Witamina D

właściwości i działanie.

Aleksandra Miętka

Praca poglądowa w ramach specjalizacji z farmacji aptecznej

Kierownik specjalizacji: mgr farm. Daria Mazurek

Spis treści

Wstęp 3
1 Terminologia i budowa witaminy D 4
2 Metabolizm 4
3 Mechanizm działania 6
4 Wpływ witaminy D na organizm 6
4.1 Wpływ witaminy D na układ kostny 7
4.2 Wpływ witaminy D na układ mięśniowy 7
4.3 Witamina D a otyłość i zespół metaboliczny 7
4.4 Witamina D a ryzyko chorób układu krążenia 8
4.5 Niedobór witaminy D a cukrzyca 9
4.6 Wpływ witaminy D na ryzyko wystąpienia chorób nowotworowych 9
5 Źródła witaminy D 10
6 Czynniki ograniczające syntezę witaminy D 11
7 Zapotrzebowanie organizmu na witaminę D 12
8 Suplementacja witaminy D 12
9 Preparaty witaminy D 14
10 Podsumowanie 15
11 Pismiennictwo 16

Wstęp

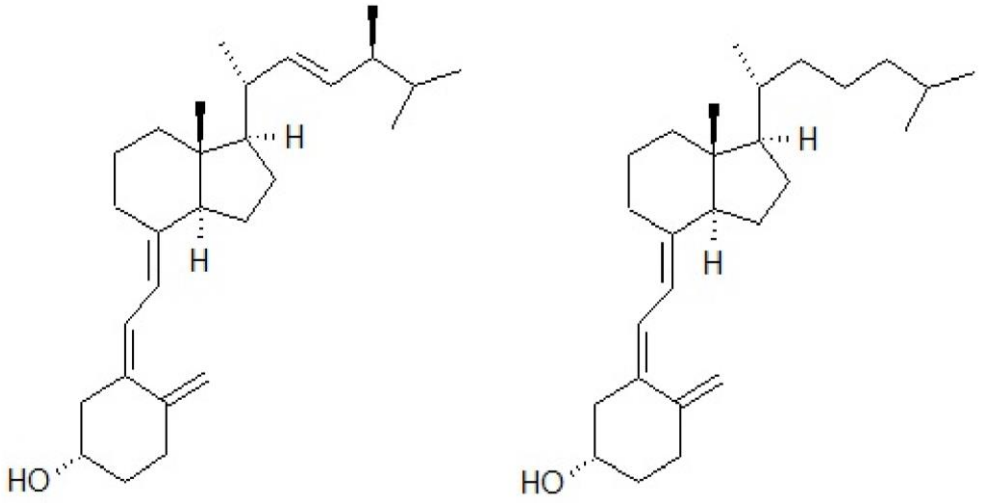
W ostatnich latach popularność witaminy D gwałtownie wzrosła. Na rynku farmaceutycznym pojawiła się ogromna ilość preparatów ze "słoneczną witaminą". Najczęściej są to suplementy diety różniące się postacią jak i dawką. Wynika to z faktu, że substancja ta jest ciągle badana i pojawiają się coraz to nowsze doniesienia o zbawiennym działaniu witaminy D nie tylko w przypadku utrzymania prawidłowej gospodarki wapniowo-fosforanowej , ale także korzystnego wpływu na układ kostno-szkieletowy, układ immunologiczny czy układ sercowo-naczyniowy.

Badania epidemiologiczne dowodzą, że deficyt witaminy D jest powszechny zarówno w Polsce, jak i wśród mieszkańców krajów Europy Środkowej [1]. W roku 2013 Zespół Ekspertów opracował i opublikował w Endokrynologii Polskiej "Wytyczne suplementacji witaminy D dla Europy Środkowej - rekomendowane dawki witaminy D dla populacji zdrowej oraz dla grup deficytu witaminy D". Określono również kryteria diagnostyczne charakteryzujące stan zaopatrzenia organizmu w witaminę D oraz zalecenia dotyczące maksymalnych bezpiecznych dawek dla populacji osób zdrowych [2].

1 Terminologia i budowa witaminy D.

Terminem witamina D określamy 2 związki: witamina D_2 (ergokalcyferol) występująca w organizmach roślinnych i grzybach oraz witamina D_3 (cholekacyferol)występująca w organizmach zwierzęcych, która powstaje w wyniku syntezy skórnej pod wpływem promieniowania słonecznego (UV-B; 290-315 nm) z 7-dehydrocholesterolu. Ilość witaminy D określamy w jednostkach międzynarodowych IU (International Unit; 1 µg=40 IU). Aktywność biologiczna witaminy D_2 i witaminy D_3 jest równoważna [3].

Witamina D i jej metabolity należą do grupy rozpuszczalnych w tłuszczach organicznych związków chemicznych o ogólnym wzorze $C_{28}H_{43}OH$ (9,10-sekosteroidów). Witamina D_2 (ergokalcyferol, m. cz. 396,7) i witamina D_3 (cholekalcyferol, m. cz. 384,6) różnią się jedynie budową łańcucha bocznego [4]. Witaminie D_2 posiada dodatkowe wiązanie podwójne i grupę metylową (ryc. 1)



