

## Komentarz do prac

Przekazywany do rąk czytelników numer „Postępów Nauk Medycznych” omawia wybrane zagadnienia dotyczące choroby zwyrodnieniowej stawów (*osteoarthritis* – OA), osteoporozy (*osteoporosis* – OP) oraz plejotropowego działania witaminy D. Prezentowane prace poglądowe i doświadczalne mają na celu przybliżenie rozwoju wiedzy w tym zakresie lekarzom, którzy na co dzień mają do czynienia ze skutkami dysfunkcji kości i stawów w przebiegu OP, OA, oraz następstwami ogólnoustrojowych niedoborów witaminy D.

W artykule o genetycznych i nabytych czynnikach predysponujących do choroby zwyrodnieniowej stawów lub osteoporozy autorzy przytaczają nowe argumenty, które wskazują zarówno na genetycznie uwarunkowane odmienności OA albo OP, jak i na odmienne czynniki predysponujące do ich rozwoju. Dostarczyły je badania epidemiologii OA i złamań osteoporotycznych, badania metabolizmu kości i chrząstki stawowej, znaczenia rodzaju i rozmieszczenia tkanki tłuszczowej, roli tkanki mięśniowej, a szczególnie roli tkanki kostnej podchrzęstnej w patogenezie OA i skutków leczniczych leczenia antyresorpcyjnego w OA. Podkreślenia wymaga fakt, że przy wszystkich różnicach właściwości kości u osób z OA i OP, leczenie lekami antyresorpcyjnymi przynosi wymierne korzyści. O ile w przypadku OP jest to uwarunkowane nierównowagą tworzenia i resorpcji (z przewagą resorpcji), o tyle oddziaływanie antykataboliczne na chrząstkę stawową (które przedstawiają autorzy pracy klinicznej pt. „Antyosteoartrotyczny wpływ modulatora  $\beta$  receptora estrogenowego u kobiet po menopauzie z chorobą zwyrodnieniową kolan i osteopenią”), rozpoczyna nowy okres w zrozumieniu roli kości w patologii chrząstki stawowej.

Omówiono epidemiologię złamań osteoporotycznych na świecie, w Europie, a także w Polsce, podkreślając różnicę w częstości występowania złamań osteoporotycznych w poszczególnych populacjach w zależności od wieku, płci, a także regionu świata oraz warunków socjoekonomicznych. Zwrócono uwagę na narastającą liczbę złamań bliższej nasady kości udowej (bkk) w większości krajów, co pozostaje w związku z ogólnoswiatowym procesem starzenia się społeczeństw. Podkreślono, że znajomość danych epidemiologicznych wskazuje na konieczność prowadzenia skutecznej profilaktyki złamań osteoporotycznych.

Poruszono ważny problem osteoporozy posterydowej podkreślając, że leczenie glikokortykosteroidami (GKS) to najczęstsza przyczyna osteoporozy wtórnej. Przytaczane przez autorów dane, że ponad 0,5% populacji ogólnej przyjmuje przewlekłe GKS, podczas gdy nie więcej niż 15% z nich otrzymuje leczenie przeciwosteoporotyczne wskazują, że osteoporoza posterydowa (OP) jest niedocenianym problemem klinicznym. Systematyczny przegląd literatury dotyczącej patofizjologii, obrazu klinicznego i leczenia OP wraz z omówieniem aktualnych wytycznych dotyczących opieki nad pacjentami z OP posterydową stanowi cenną wskazówkę, zwłaszcza dla lekarzy zajmujących się na co dzień pacjentami na przewlekłej korytkoterapii.

Zwrócono uwagę na powikłania ze strony kości w przewlekłych zapaleniach stawów, które mogą się manifestować: nadżerkami kostnymi, osteoporozą miejscową i uogólnioną oraz prowadzić do zwiększonego ryzyka złamań. Podkreślono, że według aktualnych poglądów, w prewencji i leczeniu osteoporozy w przewlekłych zapaleniach stawów głównym celem jest uzyskanie remisji procesu zapalnego.

Poruszono także problem upadków, które w 2007 roku WHO uznało za jeden z najistotniejszych problemów zdrowotnych i społecznych w starzejących się społeczeństwach. Podkreślono, że upadki są jedną z głównych przyczyn inwalidztwa i piątą co do częstości przyczyną zgonów u osób powyżej 75. roku życia. Zwrócono uwagę na doniesienia literaturowe dotyczące protekcyjnego wpływu witaminy D na upadki i złamania. Analizując dane literaturowe autorzy konkludują, że doniesienia są rozbieżne, ale przy dużych niedoborach witaminy D suplementacja wapniem i witaminą D wykazuje efekt przeciwupadkowy/przeciwzłamaniowy, natomiast przy prawidłowych wartościach witaminy D w surowicy efekty powyższe są nieznamiennie.

