granicę stężenia 25(OH) witaminy D określa się na 100 ng/ml, chociaż niektórzy autorzy uważają, że dopiero stężenie 150 ng/ml można nazywać toksycznym (*patrz* tab. 1) [15].

Warto wspomnieć, że istnieją jednostki chorobowe, w których powinno się oznaczać nie 25-hydroksyvitaminę D, a 1,25-dihydroksyvitaminę D lub oba te związki. Dotyczy to na przykład niewydolności nerek, w której — w wyniku zmniejszenia filtracji kłębuszkowej — dochodzi do upośledzenia nerkowej produkcji 1- α -hydroksylazy i spadku stężenia 1,25(OH)₂D. Odwrotna sytuacja ma miejsce na przykład w sarkoidozie lub gruźlicy, w których

dochodzi do nadmiernej pozanerkowej 1- α -hydroksylacji witaminy D w makrofagach i ziarniniakach. To właśnie jej zwiększona synteza wywołuje spotykaną w tych chorobach hiperkalcemię [18].

Za najlepsze metody oznaczania witaminy D przyjmuje się te, którymi można oznaczyć łącznie witaminy D₂ i D₃.

NIEDOBORY WITAMINY D

Do dość częstych przyczyn niedoboru witaminy D należy zmniejszenie syntezy aktywnej postaci witaminy D w nerkach. Można powiedzieć, że jest to zjawisko fizjologiczne u osób w podeszłym wieku, u których często występuje przewlekła choroba nerek. Dodatkowo osoby te unikają ekspozycji na światło słoneczne. Stanowią zatem grupę, na którą należy zwrócić szczególną uwagę. Również coraz częściej u osób otyłych, jak potwierdza praktyka kliniczna, można się spodziewać niedoboru witaminy D. W tkance tłuszczowej tych osób dochodzi do sekwestracji witaminy D, co wiąże się z jej upośledzoną biodostępnością. Ponadto osoby otyłe często mają dyslipidemię i stosują leki obniżające stężenie cholesterolu, które dodatkowo upośledzają wchłanianie witaminy D z przewodu pokarmowego.

Warto pamiętać o chorobach gastroenterologicznych (mukowiscydoza, choroba Leśniowskiego-Crohna, choroba Whipple'a), hamujących wchłanianie witaminy D z przewodu pokarmowego oraz o lekach, przyspieszających jej katabolizm. Do grupy leków przyspieszających metabolizm witaminy D należą leki przeciwpadaczkowe, leki stosowane po przeszczepieniach i w terapii zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS, *acquired immune*

Tabela 1. Zakresy stężeń 25(OH) D w surowicy (na podstawie [16, 17])

	Stężenie 25(OH) D w surowicy [ng/ml]	Stężenie 25(OH) D w surowicy [nmol/l]
Deficyt	0–10	0–25
Niedobór	> 10–20	> 25–50
Hipowitaminoza D	> 20–30	> 50–75
Stężenie zalecane	> 30–80	75–200
Stężenie toksyczne	> 100 (150)	> 250

Tabela 2. Przyczyny niedoboru witaminy D

Mała podaż w pożywieniu

Zmniejszenie wchłaniania witaminy D (mukowiscydoza, choroba Leśniowskiego-Crohna, choroba Whipple'a, terapia obniżająca stężenie cholesterolu)

Zmniejszenie syntezy w skórze:

- pod wpływem wieku
- niedostateczna ekspozycja na światło:
 - ubrania (czador)
 - unikanie słońca (obawa przed rozwojem nowotworów złośliwych skóry)
 - zima, wysoka szerokość geograficzna
- stosowanie kremów z filtrem ochronnym pochłaniającym UVB

