

©Borgis

*Paweł Płudowski¹, Waldemar Misiorowski², Jerzy Konstantynowicz³, Jacek Łukaszkiwicz⁴,
Ewa Marcinowska-Suchowierska⁵

Profilaktyka i leczenie niedoboru witaminy D – wybór właściwych rekomendacji

Best practices for the management of vitamin D deficiency

¹Zakład Biochemii, Radioimmunologii i Medycyny Doświadczalnej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Roman Janas

²Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

³Klinika Pediatrii, Reumatologii, Immunologii i Chorób Metabolicznych Kości,
Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny im. Ludwika Zamenhofs w Białymstoku
Kierownik Kliniki: dr hab. med. Jerzy Konstantynowicz

⁴Zakład Biochemii i Chemii Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Jacek Łukaszkiwicz

⁵Klinika Geriatrii, Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Kości,
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Marek Tałała

Słowa kluczowe

witamina D, zalecenia, dawkowanie,
bezpieczeństwo

Keywords

vitamin D, recommendations, dosage,
safety

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Paweł Płudowski
Zakład Biochemii, Radioimmunologii
i Medycyny Doświadczalnej
Instytut „Pomnik
– Centrum Zdrowia Dziecka”
Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa
tel. +48 (22) 815-17-89
p.pludowski@ipczd.pl

Streszczenie

Postęp wiedzy na temat metabolizmu witaminy D spowodował istotną zmianę jej postrzegania: od skoncentrowanego na homeostazie wapniowej i kostnej do koncepcji roli pleiotropowej. Wobec nagromadzenia coraz większej liczby dowodów potwierdzających działania pleiotropowe witaminy D, konieczna jest stała aktualizacja zaleceń jej suplementacji. Z punktu widzenia codziennej praktyki lekarskiej, wybór najbardziej odpowiednich rekomendacji zależy będzie od wielu czynników, zarówno klinicznych, jak i środowiskowych. Różnice związane z szerokością geograficzną miejsca zamieszkania, takie jak: ekspozycja na światło słoneczne, barwa skóry, praktyki żywieniowe, ubiór i nawyki kulturowe, a także związane z organizacją systemu opieki zdrowotnej i wieloma innymi czynnikami specyficznymi dla danej populacji ograniczają użyteczność jednolitych wytycznych. Należy raczej dążyć do formułowania rekomendacji na poziomie ogólnokrajowym lub regionalnym jako bardziej racjonalnego narzędzia przeciwdziałania niedoborowi witaminy D. W opracowaniu zaleceń Endocrine Society oraz zaleceń dla Europy Środkowej uwzględniono zarówno klasyczne, jak i pleiotropowe działania, przyjmując docelowe minimalne zaopatrzenie w witaminę D jako stężenie 25(OH)D w surowicy = 30 ng/ml. Społeczność medyczna i decydenci w zakresie zdrowia publicznego powinni zadbać o wzrost świadomości społeczeństwa w kwestii zalecanych dawek i korzyści zdrowotnych wynikających z regularnej suplementacji witaminą D według dostępnych rekomendacji. Praktycznym rozwiązaniem kryzysu niedoboru witaminy D dla władz ochrony zdrowia i organów ustawodawczych mogłoby być wzbogacanie w witaminę D produktów żywnościowych, zaś u dzieci i młodzieży należałoby rozważyć obowiązkową suplementację witaminą D, podawaną w szkole i finansowaną ze źródeł publicznych.

Summary

The progress of knowledge on the metabolism of vitamin D caused a significant change in the perception of vitamin D: from focusing on calcium and bone homeostasis to the concept of its pleiotropic role. Considering a growing evidence of vitamin D related pleiotropic effects, an update of supplementation guidelines is warranted to ensure its optimum supply and health benefits. From practical perspective, the choice of the most appropriate recommendations will depend on many factors. Differences related to the latitude of residence and related exposure to sunlight, the skin phototype, dress code and cultural habits, the national health care system as well as many other factors specific to the population, all together limit the utility of the uniform guidelines. The US Endocrine Society

and Central European vitamin D supplementation guidelines, that considered both classic and pleiotropic actions, assumed the optimal vitamin D status as serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] concentration of at least 30 ng/ml. The medical community and public health policy makers should assure an increased awareness in the society on vitamin D recommended doses and health benefits related to its regular supplementation. Practical resolutions for the crisis associated with vitamin D deficiency and future directions to be considered by health authorities and legislative bodies may include food fortification with vitamin D and, for children and adolescents, the mandatory systematic vitamin D supplementation which could be administered at schools and supported by public sources.

WPROWADZENIE

W ciągu ostatnich 10 lat ukazało się na świecie ponad 30 000 publikacji wskazujących na szerokie i zróżnicowane korzyści zdrowotne witaminy D. Jednocześnie brakuje jednoznacznych dowodów (ang. *evidence*) na znaczenie podaży witaminy D dla poprawy zdrowia czy dobrego samopoczucia (pubmed.gov).

W licznych pracach przeglądowych, badaniach oryginalnych oraz metaanalizach wykazano, że o ile witamina D nie jest prawdziwym panaceum, to przynajmniej jednym z najbardziej znaczących graczy w zapobieganiu licznym chorobom i w ograniczaniu skutków starzenia (1-3). Oczywiście, sceptycyzm środowiska medycznego jest zrozumiały w zetknięciu się z raportami sugerującymi, że poprawa zaopatrzenia w witaminę D może zmniejszać ryzyko: chorób sercowo-naczyniowych, udaru mózgu, niewydolności serca, nowotworów, cukrzycy, zakażeń czy chorób autoimmunizacyjnych. Ponadto, w skali populacji ogólnej spożycie witaminy D w ciągu ostatniego dziesięciolecia znacząco wzrosło i chociaż – przynajmniej w Stanach Zjednoczonych – spowodowało to jedynie niewielki wzrost średniego stężenia 25(OH)D w surowicy (4). Zjawisko to generuje narastanie obaw dotyczących częstszego występowania skutków niepożądanых, takich jak zwiększenie ryzyka wapnicy nerek, kamicy nerkowej i innych potencjalnych toksycznych skutków witaminy D – zwłaszcza wobec negatywnych doświadczeń zdobytych w historycznych „modach” na powszechne stosowanie innych witamin (C lub A), mikroelementów czy antyoksydantów. Warta co najmniej miliard dolarów suplementacja witaminy D i koszty oznaczeń jej metabolitów w surowicy rodzą ponadto spekulacje i podejrzenia wśród lekarzy, dietetyków, ale także decydentów oraz w mediach co do istnienia potencjalnego konfliktu interesów pomiędzy propagatorami powszechnego stosowania witaminy D a zaangażowanym przemysłem.

W 2014 roku Autier i wsp. (5) oraz Bolland i wsp. (6) w przedstawionych przeglądach literatury na temat witaminy D sformułowali opinie, że niedobór witaminy D jest epifenomenem zbiegającym się z ogólnie złym stanem zdrowia, wyrównanie niedoboru witaminy D jest pozbawione znaczenia klinicznego (5), zaś prowadzenie szerokich badań z randomizacją (RCT) w poszukiwaniu zależnych od suplementacji witaminy D korzyści zdrowotnych ma być bezcelowe i nieuzasadnione (6).

