

*Paweł Płudowski, Edyta Kryśkiewicz, Elżbieta Karczmarewicz

Zasady suplementacji i standardy oceny zaopatrzenia organizmu w witaminę D w świetle jej działania plejotropowego

Vitamin D provision and supplementation standards

Zakład Biochemii i Medycyny Doświadczalnej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”
Kierownik Zakładu: dr med. Paweł Płudowski

Streszczenie

Wstęp. W świetle obecnej wiedzy problem niedoborów witaminy D jest bardziej problemem endokrynologicznym, niż żywieniowym. $1\alpha,25$ -dihydroksywitamina D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$] – aktywna forma witaminy D – należy do superrodziny hormonów regulujących ekspresję genów. Jej synteza ograniczana jest przez dostępność substratu – $25(\text{OH})\text{D}$. Dlatego właściwe stężenie $25(\text{OH})\text{D}$ jest kluczowym elementem odpowiedniego zaopatrzenia organizmu w witaminę D dla manifestacji jej szerokiego spektrum działania.

Materiał i metody. Systematyczny przegląd literatury zgromadzonej przez bazę MEDLINE.

Wyniki. Stężenie $25(\text{OH})\text{D}$ w surowicy w zakresie 30-80 ng/ml jest rekomendowane jako właściwe oraz bezpieczne, co dokumentują dane z badań dotyczących: a) wysokiej ekspozycji na słońce, b) kinetyki 1-alfa-hydroazy (CYP27B1), gdzie $K_m = 40$ ng. Stężenia $25(\text{OH})\text{D}$ poniżej 36 ng/ml wiążą się ze wzrostem częstości występowania różnych schorzeń, dlatego wartość ta uznana została za graniczną dla określenia niedoboru witaminy D. Górna granica właściwego zaopatrzenia organizmu w witaminę D została ustalona na poziomie 90 ng/ml $25(\text{OH})\text{D}$, chociaż przypadki toksyczności obserwowano niezwykle rzadko poniżej 200 ng/ml. Standardem oznaczania $25(\text{OH})\text{D}$ w surowicy, zgodnie z zasadami GLP (ang. *Good Laboratory Practice*) są metody automatyczne oceniające równocześnie stężenie $25(\text{OH})\text{D}_2$ i $25(\text{OH})\text{D}_3$ charakteryzujące się CV < 8% kontrolowane w systemie DEQAS (ang. *The International External Quality Assessment Scheme for Vitamin D Metabolites*). Wielkość odpowiedzi na zastosowaną suplementację witaminą D zależy od wyjściowego stężenia $25(\text{OH})\text{D}$ oraz składu ciała (masa ciała, BMI). U pacjentów zagrożonych niedoborem witaminy D proponuje się stosowanie terapii spersonalizowanej. Suplementacja poprzez syntezę skórną musi być zawsze brana pod uwagę, jako bezpieczne i naturalne źródło witaminy D.

Wnioski. Stężenie $25(\text{OH})\text{D}$ w surowicy w zakresie 30-80 ng/ml wskazuje na adekwatne zaopatrzenie organizmu w witaminę D, zapewniające dostępność substratu do odpowiedniej produkcji $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dla jej endokrynnego i parakrynnego działania. Skuteczna polityka badań przesiewowych u pacjentów zagrożonych niedoborami witaminy D stanowi ważny problem endokrynologiczny.

Słowa kluczowe: witamina D, suplementacja, $25(\text{OH})\text{D}$, zalecenia

Summary

Introduction. The problem of vitamin D deficiency seems rather as an endocrine than nutritional issue. $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D [$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$], an active form of vitamin D, is a member of genome operated hormone superfamily, but the only one, which synthesis is permanently limited by substrate shortage $25(\text{OH})\text{D}$. Therefore, proper serum $25(\text{OH})\text{D}$ concentration is the primary target, and achievement and maintenance of proper vitamin D status is crucial for vitamin D effectiveness and health benefits.

Material and methods. Systematic literature analysis based on MEDLINE.

Results. A target range of 30-80 ng/ml serum $25(\text{OH})\text{D}$ concentration is recommended as effective and safe that was evidenced by studies of: a) highly sun exposed study cohort data, b) kinetic data concerning $K_m = 40$ ng for 1-alfa-hydroxylase (CYP27B1). Serum $25(\text{OH})\text{D}$ values below 36 ng/ml were associated with preventable disease, therefore, should be considered as indicative of vitamin D deficiency. The upper $25(\text{OH})\text{D}$ normal concentration was set at 90 ng/ml, although toxicity incidents were rare below 200 ng/ml. Assessment of serum $25(\text{OH})\text{D}$ level using the automatic systems (detecting both $25(\text{OH})\text{D}_2$ and $25(\text{OH})\text{D}_3$) with inter-assay CV < 8% in labs subjected to the DEQAS system (The International External Quality Assessment Scheme for Vitamin D Metabolites) must be considered as standard and indication of GLP. Because the rate of response to vitamin D supplementation depends on baseline $25(\text{OH})\text{D}$ concentration and body composition factors (body weight, BMI), the concept of tailored intervention was proposed in patients at vitamin D deficiency risk. Skin synthesis of vitamin D should be kept in mind as a natural and safe source of vitamin D.

Conclusions. 25(OH)D concentration at range of 30-80 ng/ml indicates adequate body provision in vitamin D that assure human body with adequate substrate concentration for endocrine and paracrine 1,25(OH)₂D actions that lead to health benefits. Effective screening policy of vitamin D deficiency in defined risk groups of patients seems as an important endocrine issue.