Sekwestracja witaminy D w tkance tłuszczowej u osób otyłych

Zmniejszenie syntezy 25 (OH) witaminy D

- niewydolność wątroby

Zmniejszenie syntezy 1,25 (OH) witaminy D

- niewydolność nerek

Zwiększona utrata 25 (OH) witaminy D z moczem

Zespół nerczycowy

Karmienie piersią

Przyspieszony katabolizm:

- terapie przeciwpadaczkowe, leczenie glikokortykosteroidami, terapia AIDS

Choroby uwarunkowane genetycznie

UVB (*ultraviolet B radiation*) — promieniowanie ultrafioletowe B; AIDS (*acquired immune deficiency syndrome*) — zespół nabytego niedoboru odporności

deficiency syndrome), a także często podawane glikokortykosteroidy (inne przyczyny niedoboru witaminy D wymieniono w tab. 2). W przypadku podejrzenia lub rozpoznania niedoborów witaminy D należy zawsze przeprowadzić diagnostykę różnicową i wdrożyć ewentualne leczenie przyczynowe.

Ważnym źródłem witaminy D w okresie letnim jest synteza skórna pod wpływem ekspozycji na światło słoneczne. Skóra ma ogromne możliwości tworzenia, a następnie magazynowania witaminy D w tkance tłuszczowej i uwalniania jej do krwiobiegu, gdy zachodzi taka potrzeba. Obliczono, że ekspozycja osoby noszącej strój kąpielowy na promieniowanie słoneczne w ilości jednej dawki rumieniowej jest równoważna zażyciu witaminy D₂ w ilości 20 000 j.m. (jedna dawka rumieniowa, tj. najmniejsza dawka promieniowania, która po 24 h wywołuje wyraźny rumień naświetlonej skóry).

EPIDEMIOLOGIA NIEDOBORÓW WITAMINY D

Niedobór witaminy D nadal pozostaje dużym epidemicznym problemem w wielu krajach świata. Problem ten

najlepiej zbadano w Stanach Zjednoczonych, gdzie stężenia poniżej 20 ng/ml obserwowano u 36% zdrowych osób w wieku 18–29 lat [19], u 42% kobiet rasy czarnej w wieku 15–49 lat [20] i u 41% pacjentów w grupie wiekowej między 49. a 83. rokiem życia [21].

Nie ma wielu danych oceniających populacyjne niedobory witaminy D w Polsce. W dwóch ogólnoswiatowych badaniach, w których brały udział ośrodki z Polski, oceniono, że stężenie witaminy D mniejsze niż 50 nmol/l (20 ng/ml) występowało u 57,9% badanych [22]. W innych badaniach odsetek ten (w miesiącach zimowych) wynosił nawet 73,5–83,2% [23, 24].

W badaniu *Survey in Europe on Nutrition an Elderly — a Concerted Action* (SENECA), przeprowadzonym w grupie kobiet w podeszłym wieku z 11 krajów Europy, wykazano, że najniższe stężenia witaminy D występują we Włoszech i Hiszpanii, a najwyższe — w Norwegii [25]. Sądzi się, że w krajach skandynawskich wysokie stężenia witaminy D wynikają z diety zawierającej duże ilości ryb i tłuszczu rybnego (choć np. w północnej Finlandii w czerwcu słońce świeci przez 23 h). Natomiast niskie stężenie w tak słonecznych krajach, jak Włochy czy Hiszpania, wynika prawdopodobnie z unikania ekspozycji na światło słoneczne. Niskie stężenia witaminy D obserwowane w krajach Środkowego Wschodu (np. Turcji, Jordanii, Iranie i in.) wiążą się z kolei z ubiorem kobiet — według tradycji religijnej należy tam zasłaniać całe ciało, łącznie z twarzą.

Stężenie witaminy D w surowicy jest zatem determinowane nie tylko przez ekspozycję na promieniowane UVB, ale także przez zwyczaje żywieniowe, wzbogacanie żywności w witaminę D, przyjmowanie suplementów diety, kolor skóry, płeć i rodzaj ubrania.

