

*Magdalena Walicka, Agnieszka Jasik, Marzanna Paczyńska, Michał Wąsowski, Marek Tałałaj, Ewa Marcinowska-Suchowierska

Niedobór witaminy D – problem społeczny

Vitamin D deficiency – public health problem

Klinika Medycyny Rodzinnej i Chorób Wewnętrznych
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Ewa Marcinowska-Suchowierska

Streszczenie

Witamina D jest niezbędna do utrzymania dobrego stanu kośćca. Jej źródłem jest produkcja skórna oraz pożywienie. Zaopatrzenie organizmu ludzkiego w witaminę D zależy głównie od ekspozycji na światło słoneczne (UVB 290-315 nm). Na skórną syntezę witaminy D wpływają: pora roku, szerokość geograficzna, pora dnia, kolor skóry, wiek, użycie filtrów przeciwsłonecznych. Niedobór witaminy D wywołuje krzywicę u dzieci, a u osób dorosłych zwiększa ryzyko złamania w przebiegu osteoporozy oraz powoduje osteomalację. Niedobór witaminy D jest powszechny i dotyczy zwłaszcza ludzi starych. Zalecana dzienna podaż (RDA) 400 IU/d jest zbyt mała i wymaga zmiany. Największą barierą legislacyjną utrudniającą walkę z hipowitaminozą D stanowi fakt, że dawka 50 µg/dobę jest górną granicą dla tej substancji w suplementach żywieniowych. Należy zatem ponownie poddać ocenie powyższe ograniczenia.

Słowa kluczowe: witamina D, światło słoneczne, pożywienie, niedobory, osteoporoza

Summary

Vitamin D is essential for the maintenance of good bone health. Its sources can be skin production and diet intake. Most humans depend on sunlight exposure (UVB 290–315 nm) to satisfy their requirements for vitamin D. Season, latitude, time of day, skin pigmentation, aging, sunscreen use, all influence the cutaneous production of vitamin D₃. Vitamin D deficiency not only causes rickets among children and osteomalacia among adults but also it has been associated with an increased risk for osteoporosis fracture. The prevalence of hypovitaminosis D is considerable and mainly old people are affected. A recommended dietary allowance (RDA) 400 IU per day is not enough and should be increased. Currently, the major legislative barrier to improving vitamin D status for the general public is that 50 µg/day is the upper limit (UL) for this nutrient. The evidence for this preceding safety limit needs to be reassessed.

Key words: vitamin D, sunlight, food, inadequacy, osteoporosis

WPROWADZENIE

Określenie „witamina D” lub „witaminy D” obejmuje grupę związków chemicznych, o ogólnym wzorze $C_{28}H_{43}OH$, z grupy steroidów wykazujących działanie przeciwkrzywicze; spośród nich największe znaczenie praktyczne dla człowieka ma witamina D₂ i witamina D₃.

Witaminy D (D₂ i D₃) nie wykazują działania biologicznego. Są one substancjami wyjściowymi, które w organizmie ulegają cyklowi przemian prowadzącemu do wytworzenia czynnych metabolitów. Pierwszy etap to hydroksylacja witaminy D w wątrobie, w wyniku której powstaje 25-hydroksywitamina D [25(OH)D] – substancja o umiarkowanej aktywności biologicznej (przeciwkrzywicznej), stanowiąca główną formę witaminy D w krwiobiegu. Drugi etap przemian odbywa się w nerkach, gdzie zachodzi hydroksylacja w pozycji 1α prowadząc do syntezy 1,25-dihydroksywitaminy D [1,25(OH)₂D],

powszechnie uznanej za najbardziej aktywną postać witaminy D.

Postęp w ostatnich latach poważnie rozszerzył wiedzę zarówno o metabolizmie witaminy D, jak i mechanizmach go regulujących, a także tkankach jej działania docelowego. W wyniku tego 1,25(OH)₂D uznano za hormon, a cykl przemian witaminy D objęto nazwą „system endokryny witaminy D”.

Witamina D pełni niekwestionowaną rolę w procesach wzrostu i mineralizacji kości. Powoduje ona zwiększenie wchłaniania wapnia w przewodzie pokarmowym, jego utylizację w kościach przez wzmaganie mineralizacji nowo powstałego osteoidu, a ponadto zwiększa absorpcję wapnia i fosforanu w nerkach. Niedobór witaminy D uznany został za czynnik ryzyka rozwoju osteoporozy, ponieważ zmniejsza wytrzymałość mechaniczną szkieletu, sprzyja upadkom zwiększając ryzyko złamań (1).

Celem tego opracowania jest przybliżenie przyczyn narastającego niedoboru witaminy D przez pryzmat jej metabolizmu w warunkach fizjologii oraz omówienie skutków jej niedoboru dla kośćca.

METABOLIZM WITAMINY D W WARUNKACH FIZJOLOGICZNYCH

Źródła witaminy D

Witamina D₃ (cholekalcyferol) pochodzi z dwóch źródeł. Znaczna jej część znajduje się w pokarmach (ryby, jaja, wątroba zwierzęca, produkty mleczne) i ulega wchłanianiu w przewodzie pokarmowym, a część powstaje pod wpływem promieniowania ultrafioletowego działającego na znajdujący się w skórze dehydrocholesterol. Witamina D₂ (ergokalcyferol) dostarczana jest do organizmu tylko doustnie w spożywanych pokarmach roślinnych oraz grzybach. Jednostką międzynarodową (IU) witaminy D jest 0,025 µg czystego kalcyferolu. Dzienna zalecana podaż (Recommended dietary allowance – RDA) witaminy D u osób dorosłych wynosi 400 IU.

Oceniając zaopatrzenie organizmu w witaminę D u osób z wyrównaną podażą doustną witaminy D₂ ustalono, że około 80% znajdującej się w ustroju witaminy D pochodzi z syntezy skórnej. W krajach nie stosujących wzbogacania żywności w witaminę D procent ten jest prawdopodobnie jeszcze wyższy.

Witamina D podana doustnie wraz z pożywieniem w ponad 80% wchłania się z przewodu pokarmowego, głównie w odcinku czczym jelita cienkiego. Wchłanianie jej ułatwione jest w obecności soli i kwasów żółciowych, kwasów tłuszczowych, monoglicerydów. Zaabsorbowana witamina D przechodzi następnie do limfy, gdzie wiąże się głównie z chylomikronami (90%); wynika to z jej dobrej rozpuszczalności w tłuszczach, a zarazem wysokiego stężenia chylomikronów w limfie. Z chwilą wymieszania limfy z krwią, witamina D transportowana jest do wątroby (głównie w połączeniu z białkiem wiążącym – vitamin D binding protein [DBP], którego stężenie w krwi jest sześć razy większe niż w limfie) w celu jej hydroksylacji (1, 2).

Synteza skórna witaminy D

Endogenna synteza skórna witaminy D odbywa się zasadniczo w dwóch etapach: pierwszy – znajdujący się w skórze substrat, 7-dehydrocholesterol (7DHC), ulega przekształceniu w prowitaminę D (pre-D₃) pod wpływem promieniowania ultrafioletowego (UV) o długości fali 290-320 nm (UVB), drugi – prowitamina D₃ pod wpływem temperatury ciała ulega przekształceniu w witaminę D₃. Witamina D₃ powstająca w głębszych warstwach naskórka w pobliżu naczyń krwionośnych i limfatycznych wiązana jest całkowicie przez DBP – białko cechujące się ogromną pojemnością i siłą wiązania witaminy D.