Key words: vitamin D, supplementation, 25(OH)D, recommendation

WPROWADZENIE

Analiza prac opublikowanych w ostatnich latach sugeruje, że właściwe zaopatrzenie ustroju w witaminę D nie jest w swej istocie problemem żywieniowym, lecz problemem z zakresu endokrynologii (1-6). Aktywną biologicznie formą witaminy D w organizmie jest jej metabolit 1,25(OH)₂D (kalcytriol). Należy on do superrodziny hormonów, bezpośrednio modulujących aktywność wielu genów. Kalcytriol poprzez wiązanie z jądrowym receptorem VDR (ang. *Vitamin D Receptor*), a potem bezpośrednie wiązanie z DNA reguluje aktywność około 5% ludzkiego genomu (500 genów), co wskazuje na działanie wielonarządowe i plejotropowe tego hormonu (4-6).

W odróżnieniu od innych hormonów z tej superrodziny (glukokortykosteroidy, mineralokortykosteroidy, progesteron, androgeny, estrogeny) synteza 1,25(OH)₂D jest bezpośrednio ograniczana dostępnością substratu, jakim jest 25(OH)D (kalcydiol) – metabolit syntetyzowany w wątrobie z natywnej witaminy D. Na wszystkich etapach rozwoju człowieka, celem właściwej suplementacji witaminy D jest zapewnienie optymalnej ilości substratu – 25(OH)D – do syntezy aktywnej hormonalnie formy 1,25(OH)₂D we wszystkich tkankach, gdzie manifestowana jest jej szeroka aktywność biologiczna (6).

Kryteria oceny zaopatrzenia organizmu w witaminę D

25(OH)D, jako metabolit o długim okresie półtrwania modyfikowany jedynie przez syntezę skórną i wchłanianie jelitowe, jest najlepszym wykładnikiem zaopatrzenia organizmu w witaminę D (7). Synteza 1,25(OH)₂D w nerce podlega wielopoziomowej regulacji hormonalnej i żywieniowej. Dlatego interpretacja oznaczeń 1,25(OH)₂D powinna być analizowana kompleksowo w kontekście innych badań. W tabeli 1 zamieszczono charakterystykę porównawczą kalcydiolu i kalcytriolu.

Kryteria oceny stanu zaopatrzenia organizmu w witaminę D przedstawiono w tabeli 2.

Poniżej zamieszczono dowody naukowe ujęte w 4 kategoriach, które dokumentują, że stężenie 25(OH)D w zakresie 30-80 ng/ml umożliwia pełną manifestację efektów biologicznych kalcytriolu o charakterze plejotropowym:

1. Synteza skórną jest naturalnym źródłem zaopatrzenia organizmu w witaminę D; w populacjach o wysokim stopniu nasłonecznienia i wysokiej syntezy skórnej stężenie 25(OH)D w surowicy wynosi średnio 36 ng/ml (11-15).
2. Stężenie 25(OH)D w przedziale 36-55 ng/ml zmniejsza ryzyko epizodów sercowo-naczyniowych, chorób autoimmunologicznych, nowotworowych, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych oraz

Tabela 1. Charakterystyka kalcydiolu i kalcytriolu.

Parametry charakterystyki	25(OH)D	1,25(OH) ₂ D
Stężenie w surowicy	8-50 ng/ml	20-60 pg/ml
Okres półtrwania	25 dni	7 godzin
Wpływ czynników zewnętrznych	UV, suplementacja, pożywienie	unieruchomienie, podaż Ca
Wpływ czynników wewnętrznych	hormony tarczycy	1,25(OH) ₂ D, PTH, kortyzol, estradiol, FGF-23, Ca, P
Powinowactwo do VDR	$K_a = 10^{-8}$ M	$K_a = 10^{-10}$ M
Powinowactwo do DBP	wysokie	niskie

Tabela 2. Terminologia umożliwiająca określenie stanu zaopatrzenia organizmu osób dorosłych w witaminę D na podstawie stężenia 25(OH)D w surowicy (1, 2, 8-10).

	Stężenie 25(OH)D w surowicy		Symptomy biochemiczne/kliniczne
	nmol/l	ng/ml	
Niedobór ciężki	0-25	0-10	Ostry hiperparatyroidyzm, upośledzone wchłanianie wapnia, krzywica, osteomalacja, miopatia
Niedobór średni	> 25-50	> 10-20	Podwyższony poziom PTH, obniżone wchłanianie jelitowe wapnia, obniżona gęstość minerału kostnego, subkliniczna miopatia
Niedobór lekki	> 50-75	> 20-30	Niskie zasoby witaminy D w organizmie, nieznacznie podwyższony PTH
Poziom zalecany	> 75-200	> 30-80	Nie obserwuje się zaburzeń związanych z funkcją witaminy D w organizmie
Poziom toksyczny	> 250	> 100	Wzmoczone wchłanianie wapnia w jelitach, hiperkalcemia, hiperkalciuria

obniża chorobowość związaną z infekcjami, co ujawniły wyniki badań przekrojowych, badań populacyjnych i badań epidemiologicznych (16-26).

3. Kinetyka aktywności 1-alfa hydroksylazy syntetyzującej kalcytriol pośrednio sugeruje, że optymalne stężenie 25(OH)D w surowicy krwi powinno wynosić 40 ng/ml (100 nmol/l); udokumentowano, że szybkość reakcji syntezy 1,25(OH)₂D osiąga połowę swej wartości maksymalnej (K_m) przy stężeniu 25(OH)D wynoszącym 40 ng/ml (100 nmol/l) (stała Michaelisa-Mentena dla 1 α -hydroksylazy 25(OH)D – $K_m = 40$ ng) (6).
4. Najważniejszych dowodów na poparcie tezy o optymalnym stężeniu 25(OH)D w surowicy 30-80 ng/ml dostarczają badania prospektywne interwencyjne, z których najwyższą moc dowodową mają badania randomizowane, podwójnie zaślepione i kontrolowane placebo (RCT); wzrost stężenia 25(OH)D do wartości przekraczających 30 ng/ml u pacjentów z wyjściowym stężeniem 25(OH)D < 15 ng/ml istotnie poprawia wskaźniki biochemiczne i kliniczne w przebiegu choroby sercowo-naczyniowej, chorób autoimmunologicznych, w tym cukrzycy typu 1, powikłań w przebiegu niewydolności nerek w stadium 2-3, schorzeń mięśniowo-szkieletowych oraz korzystnie wpływa na odporność organizmu (27-37).