CHOROBY ZWIĄZANE

Z NIEDOBORAMI WITAMINY D (tab. 3)

W obrębie układu kostnego niedobory witaminy D powodują zaburzenia mineralizacji. Jeżeli dotyczą one dzieci, rozwija się krzywica. Obecnie schorzenie to bardzo rzadko występuje w Polsce ze względu na suplementację witaminy D, zalecaną już w 3. tygodniu życia noworodka (ilość witaminy D w mleku kobiecym wynosi zaledwie 2–2,5 j.m./100 ml). Niedobór witaminy D, oprócz krzywicy, może się objawiać zaburzeniami wzrostu, deformacją szkieletu oraz zwiększeniem ryzyka złamań kości w późniejszym wieku.

Warto zwrócić uwagę, że mimo rutynowej suplementacji witaminy D w okresie niemowlęcym nawet współcześnie stwierdza się jej niedobory u dzieci europejskich

Tabela 3. Choroby lub ich etiopatogeneza związane z niedoborem witaminy D

Choroby kości	Choroby pozakostne
U dzieci:	Hipokalcemia (tężyczka i równoważniki tężyczki)
<ul style="list-style-type: none"> • krzywica • zaburzenia wzrostu • deformacje szkieletu • zwiększone ryzyko złamań kości 	Choroby układu sercowo-naczyniowego
U dorosłych:	Otyłość
<ul style="list-style-type: none"> • osteomalacja • osteoporoza 	Nowotwory
	Cukrzyca typu 1 i typu 2, nefropatia cukrzycowa
	Choroby z autoagresji
	Schizofrenia
	Depresja

[26]. Wynika to między innymi z faktu, że w Europie nie wzbogaca się produktów mlecznych witaminą D (jak np. w Stanach Zjednoczonych), a żywność zawierająca duże wartości tej witaminy nie jest popularna wśród dzieci czy dorastającej młodzieży.

Niedobór witaminy D u dorosłych może powodować osteomalację, ale także uczestniczyć w patogenezie osteoporozy i zwiększać ryzyko złamań osteoporotycznych. Osteomalacja (zmniejszona mineralizacja kości), w przeciwieństwie do osteoporozy, może się wiązać z bólami kości, które często są diagnozowane jako fibromialgia, a nawet jako depresja. Niedobory witaminy D mogą powodować wtórną nadczynność przytarczyc [27], zmniejszenie siły mięśniowej [28] i zwiększone ryzyko upadków [29], co z kolei — niestety — wiąże się z częstszymi złamaniami kości i ze zwiększoną śmiertelnością.

Jak wspomniano, najwyższe stężenie witaminy D wśród krajów europejskich obserwuje się w Norwegii. Wynika to ze spożywania dużych ilości ryb morskich, które są nie tylko bogate w witaminę D, ale są również doskonałym źródłem kwasów omega-3. Ciekawą obserwację poczynili badacze norwescy [30], którzy oceniali zależność wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) od stylu życia, ze szczególną oceną spożycia wapnia i witaminy D. W badaniu wzięło udział prawie 19 000 osób w wieku 25–69 lat. Okazało się, że istnieje odwrotnie proporcjonalna zależność BMI od spożycia witaminy D (zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet). Niskie stężenie witaminy D było w tej populacji niezależnym czynnikiem ryzyka otyłości. Stwierdzono także związek ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego z niedoborem witaminy D [31–34]. Wynika to między innymi z faktu, że aktywna forma witaminy D hamuje produkcję reniny — jednego z głównych hormonów wpływających na ciśnienie tętnicze [35]. Ciekawym spostrzeżeniem jest fakt,

że Amerykanie pochodzenia afrykańskiego (grupa narażona na większy niedobór witaminy D ze względu na pigmentację skóry) częściej zapadają na choroby układu sercowo-naczyniowego. Próba ekspozycji na światło słoneczne 3 razy w tygodniu przez 3 miesiące chorych na nadciśnienie tętnicze wykazała znamienne obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, a jednocześnie obserwowano wzrost stężenia witaminy D o ponad 150% [36]. Wykazano także, że niedobór witaminy D wiąże się z zastoinową niewydolnością serca, zawałem serca, a także z chorobą niedokrwienną serca. Wynika to z faktu, że aktywna postać witaminy D wywiera istotny efekt metaboliczny na kardiomiocyt oraz na mięśniówkę gładką i endometrium naczyń krwionośnych [37].