Badania nad syntezą skórą witaminy D ujawniły istotne różnice w jej fotosyntezie zależnie od czasu ekspozycji skóry na UVB. Ustalono, że po krótkiej jednorazowej ekspozycji skóry na promieniowanie UV następuje szybka (w ciągu 15 min.) przemiana 7DHC do pre-D₃, która magazynowana jest w naskórku, a następnie – pod wpły-

wem temperatury ciała – pre-D₃ ulega przekształceniu w witaminę D₃ (10% w ciągu 6 h), która powoli uwalniana jest do krwiobiegu (3 dni). Przemiana taka sprzyja maksymalnemu wykorzystaniu pojedynczej krótkiej ekspozycji skóry na promienie UVB do zapoczątkowania reakcji syntezy witaminy D, która w dalszych etapach nie wymaga energii słonecznej.

Przedłużona ekspozycja skóry na promienie UV prowadzi do powstania nieaktywnych biologicznie związków, lumisterolu i tachysterolu, które zapobiegają niebezpieczeństwu zatrucia witaminą D₃ na skutek nadmiernego nasłonecznienia. Nieaktywne biologicznie fotoprodukty, wobec braku zdolności DBP do ich wiązania, ze złączającym się naskórkiem systematycznie są usuwane z organizmu.

Należy podkreślić, że przemiana pre-D₃ do lumisterolu i tachysterolu pod wpływem promieni UV jest odwracalna. W przypadku obniżenia zawartości pre-D₃ (w wyniku jej powolnej przemiany termicznej do witaminy D₃) jej ilość może wzrosnąć na skutek fotochemicznej przemiany lumisterolu do pre-D₃.

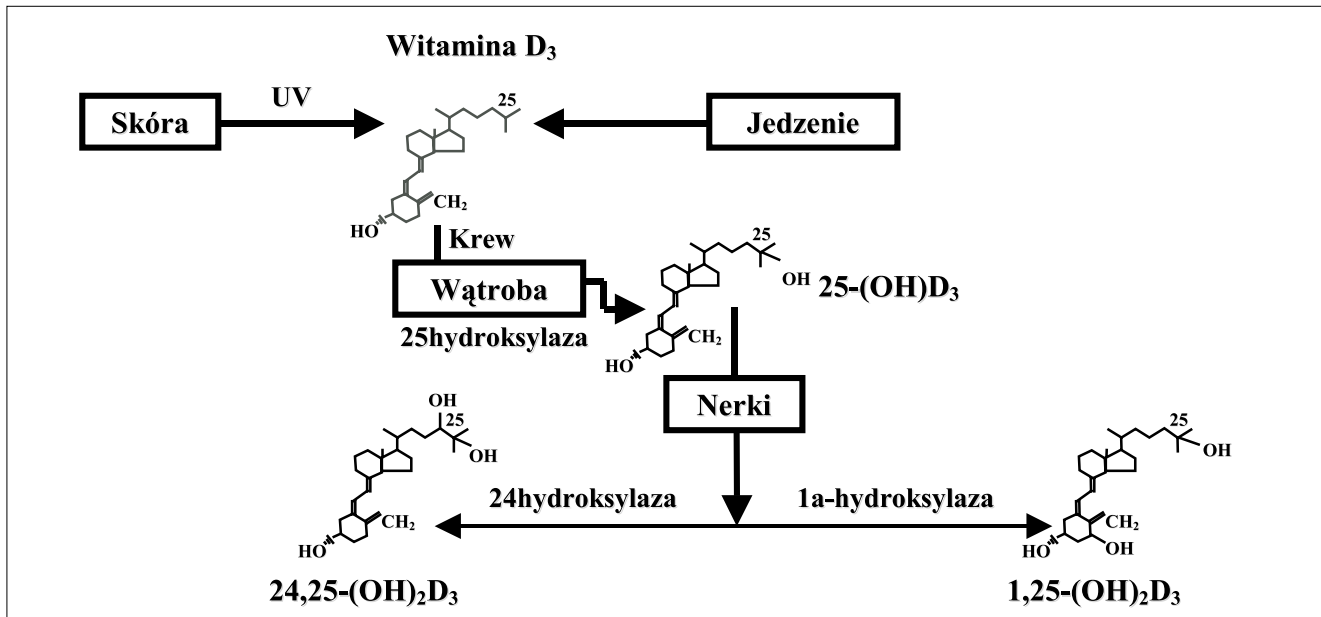
W badaniach klinicznych nad efektywnością skórnej syntezy witaminy D wykazano, że u osób o jasnym zabarwieniu skóry 1 dawka rumieniowa (1 MED), tj. dawka promieni UV wywołująca minimalny rumień skóry, doprowadza do 10-krotnego wzrostu stężenia witaminy D₃ w surowicy krwi na skutek uwolnienia około 30 µg D₃ z 1 m² powierzchni ciała w ciągu 24 h. Powrót do normalnego stężenia witaminy D₃ podwyższonego po naświetleniu skóry promieniami UV następuje po kilku dniach. Zmianom tym u ludzi zdrowych towarzyszy niewielki wzrost poziomu 25(OH)D; u osób z niedoborami witaminy D obserwuje się natomiast znaczny, bo aż 3-krotny, wzrost stężenia 25(OH)D w krwi.

Metabolizm witaminy D

Pierwszym etapem na drodze metabolizmu witaminy D jest jej hydroksylacja w pozycji 25 łańcucha bocznego, doprowadzająca do powstania 25-hydroksywitaminy D – 25(OH)D. Reakcja ta zachodzi w wątrobie – zarówno we frakcji mitochondrialnej, jak i mikrosomalnej hepatocytów, gdzie zlokalizowane są 25-hydroksylazy różniące się składem i powinowactwem z substratem (stałą Michaelisa – Km).

W fizjologicznym stężeniu 25(OH)D nie ma biologicznego wpływu na metabolizm wapnia. Ten metabolit witaminy D wymaga dalszej hydroksylacji do powstania czynnego związku 1,25-dihydroksywitaminy D-1,25(OH)₂D (ryc. 1).

Nerka jest głównym miejscem syntezy 1,25(OH)₂D. Synteza 1,25(OH)₂D w nerkach zależna jest od wielofunkcyjnego receptora klirensującego – megaliny, występującej w cewkach proksymalnych. Megalina cewkowa wiążąc przesączoną w kłębuszkach 25(OH)D (związaną z białkiem nośnikowym) przekazuje ją do komórek cewkowych, gdzie zachodzi konwersja 25(OH)D do 1,25(OH)₂D. Megalina nerkowa wiąże również parathormon (PTH), uczestnicząc w jego inaktywacji oraz bierze udział w regulacji aktywności receptora dla PTH i peptydu PTH-podobnego (PTH – PTHrP – R). Ustalono, że w



Ryc. 1. Przemiany witaminy D.

nerce oprócz $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ mogą powstać również inne dwuhydroksylowe pochodne witaminy D, jak 24, 25-dihydroksywitamina D ($24, 25(\text{OH})_2\text{D}$) w wyniku działania 24-hydroksylazy) oraz 25, 26($\text{OH})_2\text{D}$ (w wyniku działania 26-hydroksylazy). Pozanerkową konwersję $25(\text{OH})\text{D}$ do $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ wykazano w tkance kostnej, łożysku, monocytach i tkankach ziarnicznych (1, 2, 4).