W artykułach dotyczących witaminy D dokonano przeglądu literatury wskazującej, że witamina D jest niezbędna nie tylko do utrzymania prawidłowej gospodarki wapniowo-fosforanowej, budowy i funkcji kośćca w organizmie, ale także do prawidłowego funkcjonowania wielu tkanek i narządów niezwiązanych z gospodarką mineralną.

W pierwszej pracy skoncentrowano się na witaminie D jako czynnika zapewniającym prawidłowe funkcjonowanie tkanki kostnej. Omówiono działanie aktywnego metabolitu witaminy D-1,25-dihydrocholecalciferolu [1,25-(OH)D], jako hormonu, który bezpośrednio oddziałuje na różne populacje komórek kostnych, jak i wywiera pośredni wpływ na kość poprzez regulację gospodarki wapniowej oraz ekspresję PTH. Przytaczane dane ułatwiają zrozumienie, dlaczego u osób z niską masą kostną, w diagnostyce różnicowej jej przyczyn, zawsze należy uwzględniać niedobory witaminy D.

Immunomodulujące oddziaływanie witaminy D omówiono na przykładzie reumatoidalnego zapalenia stawów (rzs) wskazując, że u pacjentów z rzs wynika ono ze zmniejszenia przez witaminę D liczby limfocytów Th1 i Th17, zwiększenia liczby komórek Th2 i T-reg oraz ograniczenia produkcji cytokin prozapalnych przy jednoczesnym

nasileniu sekrecji cytokin przeciwzapalnych. Stwierdzenie odwrotnie proporcjonalnej zależności między stężeniem 25(OH)-witaminy D w surowicy krwi, a wczesnym początkiem, aktywnością choroby oraz stopniem niepełnosprawności pacjentów z rzs, wskazuje na celowość suplementacji niedoborów wit. D w tej patologii.

Rolę witaminy D w modulacji funkcji wrodzonego układu odpornościowego i w odpowiedzi organizmu na infekcje układu oddechowego, zarówno bakteryjne, jak i wirusowe przedstawiono w artykule „Witamina D a układ oddechowy”. Podkreślono, że bierze ona aktywny udział w produkcji naturalnych antybiotyków zwanych też antydrobnoustrojowymi (PAD) z wykorzystaniem receptorów szlaku Toll (TRL) obecnych na monocytach i makrofagach. Zaznaczono także, że pomimo tego, że wyniki badań naukowych brzmią obiecująco, ciągle jednak daleka jest droga do wyciągnięcia wniosków na temat dawek witaminy D, które można by stosować w schorzeniach układu oddechowego.

Praca badawcza „Polimorfizm C-159T receptora CD14 i C-1196T jego ko-receptora TLR4 u pacjentów z alkoholowym stłuszczeniem i alkoholową marskością wątroby” przybliżają rolę receptorów błony komórkowej CD14 i TLR4 w nasileniu reakcji immunologicznej.

Wpływ kalcytriolu na cykl komórkowy (doprowadzanie komórek do ostatecznego różnicowania), indukcję apoptozy oraz regulację ekspresji różnych cytokin zapalnych i czynników wzrostu, wskazuje na działanie przeciwnowotworowe witaminy D<sub>3</sub>. Działanie to omówiono na przykładzie przewodu pokarmowego. Podkreślono także, że zarówno nadmiar, jak i niedobór witaminy D<sub>3</sub> mają wpływ na układ odpornościowy upośledzając odpowiedź komórkową, co ma związek z występowaniem m.in. chorób zapalnych jelit.

W artykule „Rola witaminy D w chorobach układu sercowo-naczyniowego” przybliżono mechanizm bezpośredniego i pośredniego oddziaływania aktywnego metabolitu witaminy D na układ sercowo-naczyniowy. Podkreślono, że większość badań doświadczalnych, epidemiologicznych i obserwacyjnych wskazuje na korzystny wpływ witaminy D na układ sercowo-naczyniowy, ale przy braku wyników badań interwencyjnych z randomizacją nie stanowią one podstawy do zalecenia powszechnego stosowania witaminy D w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego.