Niezależnie od wspomnianej krytyki, od ponad dekady witamina D nadal utrzymuje silną pozycję wśród składników odżywczych najważniejszych dla ogólnego stanu zdrowia. W ciągu tych lat niezwykle postęp wiedzy na temat metabolizmu witaminy D spowodował istotną zmianę sposobu jej postrzegania: od skoncentrowanego na homeostazie wapniowej i kostnej do koncepcji roli plejotropowej. Wobec nagromadzenia coraz większej liczby dowodów potwierdzających działanie plejotropowe witaminy D, konieczna jest stała aktualizacja zaleceń, tak aby zapewnić optymalne zaopatrzenie w witaminę D. Optymalne, a nie dostateczne, bowiem problem „wystarczalności” (ang. *sufficiency*) zaopatrzenia w witaminę D stanowi przedmiot niekończącej się dyskusji między ekspertami koncentrującymi się tylko na szkielecie a entuzjastami plejotropowego działania witaminy D.

„KLASYCZNE” DZIAŁANIA WITAMINY D

Witamina D jest rozpuszczalna w tłuszczach, zaś termin „witamina D” odnosi się zarówno do ergokalcysterolu (witamina D₂, roślinna), jak i cholekalcysterolu (witamina D₃, pochodząca ze źródeł zwierzęcych), które powstają odpowiednio z ergosterolu i 7-dehydrocholesterolu (7-DHC). Witamina D₃ powstaje z 7-DHC w skórze, w dwuetapowej reakcji w wyniku działania światła ultrafioletowego (UV-B) i izomeryzacji cieplnej. Witamina D z pożywienia wchłaniana jest w jelicie cienkim. Zarówno endogenna witamina D, jak i pochodząca ze źródeł pokarmowych ulega następnie transformacji do formy aktywnej w dwóch etapach: 25-hydroksylacji wątrobowej do 25-hydroksywitaminy D [25(OH)D], a następnie 1 α -hydroksylacji w nerkach do 1,25-dihydroksywitaminy D [1,25(OH)₂D, kalcitriol]. Hydroksylacja wątrobowa w pozycji 25 nie podlega ścisłej regulacji, a jej aktywność wydaje się zależeć głównie od ilości 25(OH)D, podstawowej krążącej formy witaminy D (nieaktywnej). Synteza aktywnej biologicznie 1,25(OH)₂D jest ściśle kontrolowana: stymulowana przez parathormon, zaś hamowana przez wapń, fosforany i czynnik wzrostowy fibroblastów-23 (FGF23) oraz przez samo stężenie krążącej 1,25(OH)₂D (7-9). Konwersja witaminy D do kalcitriolu jest znacznie bardziej aktywna w stanach niedoboru/hipowitaminozy D. Pierwszym etapem degradacji zarówno 25(OH)D, jak i 1,25(OH)₂D jest 24-hydroksylacja do odpowiednio 24,25(OH)₂D i 1,24,25(OH)₃D zachodząca w licznym tkankach. Aktywność odpowiedzialnego enzymu, 24-hydroksylazy,

jest indukowana przez $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, co stanowi ważny mechanizm zapobiegania zatruciu witaminą D (10). Działanie biologiczne kalцитriolu mediowane jest przez wewnątrzkomórkowy, wysoko swoisty receptor dla witaminy D (VDR), który stanowi modulowany ligandem czynnik transkrypcyjny, należący do rodziny receptorów genomowych dla steroidów, hormonów tarczycy i retinoidów. Obecność VDR wykazano w licznych tkankach, co potwierdza możliwość pozakostnych, plejotropowych działań witaminy D (11).

Główną funkcją $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ jest utrzymanie homeostazy wapnia i fosforu w przestrzeni zewnątrzkomórkowej, we współdziałaniu z hormonem przytarczyc (PTH) i fosfatoniną (czynnikiem wzrostu fibroblastów FGF23). Stężenie wapnia w surowicy krwi jest utrzymane w wąskim przedziale około 8,5-10,5 mg/dl, zaś spadek stężenia zjonizowanego wapnia poniżej normalnego zakresu uruchamia sekwencję aktywności przeciwhipokalcemicznych i następuje przywrócenie stężenia wapnia do wartości koniecznych dla prawidłowej czynności komórek i tkanek (12). $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ jest najważniejszym czynnikiem stymulującym aktywny transport przezjelitowy wapnia, a w mniejszym stopniu fosforanów i magnezu. Stąd zaburzenia w aktywności witaminy D prowadzą do zmniejszenia dopływu wapnia do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, hipokalcemii i wtórnej nadczynności przytarczyc. Towarzysząca temu hipofosfatemia stanowi łączny efekt zmniejszonego wchłaniania fosforanów z przewodu pokarmowego i zwiększonego wydalania przez nerki w efekcie nadczynności przytarczyc. Niskie stężenie wapnia i fosforanów w płynie zewnątrzkomórkowym prowadzi w konsekwencji do upośledzenia mineralizacji organicznej macierzy kostnej.

W szkielecie kalцитriol i PTH współpracują w celu inicjowania obrotu kostnego. W osteoblastach kompleks $1,25(\text{OH})_2\text{D}/\text{VDR}$ nasila genomową ekspresję RANKL. W wyniku interakcji RANKL z jego receptorem RANK znajdującym się na powierzchni niezróżnicowanych monocytów/makrofagów dochodzi do ich agregacji w komórki wielojądrzaste i dalszego różnicowania w kierunku dojrzałych, aktywnych metabolicznie osteoklastów (13).

Niedobór witaminy D, a w konsekwencji niedostateczna mineralizacja nowo tworzonej kości (i chrząstki nasad wzrostowych) owocuje charakterystycznym morfologicznym, klinicznym i histologicznym obrazem krzywicy u dzieci i osteomalacji u dorosłych (14, 15).

„NIEKLASYCZNE” PLEJOTROPOWE DZIAŁANIA WITAMINY D

Obecnie uważa się, że większość tkanek i komórek organizmu ludzkiego posiada receptor witaminy D (VDR), zaś szereg komórek i tkanek (m.in. keratynocyty, makrofagi, komórki doczesnej) również wykazuje lokalną aktywność 1α -hydroksylazy (CYP27B1), czyli zdolność do lokalnej, pozanerkowej syntezy $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (16). Rodzi to pytania: jeśli korzyści zdrowotne witaminy D miałyby być ograniczone jedynie do wpływu na metabolizm wapniowo-fosforanowy i mineralizację tkanki

kostnej (5, 6), jaki jest sens obecności VDR w tak wielu innych komórkach, tkankach i narządach? Jakie znaczenie ma pozanerkowa synteza kalцитriolu, zwłaszcza że w warunkach fizjologicznych nie wpływa znacząco na stężenie krążącej $1,25(\text{OH})_2\text{D}$? Czy miałyby to być jedynie niczym nieuzasadniona rozrzutność przyrody?

Dziś uważa się, że lokalne wytwarzanie $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ i jej wiązanie z VDR jest odpowiedzialne za aktywację ponad 2000 genów, wiązanych z funkcjonowaniem licznych szlaków metabolicznych, co w konsekwencji przekłada się na liczne pozawapniowe korzyści zdrowotne, wynikające bezpośrednio lub pośrednio z optymalnego zaopatrzenia w witaminę D (1-3, 15, 17-20). Udokumentowano, że kalцитriol między innymi moduluje wzrost i różnicowanie komórek, nasila produkcję katelicydyny i beta-defensyny, moduluje aktywność limfocytów i syntezę cytokin przeciwzapalnych (IL-4, IL-5) oraz usprawnia produkcję/sekrecję insuliny (1, 2). Te informacje tłumaczą związki pomiędzy optymalnym zaopatrzeniem w witaminę D i jej suplementacją a redukcją ryzyka szeregu zagrożeń zdrowotnych.