Istnieje możliwość, że witamina D zapewnia prawidłową podaż wapnia, którego zawartość w diecie wpływa na utrzymanie prawidłowego ciśnienia tętniczego.

Istnieją dane epidemiologiczne wskazujące na związek wielu nowotworów (np. nowotworu prostaty, jelita grubego, piersi, niektórych nowotworów układu limfatycznego) z niedoborami witaminy D [38–41]. Zarówno w badaniach retrospektywnych, jak i prospektywnych wykazano, że niskie stężenie 25-hydroksywitaminy D (< 20 ng/ml) wiąże się ze zwiększonym o 30–50% ryzykiem rozwoju wymienionych wyżej nowotworów oraz ze zwiększoną śmiertelnością w przypadku zachorowania [42–45]. Trzeba jednak wspomnieć, że nie we wszystkich badaniach taki związek potwierdzono.

Wykazano również, że u osób z niedoborami witaminy D występuje zwiększone ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 1, stwardnienie rozsiane czy chorobę Crohna [46, 47].

Ponieważ receptor dla witaminy D znajduje się w mózgu, jej niedobory mogą się przyczyniać nie tylko do upośledzenia funkcji mentalnych, ale także do rozwoju

niektórych chorób psychiatrycznych, takich jak schizofrenia czy depresja [48, 49].

Witamina D może także odgrywać rolę w obronie przed zakażeniem. Stwierdzono na przykład, że aktywne makrofygi wykazują ekspresję 1- α -hydroksylazy i produkują 1,25-dihydroksywitaminę D. Wyjaśnienie tych problemów wymaga jednak wielu dalszych badań.

Niedawno okazało się, że czynnik infekcyjny, jakim jest prątek gruźlicy, aktywuje nie tylko ekspresję receptora 1,25-dihydroksywitaminsy D₃, ale także 1- α -hydroksylazę. Powstająca wskutek tego aktywna postać witaminy D indukuje ekspresję białka o właściwościach antybakteryjnych (naturalnego antybiotyku) — białko to nazwano katelicydyną (ang. *cathelicidin*) [50]. W niektórych pracach wykazano, że stosowanie witaminy D w dawce 2000 j.m. na kg przez 3 dni może stymulować wytwarzanie odpowiedniej ilości katelicydyny, pozwalającej na zwalczanie infekcji wirusowych. Jednak również ta kwestia wymaga dalszych badań [51].

ZALECANE STĘŻENIA WITAMINY D ORAZ STRATEGIE LECZNICZE

Ponieważ witamina D jest związkami rozpuszczalnym w tłuszczach, to znajduje się ona przede wszystkim w pokarmach bogatotłuszczowych (*patrz* tab. 4). Niestety, nie zaleca się spożywania pokarmów bogatotłuszczowych, szczególnie zawierających tłuszcze pochodzenia zwierzęcego (np. masło) albo duże ilości soli i konserwantów (np. konserwy rybne), z uwagi na ich negatywny wpływ na układ krążenia. Dobrym źródłem witaminy D są także ryby morskie, które stanowią doskonałe źródło nie tylko witaminy D, ale także kwasów omega-3 i są wskazane w wielu jednostkach chorobowych. Jednak ryby