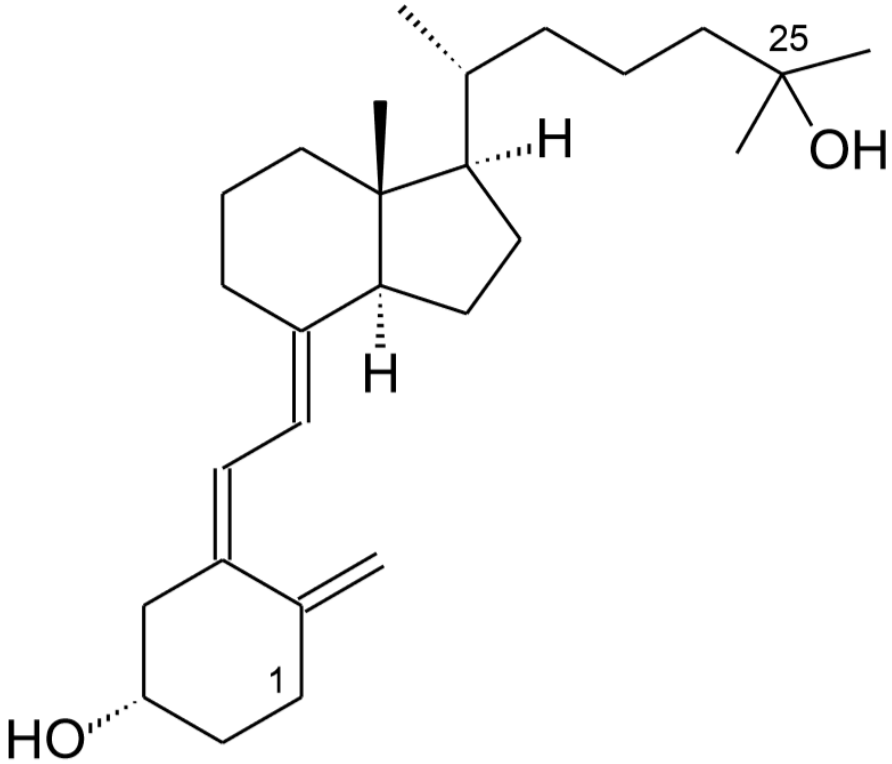
Ryc.1. Budowa witaminy D_2 (ergokalcyferol) i D_3 (cholekalcyferol).

2 Metabolizm

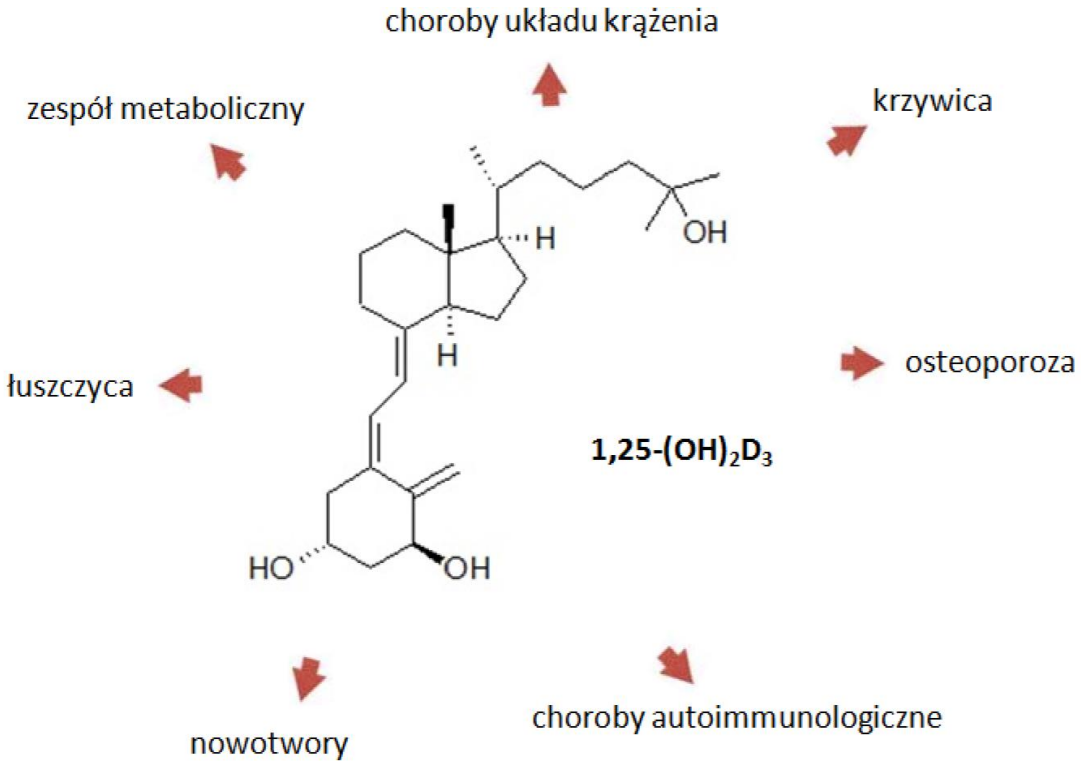
Pierwszy etap aktywacji metabolicznej witaminy D_3, którym jest hydroksylacja przy atomie C25, zachodzi w wątrobie. W wyniku tej reakcji powstaje główny krążący we krwi metabolit witaminy D_3, czyli 25-hydroksywitamina D_3, $25(OH)D_3$, znana także pod nazwą kalcyfediol (ryc. 2). Oznaczenie jej stężenia najdoskonalej pozwala ocenić stan zaopatrzenia organizmu w witaminę D pochodzącą zarówno z diety, jak i zsyntetyzowanej w skórze. W porównaniu z innymi metabolitami okres półtrwania $25(OH)D_3$ jest długi i wynosi około 21 dni, tak więc stężenie w surowicy tej postaci witaminy D nie ulega gwałtownym i częstym wahaniom. Jednocześnie kalcyfediol występuje w najwyższym stężeniu (w zależności od autora w granicach 20-80 ng/ml) względem pozostałych form.

Kluczowym miejscem metabolizmu witaminy D są nerki, gdzie w wyniku hydroksylacji przy atomie C1 powstaje najbardziej aktywna ze wszystkich forma witaminy D jaką jest

kalcytriol - 1,25-dihydroksywitamina D_3, $1,25(OH)_2D_3$ (ryc. 3). Okres półtrwania kalcytriolu według danych literaturowych wynosi od 1 do 7 godzin, natomiast stężenie we krwi waha się w zakresie 0,03-0,04 ng/ml [4,5].



Ryc. 2. Budowa cząsteczki 35-hydroksywitaminy D_3 (kalcyfediolu).