Praca „Otyłość – stan predysponujący do niedoborów witaminy D” wskazuje, że otyłości towarzyszą ogólnoustrojowe niedobory witaminy D i są one częstsze niż u osób o prawidłowej masie ciała. Znając tak ważny plejotropowy efekt działania witaminy D oraz fakt, że otyłość stanowi czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, cukrzycy, dyslipidemii, chorób autoimmunologicznych, a także nowotworów złośliwych, należy uznać konieczność efektywnej suplementacji niedoborów witaminy D w tej populacji. Przedstawienie aktualnych danych literaturowych na temat zależności pomiędzy niedoborem witaminy D a otyłością oraz związku między tkanką tłuszczową (jako narządem endokrynnym) a metabolizmem witaminy D wskazuje na złożoność problemu.

Autorzy artykułu „O zasadach suplementacji i standardach oceny zaopatrzenia organizmu w witaminę D w świetle jej działania plejotropowego” podkreślają, że obecnie problem niedoborów witaminy D wydaje się być raczej problemem endokrynologicznym niż żywieniowym. Podkreślają, że synteza aktywnej biologicznie formy witaminy D 1 $\alpha$ ,25-dihydroksywitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D] jest ograniczana bezpośrednio przez dostępność substratu jakim jest 25(OH)D (kalcydiol) – metabolit syntetyzowany w wątrobie z natywnej witaminy D. Dlatego na wszystkich etapach rozwoju człowieka celem właściwej suplementacji witaminy D jest zapewnienie optymalnej ilości 25(OH)D – substratu do syntezy aktywnej hormonalnie formy 1,25(OH)<sub>2</sub>D we wszystkich tkankach, gdzie manifestowana jest jej szeroka aktywność biologiczna. Autorzy przytaczają dowody naukowe, które dokumentują, że stężenie 25(OH)D w zakresie 30-80 ng/ml umożliwia pełną manifestację efektów biologicznych kalcytriolu o charakterze plejotropowym. Jednak brak badań RCT (prospektywne interwencyjne, randomizowane, podwójnie zaślepienie i kontrolowane placebo), które stanowiłyby najważniejsze dowody na poparcie tezy o poprawie wskaźników biochemicznych i klinicznych 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 odporności organizmu) przy osiągnięciu optymalnego stężenia 25(OH)D w surowicy 30-80 ng/ml, utrudnia sprecyzowanie jednoznacznych zasad suplementacji.

Duże nadzieje na ustalenie odpowiedniej suplementacji witaminy D związane są z badaniem VITAL (5-letnia obserwacja RCT suplementacji 20 000 osób > 65. roku życia). Ocenie podlegać będzie wpływ 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.

Należy podkreślić, że w chwili obecnej podstawą zalecania suplementacji wapnia i witaminy D kobietom po menopauzie i mężczyznom po 65. roku życia jest metaanaliza Tanga i wsp. (badania RCT), w której udokumentowano, że podaż wapnia 1200 mg/d samodzielnie lub w połączeniu z witaminą D 800 IU/d zmniejsza ryzyko złamań osteoporotycznych. Zagadnienia te są szeroko omawiane w artykule o prewencji złamań osteoporotycznych z wykorzystaniem wapnia i witaminy D.

Badania nad możliwością zwiększenia ryzyka powstania złośliwych guzów w układzie moczowym podczas stosowania witaminy D, zwłaszcza w połączeniu z suplementacją wapnia, są prezentowane w pracy „Prewencja i leczenie osteoporozy a kamica układu moczowego”. Na ich podstawie autorzy stwierdzają, że właściwa podaż wapnia i

witaminy D może ograniczać niebezpieczeństwo krystalizacji szczawianu i fosforanu wapnia w drogach moczowych.

W pracy badawczej pt „Porównanie automatycznych metod oznaczania 25(OH)D – doświadczenia laboratorium szpitala pediatrycznego uczestniczącego w międzynarodowym systemie kontroli jakości DEQAS” autorzy określili powtarzalność i odtwarzalność dwóch automatycznych metod (LIAISON i ELECSYS) równoczesnego oznaczania 25(OH)D<sub>2</sub> oraz 25(OH)D<sub>3</sub> [25(OH)D Total]. Stwierdzenie wysokiej precyzji oraz porównywalności oznaczeń 25(OH)D Total na analizatorach LIAISON oraz ELECSYS wraz z dużą zgodnością wyników ze „złotym standardem” ((HPLC i LC-MS) wskazuje na aplikacyjność obu metod w szybkiej identyfikacji niedoborów witaminy D. Wyniki te mają duże znaczenie dla lekarzy praktyków w interpretacji otrzymywanych wyników badań 25(OH)D, które są coraz częściej zlecane, zwłaszcza u pacjentów z grup ryzyka narażonych na niedobór witaminy D.

*Prof. dr hab. med. Ewa Marcinowska-Suchowierska  
Kierownik Kliniki Medycyny Rodzinnej,  
Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Kości CMKP*