Mechanizmy regulujące metabolizm witaminy D

W odróżnieniu od nieenzymatycznej syntezy witaminy D w skórze, przemiana witaminy D do $25(\text{OH})\text{D}$ i $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ wymaga obecności enzymów – hydroksylaz, których aktywność zależy od wielu czynników. Ustalono, że aktywność 25-hydroksylazy wątrobowej ulega zwiększeniu pod wpływem ilości substratu, stężenia DBP i niektórych leków (np. przeciwpadaczkowych), a zmniejszeniu przez końcowe metabolity tej przemiany. Aktywność enzymu katalizującego 1-hydroksylację i/lub 24-hydroksylację $25(\text{OH})\text{D}$ zależy natomiast od stężenia wapnia i fosforanów w surowicy krwi oraz od wielu hormonów i prostaglandyn.

Najaktywniejszym stymulatorem syntezy $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ jest parathormon (PTH) i peptyd PTH-podobny (PTHrP) oraz obniżenie kalceмии i fosfatemii. Działanie hamujące na powstawanie $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ma wzrost stężenia tego hormonu ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$ tworzy z 1α -hydroksylazą układ sprzężenia zwrotnego), niedobór PTH i PTHrP, hiperkalcemia, hiperfosfatemia, kalcytonina, a także kwasica konstelacja metaboliczna.

Czynniki pobudzające 1α -hydroksylację $25(\text{OH})\text{D}$ wykazują najczęściej hamujący wpływ na powstawanie $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ i odwrotnie – inhibitory 1α -hydroksylazy $25(\text{OH})\text{D}$ z reguły stymulują syntezę $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ (1, 4).

Katabolizm metabolitów witaminy D

W warunkach fizjologicznych w surowicy krwi obecne są trzy główne metabolity witaminy D: $25(\text{OH})\text{D}$,

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ i $24,25(\text{OH})_2\text{D}$, które w miarę upływu czasu są eliminowane z ustroju. Odbywa się to na skutek konwersji w związki bardziej polarne w tkankach docelowych, a także wydalania z żółcią. Metabolit wątrobowy $25(\text{OH})\text{D}$ ulega eliminacji przez 1- i 24-hydroksylację oraz wydalaniu z żółcią, po uprzednim jego sprzężeniu z kwasem glukuronowym lub siarkowym.

Podobnie jak $25(\text{OH})\text{D}$, pozostałe metabolity witaminy D po sprzężeniu z kwasem glukuronowym lub siarkowym w wątrobie, są wydalane wraz z żółcią do jelita i podlegają krążeniu jelitowo-wątrobowemu (analogicznie do kwasów żółciowych). Ustalono, że w warunkach fizjologicznych zaledwie 3% z krążących w krwi metabolitów ulega wydalaniu z moczem i z kałem. Tak więc stężenie metabolitów witaminy D w krwi jest determinowane nie tylko przez ich syntezę, ale i przez katabolizm oraz wydalanie (2, 4).

Znaczenie biologiczne $1,25(\text{OH})_2\text{D}$

W ostatnich latach udowodniono jednoznacznie wiodącą rolę metabolitów witaminy D w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej przez oddziaływanie ich na jelito, nerki, kości, skórę, przytarczycę.

Dzięki odkryciu receptorów specyficznych dla $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ poznano bliżej mechanizm działania witaminy D w regulacji homeostazy wapniowo-fosforanowej. Jest on podobny do działania większości hormonów steroidowych. Cząsteczka steroidu wnika do komórki receptorowej na zasadzie dyfuzji niejonowej (lipofilna z łatwością pokonuje bariery lipidowe), łączy się z białkiem receptorowym i jako zaktywowany kompleks indukuje w jądrze biosyntezę nowej molekuly mRNA, a następnie nowego białka lub białek. Ten sposób działania ma miejsce we wszystkich komórkach tkanek klasycznie docelowych dla witaminy D: w jelicie, kościach, nerkach. Efekty biologiczne $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ zależne są od

liczby receptorów (VDR) i ich powinowactwa do $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, heterodimeryzacji kompleksu VDR – $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ z receptorem retinoidowym X i powinowactwem tego heterodimeru do odpowiedniego elementu odpowiedzi na poziomie DNA jądrowego oraz od katabolizmu kalcytriolu. Jedną z najważniejszych funkcji $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ jest wpływ tego hormonu na jelito, nerkę i kość (1, 5, 6).

Wpływ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ na jelito

Kalcytriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) działa na enterocyt w sposób bezpośredni i pośredni, doprowadzając w efekcie do wzrostu absorpcji wapnia z przewodu pokarmowego. Mechanizm bezpośredniego oddziaływania kalcytriolu polega na modyfikacji struktury fosfolipidów błony luminalnej, co może powodować lokalny wzrost przepuszczalności błony luminalnej dla jonów. Ten etap działania witaminy D jest niezależny od syntezy białek de novo.

Drugiemu pośredniemu mechanizmowi działania $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ na poziomie komórki towarzyszy aktywacja genomu i synteza de novo białka wiążącego wapń CaBP.

Czas biologicznej reakcji jelita w postaci wzrostu absorpcji wapnia na podanie $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pojawia się po 8-10 godzinach. W wyniku obserwacji odpowiedzi jelita na różne dawki $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ podawane w odstępach 3-tygodniowych ustalono, że istnieje zależność liniowa między jelitową akumulacją $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ a ilością stężenia jelitowego CaBP. Oznacza to, że im więcej $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ lokalizuje się w jelicie, tym większa jest produkcja CaBP, tym większe jest również wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego.

Udowodniono jeszcze jeden bardzo ważny aspekt działania witaminy D jako systemu endokrynnego, a mianowicie: wpływ zawartości wapnia i fosforu w diecie na stężenie jelitowe CaBP, a tym samym na absorpcję wapnia z przewodu pokarmowego (AbCa).

Wykazano, że jelito odznacza się dużymi zdolnościami adaptacyjnymi w tym zakresie. Przy stosowaniu diety o niskiej zawartości wapnia jelito wytwarza znacznie więcej CaBP niż przy podawaniu diet o dużej zawartości wapnia, gdy synteza CaBP jest kilka razy mniejsza. W przypadku stosowania diety o niskiej zawartości wapnia dochodzi do hipokalcemii, która jest bodźcem do wydzielania parathormonu (PTH) przez przytarczycę. Parathormon natomiast jest silnym stymulatorem działania 1α -hydroksylazy nerkowej, doprowadzającym do wzrostu syntezy $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Z chwilą normalizacji stężenia wapnia w surowicy zmniejsza się synteza PTH i dzięki temu zmniejsza się aktywność 1α -hydroksylazy nerkowej, doprowadzając do zmniejszonej syntezy $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, spadku syntezy CaBP w jelicie, co w ostateczności prowadzi do spadku absorpcji wapnia w przewodzie pokarmowym (1, 4).