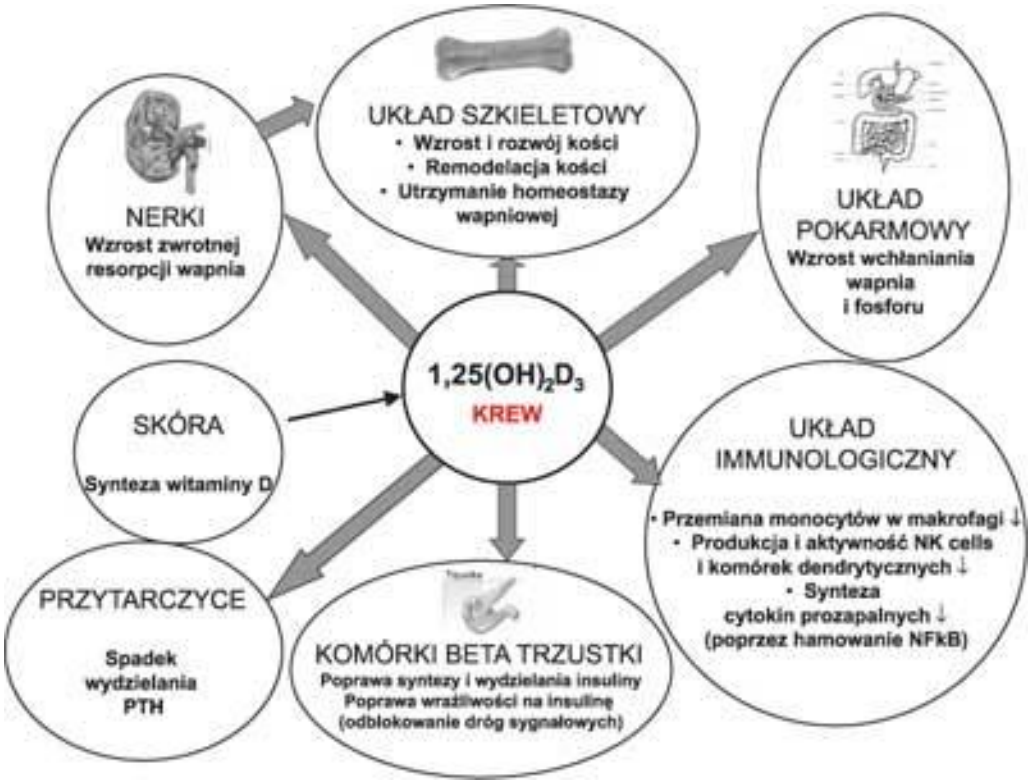
Ryc. 3. Budowa witaminy D i kierunki jej działania [6].

3 Mechanizm działania

Kalcytriol ma strukturę zbliżoną do hormonów steroidowych i wykazuje działanie hormonopodobne. Działa on na komórki docelowe poprzez receptor jądrowy VDR (ang. vitamin D receptor). Przełomowym okazało się odkrycie, że receptor ten nie jest obecny wyłącznie w komórkach kostnych, kanalików nerkowych, nabłonka jelit, ale także w większości komórek ludzkiego organizmu: w sercu, ścianie naczyń krwionośnych, mózgu, gruczole krokowym, gruczole sutkowym, nadnerczach, komórkach β trzustki, jelicie cienkim, jelicie grubym, przytarczycach, limfocytach, makrofagach, keratynocytach i komórkach nowotworowych. Obecność receptora VDR na tak wielu rodzajach komórek warunkuje plejotropowe działanie witaminy D. Kalcytriol kontroluje transkrypcję ponad 200 genów. Działanie witaminy D na organizm ludzki jest bardzo szerokie [6,7].

4 Wpływ witaminy D na organizm

Głównym zadaniem kalcytriolu jest utrzymanie homeostazy wapniowo-fosforanowej, poprzez wpływ na parathormon (PTH), absorpcję wapnia oraz metabolizm kostny. Badania z ostatnich lat dowodzą, że poza układem kostno-mięśniowym, kalcytriol kontroluje również: odpowiedź immunologiczną, różnicowanie monocytów do makrofagów, stymulowanie aktywności fagocytów, dojrzewanie i różnicowanie keratynocytów, koordynację nerwowo-mięśniową, układ renina-angiotensyna-aldosteron, układ nerwowy, produkcję insuliny przez trzustkę, a także hamuje proliferację komórek nowotworowych, stając się nowym celem w terapii przeciwnowotworowej (ryc.4) [3,6,8,9].



Ryc. 4. Wpływ witaminy D na organizm człowieka [9].

4.1 Wpływ witaminy D na układ kostny

Witamina D odgrywa istotną rolę w procesie wchłaniania wapnia w jelicie cienkim. Jej niedobór prowadzi do krzywicy, osteomalacji (odpowiednik krzywicy u dorosłych) oraz osteoporozy. O funkcji witaminy D w procesie mineralizacji kości może np. świadczyć fakt, iż stan tkanki kostnej ulega pogorszeniu w okresie zima/wiosna, kiedy synteza witaminy D pod wpływem działania promieni słonecznych jest znacznie ograniczona. Poziom $25(OH)D_3$ w surowicy krwi jest pozytywnie skorelowany ze stopniem mineralizacji kości, zaś negatywnie z koncentracją PTH. Przewlekły niedobór witaminy D prowadzi do zaburzenia procesu wchłaniania wapnia w jelicie cienkim w rezultacie czego, stężenie wapnia we krwi spada. W odpowiedzi na nieprawidłowy poziom wapnia we krwi, przytarczyce zwiększają produkcję PTH, który kosztem wapnia zgromadzonego w kościach, uzupełnia jego niedobory w surowicy krwi. Proces ten przebiega poprzez aktywację osteoklastów, co skutkuje destrukcją tkanki kostnej [9].

Analiza danych 68 500 pacjentów z Europy i Stanów Zjednoczonych wykazała, że suplementacja witaminy D podawanej wraz z wapniem zmniejszała ogólne ryzyko złamań maksymalnie do 18% [10, 12]. Istotny wpływ na stopień mineralizacji kości potwierdzają również badania, według których leczenie osteoporozy bisfosfonianami bez suplementacji witaminy D niezawsze jest wystarczające do uzyskania optymalnych efektów terapeutycznych. Heckman i wsp. wykazali, że podanie witaminy D w dawce 1000 IU/dobę pacjentom niereagującym na terapię bisfosfonianami spowodowało wzrost gęstości kości o 1,45% w przypadku kręgu lędźwiowego i o 1,15% w przypadku szyjki kości udowej [11,12].