Wykazano, że ryzyko jakiegokolwiek raka inwazyjnego (wyłączając raka skóry) u kobiet ze stężeniem $25(\text{OH})\text{D}$ w surowicy ≥ 40 ng/ml było o 67% niższe niż u kobiet z niedoborem witaminy D definiowanym jako stężenie $25(\text{OH})\text{D} < 20$ ng/ml (HR = 0,33; 95% CI = 0,12-0,90) (21). W randomizowanym badaniu klinicznym kobiet po menopauzie (Nebraska, USA) wykazano, że stężenie $25(\text{OH})\text{D}$ w surowicy stanowi znamienne, niezależny czynnik predykcyjny ryzyka zachorowania na raka. W tym samym badaniu wykazano, że suplementacja wapnia 1400-1500 mg/d i witaminy D 1100 IU/d powodowała od drugiego roku obserwacji znamienne zmniejszenie ryzyka wszystkich nowotworów w tej grupie (22). Zaopatrzenie w witaminę D wydaje się pełnić istotną rolę w zmniejszaniu ryzyka innych nowotworów, takich jak rak piersi i rak jelita grubego oraz gruczolaków jelita grubego (23). Według Granta (24) optymalne stężenie $25(\text{OH})\text{D}$ w zapobieganiu nowotworom wynosi 30-40 ng/ml. Wskazuje on także na lepszą przeżywalność osób, które w momencie rozpoznania raka mają wyższe stężenia $25(\text{OH})\text{D}$.

Witamina D wykazuje wybitne działanie immunomodulacyjne. Duża zawartość VDR w praktycznie wszystkich komórkach układu immunokompetentnego, a zwłaszcza w makrofagach, komórkach dendrytycznych, limfocytach T i B dowodzi słuszności koncepcji o zasadniczej roli witaminy D w zwalczaniu bakterii i wirusów oraz zapobieganiu zarówno ostrym i przewlekłym stanom zapalnym, jak i chorobom z autoagresji (25-27). Częstość incydentów ostrego wirusowego zapalenia dróg oddechowych u dorosłych (Connecticut, USA) ze stężeniem $25(\text{OH})\text{D} \geq 38$ ng/ml w surowicy była 2,7 raza mniejsza ($p = 0,015$), zaś czas trwania choroby był krótszy niż w pozostałej części badanej populacji. Autorzy tego badania postulują, że zwiększenie stężenia $25(\text{OH})\text{D}$ w populacji ogólnej powyżej 38 ng/ml mogłoby istotnie ograniczyć zagrożenie infekcjami wirusowymi, a przynajmniej wirusowymi

zakażeniami układu oddechowego u zdrowych dorosłych żyjących w klimacie umiarkowanym (28).

Obecność „maszinerii” koniecznej do metabolizmu i działania witaminy D wykazano w sercu, ścianie naczyń tętniczych, a także większości komórek i tkanek związanych z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Stąd niewątpliwie układ sercowo-naczyniowy i jego choroby stanowią kolejne pole zainteresowań nad plejotropowym działaniem witaminy D – szczególnie w aspekcie wyraźnego związku pomiędzy szerokością geograficzną zamieszkania oraz porą roku a częstością występowania incydentów sercowo-naczyniowych (17, 29, 30). Wieloośrodkowe badanie Cardiovascular Risk in Young Finns Study wykazało, że u badanych, którzy w dzieciństwie mieli stężenie 25(OH)D w najniższym kwartyle (< 40 nmol/l), istotnie wzrasta ryzyko miażdżycy i zawału mięśnia sercowego po 27 latach, w wieku dojrzałym, oceniane ultrasonograficznie jako miara grubości warstwy środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej (wskaźnik IMT, ang. *intima-media thickness*). Wyniki tego badania są szczególnie ważne, wskazują bowiem na kliniczne konsekwencje niedoboru witaminy D (< 20 ng/ml) w wieku dziecięcym, który może znacząco zwiększać ryzyko rozwoju miażdżycy tętnic i choroby wieńcowej w wieku dojrzałym (31).

Również różne formy neurodegeneracji, takie jak choroba Alzheimera, otępienie czy obniżenie funkcji poznawczych wydają się wykazywać związek z niedostatecznym zaopatrzeniem w witaminę D i odnosić korzyści z suplementacji witaminy D. W badaniu InCHIANTI wykazano, że w subpopulacji starszych osób z głębokim niedoborem witaminy D [25(OH)D < 10 ng/ml] ryzyko wystąpienia zaburzeń poznawczych w ciągu 6 lat było znamienne wyższe (RR = 1,6; 95% CI = 1,2-2,0) w porównaniu z rówieśnikami z prawidłowym zaopatrzeniem w witaminę D [25(OH)D ≥ 30 ng/ml] (32). W innym badaniu, ciężka hipowitaminoza D [25(OH)D < 10 ng/ml] u starszych kobiet stanowiła czynnik predykcyjny wystąpienia otępienia nie-Alzheimerowskiego w perspektywie 7-letniej, zaś większa podaż witaminy D w diecie wiązała się z niższym ryzykiem zachorowania na chorobę Alzheimera (33, 34). Podobnie u starych mężczyzn z ciężką hipowitaminozą D Slinin i wsp. wykazali istotnie większy globalny ubytek zdolności poznawczych, w porównaniu z grupą równolatków z prawidłowym zaopatrzeniem w witaminę D (OR = 1,6; 95% CI: 1,1-2,2) (35).

Liczba dowodów pozaszkieletowego działania witaminy D i związanych z nimi korzyści zdrowotnych stale rośnie. Bezsprzecznie, optymalne zaopatrzenie w witaminę D i dostępność substratu, jakim jest 25(OH)D, dla zróżnicowanych szlaków endokrynych, autokrynych i parakrynych wydaje się być kluczowa nie tylko dla obniżenia ryzyka osteoporozy i złamań, krzywicy, osteomalacji czy upadków, ale także chorób autoimmunizacyjnych, w tym stwardnienia rozsianego, cukrzycy typu 1 czy układowego tocznia rumieniowatego, chorób zakaźnych, w tym gruźlicy i grypy, chorób układu sercowo-naczyniowego, zaburzeń neuropoznaw-

czych, w tym choroby Alzheimera, autyzmu, powikłań ciąży, cukrzycy typu 2, a także zmniejszenia zapadalności oraz poprawy przeżywalności i jakości życia w przebiegu chorób nowotworowych, nie wspominając o śmiertelności całkowitej (18).