Wpływ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ na nerkę

Nerki są miejscem biosyntezy $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ oraz organem jej docelowego działania. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ stymuluje wchłanianie zwrotne wapnia i fosforanów z płynu cewkowego do krwi. Jak już wspomniano, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ wpływa

pobudzająco na aktywność 24 -hydroksylazy, a hamująco na 1α -hydroksylazę (2, 4).

Wpływ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ na tkankę kostną

Powszechnie wiadomo, że witamina D niezbędna jest do prawidłowego rozwoju i mineralizacji kości. Receptory dla $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ oraz białko wiążące wapń (CaBP) o ciężarze cząsteczkowym 28 tys. daltonów odkryto w osteoblastach i chondrocytach. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ stymuluje receptory jądrowe witaminy D w osteoblastach, zwiększając ekspresję ligandu aktywującego jądrowy czynnik transkrypcyjny κB (NF κB) RANKL. Stwierdzono ich obecność również w prekursorach osteoklastów, w monocytach, ale nie znaleziono w dojrzałych osteoklastach, co sugeruje, że $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ wywiera wpływ na formowanie osteoklastów, nie wpływa natomiast na ich aktywność.

Niedobór tego hormonu jest przyczyną krzywicy u dzieci, a u osób dorosłych osteomalacji lub osteoporozy. Nadmiar $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ powoduje wzrost resorpcji kostnej (osteolizę osteoklastyczną) i hamuje syntezę kolagenu, naśladując w swym działaniu efekt jaki PTH wywiera na kość; nadmiar $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ poza tym może blokować replikację komórek i hamować wzrastanie kości (2, 4).

NIEDOBORY WITAMINY D

Przyczyny niedoboru witaminy D

Niedobór witaminy D jest następstwem: zmniejszonego jej „dowozu” z pożywieniem, upośledzonej syntezy skórnej, zaburzonej hydroksylacji, nadmiernego katabolizmu. Może się ujawnić (mimo dostarczania witaminy D w dostatecznej ilości) na skutek zmniejszonej wrażliwości tkanek docelowych na $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (np. defekt receptora). Prowadzi on do hipokalcemii, rozwoju wtórnej nadczynności przytarczyc i hipofosfatemii, zaburzeń dojrzewania i mineralizacji nowo powstającej tkanki kostnej w miejscach jej przebudowy bądź gromadzenia się tkanki chrzęstnej w kościach dzieci rosnących.

Krzywica z niedoboru witaminy D u dzieci, a osteomalacja u dorosłych, często jeszcze występują wśród osób o ciemnym zabarwieniu skóry, żyjących w krajach o umiarkowanym klimacie oraz u osób starszych, stale przebywających w zamkniętych pomieszczeniach. Przyczyną niedoborów witaminy D u tych osób jest niedostateczna synteza skóry na witaminy D i/lub niedobory egzogennej witaminy D podawanej z pożywieniem.

Do niedoboru witaminy D dochodzi u osób z zespołem złego wchłaniania, który zazwyczaj ujawnia się u osób z przewlekłymi chorobami przewodu pokarmowego lub przewlekłymi chorobami wątroby. Ustalono, że w tej grupie dominują zaburzenia metabolizmu witaminy D, spowodowane jej zmniejszoną biodostępnością w wyniku upośledzonej syntezy skórnej, upośledzonego wchłaniania z przewodu pokarmowego, zaburzeń w krążeniu jelito-

wo-wątrobowym witaminy D i jej metabolitów. Niskie stężenie 25(OH)D u osób z marskością wątroby, które ulega zwiększeniu po podaniu witaminy D drogą pozajelitową sugeruje, że w większości przypadków w tej grupie chorych przyczyną niedoborów witaminy D jest jej upośledzona biodostępność, a nie zaburzona hydroksylacja wątrobowa. Do zaburzeń hydroksylacji witaminy D do 25(OH)D w wątrobie dochodzi bowiem tylko w skrajnie ciężkiej niewyrównanej marskości wątroby.

Krzywica lub osteomalacja po lekach przeciwdrgawkowych stanowi, obok ciężkich chorób wątroby, jeden z nielicznych przykładów zaburzenia metabolizmu witaminy D₃ na etapie jej wątrobowej hydroksylacji. Ustalono, że barbiturany, fenydantoina i piramidon są induktorami mikrosomalnych enzymów wątrobowych (np. glukuronidaz), do których należy również nadzorująca wątrobowy etap aktywacji witaminy D 25-hydroksylaza cholekalcyferolu. Indukcja wątrobowej hydroksylacji witaminy D₃ oddziałuje niekorzystnie, przyspiesza bowiem wydalanie z żółcią glukuronowych nieaktywnych metabolitów witaminy D. U pacjentów przewlekle leczonych przeciwdrgawkowo stwierdzono niskie stężenie 25(OH)D w surowicy i zmieniony jej stosunek do 1,25(OH)₂D, ale stężenie 1,25(OH)₂D jest prawidłowe lub wysokie.

Zaburzenia metabolizmu witaminy D na etapie jej 1 α -hydroksylacji prowadzą do znacznego obniżenia stężenia 1,25(OH)₂D i ujawnienia objawów niedoboru witaminy D. Występują one zarówno w chorobach dziedzicznych – witamino-D zależnej krzywicy typu II, w krzywicy hipofosfatemicznej, jak i w nabytych – w przewlekłej niewydolności nerek, w ciężkich tubulopatiach, w niedoczynności przytarczyc, w rzekomej niedoczynności przytarczyc. Obniżona aktywność 1 α -hydroksylazy jest przyczyną zmniejszonego stężenia 1,25(OH)₂D w osteoporozie, zwłaszcza starczej, zaburzeniach wydzielania GH, prolaktyny oraz insuliny (1, 2, 4).

Najbardziej reprezentatywnym zespołem chorobowym, w którym dochodzi do zaburzeń receptora tkankowego 1,25(OH)₂D, jest krzywica witamino-D zależna typu II. Zespół ten jest uwarunkowany genetycznie. Cechuje go obniżona absorpcja wapnia z przewodu pokarmowego – mimo bardzo wysokiego stężenia 1,25(OH)₂D w krwi. Przyczyną nieprawidłowej odpowiedzi jelita na 1,25(OH)₂D upatruje się w zmniejszeniu liczby receptorów dla 1,25(OH)₂D w nabłonku jelitowym i/lub w zaburzeniach – w połączeniu 1,25(OH)₂D z białkiem receptorowym albo w zaburzeniach w wewnątrzkomórkowym przesuwaniu kompleksu 1,25(OH)₂D z receptorem. Zaburzenia te nie zapewniają syntezы dostatecznej ilości CaBP – niezbędnego do wchłonięcia wapnia z przewodu pokarmowego, prowadząc do hipokalcemii, hipersekrecji parathormonu, który z kolei wzmacnia fosfaturię i mobilizację mineralnych składników kości. W rezultacie rozwija się pełen obraz klinicznego niedoboru witaminy D, mimo jej dostatecznej podaży, czego wykładnikiem jest wysokie stężenie w surowicy krwi zarówno 25(OH)D, jak i 1,25(OH)₂D (2, 7).