4.2 Wpływ witaminy D na układ mięśniowy

Badania naukowe podają związek między niedoborem witaminy D a schorzeniami tkanki mięśniowej, takimi jak miopatia. Zauważono, że deficyt witaminy D sprzyja zmniejszeniu ilości białych włókien mięśniowych (typ II), co jest typowym objawem procesów starzenia. Na poziomie molekularno-biologicznym witamina D wpływa na transport komórkowy jonów wapnia oraz syntezę niezbędnych dla prawidłowego funkcjonowania mięśni białek, takich jak aktyna i troponina. Dowiedziono, że prawidłowe funkcjonowanie mięśni jest pozytywnie skorelowane z poziomem $25(OH)D_3$, zaś negatywnie z PTH. Nie wykazano natomiast żadnego wpływu $1,25(OH)_2D_3$ na siłę mięśni. Suplementacja witaminą D pozwala odwrócić atrofię mięśniową. Badania wykazały, że pierwsze rezultaty widoczne były już po 3 miesiącach kuracji witaminą D, jednakże najlepsze efekty obserwowano po 6-12 miesiącach leczenia [9].

4.3 Witamina D a otyłość i zespół metaboliczny

W ostatnich latach niedobór witaminy D powiązano z ryzykiem wystąpienia zespołu metabolicznego, skupiającego takie zaburzenia w normalnym funkcjonowaniu organizmu, jak: insulinooporność, nietolerancja glukozy, dyslipidemia, nadciśnienie oraz otyłość typu wisceralnego (jabłkowa), często prowadzące do rozwoju cukrzycy typu 2 oraz zawału mięśnia sercowego [9].

Otyłość, definiowana jako stan patologicznego nagromadzenia tkanki tłuszczowej, w którym stanowi ona ponad 25% całkowitej masy ciała u kobiet i 20% u mężczyzn, przyczynia się do wystąpienia wielu zaburzeń metabolicznych, włączając w to nie tylko wpływ na gospodarkę węglowodanową i tłuszczową, lecz również oddziaływanie na układ endokrynny

i metabolizm witaminy D. W surowicy otyłych osób obserwuje się obniżony poziom $25(OH)D_3$, jednak etiologia tego zjawiska nie jest jeszcze w pełni poznana. Wydaje się, iż ludzie nadmiernie „puszyści", z obawy przed przykrą dla nich reakcją otoczenia, unikają ekspozycji nieosłoniętych powierzchni ciała, co skutkuje niewystarczającą biosyntezą witaminy D w skórze. Prawdopodobnie brzmi też teza, że u tych osób może dochodzić do kumulacji witaminy D w przesadnie rozwiniętej tkance tłuszczowej [6,9,13].Ponadto wykazano, że u osób otyłych wzrost stężenia witaminy D po ekspozycji na promieniowanie UVB jest o 57% niższy niż u osób z prawidłową masą ciała. Innym prawdopodobnym mechanizmem obniżonego stężenia witaminy D u osób otyłych jest zwiększona synteza aktywnego metabolitu witaminy D – $1,25(OH)_2D_3$ w nerkach, co w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego hamuje produkcję $25(OH)D_3$ w wątrobie [13].

W 2007 roku José I. Botella-Carretero i wsp. opublikowali wyniki swoich badań dotyczących zależności pomiędzy niedoborem witaminy D a otyłością, które prowadzili na grupie 73 skrajnie otyłych osób (BMI > 40 kg/m^2). Hipowitaminozę D stwierdzili u 51% ochotników, zespół metaboliczny u 63% i, co ważne, niedobór witaminy D znacząco częściej dotyczył osób otyłych z zespołem metabolicznym niż otyłych niespełniających kryteriów rozpoznania zespołu (61% vs 33%). Ponadto pacjenci ze zdiagnozowaną hipowitaminozą D mieli obniżone stężenie HDL i podwyższony poziom triglicerydów [14].

4.4 Witamina D a ryzyko chorób układu krążenia

Obecnie wiadomo, że wpływ witaminy D na ryzyko chorób układu krążenia może się wiązać z jej oddziaływaniem na układ renina-angiotensyna, i że witamina D pełni tu rolę negatywnego regulatora wewnątrzwydzielniczego, poprzez hamowanie ekspresji genu kodującego reninę. Zmniejszenie syntezy reniny oraz zahamowanie aktywności układu RAA umożliwia kontrolę objętości krążącej w ustroju krwi i przeciwdziała rozwojowi nadciśnienia tętniczego [6,9].

Wykazano, że u osób z nadciśnieniem tętniczym eksponowanych w okresie zimowym na UVB trzy razy w tygodniu przez sześć tygodni nastąpił wzrost stężenia witaminy D oraz znacząco obniżyły się wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach 24-godzinnych. Wykazano również, że u starszych kobiet istnieje związek między podażą witaminy D w ilości 1600 IU i wapnia w ilości 800 mg a obniżeniem ciśnienia tętniczego o 9% [15].

Dane literaturowe wskazują również, iż hipowitaminoza D wiąże się z zastoinową niewydolnością serca, nagłym zawałem serca oraz chorobą niedokrwienną serca. Wyjaśnienia tych zjawisk upatruje się w fakcie, że $1,25(OH)_2D_3$ wywiera znaczący efekt metaboliczny na kardiomiocyty oraz na mięśniówkę gładką i endometrium naczyń krwionośnych [6].