Duże nadzieje związane są z badaniem VITAL (38): 5-letnia obserwacja RCT suplementacji 20 000 osób > 65. roku życia. Ocenie podlegać będzie skuteczność dziennej suplementacji witaminą D w dawce 2000 IU/dzień oraz kwasów tłuszczowych omega 3 w dawce 1 g/dzień na ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i nowotworowych. Jest to badanie zaprojektowane zgodnie z założeniem, że problem witaminy D jest problemem żywieniowym, a nie endokrynologicznym i może nie odpowiedzieć na pytanie o skuteczności witaminy D, jeśli poziom 25(OH)D w surowicy suplementowanych pacjentów nie osiągnie poziomu optymalnego. Dlatego też badania interwencyjne, w których uzyskano najlepsze efekty kliniczne, oparte są na założeniu, że kluczowym elementem efektywności witaminy D jest skuteczny poziom 25(OH)D, niezależnie od sposobu suplementacji. Podanie doustne 20 μ g 25(OH)D podnosi poziom 25(OH)D w surowicy do 50-70 ng/ml, nieosiągalny przy suplementacji dawką 800 IU/dzień cholekalcyferolu, uzyskując pozytywne efekty kliniczne związane zarówno z efektem nefroprotektynym, kostnym, immunomodulującym, mięśniowo-szkieletowym, jak i sercowo-naczyniowym (27, 39). Potwierdzeniem hipotezy, że kluczowym elementem efektywności witaminy D jest właściwy poziom 25(OH)D, były prace dotyczące kortykosteroidoterapii i problemów osteoporozy w wieku podeszłym, publikowane w ciągu ostatnich 30 lat (40-45).

Właściwa i bezpieczna synteza skórna w okresie letnim jest naturalnym źródłem zaopatrzenia organizmu w witaminę D. Synteza skórna, w zależności od ekspozycji na promieniowanie UVB 290-315 nm, może być źródłem podaży witaminy D od 3000 do 30 000 IU na dobę. Podaż witaminy D wraz z dietą powinna uzupełniać pulę syntetyzowaną w skórze. Dlatego też zalecenia dotyczące doustnej suplementacji witaminą D muszą być odwrotnie proporcjonalne do jej podaży drogą syntezy skórnej w okresie letnim oraz muszą uwzględniać objętość kompartmentów do uzupełnienia, czyli masę ciała pacjenta. Badania przekrojowe i interwencyjne wykazały, że problem suplementacji witaminą D należy zatem rozpatrywać w 2 aspektach:

– suplementacji zdrowej populacji jako uzupełnienie bezpiecznej syntezy skórnej w okresie letnim;

– identyfikacji pacjentów zagrożonych niedoborami witaminy D (stężenie 25(OH)D w surowicy < 30 ng/ml) oraz terapia spersonalizowana („terapia szyta na miarę”) – dobór dawek leczniczych w algorytmie uwzględniającym ciężkość deficytu przed rozpoczęciem leczenia, masę ciała pacjenta oraz czas terapii.

Suplementacja zdrowej populacji jako uzupełnienie bezpiecznej syntezy skórnej

Organizm ludzki posiada zdolność syntezy witaminy D₃. W poddanej promieniowaniu słonecznemu (UVB w zakresie długości fal 290-315 nm) skórze dochodzi do absorpcji fotonów przez zawarty w epidermie 7-dehydrocholesterol. Pod wpływem zaabsorbowanej energii związek ten ulega transformacji do prewitaminy D₃, a ta z kolei pod działaniem temperatury przekształca się w witaminę D₃. Wykazano, że nawet wysoka synteza skórna w okresie letnim (ekspozycja na promieniowanie słoneczne latem około 35% powierzchni ciała minimum 90 minut dziennie) wciąż wymaga suplementacji witaminą D w okresie zimowym w dawce dobowej 1300 IU dla utrzymania zbudowanego latem poziomu 25(OH)D w surowicy > 30 ng/ml w populacji europejskiej rasy białej. Niska synteza skórna latem (ekspozycja na promieniowanie słoneczne latem około 18% powierzchni ciała minimum 20 minut dziennie) wymaga suplementacji całorocznej od 2500-1000 IU/dzień (tab. 3) (46-48). Najnowsze badania polskie wykazały, że położenie geograficzne Polski praktycznie wyklucza możliwość efektywnej fotosyntezy witaminy D nawet w miesiącach letnich (49), dlatego też uzyskanie i utrzymanie optymalnego stężenia 25(OH)D, przynajmniej u osób dorosłych, powinno opierać się o całoroczną suplementację wzmocnioną dietą bogatą w witaminę D.

Najbogatszym naturalnym źródłem witaminy D jest tran. Dostępny w aptekach tran zawiera około 1000 IU witaminy D w objętości jednej łyżki stołowej. Zawartość witaminy D w powszechnie stosowanej diecie jest niewielka (około 20 IU/100 g w serze żółtym, około 200 IU/100 g w rybach z puszki). Dlatego do uzupełnienia niedoborów zaleca się stosowanie suplementów farmaceutycznych (8, 9).