Wskaźniki biochemiczne niedoboru witaminy D i skutki jej niedoboru dla kości

Oznaczenie stężenia 25-hydroksywitaminy D w surowicy krwi jest najlepszym, biochemicznym wskaźnikiem odzwierciedlającym zasoby witaminy D w organizmie. Oznaczanie stężenia najbardziej aktywnego biologicznie metabolitu witaminy D tj. 1,25(OH)₂D jest nieprzydatne, a nawet zwodnicze, ponieważ przy niedoborze witaminy D może być ono prawidłowe a nawet podwyższone. Nie bez znaczenia jest także fakt, że: jego stężenie jest 1000 razy mniejsze niż 25(OH)D, ma krótki czas półtrwania (4-6 godz. vs 2 tyg.).

Należy podkreślić, że ustalone i podawane przez referencyjne laboratoria, jako prawidłowe, stężenia witaminy D (10-55 ng/ml) w świetle obecnej wiedzy są nieprawidłowe. Dowiedzono bowiem, że pomimo stężenia 25(OH)D w granicach normy laboratoryjnej, wiele osób dorosłych ma ogólnoustrojowy niedobór witaminy D, który prowadzi do wtórnej nadczynności przytarczyc z następującą, stałą, wzmożoną resorpcją kości.

Obserwacje, że wydzielanie PTH jest minimalne, a efektywność wchłaniania wapnia w jelitach największa przy stężeniu 25(OH)D przekraczającym 30 ng/ml (75 nmol/l), stała się podstawą uznania za minimalne prawidłowe stężenie 25(OH)D – wartość 30 ng/ml (75 nmol/l). Wartości 21-29 ng/ml uważa się za niewystarczające, ponieważ nie powodują odpowiedniej supresji PTH, ani nie wiążą się z optymalnym wchłanianiem wapnia w jelitach. Stężenie 25(OH)D poniżej 20 ng/ml (50 nmol/l) uważane jest za granicę niedoboru witaminy D (8, 9).

Skutki pierwotnych niedoborów witaminy D dla kości (osteomalacja – zaburzenie mineralizacji przy prawidłowej masie kostnej i osteoporoza – zmniejszenie masy kostnej prawidłowo zmineralizowanej) zależą od stężenia 25(OH)D w krwi wtórnie wpływającego na stężenie parathormonu (PTH) i 1,25(OH)₂D. Wymaga podkreślenia fakt, że okres pełnoobjawowego niedoboru witaminy D poprzedzony jest zazwyczaj wieloletnim okresem subklinicznych zmian niecharakterystycznych. Może on być porównywalny z okresem subklinicznego niedoboru żelaza, a jego cechą zmienną jest stopniowe obniżanie się stężenia 25(OH)D w krwi. W subklinicznych niedoborach stężenie 25(OH)D jest obniżone, ale nie spada poniżej 20 ng/ml (50 nmol/l), natomiast w jawnych niedoborach witaminy D stężenie w krwi jest niższe niż 10 ng/ml (25 nmol/l) (8, 9, 10, 11).

Przy stężeniu 25(OH)D wynoszącym 10-20 ng/ml (25-50 nmol/l) osoczowe stężenie PTH jest nieznacznie podwyższone, a stężenie 1,25(OH)₂D może być prawidłowe. Takie zmiany w homeostazie wapniowej w miarę upływu czasu prowadzą do nasilenia obrotu kostnego, ale w okresie początkowym zmian w kościach nie powodują. Stężenie 25(OH)D pomiędzy 5-10 ng/ml (12, 5-25 nmol) powoduje umiarkowane podwyższenie PTH i obniżenie stężenia 1,25(OH)₂D, co już doprowadza do szybkiego obrotu kostnego i obniżenia masy kostnej. Dalsze obniżenie stężenia 25(OH)D – poniżej 5 ng/ml (12,5 nmol/l) – powoduje postępujące niekorzystne obniżenie 1,25(OH)₂D i wzrost PTH w krwi sprzyjające rozwojowi

osteomalacji, a ponadto wpływa na osłabienie siły mięśni, co może być przyczyną wzrostu prawdopodobieństwa upadków i w konsekwencji złamań (tab.1) (8, 9, 10, 11).

Tabela 1. Następstwa niedoboru witaminy D.

stopień	25-(OH)-D	1,25-(OH) ₂ -D	PTH	Kość
I	25-50 nmol/L (10-20 ng/ml)	↔	↑	norma/szybki obrót
II	12,5-25 nmol/L (5-10 ng/ml)	↔/↓	↑↑	szybki obrót
III	< 12,5 nmol/L (< 5 ng/ml)	↓	↑↑↑	szybki obrót/ osteomalacja

Niedobory witaminy D wskutek zmniejszenia jej syntezy skórnej i podaży z pożywieniem

Jak już wspomniano, na efektywność syntezy skórnej witaminy D wpływa wiele czynników, zarówno środowisko zewnętrzne (długość fali promieniowania, jego intensywność, stopień zanieczyszczenia powietrza i wilgotności), jak i cechy osobnicze, a przede wszystkim wiek i stopień pigmentacji skóry.

Jedyną drogą osiągnięcia stężenia 25(OH)D > 30 ng/ml (>75 nmol/l) bez dodatkowej suplementacji jest przebywanie na słońcu. Bez promieni UVB podaż witaminy D w diecie jest niewystarczająca. Synteza witaminy D przez skórę jest proporcjonalna do powierzchni skóry poddanej ekspozycji na światło słoneczne (1, 3).

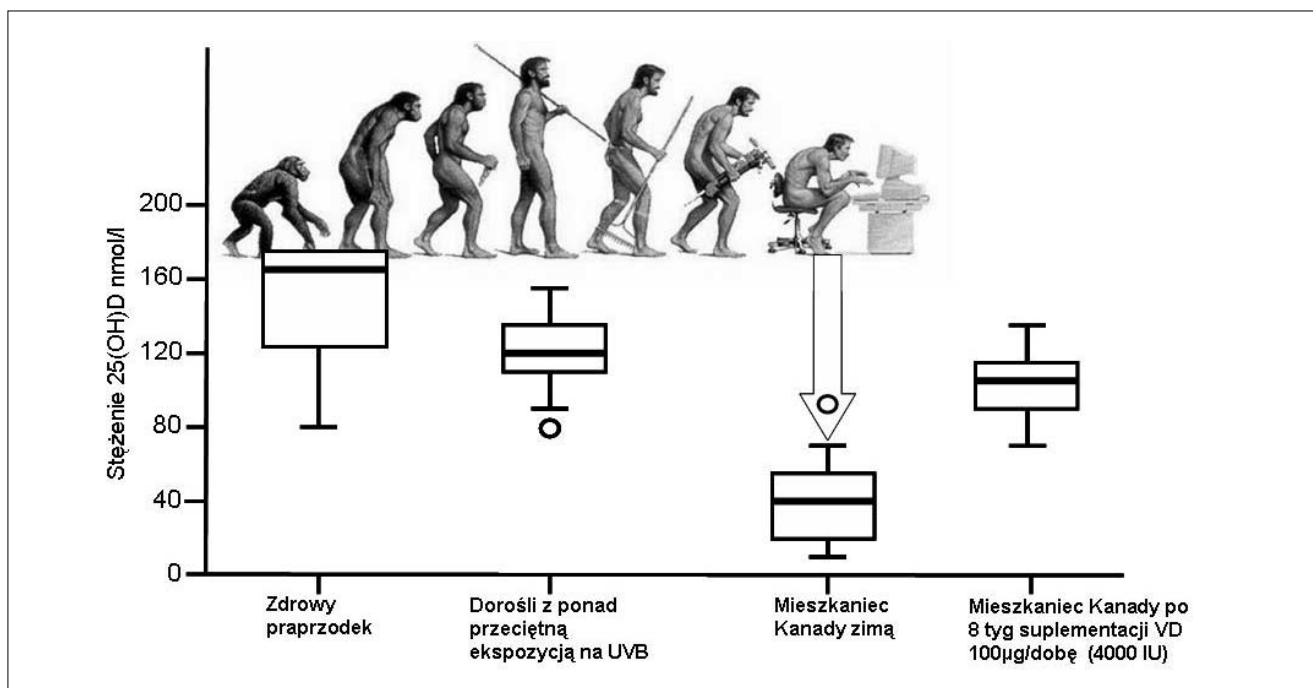
Analizując efektywność syntezy skórnej witaminy D, z uwzględnieniem ewolucji człowieka, trzeba podkreślić,