Brondum-Jacobsen i in. przeprowadził badanie trwające 29 lat, którego celem było wykazanie zależności niedoborów witaminy D na wystąpienie choroby niedokrwiennej serca, zawału mięśnia sercowego i wczesnej śmierci. Badaniem objęto 10170 mieszkańców Danii. Wykazano, że stopniowe zmniejszanie się stężenia witaminy D było związane ze stopniowym

zwiększaniem się ryzyka chorób serca i wczesnej śmierci. Porównanie poziomu stężenia witaminy D u uczestników o najniższym stężeniu witaminy D z tymi o najwyższym stężeniu witaminy D wykazało wzrost ryzyka wystąpienia niedokrwienia serca o 72%, zawału o 99% oraz wczesnej śmierci o 88% . Ponadto zespół Brondum-Jacobsen przedstawili wyniki metaanalizy 18 badań w populacji generalnej, w których uczestniczyło 82 982 osób. Ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca było o 39% wyższe u osób z najniższym stężeniem witaminy D w porównaniu do osób z najwyższym stężeniem witaminy D [16].

Interesująca jest też metaanaliza przeprowadzona przez J. Parker i wsp. w 2009 roku uwzględniająca wyniki z 28 badań (łącznie 99 745 uczestników). W ponad 85% badań stwierdzono, że wysokie stężenia 25(OH)D_3 wiążą się z niższą częstością występowania zaburzeń kardiometabolicznych. Zaobserwowano, że wysokie zaopatrzenie w witaminę D wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia cukrzycy typu II aż o 55%, ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych o 33%, zaś zespołu metabolicznego o 51% [17].

4.5 Niedobór witaminy D a cukrzyca

Liczne badania naukowe donoszą, że utrzymanie właściwej homeostazy witaminy D i wapnia może mieć duże znaczenie w zapobieganiu insulinooporności i cukrzycy. Już w latach 80. wykazano związek między poziomem witaminy D i niewrażliwością na insulinę (insulinoopornością). Przeprowadzone dotąd badania pozwoliły na wysnucie wniosku, że wpływ witaminy D na ryzyko wystąpienia cukrzycy może być dwojaki. Przede wszystkim jej niedobór zaburza funkcjonowanie komórek β wysp trzustkowych oraz wydzielanie insuliny sprzyjając wystąpieniu cukrzycy typu 2. Niedobór witaminy D może też prowadzić do wzrostu stężenia prozapalnych cytokin odpowiedzialnych za apoptozę komórek β, czego konsekwencją jest cukrzyca typu 1. Bezpośredni wkład witaminy D w rozwój lub prewencję cukrzycy związany jest z obecnością receptorów VDR w komórkach β. Aktywna forma witaminy – kalcitriol – wiążąc się z jej receptorami stymuluje komórki trzustki do wydzielania insuliny. Potwierdziły to wyniki badań, według których myszy pozbawione receptorów VDR w komórkach wysp trzustkowych częściej wykazywały zaburzenia w sekrecji insuliny niż myszy kontrolne [9]. Ponadto przy niedoborach kalcytriolu, niski poziom wapnia prowadzi do wzrostu poziomu PTH, który zwiększając pulę wewnątrzkomórkową tego jonu hamuje działanie transportera glukozy – GLUT4 i wychwyt komórkowy glukozy. Dodatkowo, deficyt witaminy D przyczynia się do zwiększenia proliferacji limfocytów oraz syntezy prozapalnych cytokin, co może wywołać lub nasilać rozwój cukrzycy typu 2 [18]. Łącznie, utrata funkcji immunomodulującej witaminy D oraz zaburzenia w syntezie i wydzielaniu insuliny tłumaczą większe ryzyko cukrzycy u osób z niedoborem witaminy D.

4.6 Wpływ witaminy D na ryzyko wystąpienia chorób nowotworowych

Szereg badań epidemiologicznych wykazało, że występowanie najczęstszych form raka, takich jak: rak piersi, rak jelita grubego, rak odbytnicy, rak macicy, rak jajników, rak gruczołu krokowego i białaczka limfatyczna, wykazuje negatywną korelację z poziomem witaminy D w surowicy krwi. Zauważono, że witamina D działa antykancerogennie i znacznie

zmniejsza częstość występowania chorób nowotworowych u osób, u których jej poziom jest nie mniejszy niż 30 ng/ml surowicy krwi [9]. Obecnie w Europie i Stanach Zjednoczonych prowadzone są obserwacje epidemiologiczne (EUROCARE, SEER), które mają na celu zbadanie zależności między ekspozycją na promieniowanie UVB a przeżywalnością w przebiegu nowotworów. Na podstawie randomizowanych badań prognozuje się, że wzrost stężenia 25(OH)D_3 we krwi do 40-60 ng/ml może zapobiec wystąpieniu każdego roku około 58 000 nowych przypadków raka piersi i 49 000 raka jelita grubego oraz ¾ zgonów z tych powodów w samych Stanach Zjednoczonych i Kanadzie [6].

Wiadomo, że poza tkankami i narządami zaangażowanymi w utrzymanie homeostazy mineralnej, receptory witaminy D występują również w komórkach różnych nowotworów. Obecność receptorów VDR w komórkach czerniaka, nowotworów piersi, jelita grubego i wielu innych odmian raka wskazuje, że funkcje witaminy D nie są ograniczone jedynie do tkanki kostnej, lecz swoim działaniem obejmują również komórki zmienione nowotworowo [9]. Molekularny mechanizm przeciwkancerogennego działania witaminy D nie został jeszcze do końca poznany, wiadomo jednak, że ma on związek z hamowaniem proliferacji i aktywacją apoptozy komórek nowotworowych. Mechanizm zakłócania namnażania przez aktywne metabolity cholekalcyferolu może być różny w zależności od rodzaju tkanek [6].

Badania nad grupą pacjentów cierpiących na raka prostaty wykazały, że stężenie we krwi antygenu gruczołu krokowego (ang. Prostate Specific Antygen; PSA), markera przerostu prostaty i raka prostaty, znacznie zmalało po 6-15 miesiącach suplementacji kalcitriolem, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Przypuszcza się, że witamina D uwrażliwia komórki nowotworowe na cytotoksyczne działanie cytostatyków. Dzięki temu, leczenie raka prostaty tradycyjnymi metodami w połączeniu z suplementacją kalcitriolem, przynosi znacznie lepsze efekty niż poddawanie pacjenta samej chemioterapii. Podobne rezultaty uzyskano w badaniach pilotowych na grupie pacjentów z glejakiem lub astrocytoma. Zaobserwowano, że u trzech na jedenastu badanych, dodatek witaminy D do standardowej chemioterapii, zaowocował znaczną poprawą ich stanu zdrowia [9].