Właściwa suplementacja preparatami farmaceutycznymi opiera się na akceptacji właściwej terminologii w tej dziedzinie. Terminem „witamina D” określa-

Tabela 3. Dawki witaminy D niezbędne do podtrzymania stężenia 25(OH)D w surowicy na poziomie > 30 ng/ml (A) oraz > 20 ng/ml (B) w populacji europejskiej rasy białej w zależności od intensywności syntezy skórnej w okresie letnim (46).

A	Niska synteza skórna*	Wysoka synteza skórna**
Jesień	1650 IU/dzień	0 IU/dzień
Zima	2550 IU/dzień	1300 IU/dzień
Wiosna	2250 IU/dzień	50 IU/dzień
Lato	1000 IU/dzień	0 IU/dzień
B	Niska synteza skórna*	Wysoka synteza skórna**
Jesień	200 IU/dzień	0 IU/dzień
Zima	1100 IU/dzień	0 IU/dzień
Wiosna	850/dzień	0 IU/dzień
Lato	0 IU/dzień	0 IU/dzień

*niska synteza skórna – ekspozycja na promieniowanie słoneczne latem około 18% powierzchni ciała minimum 20 minut dziennie.

**wysoka synteza skórna – ekspozycja na promieniowanie słoneczne latem około 35% powierzchni ciała minimum 90 minut dziennie.

my 2 związki należące do grupy 9,10-sekosteroidów, czyli ergokalcyferol (witamina D₂) i cholekalcyferol (witamina D₃). Termin „witamina D” nie dotyczy jej metabolitów. Najczęstszym błędem w rozważaniach dotyczących leczenia deficytów witaminy D jest mylne postrzeganie kalcytriolu jako witaminy D. Niedobory i deficyty witaminy D mogą być uzupełnione lub leczone poprzez stosowanie suplementacji pacjentów przy użyciu ergokalcyferolu (witamina D₂), cholekalcyferolu (witamina D₃) lub kalcyfediolu [25(OH)D₃], przy czym kalcyfediol znajduje zastosowanie w leczeniu deficytów w przebiegu zaburzeń wątroby i powikłaniach leczenia przeciwpadaczkowego i glukokortykoterapii. Podawanie metabolitów lub analogów witaminy D, w tym Alfa-kalcydolu [1 α -(OH)D₃], Kalcytriolu [1 α ,25(OH)₂D₃], Parakalcytolu [19-nor-1 α ,25(OH)₂D₂], Doksekalcyferolu [1 α -(OH)D₂], Oksakalcytriolu [22-oxa-1 α ,25(OH)₂D₃], czy Maksakalcytriolu (22-oxa-1 α ,25(OH)₂D₃) jest leczeniem hormonalnym i nie ma wpływu na zaopatrzenie organizmu w witaminę D mierzone stężeniem 25(OH)D w surowicy krwi.

Podstawowym problemem bezpiecznej suplementacji preparatami farmaceutycznymi witaminy D jest przestrzeganie jej zasad. Ponieważ witamina D ma długi okres półtrwania i jest magazynowana w organizmie, rekomendowaną dawkę witaminy D można podawać również w innym niż suplementacja codzienna schemacie podawania, np. co drugi dzień, 2 razy tygodniowo, czy raz na tydzień. Warto jednak zaznaczyć, że dawka jednorazowa nie powinna być większa niż 60 000 IU (1, 2). Według najnowszych standardów zatwierdzona dawka bezpieczna to 4000 IU/dobę (50). Za dawkę toksyczną uważa się przyjmowanie > 30 000 IU witaminy D na dobę przez więcej niż 3 miesiące. Zagrożenie hiperkalcemią obserwowano przy stężeniu 25(OH)D w surowicy > 200 ng/ml.

W świetle powyższych danych opublikowane w roku 2009 aktualne polskie zalecenia dotyczące suplementacji witaminą D przynajmniej dla osób dorosłych wydają się być zbyt ostrożne i niewystarczające – cyt: „Suplementacja witaminą D w dawce 800-1000 IU/dobę w zależności od masy ciała jest bezpieczna w okresie od października do kwietnia, jeśli w porze letniej zapewniona jest wystarczająca synteza skórna witaminy D – ekspozycja na słońce 18% powierzchni ciała (odsłonięte przedramiona i częściowo nogi) bez stosowania filtrów ochronnych przez 15 minut dziennie (w godz. od 10 do 14) (8-10).

W przypadku zespołów złego wchłaniania i prawdopodobnie otyłości lepsze efekty leczenia niedoborów witaminy D uzyskuje się poprzez stymulację syntezy skórnej naświetleniami odpowiednimi lampami UV z monitorowaniem poziomu 25(OH)D w surowicy co 3 miesiące (2).

Bardzo ważne jest zapewnienie prawidłowych zasobów witaminy D przed planowaną ciążą. Według aktualnych zaleceń polskich suplementację witaminą D w dawce 800-1000 IU/d należy prowadzić od II-go trymestru ciąży, o ile nie jest zapewniona właściwa podaż z diety i/lub synteza skórna. Optymalnym postępowaniem w czasie ciąży i karmienia piersią byłoby indywidualne dobieranie dawki witaminy D tak, aby uzyskać i utrzymać stężenie 25(OH)D > 30 ng/ml. Istnieją bowiem doniesienia o konieczności stosowania wyższych dawek witaminy D (> 1000 IU/dobę) (8-10).

Kryteria suplementacji pacjentów ze zdiagnozowanym deficytem witaminy D oraz procedury monitorowania interwencji

Pacjenci ze zdiagnozowanym ciężkim lub średnim niedoborem witaminy D (tab. 2) winni być suplementowani odpowiednimi dawkami leczniczymi witaminy D do uzyskania poziomu optymalnego 30-80 ng/ml. Terapia ciężkich i średnich niedoborów ma na celu wysycenie wszystkich kompartmentów ciała 25(OH)D do poziomu > 30 ng/ml. Terapia powinna trwać 1-3 miesiące. Uzyskanie stężenia 25(OH)D > 30 ng/ml po 3-6 miesiącach informuje o uzyskaniu pożądanego „steady-state” dla pleiotropowego działania witaminy D w organizmie (1, 2, 8, 9).