że praprzodek człowieka ewoluował w warunkach znacznie lepszego zaopatrzenia w witaminę D niż ma to miejsce obecnie. Cała powierzchnia ciała ekspozowana była codziennie na działanie promieni słońca, ponieważ żył w klimacie tropikalnym i był nagi. Warunki te różnią się zdecydowanie od warunków klimatycznych, środowiska czy stylu życia (ubranie, obawa przed nowotworami skóry) współczesnych ludzi, co ma ujemny wpływ na syntezę odpowiednich ilości witaminy D (11) (ryc. 2).

W dzisiejszych czasach średnie stężenie 25(OH)D u osób pracujących na zewnątrz wynosi 48,8 ng/ml (11). W klimacie europejskim w okresie zimowo-jesiennym przeważają dni bez słońca. Nic też dziwnego, że przeprowadzane badania wykazały niskie stężenie 25(OH)D u mieszkańców Europy (12). Liczba fotonów UVB, które docierają do powierzchni ziemi zależy od kąta padania promieni słońca. Zimą, wcześniej rano i po południu kąt padania promieni słonecznych jest ostry, fotony UVB są absorbowane przez ozon w atmosferze i wytwarzanie w skórze witaminy D jest ograniczone (13).

Zmiana koloru skóry z ciemnego na jasny była naturalnym procesem adaptacyjnym do migracji człowieka z równika w kierunku północnym i południowym. Jasny kolor skóry wiąże się z bardziej efektywną syntezą skórnej witaminy D przy ograniczonym dostępie promieni UVB. Miał on chronić naszych przodków przed krzywicą i związanymi z nią zniekształceniami miednicy, które uniemożliwiają poród siłami natury. Poniesiony koszt zmiany koloru skóry to, niestety, większa podatność na uszkodzenia przez UVB (1, 11).

Powszechne stosowanie filtrów przeciwsłonecznych (związków chemicznych wykorzystywanych w kosmetykach) jest niekorzystne dla syntezy skórnej witaminy D. Podsta-



Ryc. 2. Zmiany stężenia 25(OH)D w procesie ewolucji człowieka; efekt ekspozycji UVB i suplementacji witaminy D (11). Przedrukowano za zgodą Elsevier.

wowym zadaniem filtrów przeciwsłonecznych jest ochrona skóry przed szkodliwym działaniem światła słonecznego, czyli oparzeniem słonecznym i przyspieszonym starzeniem się skóry. Krem ochronny z filtrem SPF 8 zmniejsza zdolność skóry do syntezy witaminy D o 95% (14) dając efekt podobny do pigmentacji melaniną u Afroamerykanów.

Trzeba także podkreślić, że wraz z wiekiem zmniejsza się zdolność organizmu do wytwarzania tej witaminy pod wpływem promieni ultrafioletowych. U osób starszych zrogowaciała skóra i niska ekspozycja lub zupełny brak ekspozycji na światło słoneczne upośledzają syntezę witaminy D, co wraz ze znacznie zmniejszonym wchłanianiem jej z pokarmów jest główną przyczyną hipowitaminozy D. U osób po 60-65. roku życia niedobór witaminy D jest powszechny, natomiast u pensjonariuszy domów opieki społecznej jest on znaczny (15).

W ostatnich kilkudziesięciu latach obserwuje się niekorzystne zmiany w składzie diety. Współcześnie zdominowana jest ona przez tłuszcze, fast food, chipsy, batony. Nie dziwią więc wyniki europejskich badań, w których wykazano, że spożycie witaminy D na tle obowiązujących zaleceń jest niedostateczne. W roku 2002 w Danii, Finlandii, Irlandii i Polsce średnie spożycie witaminy D przez 12-letnie dziewczynki wynosiło 3,2 mg dziennie, a przez 70-75-letnie kobiety 4,1 mg dziennie (w Polsce odpowiednio 3,1 mg/d i 3,8 mg/d) (16). Dodatkowo takie produkty wysoko przetworzone, jak konserwy, koncentraty spożywcze, napoje typu cola, desery, sery żółte i topione zawierają nadmierną ilość związków fosforowych, a zwiększone spożycie fosforu doprowadza do hiperfosfatemii, co pogarsza syntezę aktywnej witaminy D w nerkach.

Niedobory witaminy D u osób otyłych

Związek między zwiększoną zawartością tłuszczu w organizmie, a niskim stężeniem 25(OH)D zauważono u ludzi i zwierząt już 30 lat temu. Zjawisko to wiązano z faktem rozpuszczalności witaminy D w tłuszczach, jej sekwestracją i magazynowaniem w tkance tłuszczowej oraz powolnym uwalnianiem do krążenia.

Obecnie w wielu badaniach wykazano, że osoby otyłe mają istotnie niższe stężenie 25-hydroksywitaminy D [25(OH)D] – w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała. Przyczyny tego zjawiska pozostają niejasne. Dowiedziono, że niskie stężenie 25(OH)D silniej koreluje z całkowitą zawartością tłuszczu w organizmie niż z BMI czy też masą ciała, co najprawdopodobniej wynika z kumulacji witaminy D w tkance tłuszczowej (17, 18). Inną przyczyną hipowitaminozy D u osób otyłych może być unikanie ekspozycji na światło słoneczne. Osoby otyłe często próbują maskować swoje defekty poprzez ubiór, a także rzadziej opuszczają dom. Kolejnej przyczyny upatruje się w upośledzonej syntezie skórnej. Wykazano bowiem, że u osób otyłych wzrost stężenia witaminy D po ekspozycji na promieniowanie UVB jest o 57% niższy niż u osób z prawidłową masą ciała (17, 19). Innym prawdopodobnym mechanizmem obniżonego stężenia witaminy D u osób

otyłych jest zwiększona synteza aktywnego metabolitu witaminy D – 1,25(OH)₂D w nerkach, co w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego hamuje produkcję 25(OH)D w wątrobie (20).