5 Źródła witaminy D

Źródłami witaminy D jest endogenna synteza i podaż ze źródeł egzogennych. Jednak stosunkowo niewielkie ilości witaminy D zawierają produkty spożywcze. Najbogatszym naturalnym źródłem witaminy D są tłuste ryby morskie, wśród nich łosoś, makrela i śledź, a także tran oraz suszone w słońcu grzyby. Produkty te zawierają 16–27 µg witaminy D w 100 g masy, co sprawia, że jednorazowo możemy jej dostarczyć organizmowi około 400–500 IU [7,19]. Najważniejszym źródłem tego związku w naszym organizmie jest własna produkcja. Wiadomo jednak, że aby do niej doszło, potrzebna jest ekspozycja na światło słoneczne. Latem jest ona zapewniona, jednak niepokojące jest to, że obecnie stosowane filtry przeciwsłoneczne hamują aż 90-95% syntezy witaminy D w skórze. W okresie jesienno-zimowym, czyli od października do marca, niemalże całkowicie ustępuje synteza tej witaminy. Natomiast w okresie od kwietnia do września zaleca się co najmniej 15 minut przeznaczyć na kąpiel słoneczną. Odsłonięte powinno być około 18% ciała, a na skórze nie powinny być

obecne żadne filtry. Powinno to odbywać się w godzinach pomiędzy 10:00 a 15:00. Nie ma jak dotąd doniesień naukowych wskazujących na możliwość zatrucia organizmu witaminą D3 pochodzącą z endogennej syntezy skórnej, gdyż ewentualny jej nadmiar przekształcany jest w związki nieaktywne biologicznie, takie jak lumisterol, tachysterol, 5,6-transwitaminę D3, suprasterol 1 i 2 [3,7].

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 D_3 w surowicy krwi na skutek uwolnienia około 30 µg D_3 z 1 m^2 powierzchni ciała w ciągu 24 h. Powrót do normalnego stężenia witaminy D_3 podwyższonego po naświetleniu skóry promieniami UV następuje po kilku dniach. Zmianom tym u ludzi zdrowych towarzyszy niewielki wzrost poziomu $25(OH)D_3$; u osób z niedoborami witaminy D obserwuje się natomiast znaczny, bo aż 3-krotny, wzrost stężenia 25(OH)D w krwi [13].

6 Czynniki ograniczające syntezę witaminy D

Efektywność skórnej syntezy witaminy D_3 jest zależna od wielu czynników, takich jak: szerokość geograficzna, pora roku, pora dnia, grubość pokrywy chmur, stopień zanieczyszczenia powietrza, czas ekspozycji napromieniowanie słoneczne, powierzchnia ciała poddana działaniu promieni słonecznych, stosowana ochrona przeciwsłoneczna (kremy z filtrami UV-B, odzież), wiek, pigmentacja skóry [3]. Synteza witaminy D jest najbardziej efektywna między godziną 10 i 15, w okresie letnim, u ludzi białych zamieszkujących tereny położone poniżej 400 szerokości geograficznej w obszarach niezurbanizowanych. Melanina skutecznie blokuje wytwarzanie witaminy D u osób ciemnoskórych. Dlatego też nie dziwi, iż ciemnoskórzy Afroamerykanie wymagają 5–10-krotnie dłuższej ekspozycji na promieniowanie niż biali dla syntezy odpowiedniej ilości cholekalcyferolu. [19]. Dodatkowo niektóre grupy osób są bardziej narażone na jej niedobory. Są nimi na przykład noworodki, którym nie zaleca się ekspozycji na słońce ze względu na to, że skóra ich jest niedojrzała i wyjątkowo wrażliwa. Na domiar złego mleko kobiece ubogie jest w witaminę D. Również ludzie starsi mają obniżone zdolności syntezy cholekalcyferolu, ponieważ wraz z wiekiem dochodzi do zmniejszenia syntezy 7-dehydrocholesterolu w skórze. Jednocześnie należy brać pod uwagę fakt, że starsze osoby częściej mają problemy z poruszaniem się, rzadziej przebywają na dworze. U osób otyłych występuje zjawisko sekwestracji witaminy D w tkance tłuszczowej, co zmniejsza jej stężenie we krwi. Warto również wziąć pod uwagę leki przyjmowane przez pacjenta: leki przeciwpadaczkowe, przeciwretrowirusowe, stosowane w zapobieganiu odrzutu przeszczepu i glikokortykosteroidy przyspieszają przekształcanie się aktywnych metabolitów witaminy do nieaktywnego kwasu kalcytrionowego wydalanego wraz z żółcią [7]. Ponadto warto zaznaczyć, że powszechne dziś stosowanie kremów z filtrami przeciwsłonecznymi może znacznie redukować syntezę skórną witaminy D. Zastosowanie preparatu SPF z numerem 8 redukuje syntezę cholekalcyferolu w 95%, a preparatu z numerem 15 nawet w 99% [3,19].

7 Zapotrzebowanie organizmu na witaminę D

Najlepszym wskaźnikiem poziomu witaminy D w organizmie jest stężenie $25(OH)D_3$ (kalcydiol) w osoczu. Jest istotne, że kalcydiol pochodzący ze źródła endogennego i egzogennego, nie podlega mechanizmom regulującym. Natomiast stężenie cyrkulującego aktywnego metabolitu witaminy D – $1,25(OH)_2D_3$ (kalcytriol) zdecydowanie nie jest dobrym wskaźnikiem aktualnego poziomu witaminy D w organizmie, jako że związek ten pozostaje pod kontrolą PTH i zależy od stężenia wapnia i fosforu [19]. Stężenie $25(OH)D_3$ w surowicy wyraża się w nmol/l bądź ng/ml (1 ng/ml = 2,5 nmol/l). W 2013 roku grupa ekspertów ustaliła jakie stężenia uważa się za prawidłowe, kiedy występuje stężenie suboptymalne i kiedy można powiedzieć o niedoborze witaminy D. Dane przedstawia tabela 1.