morskie rzadko pojawiają się w jadłospisie przeciętnego Polaka, zarówno ze względu na cenę, jak i małą dostępność (z wyjątkiem miejscowości nadmorskich). Na rynku światowym istnieją produkty wzbogacane w witaminę D (np. w Stanach Zjednoczonych); należą do nich na przykład mleko, sok pomarańczowy (100 j.m./8 oz) czy też płatki śniadaniowe (100 j.m./porcję). Niestety, nie dotyczy to ani Polski, ani większości krajów europejskich. Dodatkowym źródłem witaminy D mogą być łóżka służące do opalania (solaria), które emitują promieniowanie UVB w ilości 2–6%. Trzeba jednak pamiętać, że tę formę terapii należy zalecać w umiarkowanym stopniu, z uwagi na możliwy efekt karcynogeny. Dlatego w większości przypadków konieczna jest farmakologiczna suplementacja witaminy D.

W zależności od potrzeb można stosować różne formy witaminy D (witamina D, 1 α (OH)D, 25(OH)D i 1,25(OH)₂D). Początek działania pierwszej z nich następuje po 10–14 dniach terapii, a ustąpienie działania — po 14–75 dniach. Witamina D jest znacznie tańsza niż jej analogi, ale do pełnego działania wymaga hydroksylacji w wątrobie i w nerkach. Drugim preparatem dostępnym na rynku polskim jest alfakalcydol (1 α (OH)D), czyli analog witaminy D hydroksylowany w pozycji 1- α . Ponieważ jest to związek częściowo hydroksylowany, początek jego działania jest znacznie szybszy i wynosi 1–2 dni od rozpoczęcia terapii, i utrzymuje się jeszcze przez 5–7 dni po jej zakończeniu. Kalcyfediol (25(OH)D), kolejny analog witaminy D stosowany w chorobach wątroby, wywołuje swój efekt metaboliczny jeszcze po upływie 1–4 tygodni od zaprzestania terapii. Aktywna postać witaminy D — kalcytriol (1,25(OH)₂D) — znajduje także zastosowanie w leczeniu. Początek jego działania następuje po 1–2 dniach, czyli podobnie jak w przypadku stosowania analogów. Także koniec działania jest szybki i wynosi 2–3 dni.

Najwięcej danych, porównujących dawki i stężenie witaminy D z efektem leczniczym u osób dorosłych, pochodzi z badań dotyczących osteoporozy, czyli populacji powyżej 50. roku życia. Wykazano, że najmniejszą średnią dawką witaminy D, która chroni przed złamaniem kości, jest 700–800 j.m. na dobę [52]. Przyjmowanie takiej dawki zapewnia stężenie witaminy D na poziomie 30 ng/ml, a jest to dolny pułap jej zalecanego stężenia (tab. 1), który już zmniejsza ryzyko wystąpienia złamania szyjki kości udowej i innych niekręgosłupowych złamań kości odpowiednio o 26% i 23%, w porównaniu ze stosowaniem

Tabela 4. Zawartość witaminy D w pokarmach

Produkt	Zawartość witaminy D
Tuńczyk (puszka)	236 j.m./100 mg
Sardynki (puszka)	300 j.m./100 mg
Łosoś (puszka)	300–600 j.m./100 mg
Łosoś (świeży)	400–500 j.m./100 mg
Tran	400 j.m./łyżeczkę
Żółtko kurze	Ok. 20 j.m./szt.
Ser	6 j.m./100 mg
Jogurt	2 j.m./100 mg
Mleko kobiece	2–2,5 j.m./100 ml

wapnia czy placebo. Może zatem zapobiec wystąpieniu złamań u 1/4 chorych [53].