WITAMINA D: MINIMUM, MAKSIMUM, OPTIMUM

Trwa dyskusja, jakie wartości stężenia 25(OH)D w surowicy definiują prawidłowe zaopatrzenie w witaminę D. Niewątpliwie celem suplementacji witaminy D jest uzyskanie i utrzymanie optymalnego zaopatrzenia w 25(OH)D jako substratu zarówno dla nerkowej, jak i pozanerkowej 1 α -hydroksylacji (CYP27B1) i w efekcie syntezy aktywnego kalcitriolu [1,25(OH)₂D]. Ponad dziesięć lat temu wykazano, że dopiero stężenie 25(OH)D w surowicy około 40 ng/ml stabilizuje aktywność 1 α -hydroksylazy na poziomie 50% aktywności maksymalnej (K_m) (36). Jednocześnie, większość badań nad pozaszkieletowymi działaniami witaminy D wykazała, że optymalne zaopatrzenie w witaminę D, niezbędne dla tych procesów, również waha się w przedziale 30-50 ng/ml, korespondując ze wspomnianą K_m 1 α -hydroksylazy. Wydaje się więc, że kinetyka 1 α -hydroksylazy, poparta wynikami licznych badań obserwacyjnych, RCT i ich metaanaliz, łącznie dostarczają przekonujących dowodów, że docelowe stężenie 25(OH)D w surowicy, w pełni zaspokajające zapotrzebowanie ludzkich tkanek zawierających receptor witaminy D (VDR), wynosi około 40 ng/ml (1, 2, 18, 21, 24, 28, 32), chociaż mogą występować różnice minimalnego stężenia skutecznego zależne od rodzaju tkanki (37, 38). Te obserwacje doprowadziły do koncepcji zróżnicowanego stężenia krytycznego 25(OH)D w surowicy wymaganego do syntezy kalcitriolu w szlaku endokrynym (nerkowym) w porównaniu do mechanizmów autokrynych/parakrynych (pozanerkowych) (13, 37, 38). Jeżeli dostępność 25(OH)D spadnie poniżej stężenia krytycznego, specyficznego dla danych komórek czy tkanek, dochodzi w nich do stanu lokalnego niedoboru witaminy D, z konsekwencjami metabolicznymi *in situ* (9, 37, 38). Ponadto możliwe jest, że zapotrzebowanie na 25(OH)D może zmieniać się w danej komórce lub tkance w różnych warunkach fizjologicznych lub patologicznych (37). Jak wykazali badacze australijscy, minimalne skuteczne stężenia 25(OH)D w surowicy konieczne dla redukcji ryzyka chorób układu szkieletowego są niższe (np. dla krzywicy – 10 ng/ml; złamań osteoporotycznych – 20 ng/ml), niż dla schorzeń pozaszkieletowych (np. depresji – 30 ng/ml, cukrzycy i chorób układu sercowo-naczyniowego – 32 ng/ml, upadków – 38 ng/ml, zakażeń układu oddechowego – 38 ng/ml, chorób nowotworowych – 40 ng/ml), a także dla redukcji ryzyka przedwczesnej śmierci ze wszystkich przyczyn – 30 ng/ml (38).

WYTYCZNE I REKOMENDACJE DOTYCZĄCE SUPLEMENTACJI: CZY WSZYSTKIE SĄ RÓWNIIE PRZYDATNE?

Przez prawie dwie dekady (1990-2010), do czasu publikacji rekomendacji US Institutes of Medicine (IOM)

w 2010 roku, zalecane spożycie witaminy D dla dorosłych do 50. r.ż. wynosiło 200 IU/d (5 µg) (14, 15, 39) i było oparte na przekonaniu, że 100-200 IU/d wystarczy dla zapobiegania krzywicy (40). W 2010 roku amerykańskie IOM uznały dawkę dzienną 200 IU/d witaminy D jako niewystarczającą. Przyjmując stężenie 20 ng/ml 25(OH)D w surowicy jako minimalne stężenie dostateczne, IOM zarekomendowały dawkowanie witaminy D: dla wszystkich niemowląt 400 IU/d (10 µg), dla dzieci, młodzieży i dorosłych – 600 IU/d (15 µg) i dla dorosłych w wieku powyżej 70 lat – 800 IU/d (20 µg) (39). Jednak w większości badań analizujących zaopatrzenie w witaminę D w relacji między zdrowiem a ryzykiem choroby, wskazano na efektywność wyższych stężeń 25(OH)D (30-60 ng/ml), ale nie 20 ng/ml (1, 2, 12, 18, 21, 24, 28, 32, 38). Stężenie 25(OH)D w surowicy 20 ng/ml wydaje się być niedostateczne nawet dla prawidłowej mineralizacji kości, zaś stężenia w zakresie 20-29 ng/ml nie były wystarczające, aby w pełni zapobiegać subklinicznej osteomalacji (41).

Rok później amerykańskie The Endocrine Society, rekomendując minimalne stężenie 25(OH)D w surowicy > 30 ng/ml, ze wskazaniem na zakres optymalny 40-60 ng/ml, zaleciło podaż witaminy D w dawkach 400-1000 IU/d dla niemowląt do 1. roku życia, 600-1000 IU/d dla dzieci powyżej 1. roku i 1500-2000 IU/d dla osób dorosłych (42). Jednocześnie The Endocrine Society rekomenduje dla dorosłych osób otyłych (BMI > 30 kg/m²) zwiększenie dawki dziennej witaminy D nawet do trzykrotnie większej od dawki zalecanej u osób z prawidłową masą ciała. W 2013 roku opublikowano rekomendacje stosowania witaminy D w Europie Środkowej, podkreślające problem powszechnego niedoboru witaminy D w tym regionie (43). W przeciwieństwie do zaleceń IOM, w opracowaniu zarówno zaleceń The Endocrine Society, jak i zaleceń dla Europy Środkowej, uwzględniono klasyczne oraz plejotropowe działania, przyjmując docelowe minimalne zaopatrzenie w witaminę D jako stężenie 25(OH)D w surowicy = 30 ng/ml (42, 43).

Należy podkreślić, że z punktu widzenia codziennej praktyki lekarskiej, wybór najbardziej odpowiednich rekomendacji – z całego spektrum dostępnych wytycznych dotyczących suplementacji witaminy D – zależy będzie od wielu czynników, zarówno klinicznych, jak i środowiskowych. Różnice związane z szerokością geograficzną miejsca zamieszkania, takie jak: ekspozycja na światło słoneczne, barwa skóry, praktyki żywieniowe, ubiór i nawyki kulturowe, a także związane z organizacją systemu opieki zdrowotnej i wieloma innymi czynnikami specyficznymi dla danej populacji ograniczają użyteczność jednolitych wytycznych. Dlatego dla populacji ogólnej, uważanej za zdrową, wybór wytycznych suplementacji witaminy D powinien uwzględniać wiek i masę ciała grupy docelowej, jej pochodzenie etniczne (w tym fototyp skóry) oraz szerokość geograficzną miejsca zamieszkania. Rekomendacje Instytutów Medycyny (IOM) zostały zamówione przez rządy Stanów Zjednoczonych i Kanady i zostały opracowane dla ludności żyjącej

w Ameryce Północnej. Ponadto, wytyczne IOM zostały sformułowane w oparciu o dowody koncentrujące się jedynie na metabolizmie wapnia i fosforanów oraz działaniach szkieletowych (39). W konsekwencji, rekomendacje IOM wydają się być przydatne dla prewencji zaburzeń mineralizacji kości (krzywicy i osteomalacji), a ich użyteczność jest ograniczona do populacji zamieszkującej Amerykę Północną. Trudno zatem przyjąć, że taka sama uniwersalna dawka witaminy D, np. 600 IU/d zalecane przez IOM, byłaby odpowiednia dla mieszkańców Miami na Florydzie, USA i Sankt Petersburga w Federacji Rosyjskiej – nie tylko ze względu na różną szerokość geograficzną. Biorąc pod uwagę powyższe stwierdzenia, wydaje się, że należy raczej dążyć do formułowania rekomendacji na poziomie ogólnokrajowym lub regionalnym, jako bardziej racjonalnego narzędzia przeciwdziałania niedoborowi witaminy D. Z powyższych powodów, środkowoeuropejskie zalecenia dotyczące suplementacji witaminy D należy postrzegać jako użyteczne dla wskazanych w tym dokumencie grup ryzyka oraz dla populacji ogólnej zamieszkującej ten region Europy (43).