Deficyt witaminy D	< 20 ng/ml (< 50 nmol/l)
Suboptymalne zaopatrzenie w witaminę D	20-30 ng/ml (50-75 nmol/l)
Docelowe stężenie witaminy D	30-50 g/ml (17-125 nmol/l)

Tabela 1. Zapotrzebowanie organizmu na witaminę D [2].

Stężenie 30-50 ng/mL uznano za docelowe dla zapewnienia efektu plejotropowego działania witaminy D. Z kolei stan hiperwitaminozy występuję niezwykle rzadko. Domeną tego stanu jest hiperkalcemia, może dochodzić więc do kalcyfikacji narządów, szczególnie nerek. Dlatego ustalono najwyższe tolerowane stężenia dzienne (tabela 2) [7].

Grupa wiekowa	**Maksymalna dzienna dawka**
Noworodki i niemowlęta	1000 IU/dzień (25 µg/dzień)
Dzieci w wieku od 1 do 10 lat	2000 IU/dzień (50 µg/dzień)
Dzieci i nastolatki w wieku od 10 do 18 lat	4000 IU/ dzień (100 µg/dzień)
Dorośli i osoby starsze z prawidłową masą ciała	4000 IU/ dzień (100 µg/dzień)
Otyli dorośli i osoby starsze	10 000 IU/ dzień (250 µg/dzień)
Kobiety w ciąży i kobiety karmiące	4000 IU/ dzień (100 µg/dzień)

Tabela 2. Maksymalne dawki witaminy D w zależności od wieku [2].

8 Suplementacja witaminy D

Nie ulega wątpliwości, że niedobór witaminy D jest poważnym problemem o charakterze globalnym, jako że dotyczy osób różnej rasy, płci i wieku. Nie ma więc wątpliwości, że zbyt mała podaż fotosyntezowanej witaminy D powinna być uzupełniana preparatami ze "słoneczną witaminą". W roku 2013 Zespół Ekspertów opracował i opublikował w Endokrynologii Polskiej "Wytyczne suplementacji witaminą D dla Europy Środkowej - rekomendowane dawki witaminy D dla populacji zdrowej oraz dla grup ryzyka deficytu witaminy D". Wytyczne opracowano dla wszystkich grup wiekowych (tabela 3 i 4) [2].

Grupa	Dzienna dawka
Noworodki i niemowlęta (od 1 dnia życia niezal eżnie od sposobu karmienia)	Do 6 m.ż. 400 IU (10 µg) Od 6 m.ż. 400-600 IU (10-15 µg)
Dzieci i młodzież (1-18 r.ż.) w zależności od masy ciała	600-1000 IU (15-25 µg) w miesiącach od września do kwi etnia lub cały rok, jeżeli ekspozycja na sł ońce jest niedostateczna
Dorośli i seniorzy w zależności od masy ciała	800-2000 IU (20-50 µg) w miesiącach od września do kwi etnia lub cały rok, jeżeli ekspozycja na sł ońce jest niedostateczna. U seniorów po wyżej 65. roku życia – suplementacja cał y rok ze względu na obniżoną syntezę wit aminy D
Kobiety ciężarne i karmiące piersią	1500-2000 IU (37,5-50 µg). Suplementacja powinna być rozp oczęta jak najszybciej po stwierdzeniu ci ąży, poziom kalcydiolu we krwi powinien być mierzony i utrzymywany na poziomie 30-50 ng/ml (75-125 nmol/l)

Tabela 3. Zalecane dawki suplementacyjne witaminy D w różnych grupach [2].

Grupa	Dzienne dawki witaminy D
Przedwcześnie urodzone noworodki	400-800 IU (10-20 µg) aż do uzyskania wieku skorygowa nego 40 tygodni, później suplementacja j ak u niemowląt
Otyłe dzieci i otyła młodzież	1200-2000 IU (30-50 µg) od września do kwietnia lub cały r ok, gdy niedostateczna ekspozycja na sło ńce
Otyli dorośli i otyłe osoby starsze	1600-4000 IU (40-100 µg) cały rok w zależności od stopnia otyłości. Zalecana jest dodatkowa racjonalna ekspozycja na światło słoneczne
Pracownicy nocnych zmian i osoby ciemnoskóre	1000-2000 IU (25-50 µg) przez cały rok

Tabela 4. Suplementacja witaminy D w sytuacjach szczególnych [2].

Gdy rozpoznany jest deficyt witaminy D, obowiązują inne dawki (tabela 5). Terapia optymalnie powinna trwać 3 miesiące, aby nasycić wszystkie kompartmenty ciała. Celem terapii jest uzyskanie stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy powyżej 30 ng/ml. Zalecane są: kontrola stężenia co 1-3 miesiące oraz badania stężenia fosfatazy alkalicznej, stężenia poziomu Ca i P w surowicy [7].

Grupa wiekowa	Dzienne dawki witaminy D
Noworodki	1000 IU
Niemowlęta	1000-3000 IU
Dzieci	Od 3000 do 5000 IU
Dorośli	Od 7000 do 10 000 IU

Tabela 5. Dawki lecznicze witaminy D w zależności od wieku [2].

9 Preparaty witaminy D

W suplementacji i leczeniu niedoborów witaminy D stosować można kilka substancji, jako że witamina D to grupa związków o podobnej budowie. Można stosować cholekalcyferol (witamina D_3), ergokalcyferol (witamina D_2) oraz kalcyfediol (25-hydroksycholekalcyferol) – ten ostatni znajduje zastosowanie u osób, u których hydroksylacja wątrobowa jest niedostateczna, a również u pacjentów, którzy stosują leki przyspieszające degradację aktywnych metabolitów witaminy D. Istnieje również możliwość podawania alfakalcydiolu (1-α-hydroksycholekalcyferol) – gdy z przyczyn nerkowych ten typ hydroksylacji jest niewydolny, a także gotowego kalcyferolu (1,25-dihydroksycholekalcyferol), jednak działanie tego typu nazywane jest już leczeniem hormonalnym [2,7].