Z uwagi na epidemię otyłości we współczesnym świecie i nieskuteczność diety i wysiłku fizycznego w osiągnięciu redukcji masy ciała, wzrasta znaczenie zabiegów operacyjnych. Chirurgia bariatryczna jest niewątpliwie najskuteczniejszą metodą leczenia otyłości olbrzymiej. Niestety, w miarę upływu czasu po operacji, obserwuje się niedobory pierwiastków i witamin niezbędnych dla organizmu. Powikłania są zależne od obszernych zmian anatomicznych w przewodzie pokarmowym wywołanych zabiegiem, szczególnie wyłączeniem żołądkowym (Roux-en-Y gastric bypass) i wyłączeniem żółciowo-trzustkowym (biliopancreatic diversion). Komplikacje związane z pionową opaskową plastyką żołądka (vertical banded gastroplasty) są zależne od zmniejszonego spożycia niektórych produktów. Wśród niedoborów pokarmowych obserwowanych u pacjentów po chirurgicznym leczeniu otyłości należy wymienić hipowitaminozę D (18, 21).

Epidemiologia niedoboru witaminy D

Skala niedoboru witaminy D w świecie nie jest dokładnie poznana. Jednak w świetle dostępnych badań hipowitaminoza D wydaje się być epidemią w wielu populacjach świata.

Niedobory witaminy D uważa się za jeden z poważniejszych problemów zdrowotnych u dzieci, młodzieży, szczególnie Afroamerykanów, oraz osób w średnim i starszym wieku. Ustalono, że w Stanach Zjednoczonych stężenie 25(OH)D poniżej 20 ng/ml występuje u 36% zdrowych ludzi w wieku 18-29 lat, 42% czarnych kobiet w wieku 15-49 lat, 41% pacjentów ambulatoryjnych w wieku 49-83 lata i blisko 57% pacjentów oddziałów internistycznych.

Częstość występowania niedoborów witaminy D w Europie jest jeszcze większa. Na podstawie oznaczeń biochemicznych stwierdzono je u 28% do 100% zdrowych i 70%-100% hospitalizowanych dorosłych. Niedobór witaminy D jest powszechny u osób > 65 roku życia oraz u pacjentów z osteoporozą (8, 9).

Wiadomo, że znaczny niedobór witaminy D (stężenie 25(OH)D niższe niż 15 ng/ml) w miarę upływu czasu prowadzi do rozwoju jawnych klinicznie patologii szkieletu (u dzieci do krzywicy, a u dorosłych do osteomalacji).

Niepokoii fakt, że badania oceniające zaopatrzenie organizmu w witaminę D, przeprowadzone w dużej grupie niemowląt, dzieci i dorosłych, którzy nie mieli cech klinicznych zaburzeń metabolizmu wapnia i nieprawidłowości szkieletu, wykazały ogólnoustrojowe niedobory witaminy D.

Dane prezentowane w literaturze wykazują, że spośród 40 „zdrowych” (głównie rasy innej niż kaukaska) par matek z dziećmi aż 73% matek i 80% niemowląt ma stężenie 25(OH)D niższe niż 20 ng/ml – pomimo że 80% matek miało zaleconą w okresie ciąży suplementację wielowitaminową, która zawierała 400 IU/d witaminy D. Badania przeprowadzone wśród białych dziewczynek w wieku 9-11 lat (w Maine) pokazały, że aż u 48% stężenie

25(OH)D jest niższe niż 20 ng/ml pod koniec zimy, a u 17% niedobór witaminy D utrzymuje się do końca lata. W Bostonie u 42% dorosłych Afroamerykanów i dzieci pochodzenia latynoskiego stężenie 25(OH)D jest niższe niż 20 ng/ml. Jest to zgodne z badaniami Centrum Kontroli Chorób (Center for Disease Control), które wykazały że u 48% kobiet afroamerykańskich w wieku 15-49 lat w całych Stanach Zjednoczonych stężenie 25(OH)D jest niższe niż 15 ng/ml pod koniec zimy.

Paradoksalnie, w regionach świata o dużym stopniu nasłonecznienia, krzywica jest poważnym problemem zdrowotnym. Należy to wiązać z praktyką purdah i strojem zakrywającym całe ciało. Brak ekspozycji na światło słoneczne jakiegokolwiek części ciała oraz fakt, że tylko niektóre produkty żywieniowe są wzbogacane w witaminę D powoduje, że 35-80% dzieci w Arabii Saudyjskiej, Indiach, Turcji, Nowej Zelandii, Izraelu, Egipcie, Hong Kongu, Chinach, Libii, Libanie, Hiszpanii, Australii, San Diego, Kalifornii oraz w południowo-wschodnich regionach Stanów Zjednoczonych ma niedobór witaminy D (22).

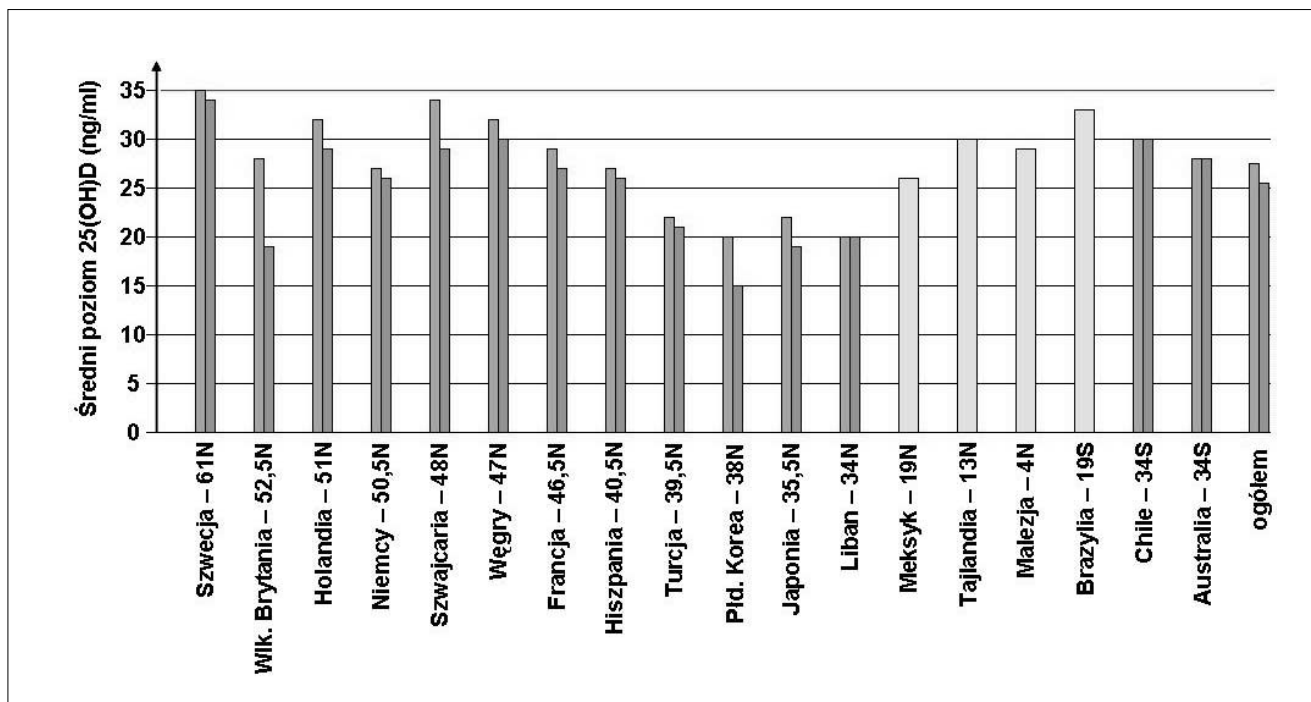
Dane dotyczące zaopatrzenia organizmu w witaminę D u mieszkańców Europy, szczególnie w aspekcie nowych norm dla stężenia 25(OH)D, są również niepokojące. Badania przeprowadzone u 8532 kobiet w okresie pomenopauzalnym (średni wiek 74,2 lata), pochodzących z Francji, Belgii, Danii, Włoch, Polski, Węgier, Wielkiej Brytanii, Hiszpanii i Niemiec wykazały, że średnie stężenie 25(OH)D wynosi 24,4 ng/ml i istotnie różni się między poszczególnymi państwami. Najniższe stężenie 25-hydroksy witaminy D stwierdzono we Francji (25, 75 ng/ml), a najwyższe w Hiszpanii (34 ng/ml). W całej badanej populacji niedobór witaminy D dotyczył 79,6% i 32,1% osób jeżeli za punkt

odcięcia przyjmiemy odpowiednio 30 ng/ml i 20 ng/ml (23) (ryc. 3).