W przypadku szczególnych zagrożeń zdrowia wybór zaleceń stosowania witaminy D powinien opierać się na specyfice danej choroby, która zbiega się z niedoborem witaminy D lub jest jego wynikiem. Ostatnio opublikowany „Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets” stanowi dobry przykład takiego podejścia, gdzie wytyczne zostały ustalone tylko dla tej jednej konkretnej choroby oraz na podstawie dostępnych danych na temat czynników ryzyka krzywicy, jej przebiegu i leczenia oraz rozpowszechnienia i częstości występowania (44). Kolejne zalecenia stosowania witaminy D w konkretnych jednostkach chorobowych formułowane są przez liczne medyczne towarzystwa naukowe, np. przez European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) (45), Kidney Disease: Improving Global Outcomes Clinical Practice (KDIGO) (46), American Geriatrics Society (47) czy European Menopause and Andropause Society (EMAS) (48). Najczęściej, te ograniczone do pojedynczej choroby zalecenia formułowane są jako dodatek czy uzupełnienie do zasadniczej terapii lub element strategii zapobiegania konkretnym chorobom i ich powikłaniom. Na przykład, ESCEO dla starszych osób, u których występuje podwyższone ryzyko upadku i złamania, zaleca osiągnięcie stężenia 25(OH)D w surowicy ≥ 30 ng/ml (45). Podobnie, szereg innych towarzystw lekarskich: The Vitamin D Task Force of the American Academy of Developmental Medicine and Dentistry (AADMD) czy American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults konsekwentnie przyjmuje, że rekomendowane stężenie 25(OH)D w surowicy powinno wynosić co najmniej 30 ng/ml do 50 lub 60 ng/ml, zaś do uzyskania i utrzymania takich wartości konieczna jest regularna suplementacja witaminy D w dawkach nie mniejszych niż 1000-2000 IU/d.

U osób z potwierdzonym laboratoryjnie niedoborem witaminy D [stężenie 25(OH)D w surowicy niższe niż 20 ng/ml] należy podjąć leczenie. U tych pacjentów stosowana dawka terapeutyczna (nie profilaktyczna!) powinna być zgodna z rekomendacjami narodowymi lub regionalnymi oraz uwzględniać wiek i masę ciała, zaś przewidywany czas jej stosowania powinien być planowany na co najmniej 1 do 3 miesięcy. Pierwsze kontrolne badanie stężenia 25(OH)D powinno być wykonane nie wcześniej niż 6-8 tygodni od rozpoczęciu leczenia. Ważne jest, aby przed rozpoczęciem leczenia zidentyfikować współwystępujące zagrożenia zdrowia. Rekomendowane w Polsce dawki terapeutyczne witaminy D określono w sposób następujący (zakresy zależą od masy ciała): dla noworodków (młodsze niż jeden miesiąc) – 1000 IU/d, dla niemowląt – 1000-3000 IU/d, dla dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 18 lat – 3000-5000 IU/d, dla dorosłych i osób w podeszłym wieku – 7000-10 000 IU/d lub 50 000 IU/raz w tygodniu (43). U pacjentów z zaburzeniami wchłaniania jelitowego, witamina D powinna być podawana w dużych dawkach doustnie albo domięśniowo lub poprzez stymulację skórnej syntezy witaminy D skóry naświetlaniami UVB (dawka powodująca niewielki rumień, 2-3 razy w tygodniu). W przypadku pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby lub przewlekłą chorobą nerek istnieją wskazania do stosowania aktywnych metabolitów witaminy D: kalcyfediolu w ciężkim uszkodzeniu wątroby oraz alfadiolu lub kalcytriolu w schyłkowej niewydolności nerek. Oddzielną kategorię stanowią stany chorobowe, w których stosowanie witaminy D według ogólnych schematów jest przeciwwskazane. W przypadku pacjentów z chorobami ziarniniakowymi (np. sarkoidoza), z idiopatyczną hiperkalcemią (IH) i pierwotną nadczynnością przytarczyc oraz współistnieniem niedoboru witaminy D, należy ten niedobór uzupełniać ostrożnie, zwracając szczególną uwagę na ryzyko hiperkalcemii. U tych chorych nie należy dążyć do pełnego wyrównania stężenia 25(OH)D do wartości > 30 ng/ml, rekomendowane jest utrzymanie stężenia w granicach 20-25 ng/ml (42).

CZY POWINNIŚMY SIĘ BAĆ WITAMINY D?

Powszechnie przyjmuje się, że stężenie 25(OH)D w surowicy do 100 ng/ml jest w pełni bezpieczne dla większości dzieci i osób dorosłych. Wyjątek stanowią dzieci i dorośli z nadwrażliwością na witaminę D, w tym z idiopatyczną hiperkalcemią dziecięcą (49), zespołem Williamsa-Beurena (50, 51), chorobami ziarniniakowymi i niektórymi chłoniakami (52). W opinii The Endocrine Society toksyczność witaminy D jest nie tylko niezwykle rzadka, ale dopiero stężenie 25(OH)D w surowicy sięgające co najmniej 150 ng/ml jest konieczne do ujawnienia jakichkolwiek objawów zatrucia (42).

Należy podkreślić, iż szereg badań dokumentuje, że witamina D jest prawdopodobnie jedną z najmniej toksycznych witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, z pewnością znacznie mniej toksyczna od witaminy A. W obserwacji obejmującej ponad 20 000 oznaczeń 25(OH)D wykony-

wanych w Mayo Clinic w latach 2002-2011 stwierdzono w tym przedziale czasowym ok. 20-krotny wzrost liczby osób ze stężeniem 25(OH)D powyżej 50 ng/ml, jednak praktycznie u wszystkich stężenia wapnia w surowicy były prawidłowe, zidentyfikowano jedynie jedną osobę z hiperkalcemią, u której stężenie 25(OH)D wynosiło 364 ng/ml (53). W prospektywnie obserwowanej przez 6 lat grupie zdrowych dorosłych, otrzymujących 50 000 IU witaminy D₂ raz na 2 tygodnie (co odpowiada dobowej dawce ok. 3300 IU), wykazano stabilne utrzymywanie się w tym czasie stężenia 25(OH)D w surowicy w pożądanym zakresie 40-60 ng/ml, bez jakichkolwiek objawów toksyczności (54).