Algorytm doboru odpowiednich dawek leczniczych powinien uwzględniać 3 parametry: wyjściowy deficyt (stężenie 25(OH)D w surowicy), masę ciała pacjenta, czas terapii (51). W terapii spersonalizowanej pacjentów dorosłych można rozważyć wykorzystanie wzoru, który pozwala na obliczenie dawki całkowitej:

$$\text{CAŁKOWITA DAWKA TERAPII (IU)} = 40 \times (75 - \text{stężenie 25(OH)D nmol/l w surowicy pacjenta}) \times \text{masa ciała (kg)}$$

Obliczoną w ten sposób dawkę należy podzielić na dawki codzienne lub tygodniowe, rozkładając leczenie na 2-3 miesiące.

W tabeli 4 wymieniono grupy pacjentów szczególnie narażonych na ryzyko niedoborów witaminy D, a

także tych, u których deficyty witaminy D są ważnym czynnikiem ryzyka manifestacji takich schorzeń, jak bóle kostno-stawowo-mięśniowe, obniżenie siły mięśniowej, obniżenie masy kostnej, choroba sercowo-naczyniowa, choroby autoimmunologiczne, obniżona odporność, choroby nowotworowe, niewydolność nerek stadium 2-3. U tych pacjentów wskazane jest oznaczenie 25(OH)D w surowicy.

Tabela 4. Wskazania do oznaczania 25(OH)D (1, 2, 8, 9).

Podjęzienie deficytów i niedoborów witaminy D, związanych z czynnikami żywieniowymi i stylem życia – grupy ryzyka: niemowlęta karmione piersią, dzieci, kobiety w ciąży, osoby w podeszłym wieku
Zaburzenia wchłaniania, zespół nerczycowy
Podjęzienie krzywicy lub osteomalacji
Schorzenia wątroby, obniżenie aktywności 25-hydroksylazy witaminy D
Otyłość
Glikokortykosteroidoterapia, terapia przeciwpadaczkowa, immunosupresja Bóle kostno-stawowo-mięśniowe Obniżenie siły mięśniowej, obniżenie masy kostnej, podjęzienie osteoporozy Pacjenci z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych Pacjenci z wysokim ryzykiem chorób autoimmunologicznych Pacjenci z obniżoną odpornością Pacjenci z wysokim ryzykiem chorób nowotworowych Pacjenci z niewydolnością nerek stadium 2-3

Dzieci do 12. miesiąca życia mogą być bezpiecznie suplementowane dawką 100 IU/kg masy ciała, co według badań polskich gwarantuje uzyskanie „steady-state” stężenia 25(OH)D w organizmie > 30 ng/ml (52). Według aktualnych polskich zaleceń rozpoznanie ciężkich niedoborów witaminy D (tab. 2) upoważnia do stosowania przez 1-3 miesiące leczniczych dawek witaminy D (do 7000 IU/dobę w zależności od wieku i masy ciała; dawka lecznicza dla dzieci > 12. miesiąca życia wynosi do 5000 IU/dobę, dla dorosłych do 7000 IU/dobę). W trakcie leczenia konieczne jest monitorowanie 25(OH)D w surowicy po 3-6 miesiącach terapii (8, 9). Przed rozpoczęciem terapii należy wykluczyć nadwrażliwość na witaminę D, czyli patologiczną odpowiedź na dawkę bezpieczną.

Bezpieczeństwo stosowania witaminy D

Analiza wszystkich mechanizmów biorących udział w aktywacji i transporcie witaminy D, syntezy aktywnego hormonalnie metabolitu 1,25(OH)₂D oraz mechanizmów biorących udział w ekspresji jego funkcji biologicznych na poziomie genomu (transport na białku wiążącym DBP, hydroksylacja do aktywnych metabolitów w wątrobie (CYP27A1), nerce i innych tkankach obwodowych (CYP27B1), katabolizm w nerce i komórkach obwodowych (CYP24A1), wiązanie z receptorem jądrowym VDR i regulacja ekspresji 5% genomu) pozwoliła na **stworzenie 3 teorii wyjaśniających toksyczność witaminy D w przypadku jej przedawkowania u osób zdrowych** (53, 54):

1. Nadmierna podaż witaminy D zwiększa stężenie 1,25(OH)₂D w surowicy na skutek wzmożonej syntezy w nerce, co powoduje wzrost jej stężenia w tkankach – hipoteza nieprawdziwa ze względu na zabezpieczające mechanizmy regulacyjne.
2. Nadmierna podaż witaminy D zwiększa stężenie 25(OH)D w surowicy tysiącrotnie (z nanomoli do mikromoli) – tak wysokie stężenie przewyższa zdolność DBP do wiązania 25(OH)D, wówczas 25(OH)D w postaci „wolnej” oddziałuje bezpośrednio na genom przez VDR w komórkach docelowych; i/lub
3. Nadmiar 25(OH)D wypiera z DBP aktywny metabolit 1,25(OH)₂D, który ma niższe powinowactwo do DBP – 1,25(OH)₂D w postaci „wolnej” oddziałuje bezpośrednio na genom przez VDR w komórkach docelowych.

Badania *in vitro*, *in vivo* na zwierzętach oraz opublikowane przypadki kliniczne z pełną manifestacją objawów zatrucia witaminą D potwierdzają prawdziwość hipotezy 2 i 3 (53-55). Opublikowano dotychczas 10 prac opisujących dobrze udokumentowane przypadki zatrucia witaminą D. U wszystkich pacjentów poziom 25(OH)D wynosił od 200 do 1480 ng/ml, stosowano dawki > 30 000 IU/dzień, a okres ich stosowania był dłuższy niż 3 miesiące. W opisanym polskim przypadku 7-miesięcznego dziecka stężenie 25(OH)D przy pełnych objawach zatrucia wynosiło 400 ng/ml. Był to jedyny przypadek zatrucia, z jakim zespół IPCZD spotkał się w ciągu 30 lat badań na witaminą D u pacjentów pediatrycznych.