Wiele lat temu zalecaną dawką witaminy D w osteoporozie było 400 jm. na dobę, jednak okazało się, że nie prowadzi ona do odpowiedniego stężenia 25(OH)-hydroksywitaminy D w surowicy i nie chroni przed złamaniami. Obecnie wydaje się, że właściwą dawką suplementacyjną u osób w wieku powyżej 50 lat powinno być 700–1000 jm. na dobę. W przypadku noworodków i niemowląt ilość witaminy D zawarta w mleku matki jest niewystarczająca (25 jm./l), by zapewnić jej prawidłowe stężenie w organizmie dla nowo kształtującego się kośćca dziecka. Dlatego dawka witaminy D wynosząca 400 jm. na dobę jest zalecana profilaktycznie [54].

Mimo znaczących dowodów na współistnienie niskiego stężenia 25-hydroksywitaminy D z chorobami układu sercowo-naczyniowego i przynajmniej możliwej roli patogenetycznej niedoboru witaminy D w ich powstawaniu, nie ma jednoznacznych zaleceń dotyczących suplementacji, a tym bardziej wielkości dawki witaminy D u tych chorych. Potrzebne są prospektywne, randomizowane badania kliniczne, aby określić dawkę suplementacyjną witaminy D oraz rodzaj podawanego preparatu (witamina D, jej aktywna postać, analog witaminy D).

PIŚMIENNICTWO

- Mellanby E. An experimental investigation on rickets. *Lancet* 1919; 1: 407–412.
- McCullum E.V., Pitz W., Simmonds N. i wsp. The effect of additions of fluorine to the diet of the rat on the quality of the teeth. 1925. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. 1922. The effect of additions of fluorine to the diet of the rat on the quality of the teeth. 1925. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: E8.
- MacLaughlin J.A., Anderson R.R., Holick M.F. Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D₃ and its photoisomers in human skin. *Science* 1982; 4549: 1001–1003.
- Clemens T.L., Adams J.S., Henderson S.L. i wsp. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesize vitamin D₃. *Lancet* 1982; 8263: 74–76.
- Matsuoka L.Y., Ide L., Wortsman J. i wsp. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987; 64: 1165–1168.
- Webb A.R., DeCosta B.R., Holick M.F. Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D₃ by causing its photodegradation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989; 68: 882.
- Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. W: DeGroot L.J., Jameson J.L. (red.). *Endocrinology*. W.B. Saunders, Philadelphia 2001: 1003–1028.
- DeLuca H.F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 80 (supl. 6): 1689S–1696S.
- Cannell J.J., Hollis B.W. Use of vitamin D in clinical practice. *Altern. Med. Rev.* 2008; 13: 6–20.
- Holick M.F. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 79: 362–371; Errata w: *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 79: 890.
- Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr. Rev.* 2001; 22: 477–501.
- Holic M.F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 80 (supl. 6): 1678S–1688S.
- Holick M.F., Siris E.S., Binkley N. i wsp. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 3215–3224.
- Heaney R.P. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 80 (supl. 6): 1706S–1709S.
- Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 266–281.
- Lips P. Relative value of 25(OH)D and 1,25(OH)₂D measurements. *J. Bone Miner. Res.* 2007; 22: 1668–1671.
- Lips P. Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2004; 89–90: 611–614.
- Karczmarewicz E., Pudłowski P., Łukaszkiewicz J. i wsp. Witamina D — standardy diagnostyczne, kliniczna interpretacja oznaczeń. *Terapia* 2008; 5: 47–53.
- Tangpricha V., Pearce E.N., Chen T.C. i wsp. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am. J. Med.* 2002; 112: 659–662.
- Nesby-O'Dell S., Scanlon K.S., Cogswell M.E. i wsp. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76: 187–192.
- Malabanan A., Veronikis I.E., Holick M.F. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998; 351: 805–806.
- Lips P., Duong T., Oleksik A. i wsp. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 3008.
- Kuchuk N.O., van Schoor N.M., Pluijm S.M. i wsp. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *J. Bone Miner. Res.* 2009; 24: 693–701.
- Napiórkowska L., Budlewski T., Jakubas-Kwaiałkowska W. i wsp. Prevalence of low serum vitamin D concentration in an urban population of elderly women in Poland. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2009; w druku.
- Wielen van der R.P.J., Lowik M.R.H., Berg van den H. i wsp. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346: 207–210.
- Andersen R., Molgaard C., Skoygaard L.T. i wsp. Teenage girls and elderly women living in northern Europe have low winter vitamin D status. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2005; 59: 533–541.
- Holic M.F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81: 353–373.
- Plotnikoff G.A., Quigley J.M. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78: 1463–1470.
- Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Willett W.C. i wsp. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291: 1999–2006.
- Kamycheva E., Joakimsen R.M., Jorde R. Intakes of calcium and vitamin D predict body mass index in the population of Northern Norway. *J. Nutr.* 2003; 133: 102–106.
- Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L. i wsp. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503–511.
- Bednarski R., Donderski R., Manitijs J. Role of vitamin D₃ in arterial blood pressure control. *Pol. Merk. Lek.* 2007; 23: 307–310.
- Rostand S.G. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997; 30: 150–156.
- Forman J.P., Curhan G.C., Taylor E.N. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. *Hypertension* 2008; 52: 828–832.
- Li Y.C., Kong J., Wei M. i wsp. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J. Clin. Invest.* 2002; 110: 229–238.
- Krause R., Bühring M., Hopfenmüller W. i wsp. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998; 352: 709–710.
- Zittermann A., Koerfer R. Vitamin D in the prevention and treatment of coronary heart disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2008; 11: 752–757.