Pomimo to potencjalna toksyczność witaminy D pozostaje poważnym problemem dla położników, pediatrów, neonatologów, lekarzy ogólnych, jak i dla agencji rządowych w dziedzinie zdrowia publicznego, wciąż budząc kontrowersje. Obawy te stanowią obecnie podstawową przyczynę, dla czego większość rządów na świecie nie pozwala na wzbogacanie w witaminę D produktów spożywczych, takich jak mleko i produkty mleczne. Do roku 1950 fortyfikacja produktów spożywczych witaminą D, uważaną wówczas za cudowny środek odżywczy, skuteczny w licznych chorobach przewlekłych – od gruźlicy po reumatoidalne zapalenia stawów – była powszechna. Oprócz mleka wzbogacano w witaminę D kremy w Anglii, piwa w Stanach Zjednoczonych, a nawet mydła w Niemczech. Jednak na początku lat 50. XX wieku odnotowano w Wielkiej Brytanii szereg urodzeń dzieci z zaburzeniami rozwojowymi twarzy, nadzastawkowym zwężeniem aorty, upośledzeniem rozwoju psychoruchowego i hiperkalcemią. Jednocześnie zidentyfikowano szereg przypadków ciężkiej hiperkalcemii (nawet do 19 mg/dl) niemowląt (55-57). Po wnikliwej analizie możliwych przyczyn, The Royal College of Physicians oraz British Pediatric Association sformułowały opinię, że prawdopodobną przyczyną opisanych zdarzeń było niekontrolowane wzbogacanie mleka witaminą D, a także nadmierne spożycie witaminy D z różnych pokarmów wzbogacających w nią i naturalnych produktów spożywczych zawierających witaminę D (55-57). Należy jednak podkreślić, że wobec braku wiarygodnych metod oznaczania stężenia witaminy D w surowicy, Royal College of Physicians oparło swoje wnioski na wcześniejszych obserwacjach, że ciężarne samice gryzoni otrzymujące bardzo wysokie dawki witaminy D rodzą dysmorficzne potomstwo, ze zwężeniem zastawki aortalnej i hiperkalcemią, zaś Brytyjskie Towarzystwo Pediatryczne udokumentowało wystąpienie hiperkalcemii jedynie w pojedynczych przypadkach dzieci spożywających ok. 1500-1725 IU witaminy D dzienne. Nie można także wykluczyć, że przynajmniej część obserwowanych dzieci miało zespół Williamsa-Beurena, w którym dysmorfia (twarz „elfa”), stenoza aortalna, niedorozwój intelektualny i hiperkalcemia wiążą się z nadwrażliwością na witaminę D (50-52). Niezależnie od tych wątpliwości, znacząco ograniczono możliwości wzbogacania żywności w witaminę D, przy czym nadal w niektórych

krajach dzieci i dorośli mogą otrzymywać preparaty witaminy D jedynie na zlecenie lekarza (52).

O ile zatrucie witaminą D wydaje się więc być zjawiskiem unikalnym, to w niektórych badaniach, konfrontujących zaopatrzenie w witaminę D z ryzykiem szeregu chorób przewlekłych i śmiertelnością, wykazano, że ryzyko to stopniowo zmniejsza się wraz ze wzrostem stężenia 25(OH)D w surowicy, osiągając plateau zazwyczaj pomiędzy 30-40 ng/ml, jednak wraz z przekroczeniem stężenia 25(OH)D powyżej 50 ng/ml pojawia się niewielki wzrost ryzyka zachorowania lub śmiertelności. Generuje to kolejne obawy o negatywne skutki dla zdrowia nadmiernej suplementacji witaminy D. IOM sugerują nawet, że śmiertelność może wzrastać już po przekroczeniu stężenia 25(OH)D powyżej 30 ng/ml (39), jednak – co zaskakujące – w oparciu o dane dotyczące osób ze stężeniami 25(OH)D znacznie powyżej 50 ng/ml. O ile stężenie 25(OH)D w surowicy wojowników masajskich przebywających stale na odkrytej przestrzeni sawanny afrykańskiej z reguły utrzymuje się ok. 50 ng/ml (58), to wydaje się, że w innych populacjach, bez codziennej ekspozycji na światło słoneczne i wobec głęboko niedostatecznej zawartości witaminy D w diecie, osiągnięcie takiego stężenia nie jest możliwe. Wydaje się zatem prawdopodobne, że w badaniach nad wpływem zaopatrzenia w witaminę D a śmiertelnością lub ryzykiem chorób przewlekłych, osoby ze stężeniami 25(OH)D w surowicy znacznie przekraczającymi 50 ng/ml musiały ją suplementować. Niestety, w większości tych badań nie ma na ten temat informacji. Wydaje się jednak, że krótkotrwałe uzupełnianie niedoboru witaminy D nie może istotnie modyfikować większego zagrożenia zdrowia związanego z wieloletnim jej niedoborem, a więc w istocie mamy tu do czynienia z niewłaściwym kwalifikowaniem badanych pod kątem rzeczywistego zaopatrzenia w witaminę D. W dwóch aktualnych starannie przeprowadzonych analizach, Garland i wsp. wykazali, że niedobór witaminy D wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu, które spada wraz ze wzrostem stężenia 25(OH)D, aby osiągnąć plateau około 40 ng/ml i utrzymuje się bez istotnej zmiany do co najmniej 70 ng/ml (59), zaś Grant i wsp. wykazali, że pewną sytuacją zdrowotną, w której wyższe stężenia 25(OH)D mogą działać niekorzystnie, są reakcje alergiczne (60), co wynika z zależnego od witaminy D wpływu na limfocyty T helper i przesunięcia równowagi Th1-Th2 w kierunku Th2.

Wzrastająca liczba preparatów medycznych i suplementów zawierających witaminę D, coraz szerzej dostępnych w aptekach bez recepty, w sklepach ze zdrową żywnością i przez Internet, wraz z kampanią medialną i wszechobecnymi reklamami powodują w środowisku medycznym narastanie obaw na temat bezpieczeństwa stosowania witaminy D. W istocie, niektórzy konsumenci witaminy D mogą doświadczyć przebłysku geniuszu, że więcej witaminy D równa się większym korzyściom zdrowotnym, co w dłuższej skali czasowej może prowadzić do przedawkowania. Wydaje się jednak, że zamiast koncentrować się na oba-

wach o toksyczność witaminy D, społeczność medyczna i decydenci w zakresie zdrowia publicznego powinni przede wszystkim dbać o wzrost świadomości konsumentów w kwestii: jakie dawki witaminy D są zalecane, tzn. wiążą się z poprawą zdrowia, a jakie nie tylko nie dostarczają żadnych dodatkowych korzyści, ale mogą nawet generować ryzyko (61). Prosty i skutecznym narzędziem do ograniczenia niekontrolowanego stosowania witaminy D są górne dopuszczalne wartości podaży (ang. *upper tolerable limits* – UL), ustalone dla zdrowej populacji w poszczególnych grupach wiekowych. Zaskakująco, w kolejnych rekomendacjach – narodowych, regionalnych czy też formułowanych przez towarzystwa medyczne, górne dopuszczalne wartości podaży witaminy D są zasadniczo takie same dla danego wieku, niezależnie od ich źródła odniesienia – w przeciwieństwie do spornych opinii na temat minimalnych wystarczających dawek witaminy D lub optymalnych stężeń 25(OH)D (39, 42, 43). Globalne, regionalne lub ogólnokrajowe wytyczne podkreślają, że dzienne dawki witaminy D, które nie stanowią zagrożenia, to: dla noworodków (tj. do ukończenia 4. tyg. życia) – 1000 IU/d, dla niemowląt i dzieci w wieku od 1 miesiąca do 10 lat – 2000 IU/d, dla dzieci i młodzieży w wieku od 11-18 lat – 4000 IU/d, dla dorosłych i osób w podeszłym wieku – 4000 IU/d lub nawet 10 000 IU/d (The Endocrine Society) (tab. 1). Dawkę 10 000 IU/d określono także jako „niepowodującą możliwych do zaobserwowania działań niepożądanych” (ang. *the no observed adverse effect level* – NOAEL) w badaniach nad granicami bezpieczeństwa witaminy D (39).