Food and Nutrition Board w roku 1997 określił górną bezpieczną dawkę witaminy D (UL, ang. *Tolerable Upper Intake Level*) jako 2000 IU dziennie, którą w roku 2011 podwyższono do 4000 IU dziennie (50). Analiza badań opublikowanych do roku 2011 określa ten poziom jako zbyt restrykcyjny i niezgodny z dostępnymi badaniami klinicznymi. Autorzy postulują UL dla witaminy D na poziomie 10 000 IU (dawce równej ilości witaminy D syntetyzowanej podczas syntezy skórnej), a bezpieczne stężenie 25(OH)D w surowicy do 100 ng/ml (54).

W przeprowadzonej w roku 2009 metaanalizie 22 badań klinicznych randomizowanych, kontrolowanych placebo (RCT), w których dawka suplementacji wynosiła 400-4000 IU witaminy D dziennie, nie wykazano znamienności statystycznej w liczbie zdarzeń niepożądanych między grupą badaną i placebo w 21 badaniach RCT (56). Opublikowana w roku 2010 praca Sanders i wsp. (57) po raz kolejny potwierdziła, że dawki uderzeniowe witaminy D w jednorazowej dawce 500 000 IU, chociaż nie wywołują efektu hiperkalcemii i hiperkalciurii, zwiększają liczbę upadków i złamań u starszych kobiet w ciągu 3 miesięcy po podaniu.

Nadwrażliwość na witaminę D, czyli patologiczna odpowiedź na dawkę bezpieczną ma miejsce w niektórych schorzeniach, w których dochodzi do aktywacji 1-alfa-hydroksylazy (CYP27B1) w komórkach obwodowych i wzmożonej syntezy 1,25(OH)₂D, przełamującej

barierę lokalną i powodującej ogólnoustrojowy wzrost stężenia kalcytriolu. Są to takie schorzenia, jak: sarkoidoza, ziarniniaki, pierwotna nadczynność przytarczyc oraz niektóre nowotwory. Suplementacja witaminą D w tych przypadkach powinna odbywać się pod kontrolą stężenia 1,25(OH)₂D w surowicy. W przypadku pacjentów z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej suplementację witaminą D należy prowadzić pod kontrolą stężenia 25(OH)D i podstawowych parametrów równowagi wapniowo-fosforanowej co 3 miesiące (2).

25(OH)D jako wskaźnik zaopatrzenia organizmu w witaminę D – metody oznaczeń

Oznaczanie 25(OH)D w surowicy jest procedurą trudną z trzech podstawowych przyczyn (58, 59):

- dużej hydrobowości 25(OH)D, co wiąże się z zagrożeniem interferencji licznych składników surowicy (tak zwany „efekt matrix”);
- występowaniem w surowicy zarówno pochodnych witaminy D₂, jak i D₃;
- występowaniem w surowicy stereoizomeru 3-epi-25(OH)D₃.

Metody oznaczeń 25(OH)D można podzielić na:

- 1) bezpośrednio – pomiar metodami fizykalnymi; wśród nich metody wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) oraz spektrometrii masowej sprzężonej z chromatografią cieczą (LC-MS) stanowią „złoty standard” w oznaczaniu 25(OH)D w surowicy: mają one możliwość rozdziału i oceny stężenia 25(OH)D₃ i 25(OH)D₂ (60, 61);
- 2) pośrednio – wykorzystujące w oznaczaniu stężenia 25(OH)D jego wiązanie z białkami, jak DBP (ang. *Competitive Protein Binding Assay* – CPBAs, ze znacznikiem, którym jest trytowany metabolit) czy przeciwciała (ang. *RadiolImmunoAssay* – RIA, ze znacznikiem znakowanym jodem radioaktywnym, IECL (ang. *ImmunoElektroChemiLuminescence*), ze wskaźnikiem chemiluminescencyjnym, czy ELISA (ang. *Enzyme-Linked ImmunoAssay*), wykorzystująca barwną reakcję enzymatyczną); w metodach tych występuje etap ekstrakcji surowicy poprzedzający właściwe oznaczenie.

Zwiększone zapotrzebowanie kliniczne oceny zaopatrzenia w witaminę D spowodowało opracowanie nowych łatwo dostępnych metod oznaczania 25(OH)D w surowicy. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami (1, 2) automatyczne platformy LIAISON i ELECSYS wprowadziły procedury równoczesnego oznaczania

25(OH)D₂ i 25(OH)D₃ w surowicy. W warunkach idealnych badania te winny podlegać międzynarodowemu systemowi kontroli jakości oznaczeń metabolitów witaminy D – DEQAS (ang. *The International External Quality Assessment Scheme for Vitamin D Metabolites*). Wprowadzenie w pełni automatycznych metod oznaczania poziomu 25(OH)D opartych na technologii chemiluminescencyjnej zaowocowało ogromną poprawą wiarygodności analitycznej tego parametru klinicznego. Metodami automatycznymi oznacza się stężenie 25(OH)D bezpośrednio w surowicy, bez wstępnego etapu oczyszczania. Błąd precyzji metod automatycznych należy uznać za bardzo niski (< 8%), co oznacza ogromny postęp w stosunku do metod manualnych charakteryzujących się błędem 15-30%. Metody automatyczne posiadają własny system kontroli, który stosuje się zgodnie z zaleceniami producenta, najczęściej jako kontrolę codzienną lub co najmniej z każdą kalibracją aparatu lub zestawu oznaczeniowego.