38. Hsu J.Y., Feldman D., McNeal J.E. i wsp. Reduced 1-alpha-hydroxylase activity in human prostate cancer cells correlates with decreased susceptibility to 25-hydroxyvitamin D3-induced growth inhibition. *Cancer Res.* 2001; 61: 2852–2856.
39. Garland C.F., Comstock G.W., Garland F.C., Helsing K.J., Shaw E.K., Gorham E.D. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet* 1989; 8673: 1176–1178.
40. Garland C., Shekelle R.B., Barrett-Connor E., Criqui M.H., Rossof A.H., Paul O. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. *Lancet* 1985; 8424: 307–309.
41. Garland F.C., Garland C.F., Gorham E.D. i wsp. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev. Med.* 1990; 19: 614–622.
42. Giovannucci E., Liu Y., Rimm E.B. i wsp. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006; 98: 451–459.
43. Ahonen M.H., Tenkanen L., Teppo L. i wsp. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control* 2000; 11: 847–852.
44. Freskkanich D., Ma J., Fuchs C.S. i wsp. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2004; 13: 1502–1508.
45. Garland C.F., Garland F.C., Gorham E.D. i wsp. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am. J. Public Health* 2006; 96: 252–261.
46. Cantorna M.T., Zhu Y., Froicu M. i wsp. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D, and the immune system. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 80 (supl. 6): 1717S–1720S.
47. Ponsonby A.-L., McMichael A., van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insight from epidemiological research. *Toxicology* 2002; 181: 71–78.
48. Mackay-Sim A., Feron F., Zhang X. i wsp. Schizofrenia, vitamin D and brain development. *Int. Rev. Neurobiol.* 2004; 59: 351–380.
49. Hoogendijk W.J., Lips P., Dik M.G. i wsp. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch. Gen. Psychiatry* 2008; 65: 508–512.
50. Liu P.T., Stenger S., Li H. i wsp. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1770–1773.
51. Cannell J.J., Hollis B.W. Use of vitamin D in clinical practice. *Altern. Med. Rev.* 2008; 13: 6–20.
52. Bischoff-Ferrari H.A., Willet W.C., Wong J.B. i wsp. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 2257–2264.
53. Dawson-Hughes B., Heaney R.P., Holick M.F. i wsp. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos. Int.* 2005; 16: 713–716.
54. Holick M.F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J. Clin. Invest.* 2006; 116: 2062–2072.