Tab. 1. Najwyższe dobrze tolerowane dawki witaminy D (UL) w zależności od wieku, uważane za bezpieczne w odniesieniu do zdrowej populacji

Najwyższe dawki witaminy D (UL), dobrze tolerowane, nietoksyczne do stosowania w zdrowej populacji	
Noworodki i niemowlęta	1000 IU/d
Dzieci do 10. roku życia	2000 IU/d
Dzieci i młodzież	4000 IU/d
Dorośli i seniorzy z prawidłową masą ciała	4000 IU/d
Otyli dorośli i seniorzy	10 000 IU/d
Kobiety w ciąży i karmiące	4000 IU/d

PODSUMOWANIE

Nie budzi obecnie wątpliwości, że powszechny niedobór witaminy D stanowi globalny problem zdrowia publicznego. Efektem tej globalnej pandemii niedoboru witaminy D są niekorzystne skutki dla zdrowia i jakości życia dzieci i dorosłych, a także, w szerszej skali – niekorzystny wpływ na systemy opieki zdrowotnej. Sugeruje się, że wyrównanie niedoborów witaminy D w skali populacyjnej mogłoby wiązać się z najbardziej znaczącym obniżeniem kosztów leczenia szeregu chorób przewlekłych (62-64). Głównymi przyczynami pandemii niedoboru witaminy D są wymienione niżej okoliczności:

1. Brak akceptacji dla faktu, że rozsądna ekspozycja na słońce to bezpieczny i tani sposób naturalnego pozyskiwania witaminy D.

2. Wbrew powszechnemu przekonaniu, jedynie nieliczne produkty spożywcze naturalnie zawierają witaminę D, a więc nawet zdrowa i urozmaicona dieta nie zapewnia jej odpowiedniej ilości, tak aby zaspokoić zapotrzebowanie organizmu.
3. Generowanie obaw zarówno przez pracowników służby zdrowia, jak i organy decyzyjne w zakresie zdrowia publicznego, że witamina D jest szczególnie toksyczna i dlatego dostępność do niej musi być ściśle regulowana.

Dodatkowym problemem jest niedostatek randomizowanych interwencyjnych badań klinicznych, wykazujących korzyści zdrowotne suplementacji witaminy D. Prawdopodobną przyczyną niepowodzenia szeregu badań klinicznych w tym zakresie jest fakt, że były one prowadzone w oparciu o zasady EBM opracowane dla badania leków i nie do końca odpowiednie dla składników odżywczych. W badaniach leków zakłada się, że lek nie był wcześniej stosowany, stanowi jedyne źródło substancji aktywnej i że istnieje liniowa zależność dawka-odpowiedź. Żaden z tych warunków nie może być oczywiście spełniony w przypadku witaminy D. Zgodnie z przedstawionymi przez Heaney wytycznymi dotyczącymi badań klinicznych nad działaniem substancji odżywczych (65), pierwszym krokiem w badaniach nad witaminą D powinno być dobre oszacowanie zależności pomiędzy stężeniem 25(OH)D a badanym efektem prozdrowotnym, a następnie objęcie badaniem osób jedynie z niskimi stężeniami 25(OH)D. Następnie Heaney postuluje zastosowanie takich dawek witaminy D, aby badani uzyskali wcześniej zaplanowane stężenie 25(OH)D, wiązane z badaną korzyścią zdrowotną.

Praktycznym rozwiązaniem kryzysu niedoboru witaminy D dla władz ochrony zdrowia i organów

ustawodawczych mogłoby być wdrożenie wzbogacania w witaminę D produktów żywnościowych, takich jak mleko, chleb czy makaron. Ponadto, zalecenia unikania ekspozycji na słońce, aby zmniejszyć ryzyko zachorowania na raka skóry i czerniaka należy bezwzględnie łączyć z zaleceniem jednoczesowego stosowania witaminy D. Regularne suplementowanie preparatami witaminy D jest najskuteczniejszym sposobem uzyskania prawidłowego zaopatrzenia w witaminę D w przypadku braku regularnej ekspozycji na słońce, ponieważ nawet przy wzbogacaniu żywności, spożycie witaminy D ze źródeł dietetycznych jest niewystarczające do uzyskania docelowego stężenia 25(OH)D co najmniej 30 ng/ml (66). Dlatego też u dzieci i młodzieży, a więc w grupie szczególnie narażonej na skutki niedoboru witaminy D – zarówno doraźne, jak i długotrwałe – należałoby rozważyć obowiązkową suplementację witaminą D, realizowaną w szkole i finansowaną ze źródeł publicznych.

Mimo pewnych niewielkich różnic merytorycznych między stanowiskami poszczególnych krajów, grup eksperckich i towarzystw naukowych, aktualne rekomendacje dotyczące suplementacji witaminy D mają przeważającą ilość zgodnych punktów i mogą mieć charakter uniwersalny. Oficjalne wytyczne mogą stanowić jedynie klucz i przewodnik służący w praktyce do ustalenia indywidualnej strategii postępowania w niedoborach witaminy D. Zakładając, że rekomendacje traktuje się jako obowiązujące, w naszym kraju należy kierować się opublikowanymi w 2013 roku zasadami suplementacji opracowanymi dla populacji Europy Środkowej, zaś w przypadku sytuacji szczególnych, w wybranych schorzeniach postępowanie powinno opierać się na logice lekarskiej i wytycznych szczegółowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM et al.: Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev* 2010 Sep; 9(11): 709-715.
2. Pludowski P, Holick MF, Pilz S et al.: Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality – a review of recent evidence. *Autoimmun Rev* 2013 Aug; 12(10): 976-989.
3. Hossein-Nezhad A, Holick MF: Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 720-755.
4. Schleicher RL, Sternberg MR, Lacher DA et al.: The vitamin D status of the US population from 1988 to 2010 using standardized serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D shows recent modest increases. *Am J Clin Nutr* 2016 Aug; 104(2): 454-461.
5. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P: Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(1): 76-89.
6. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR: The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(4): 307-320.
7. Jones G: Metabolism and biomarkers of vitamin D. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2012; 243: 7-13.
8. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M: Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *J Lipid Res* 2014; 55(1): 13-31.
9. 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-499S.
10. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M: 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): its important role in the degradation of vitamin D. *Arch Biochem Biophys* 2012; 523(1): 9-18.
11. Norman AW: Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology* 2007; 147(12): 5542-5548.
12. Weaver CM, Heaney RP: Calcium. [In:] Shils ME, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ (eds.): *Modern nutrition in health and disease*. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, Philadelphia, PA, USA 2006: 194-210.
13. van der Meijden K, Bakker AD, van Essen HW et al.: Mechanical loading and the synthesis of 1,25(OH)₂D in primary human osteoblasts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 156: 32-39.
14. Holick MF: Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116(8): 2062-2072.
15. Holick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.
16. Jones G: Extrarenal Vitamin D Activation and Interactions between Vitamin D₂, Vitamin D₃, and Vitamin D Analogs. *Annu Rev Nutr* 2013; 33: 23-44.
17. Wang L, Song Y, Manson JE et al.: Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012 Nov; 5(6): 819-829.
18. Garland CF, Kim JJ, Mohr SB et al.: Meta-analysis of all-cause mortality according to serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Pub Health* 2014 Aug; 104(8): e43-50.
19. Song Y, Wang L, Pittas AG et al.: Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2013 May; 36(5): 1422-1428.