Zakład Biochemii i Medycyny Doświadczalnej Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka od roku 2009 uczestniczy w międzynarodowym systemie kontroli jakości oznaczeń metabolitów witaminy D – DEQAS, który ma na celu ocenę dokładności prowadzonych oznaczeń wobec przyjętych jako „złote standardy” wzorców. Uzyskany przez nas certyfikat DEQAS dla dostępnych w Polsce platform LIAISON i ELECSYS potwierdza wysoką wiarygodność oznaczeń 25(OH)D w surowicy metodami automatycznymi.

PODSUMOWANIE

Bilans korzyści i zagrożeń stosowania witaminy D w dawkach 1000-4000 IU dziennie w zależności od pory roku i masy ciała, w oparciu o dostępne badania przekrojowe i interwencyjne uprawnia do zalecenia powyższego schematu suplementacji całej populacji. Przy takiej podaży witaminy D nie odnotowano zagrożeń efektami ubocznymi, natomiast zmiany parametrów klinicznych związanych z ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, odporności organizmu, chorób autoimmunologicznych, nowotworowych i mięśniowo-szkieletowych ulegały korzystnym zmianom. Badania kliniczne randomizowane i kontrolowane placebo (RCT) dostarczają wysokiej jakości dowodów na korzystne działanie witaminy D wtedy, gdy stężenie 25(OH)D wynosi 30-80 ng/ml, a więc zapewnia warunki dla efektywnej syntezy hormonu 1,25(OH)₂D we wszystkich kompartmentach organizmu. Jest to warunek konieczny do ekspresji korzystnych zmian klinicznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Souberbielle J-C, Body J-J, Lappe JM et al.: Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: recommendations for clinical practice. *Autoimmunity Review* 2010; 9: 709-715.
2. Holick MF, Binkley NC, Bishoff-Ferrari HA et al.: Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine

society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911-1930.

3. Christakos S, DeLuca HF: Minireview: vitamin D: is there a role in extraskeletal health? *Endocrinology* 2011; 152: 2930-2936.
4. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I et al.: The role of vitamin D in the FGF23, klotho, the phosphate bone-kidney endocrine

- axis. *Rev Endocr Metab Disord* 2011; Sep 21, Pub online.
5. Van Belle TL, Gysemans C, Mathieu C: Vitamin D in autoimmune, infectious and allergic diseases: a vital player. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 25: 617-632.
 6. 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(Suppl): 491S-9S.
 7. 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: 631-634.
 8. Prophylaxis of vitamin D deficiency – Polish recommendations 2009. *Pol Merkur Lekarski* 2010; 28(164): 130-3.
 9. Prophylaxis of vitamin D deficiency – Polish recommendation 2009. *Ginekol Pol* 2010; 81(2): 149-53.
 10. Marcinowska-Suchowierska E, Walicka M, Tałała M et al.: Suplementacja witaminy D u ludzi dorosłych. *Standardy Medyczne* 2010; 7: 749-756.
 11. Binkley N, Lewiecki EM: Vitamin D and common sense. *J Clin Densitom* 2011; 14: 95-99.
 12. Binkley N, Novotny R, Krueger D et al.: Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2130-2135.
 13. Berger-Lux MJ, Heaney RP: Effects of above average summer sun exposure in serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4952-4956.
 14. Tangpricha V, Turner A, Spina C et al.: Tanning is associated with optimal vitamin D status (serum 25-hydroxyvitamin D concentration) and higher bone mineral density. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1645-1649.
 15. Luxwolda MF, Kuipers RS, Kema IP et al.: Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115 nmol/l. *Br J Nutr* 2012; Jan 23: 1-5 (ahead of print)
 16. Giovannucci E: Epidemiological evidence for vitamin D colorectal cancer. *J Bone Miner Res* 2007; 22, Suppl 2: V81-5.
 17. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW: 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008; 168(11): 1174-1180.
 18. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H et al.: Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008; 168(12): 1340-1349.
 19. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD et al.: Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007; 49(5): 1063-1069.
 20. Pilz S, Henry RM, Sinijder MD et al.: 25-hydroxyvitamin D is not associated with carotid intima-media thickness in older men and women. *Calcify Tissue Int* 2009; 84(5): 423-4.
 21. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E et al.: Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the rennin-angiotensin system The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 1354-1360.
 22. Tomida K, Hamano T, Mikami S et al.: Serum 25-hydroxyvitamin D as an independent determinant of 1-84 PTH and bone mineral density in non-diabetic predialysis CKD patients. *Bone* 2009; 44(4): 678-83.
 23. Adams JS, Hewison M: Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4(2): 80-90.
 24. Zagura M, Serg M, Kampus P et al.: Aortic stiffness and vitamin D are independent markers of aortic calcification in patients with peripheral arterial disease and in healthy subjects. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 42: 689-695.
 25. Ou H-J, Karnchanasorn R, Lee LZ et al.: Interaction of BMI with vitamin D and insulin sensitivity. *Eur J Clin Invest* 2011; 41(11): 1195-1201.
 26. Al Mheid I, Patel R, Murrow J et al.: Vitamin D status is associated with arterial stiffness and vascular dysfunction in healthy humans. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(2): 186-92.
 27. Bishoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stocklin E et al.: Oral supplementation with 25(OH)D₃ versus vitamin D₃: effects on 25(OH)D levels, lower extremity function, blood pressure and markers of innate immunity. *J Bone Miner Res* 2011; Oct 25 (ahead of print).
 28. Vacek JL, Vanga SR, Good M et al.: Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *Am J Cardiol* 2011; Nov 7 (ahead of print).
 29. Kalra P, Das V, Agarwal A et al.: Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on neonatal mineral homeostasis and anthropometry of the newborn and infant. *Br J Nutr* 2012; 3: 107 (ahead of print).
 30. Von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J: Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient – a randomized placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2010; 103(4): 549-555.
 31. Shroff R, Wan M, Gullett A et al.: Ergocalciferol supplementation in children with CKD delays the onset of secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; Jan 19 (ahead of print).
 32. Nazarian S, St peter JV, Boston RC et al.: Vitamin D₃ supplementation improves insulin sensitivity in subjects with impaired fasting glucose. *Transl Res* 2011; 158(5): 276-281.
 33. Houston DK, Toozé JA, Houston DB et al.: Change in 25-hydroxyvitamin D and physical performance in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011; 66(4): 430-436.
 34. Kalra P, Das V, Agarwal A et al.: Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on neonatal mineral homeostasis and anthropometry of the newborn and infant. *Br J Nutr* 2012; Jan 3: 1-7.
 35. Shedeed SA: Vitamin D supplementation in infants with chronic congestive heart failure. *Pediatr Cardiol* 2012; Feb. 18 (epub ahead of print).
 36. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G et al.: Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(4): 754-759.
 37. Reinhold V: Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml). *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 25: 681-691.
 38. Mason JE: Vitamin D and the hart: why we need large-scale clinical trials. *Cleve Clin Med* 2010; 77(12): 903-910.
 39. Jean G, Terrat JC, Vanel T et al.: Daily oral 25-hydroxycholecalciferol supplementation for vitamin D deficiency in haemodialysis patients: effects on mineral metabolism and bone markers. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(11): 3670-3676.
 40. Francis RM, Peacock M, Storer JH et al.: Calcium malabsorption in the elderly: the effect of treatment with oral 25-dihydroxyvitamin D₃. *Eur J Clin Invest* 1983; 13(5): 391-396.
 41. Hahn TJ, Halstead LR, Teitelbaum et al.: Effect of 25-hydroxyvitamin D administration. *J Clin Invest* 1979; 64(2): 655-656.
 42. Peacock M, Liu G, Carey M et al.: Effect of calcium or 25(OH) vitamin D₃ dietary supplementation on bone loss at the hip in men and women over the age of 60. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(9): 3011-3019.
 43. Sosa M, Lainez P, Arbelo A et al.: The effect of 25-dihydroxyvitamin D on the bone mineral metabolism of elderly women with hip fracture. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39(11): 1263-1268.
 44. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Dowell S et al.: Vitamin D and its major metabolites: serum levels after graded oral dosing in healthy men. *Osteoporosis Int* 1989; 8(30): 222-230.
 45. Talalaj M, Gradowska L, Marcinowska-Suchowierska E et al.: Efficiency of preventive treatment of glucocorticoid induced osteoporosis with 25-hydroxyvitamin D₃ and calcium in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 1996; 28(6): 3485-3487.
 46. Hall LM, Kimlin MG, Aronow PA et al.: Vitamin D intake needed to maintain target serum 25-hydroxyvitamin C concentrations in participants with low sun exposure and dark skin pigmentation is substantially higher than current recommendations. *The Journal of Nutrition* 2010; 140(3): p. 542.
 47. Cashama KD, Hill TR, Lucey AJ et al.: Estimation of the dietary requirement for vitamin D in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1535-1542.
 48. Aloia JF, Patel M, Dimaano R et al.: Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 952-958.