PODSUMOWANIE

Niedobór witaminy D jest powszechny u osób starszych w wielu krajach europejskich. Istnieją dowody, że stosowanie witaminy D w dawce 800 IU/d u osób starszych zmniejsza ryzyko złamań pozakręgowych, w tym bliższej nasady kości udowej, jednak nie zaleca się jej rutynowej suplementacji. Z tego powodu istnieje potrzeba kampanii rządowej mającej na celu zwiększenie spożycia (zgodnie z rekomendowanymi ilościami) witaminy D oraz wapnia, przy zastosowaniu, jeśli to konieczne, suplementów (25).

Najprawdopodobniej namawianie ludzi do większej ekspozycji na promienie słoneczne w celu zwiększenia syntezy 25(OH)D nie przyniosłoby dobrych ogólnych efektów zdrowotnych. Ekspozycji na promienie słoneczne wiele osób nie akceptuje, gdyż może ona prowadzić do uszkodzenia skóry. Ponadto opieranie się wyłącznie na zależnej od słońca syntezie witaminy D może spowodować szkodliwe sezonowe zmiany stężenia 25(OH)D. Zwiększenie stężenia 25(OH)D można jednak skutecznie osiągnąć dzięki zastosowaniu suplementacji. W licznych opracowaniach określono optymalną dawkę witaminy D, której zastosowanie prowadzi do osiągnięcia prawidłowego stężenia 25(OH)D w surowicy. Dorośli powinni przyjmować co najmniej 50 mcg (2000 IU)/dobę witaminy D. Dzięki temu stężenie 25(OH)D w surowicy powinno wynieść 25 ng/ml (50 nmol/l). Największą barierą legislacyjną utrudniającą walkę z hipowitaminozą D jest fakt, że dawka 50 mcg/dobę stanowi górną granicę dla tej substancji w suplementach żywieniowych (stanowi-



Ryc. 3. Stężenie 25(OH)D u kobiet po menopauzie z osteoporozą w różnych regionach świata (z uwzględnieniem szerokości geograficznej i pory roku) (24).

ska Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, 1997; Health Consumer Protection Directorate-General, 2002), a dwukrotnie przekracza poziom dopuszczalny w Wielkiej Brytanii (wytyczne Expert Group on Vitamins and Minerals, 2003). Należy zatem ponownie przyrzeć się i poddać ocenie powyższe ograniczenia. Wytycznym dotyczącym ochrony przed promieniowaniem ultrafioletowym powinna towarzyszyć racjonalna strategia służąca kompensacji niskiego stężenia 25(OH)D poprzez suplementację odpowiedniej dawki witaminy D (11).

PIŚMIENNICTWO

- Marcinowska-Suchowierska E: Witamina D – aktualny stan wiedzy. Wykorzystanie witaminy D profilaktyce i leczeniu osteoporozy. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2002; CVII, 2 (2): 111-119.
- Bouillon R: Vitamin D metabolism and action. *Osteoporosis Int* 1998; 8, 13.
- Marcinowska-Suchowierska E: Skuteczność skórnej syntezy witaminy D u osób z przewlekłymi chorobami przewodu pokarmowego. Praca Habilitacyjna. CMKP 1989.
- Brown AJ: Regulation of vitamin D action (editorial). *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14, 11.
- Hilpert J, et al.: Megalin antagonizes activation of the parathyroid hormone receptor. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274, S620.
- Matsuyama T: Vitamin D receptor genotypes and bone mineral density. *Lancet* 1995; 345, 1238.
- Riggs BL: Effect of long term treatment with calcitriol on calcium absorption and mineral metabolism in postmenopausal osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985; 61, 457.
- Holic MF: High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health; *Mayo Clin. Proc.*, 2006; 81: 353-373.
- Marcinowska-Suchowierska E: komentarz do artykułu: Rola Witaminy D w utrzymaniu zdrowych kości oraz w profilaktyce złamań. *Medycyna po Dyplomie* 2007; 16: 127-129.
- Vieth R: Problems with direct 25(OH)D assays, and three target amount vitamin D nutrition desirable for patients with osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 2000; 11, 635.
- Vieth R: What is the optimal vitamin D status for health? *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 2006; 92: 26-32.
- MacFarlane GD, et al.: Hypovitaminosis D in a normal, apparently healthy urban European population. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2004; 89-90: 621-622.
- Webb AR, et al.: Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1988; 67: 373-378.
- Matsuoka LY, et al.: Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis; *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Jun 1987; 64: 1165-1168.
- Gloth FM, et al: Vitamin D deficiency in homebound elderly persons; *JAMA*, Dec., 1995; 274: 1683-1686.
- Lamberg-Allardt Ch: Vitamin D in foods and as supplements; *Biophysics and Molecular Biology* 2006; 92: 33-38.
- Arunabh S, et al.: Body Fat Content and 25-Hydroxyvitamin D Levels in Healthy Women; *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88(1):157-161.
- Czerwińska E, et al.: Calcium homeostasis and biochemical markers of bone turnover In patients with morbid obesity. *Obesity Reviews* 2006; 7 (Suppl 2): 139.
- Wortsman J, et al: Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000; 72: 690-693.
- Bell NH, et al.: Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J. Clin. Invest.*, 1985; 76: 370-373.
- Malinowski SS: Nutritional and metabolic complications of bariatric surgery *Am. J. Med. Sci.*, 2006 Apr; 331(4): 219-25.
- Holik MF: Resurrection of vitamin D deficiency and rickets; *J. Clin. Invest.*, 2006; 116: 2062-2072.
- Bruyere O, et al: Prevalence of vitamin D inadequacy is high in European postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2007; 18 (Suppl. 1): S29-S175 P297.
- Lips P, et al.: The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation *Journal of Internal Medicine* 2006; 260: 245-254.
- Compston J (European Union Osteoporosis Consultation Panel): Action Plan for the prevention of osteoporotic fractures in the European Community; *Osteoporosis Int* 2004; 15: 259-262.

otrzymano/received 10.02.2019
zaakceptowano/accepted 23.02.2019

*Magdalena Walicka
Klinika Medycyny Rodzinnej i Chorób Wewnętrznych CMKP
SPSK im. Prof. W. Orłowskiego
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa
tel.: (0-22) 628-69-50, fax: (0-22) 622-79-81
e-mail: magwal@esculap.pl