Dla zapewnienia optymalnego wchłaniania w większości przypadków witaminę D należy podawać razem z posiłkiem. Można zalecać również stosowanie preparatów złożonych, zawierających wapń i witaminę D, należy jednak zwracać uwagę aby zawierały rekomendowaną dawkę witaminy D. Obecne na rynku Polskim preparaty na receptę jak i liczne suplementy diety występują w różnej postaci. Dostępne są tabletki, kapsułki, krople, a dla dzieci dogodną formą są aerozole czy kapsułki twist-off. Znanym produktem leczniczym jest również tran. W zależności od pochodzenia może on zawierać od poniżej 1 IU witaminy D na 1 gram (sola szara) do 45 000 IU (tuńczyk), (1 µg=40 IU). Dostępny w aptekach tran zawiera około 1000 IU witaminy D w objętości jednej łyżki stołowej [3].

10 Podsumowanie

Badania epidemiologiczne i kliniczne wskazują na potencjalny wpływ witaminy D w schorzeniach autoimmunologicznych, chorobach nowotworowych, zapalnych czy chorobach układu krążenia i ruchu. Prezentowane wyniki ukazują współzależność niedoborów witaminy D, a rozwojem czy progresją chorób, nie wyjaśniają jednak związku przyczynowego. W większości przypadków nadal nie wiadomo , czy niedobór witaminy D jest czynnikiem etiologicznym schorzenia czy jest skutkiem obecnej w organizmie choroby. Nie można więc traktować witaminy D jako cudownego leku na wszystkie dolegliwości. Nie ulega jednak wątpliwości, że obecnie niedobór witaminy D jest poważnym problemem o charakterze globalnym, jako że dotyczy osób różnej płci, rasy i wieku. Dlatego należy kłaść nacisk na zwiększenie świadomości społeczeństwu jak ważna jest odpowiednia suplementacja witaminy D. Zgodnie z rekomendacją zalecane jest przyjmowanie witaminy D od pierwszych dni życia aż do śmierci. Należy zwrócić szczególna uwagę na dzieci, kobiety w ciąży i osoby starsze. Zarówno niedobór jak i nadmiar witaminy jest groźny dla zdrowia, stąd suplementacja powinna odbywać się pod kontrolą lekarza.

11 Pismiennictwo

1. Hilger J, Friedel A, Herr R i wsp., A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. Br J Nutr. 2013;9:1-2.

2. Płudowski P, Karczmarewicz E, Chlebna-Sokół D et al., Witamina D: Rekomendacje dawkowania w populacji osób zdrowych oraz w grupach ryzyka defi cytów – wytyczne dla Europy Środkowej 2013 r. Standardy medyczne/Pediatria. 2013, 10: 573–57.

3 .Płudowski P. i wsp., Nowe spojrzenie na suplementację witaminą D. Standardy Medyczne – Pediatria, 2009; 6:23-41, s. 26.

4. Karczmarewicz E, Łukaszkiewicz J, Lorenc R, Vitamin D - metabolism, action, requirements and treatment strategies. Standardy Medyczne, 2007, 4, 137-142.

5. Napiórkowska L, Franek E, Rola oznaczania witaminy D w praktyce klinicznej. Chor. Serca Naczyn, 2009, 6 (4), 203-210.

6.Sajkowska J, ParadowskaK , Wielokierunkowe działanie witaminy D. Biul Wydz Farm WUM 2014; 1: 1-6.

7. Zdrojewicz Z, Chcruszczewska E, Miner M, Wpływ witaminy D na organizm człowieka. Med Rodz 2015; 2(18):61-66.

8. Holick, MF. The Vitamin D Defi ciency Pandemic and Consequences for Nonskeletal Health: Mechanisms of Action. Mol Aspects Med. 2008; 29(6): 361–368.

9. Kosińska J, Billing-Marczak K, Krotkiewski M, Nowe nieznane funkcje witaminy D. Med Rodz 2/2008, s. 34-47.

10. DIPART (Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group: Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. BMJ 2010; 340: b5463.

11. Heckman GA, Papaioannou A, Sebaldt RJ et al.: Effect of vitamin D on bone mineral density of elderly patients with osteoporosis responding poorly to bisphosphonates. BMC Musculoskelet Disord 2002; 3: 6.

12. Wawrzyniak A, Mincer-Chojnacka I, Kalicki B, Lipińska-Opałka A, Jobs K, Stelmasiak A, Plejotropowe działanie witaminy D i K. Pediatr Med Rodz 2015, 11(4), p. 374-381

13. Walicka M, Jasik A, Paczyńska M, Wąsowski M, Tałałaj M, Marcinowska-Suchowierska E, Niedobór witaminy D - problem społeczny. Post Nauk Med, 1/2008, s. 14-22

14. Botella-Carretero J.I , F. Alvarez-Blasco J.I , Villafruela J.J, Balsa J.J, Vazquez C, Escobar-Morreale H.F, Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity. Clin Nutr, 2007, 26(5), 573-580.

15. Grant W, Holick M.F, Benefits and reguirements of vitamin D for optimal health: A review. Altern. Med. Rev. 2005;2:94-111.

16. Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB et al., 25-hydroxyvitamin d levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012; 32(11): 2794–802.

17. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala N.B, Clarke A, Franco O.H, Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. Maturitas, 2010, 65(3), 225-236.

18. Żukowska-Szczechowska E, Kiszka B. Niedobór witaminy D — rozpoznawanie i postępowanie w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę. Forum Zaburzeń Metabolicznych. 2011; 2(2): 151–157.

19. Tukaj C., Właściwy poziom witaminy D warunkiem zachowania zdrowia. Post Hig Med Dosw, 2008; 62: 502-510