49. Krzyściński JW, Jarosławski J, Sobolewski PS: A mathematical model for seasonal variability of vitamin D due to solar radiation. *J Photochem Photobiol B* 2011; 105(1): 106-12.
50. IOM Report: Dietary reference intake for calcium and vitamin D. (<http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D.aspx>).
51. Groningen L, Opdenoordt S, Sorge A et al.: Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D deficient adults, *Eur J Endocrinol* 2010; 162(4): 805-811.
52. Płudowski P, Socha P, Karczmarewicz E et al.: Vitamin D supplementation and 25-hydroxyvitamin D in infants – a prospective cohort observational study. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2011; 93-99.
53. Jones G: Pharmacokinetics of vitamin D toxicity1-4. *Am J Clin Nutr* 2008 (suppl); 582S-6S.
54. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R: Risk assessment for vitamin1,2. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 6-18.
55. Deluca HF, Prah J, Plum LA: 1,25-Dihydroxyvitamin D is not responsible for toxicity caused by vitamin D or 25-hydroxyvitamin D. *Arch Biochem Biophys* 2011; 505(2): 226-30. Epub 2010 Oct 18.
56. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Vieth R et al.: Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporosis Int* 2010; 21(7): 1121-1132.
57. Senders KM, Stuart AL, Williamson EJ et al.: Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303(18): 1815-1861.
58. Carter DC: 25-hydroxyvitamin assays: the quest for accuracy. *Clinical Chemistry* 2009; 55(7): 1300-1302.
59. Carter GD: Accuracy of 25-hydroxyvitamin D assays: confronting the issues. *Curr Drug Targets* 2011; 1291: 19-28.
60. Tai Susan SC, Bedner M, Phinney KW: Development of a candidate reference measurement procedure for the determination of 25-hydroxyvitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D₂ in human serum using isotope-dilution liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Anal Chem* 2010; 1, 8295: 1942-1948.
61. De la Hunty A, Wallace AM, Gibson S et al.: UK food standards agency workshop consensus report: the choice of method for measuring 25-hydroxyvitamin D to estimate vitamin D status for the UK national diet and nutrition survey. *Br J Nutr* 2010; 104(4): 612-619.

otrzymano/received: 17.02.2012

zaakceptowano/accepted: 15.03.2012

Adres/address:

*Paweł Płudowski

Zakład Biochemii i Medycyny Doświadczalnej IPCZD

Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa

tel.: +48 (22) 815-17-76

e-mail: p.pludowski@czd.pl