

## ARTYKUŁ POGŁĄDOWY

**Piotr Ignaczak**

Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. Jana Biziela w Bydgoszczy

# Witamina D

## Vitamin D

**Streszczenie**

Rola witaminy D w zapobieganiu krzywicy i osteomalacji jest powszechnie znana. Badania ostatnich lat sugerują, że korzystny wpływ uzupełniania jej niedoboru nie ogranicza się jedynie do regulacji wchłaniania wapnia i metabolizmu kości – dane wskazują też m.in. na zmniejszenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, chorób nowotworowych, cukrzycy, zakażeń i chorób autoimmunologicznych. Udokumentowano powszechny niedobór witaminy D w populacji Europy Środkowej spowodowany głównie małą ekspozycją na słońce. Tym większą rolę odgrywa jej prawidłowa suplementacja i leczenie niedoboru. Artykuł przedstawia aktualne dane na temat roli, metabolizmu oraz zaleceń suplementacyjnych i leczniczych witaminy D w różnych grupach wiekowych i schorzeniach towarzyszących.

**Słowa kluczowe**

witamina D, niedobór witaminy D, krzywica, osteomalacja, osteoporoza, suplementacja diety

**Abstract**

The role of vitamin D in the prevention of rickets and osteomalacia is commonly known. Research in recent years suggests that the beneficial effect of supplementing its deficiency is not limited to the regulation of calcium absorption and bone metabolism. Data indicate reduction of the risk of cardiovascular diseases, cancer, diabetes, infections, autoimmune diseases, and others. Vitamin D deficiency is common in the Central European population. It has been documented mainly due to low sun exposure. That is why its proper supplementation and treatment of insufficiency plays a more important role. The article presents current data on the role and metabolism of vitamin D, recommendations for supplementation of vitamin D, and treatment of its deficiency in various age groups and accompanying diseases.

**Key words**

vitamin D, vitamin D insufficiency, rickets, osteomalacia, osteoporosis, diet supplementation

## Wstęp

Rola witaminy D w zapobieganiu krzywicy i osteomalacji jest powszechnie znana. Wiele badań przeprowadzonych w ostatnich latach sugeruje, że korzystny wpływ uzupełniania jej niedoboru nie ogranicza się jedynie do regulacji wchłaniania wapnia i metabolizmu kości – dane wskazują też m.in. na zmniejszenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, chorób nowotworowych, cukrzycy, zakażeń i chorób autoimmunologicznych.

Z badań epidemiologicznych wynika, że niedobór tej witaminy jest nadal powszechny we wszystkich grupach wiekowych. Najczęstszą przyczyną niedoboru jest brak ekspozycji na słońce. W związku ze wzrostem świadomości na temat niedoborów witaminy D istnieją obawy dotyczące nadmiernej jej suplementacji i konsekwencji tego stanu.

## Rola witaminy D

Powszechnie stosowana nazwa „witamina D” jest myląca. Nie jest to jednorodny chemicznie związek – wspólną nazwą są objęte dwie substancje, tj. ergokalcyferol powstający z ergosterolu (u roślin, tzw. witamina D<sub>2</sub>) oraz cholekalcyferol powstający 7-dehydrocholesterolu (u zwierząt, tzw. witamina D<sub>3</sub>). Poza tym nie jest on witaminą, ale prohormonem. Witamina D powstaje w skórze w wyniku dwuetapowej reakcji pod wpływem światła ultrafioletowego i izomeryzacji cieplnej.

Głównym naturalnym źródłem pokarmowym witaminy D są dziko żyjące tłuste ryby morskie (śledź, makrela, łosoś). Dużą koncentracją witaminy D cechuje się też tran, lecz współistnieje ona tam z witaminą A, której przedawkowanie może być dużo łatwiejsze i groźniejsze niż witaminy D. Witamina D podlega hydroksylacji najpierw w wątrobie, a następnie w nerkach. Aktywna 1,25-dihydroksywitamina D [kalcytriol, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] stymuluje aktywny przezjelitowy transport wapnia w jelicie cienkim (transport bierny wchłania jedynie 10–15% wapnia znajdującego się w jelicie, witamina D zwiększa jego wchłanianie do 50%). Niedobór witaminy D skutkuje niedostateczną mineralizacją nowo powstałej kości, dając obraz krzywicy u dzieci lub osteomalacji u dorosłych.

Obecnie uważa się, że receptory dla witaminy D (*vitamin D receptor* – VDR) nie znajdują się jedynie w jelicie, ale ma je większość tkanek organizmu i stąd najprawdopodobniej wynika jej pozakostne działanie.