20. Hossein-Nezhad A, Spira A, Holick MF: Influence of Vitamin D Status and Vitamin D₃ Supplementation on Genome Wide Expression of White Blood Cells: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *PLoS One* 2013; 8(3): e58725.
21. McDonnell SL, Baggerly C, French CB et al.: Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations \geq 40 ng/ml Are Associated with > 65% Lower Cancer Risk: Pooled Analysis of Randomized Trial and Prospective Cohort Study. *PLoS One* 2016 Apr 6; 11(4): e0152441.
22. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM et al.: Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007 Jun; 85(6): 1586-1591.
23. Grant WB: 25-Hydroxyvitamin D and breast cancer, colorectal cancer, and colorectal adenomas: case-control versus nested case-control studies. *Anticancer Res* 2015; 35(2): 1153-1160.
24. Grant WB: Roles of Solar UVB and Vitamin D in Reducing Cancer Risk and Increasing Survival. *Anticancer Res* 2016; 36(3): 1357-1370.
25. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF: Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000; 374: 334-338.
26. Harant H, Andrew PJ, Reddy GS et al.: 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and a variety of its natural metabolites transcriptionally repress nuclear-factor-kappa B-mediated interleukin-8 gene expression. *Eur J Biochem* 1997 Nov 15; 250(1): 63-71.
27. Antico A, Tampoaia M, Tozzoli R, Bizzaro N: Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev* 2012 Dec; 12(2): 127-136.
28. Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ et al.: Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One* 2010 Jun 14; 5(6): e11088.
29. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L et al.: Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008 Oct; 29(6): 726-776.
30. Scragg R: Seasonality of cardiovascular disease mortality and the possible protective effect of ultra-violet radiation. *Int J Epidemiol* 1981; 10(4): 337-341.
31. Juonala M, Voipio A, Pahkala K et al.: Childhood 25-OH vitamin D levels and carotid intima-media thickness in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 Apr; 100(4): 1469-1476.
32. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM et al.: Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med* 2010 Jul 12; 170(13): 1135-1141.
33. Annweiler C, Rolland Y, Schott AM et al.: Serum vitamin D deficiency as a predictor of incident non-Alzheimer dementias: a 7-year longitudinal study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011; 32(4): 273-278.
34. Annweiler C, Rolland Y, Schott AM et al.: Higher vitamin D dietary intake is associated with lower risk of Alzheimer's disease: a 7-year follow-up. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012 Nov; 67(11): 1205-1211.
35. Slinin Y, Paudel ML, Taylor BC et al.: Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group: 25-Hydroxyvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men. *Neurology* 2010 Jan 5; 74(1): 33-41.
36. Henry HL: The 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase. [In:] Feldman D, Pike JW, Glorieux FH (eds.): *Vitamin D*. Elsevier Academic Press, San Diego, CA 2005: 69-83.
37. Morris HA, Anderson PH: Autocrine and paracrine actions of vitamin D. *Clin Biochem Rev* 2010 Nov; 31(4): 129-138.
38. Spedding S, Vanlint S, Morris H, Scragg R: Does vitamin d sufficiency equate to a single serum 25-hydroxyvitamin d level or are different levels required for non-skeletal diseases? *Nutrients* 2013; 5(12): 5127-5139.
39. Ross AC, Manson JE, Abrams SA et al.: The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Jan; 96(1): 53-58.
40. Jeans PC: Vitamin D. *J Am Med Assoc* 1950; 1243: 177-181.
41. Priemel M, von Demarsh 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 Feb; 25(2): 305-312.
42. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al.: Endocrine Society: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Jul; 96(7): 1911-1930.
43. Płudowski 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.
44. Munns CF, Shaw N, Kiely M et al.: Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016 Feb; 101(2): 394-415.
45. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML et al.: Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin* 2013 Apr; 29(4): 305-313.
46. Moe SM, Drüeke TB, Block GA et al.: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group, KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 113: S1-130.
47. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults: Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc* 2014 Jan; 62(1): 147-152.
48. Pérez-López FR, Brincat M, Erel CT et al.: EMAS position statement: Vitamin D and postmenopausal health. *Maturitas* 2012 Jan; 71(1): 83-88.
49. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S et al.: Mutations in CYP24 A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med* 2011 Aug 4; 365(5): 410-421.
50. Jones KL: Williams syndrome: an historical perspective of its evolution, natural history, and etiology. *Am J Med Genet Suppl* 1990; 6: 89-96.
51. Pober BR: Williams-Beuren syndrome. *N Engl J Med* 2010; 362(3): 239-252.
52. Holick MF: Vitamin D Is Not As Toxic As Was Once Thought: A Historical and an Up-to-Date Perspective. *Mayo Clin Proc* 2015; 90(5): 561-564.
53. Dudenkov DV, Yawn BP, Oberhelman SS et al.: Changing incidence of serum 25-hydroxyvitamin D values above 50 ng/mL: A 10 year population-based study. *Mayo Clin Proc* 2015; 90(5): 577-586.
54. Pietras SM, Obayan BK, Cai MH, Holick MF: Vitamin D₂ treatment for vitamin D deficiency and insufficiency for up to 6 years. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1806-1818.
55. Lightwood R, Stapleton T: Idiopathic hypercalcaemia in infants. *Lancet* 1956 Jun 30; 270(6931): 1028-1032.
56. Stapleton T, Macdonald WB, Lightwood R: The pathogenesis of idiopathic hypercalcemia in infancy. *Am J Clin Nutr* 1957; 5(5): 533-542.
57. Samuel HS: Infantile hypercalcaemia, nutritional rickets, and infantile scurvy in Great Britain. *Br Med J* 1964; 1(5399): 1659-1661.
58. 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. *Brit J Nutr* 2012; 23: 1-5.
59. Garland CF, Kim JJ, Mohr SB et al.: Meta-analysis of all-cause mortality according to serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Public Health* 2014 Aug; 104(8): e43-50.
60. Grant WB, Karras SN, Bischoff-Ferrari HA et al.: Do studies reporting 'U'-shaped serum 25-hydroxyvitamin D-health outcome relationships reflect adverse effects? *Dermatoendocrinol* 2016 May 16; 8(1): e1187349.
61. Shea RL, Berg JD: Self-administration of Vitamin D supplements in the general public can result in high to toxic 25-hydroxyvitamin D levels. *Ann Clin Biochem* 2016 Jul 15. pii: 0004563216662073 (Epub ahead of print).
62. Grant WB, Cross HS, Garland CF et al.: Estimated benefit of increased vitamin D status in reducing the economic burden of disease in Western Europe. *Prog Biophys Mol Biol* 2009; 99(2-3): 104-113.
63. Grant WB: An estimate of the global reduction in mortality rates through doubling vitamin D levels. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65(9): 1016-1126.
64. Poole CD, Smith J, Davies JS: Cost-effectiveness and budget impact of Empirical vitamin D therapy on unintentional falls in older adults in the UK. *BMJ Open* 2015; 5(9): e007910. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-007910.
65. Heaney RP: Guidelines for optimizing design and analysis of clinical studies of nutrient effects. *Nutr Rev* 2014; 72(1): 48-54.
66. U.S. Food and Drug Administration: Food Additives Permitted for Direct Addition to Food for Human Consumption; Vitamin D₂, 2016; <https://www.federalregister.gov/articles/2016/07/18/2016-16738/food-additives-permitted-for-direct-addition-to-food-for-human-consumption-vitamin-d2-and-vitamin-d3>, 2016 (accessed: 22.07.2016).