Liczne badania sugerują, że prawidłowe stężenie witaminy D oprócz tego, że zmniejsza ryzyko cho-

rób metabolicznych kości, ma również liczne działania pozakostne. Kalcytriol wpływa m.in. na wzrost i różnicowanie komórek, hamuje wydzielanie reniny, hamuje angiogenezę, moduluje odpowiedź limfocytów i produkcję cytokin prozapalnych, zwiększa produkcję i sekrecję insuliny. To przekłada się na zmniejszenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, chorób nowotworowych, cukrzycy, zakażeń i chorób autoimmunologicznych. Wyrównanie niedoboru witaminy D istotnie zwiększa siłę mięśni szkieletowych, a efekt ten jest również wyraźny u osób starszych. Suplementacja w grupie osób starszych zmniejsza liczbę dolegliwości kostno-stawowych. Lista korzyści stale wzrasta.

Ten potencjalnie korzystny wpływ powoduje coraz powszechniejsze zalecanie zwiększania spożycia witaminy D, by zapewnić jej optymalny poziom w organizmie. Wzrost spożycia witaminy D budzi jednocześnie obawy o ryzyko jej kumulacji i przedawkowania, a w konsekwencji o działania niepożądane, takie jak kamica nerkowa czy wapnica nerek. Na szczęście synteza nerkowa do postaci aktywnej kalcytriolu jest ściśle kontrolowana – stymulowana przez parathormon (PTH), a hamowana przez wapń, fosforany i czynnik wzrostu fibroblastów. Poza tym wzrost stężenia 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> aktywuje 24-hydroksylazę w licznych tkankach, która przekształca ją w nieaktywną formę. Jest to ważny mechanizm zapobiegania zatruciu witaminą D.

## Rozpoznawanie niedoboru witaminy D

Znanych jest wiele przyczyn niedoboru witaminy D (tab. 1). Najczęstszą stanowi niedostateczna ekspozycja na promieniowanie słoneczne. Spowodowane jest to zarówno stylem życia (powszechne prawie stałe przebywanie w pomieszczeniach zamkniętych), jak i (nad)używaniem filtrów anty-UV (filtr o faktorze 10 zatrzymuje już prawie 99% promieniowania UV i praktycznie całkowicie hamuje syntezę skórną witaminy D).

Do określania stopnia zaopatrzenia organizmu w witaminę D powinno służyć oznaczenie w surowicy stężenia 25-OH-D. Stężenie to zależy zarówno od produkcji skórnej, jak i spożycia w pokarmie czy suplementacji, nie odzwierciedla jednak stopnia kumulacji witaminy w tkankach (np. w skórze). Postać aktywna 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> nie koreluje dobrze ze stanem zaopatrzenia organizmu. Pozostaje na niezmiennym (prawidłowym) poziomie długo, a nawet może wzrastać w stanach skrajnego niedoboru. Dlatego nie rekomenduje się jej oznaczania do wykrywania niedoborów witaminy D.

Tabela 1. Przyczyny niedoboru witaminy D

niedostateczna synteza w skórze	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mała ekspozycja na słońce (styl życia)</li> <li>• kosmetyki z filtrem UV</li> <li>• ciemna karnacja skóry</li> <li>• starzenie się skóry (wiek &gt; 65 lat)</li> <li>• szerokość geograficzna zamieszkania</li> <li>• przeszczep skóry</li> </ul>
zmniejszona absorpcja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mukowiscydoza</li> <li>• celiakia</li> <li>• choroba Whipple'a</li> <li>• choroba Leśniowskiego-Crohna</li> <li>• operacje bariatryczne</li> <li>• leki zmniejszające wchłanianie cholesterolu</li> </ul>
sekwestracja w tkance tłuszczowej	otyłość
zwiększony katabolizm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leki przeciwdrgawkowe</li> <li>• glikokortykosteroidy</li> <li>• leki przeciwwirusowe</li> <li>• niektóre leki immunosupresyjne</li> </ul>
zmniejszona synteza 25-OH-D	niewydolność wątroby
zwiększona utrata 25-OH-D z moczem	zespół nerczycowy
zmniejszona synteza 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	przewlekła choroba nerek
zaburzenia dziedziczne	mutacje genetyczne odpowiedzialne za krzywicę lub oporność na witaminę D
zaburzenia nabyte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nadczynność przytarczyc</li> <li>• nadczynność tarczycy</li> <li>• choroby ziarniniakowe</li> <li>• niektóre chłoniaki</li> </ul>
niedostateczna suplementacja	zbyt mała lub niesystematyczna suplementacja

Za prawidłowe stężenie przyjmuje się obecnie 30–50 ng/ml 25-OH-D. Poziomy poniżej 30 ng/ml są traktowane jako niedobór, przy czym jest on umownie podzielony na:

- lekki: 20–30 ng/ml,
- średni: 10–20 ng/ml,
- ciężki: 0–10 ng/ml.

Zależy to od potencjalnego wpływu na gospodarkę wapniowo-fosforanową i hormonalną organizmu – w miarę wzrostu stopnia niedoboru zmniejsza się wchłanianie wapnia, zwiększa stężenie PTH i obniża gęstość mineralna kości.

Nie zaleca się skriningu populacyjnego, a jedynie ocenę zaopatrzenia w grupach ryzyka (tab. 2).

### Suplementacja i leczenie niedoboru witaminy D u osób zdrowych

W 2013 r. pojawiły się „Wytyczne suplementacji witaminy D dla Europy Środkowej – rekomendowane dawki witaminy D dla populacji zdrowej oraz dla grup ryzyka deficytu witaminy D”. Przedstawiono tam po raz pierwszy w sposób kompleksowy dawki zalecane w powszechnej profilaktyce, a także stosowane w leczeniu udokumentowanego niedoboru. Rekomendacje te zostały następnie przyjęte i dostosowane dla konkretnych jednostek chorobowo-

Tabela 2. Wskazania do oznaczania stężenia 25-OH-D w surowicy

krzywica, osteomalacja, bóle stawowo-mięśniowe, idiopatyczna lub wtórna osteoporoza, złamania niskoenergetyczne
zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, niezależnie od etiologii
nadczynność i niedoczynność przytarczyc
przewlekła steroidoterapia
terapia ketokonazolem
terapia lekami przeciwdrgawkowymi
terapia lekami antyretrowirusowymi
zespoły upośledzonego trawienia i/lub wchłaniania, w tym mukowiscydoza, długotrwała dieta eliminacyjna, zaburzenia odżywiania, żywienie pozajelitowe
przewlekła choroba nerek (stadium 3.–5.), stan po przeszczepieniu nerki
przewlekła niewydolność wątroby, cholestaza
choroby ziarniniakowe (gruźlica, sarkoidoza)
choroby nowotworowe
choroby układu krążenia, szczególnie nadciśnienie tętnicze
choroby autoimmunizacyjne
niektóre infekcje, m.in. wirusowe zapalenie wątroby typu C, nawracające ostre infekcje dróg oddechowych
choroby alergiczne (m.in. astma, atopowe zapalenie skóry)

wych przez kilka towarzystw w Polsce, m.in. Sekcję Osteoporozy Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. W związku z pojawieniem się pierwszego wysokodawkowego preparatu witaminy D w Polsce grupa ekspertów uzupełniła je o wytyczne dotyczące stosowania wysokich dawek witaminy D. Wysokie dawki poprawiają stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich (*compliance*), ponieważ są przyjmowane rzadziej. Jednocześnie zażywane wg ustalonych reguł nie niosą dodatkowego niebezpieczeństwa przedawkowania.

Poniższe zasady stanowią kompilację stanowisk ekspertów.

#### Suplementacja witaminą D u osób zdrowych

- noworodki i niemowlęta (0–12. miesiąca życia): suplementacja od pierwszych dni życia niezależnie od sposobu żywienia; 400 j.m./dobę do 6. miesiąca życia; 400–600 j.m./dobę od 6. do 12. miesiąca życia;
- dzieci i młodzież (1.–18. roku życia): 600–1000 j.m./dobę w zależności od masy ciała lub 7000 j.m. co tydzień lub co dwa tygodnie w zależności od masy ciała; suplementacja od września do maja lub przez cały rok, jeśli nie jest zapewniona dostateczna synteza skórna w miesiącach letnich;
- dorośli (18.–65. roku życia): 800–2000 j.m./dobę w zależności od masy ciała lub 7000 j.m. raz lub dwa razy na tydzień w zależności od masy ciała lub 30 000 j.m. raz lub dwa razy w miesiącu w zależności od masy ciała; suplementacja od września do maja lub przez cały rok, jeśli nie jest zapewniona dostateczna synteza skórna w miesiącach letnich;
- seniorzy (> 65. roku życia): 800–2000 j.m./dobę w zależności od masy ciała lub 7000 j.m. raz lub dwa razy na tydzień w zależności od masy ciała lub 30 000 j.m. raz lub dwa razy w miesiącu w zależności od masy ciała przez cały rok (istotnie słabsza synteza skórna pod wpływem UV u osób starszych).

#### Suplementacja witaminą D w grupach szczególnego zagrożenia niedoborem

- kobiety planujące macierzyństwo: suplementacja wg zasad ogólnych jak w grupie dorosłych;
- kobiety ciężarne i karmiące: 2000 j.m./dobę lub 7000 j.m. dwa razy w tygodniu; zalecane jest w miarę możliwości oznaczenie stężenia 25-OH-D i jak najszybsze uzyskanie poziomu prawidłowego – w czasie wyrównywania niedoboru 10 000 j.m./dobę pod kontrolą poziomu wapnia

i 25-OH-D w surowicy. Witamina D odgrywa kluczową rolę w regulacji gospodarki wapniowej i metabolizmie kostnym płodu i ciężarnej. Zaburzenia mineralizacji szkieletu u płodu skutkują objawową krzywicą już po urodzeniu, mogą wpływać na niską masę urodzeniową oraz tempo wzrostu w pierwszym roku życia. Niedobór witaminy D zwiększa ryzyko stanu przedrzucawkowego, zakażeń i cukrzycy ciężarnych oraz osteoporozy związanej z laktacją;

- chorzy lub zagrożeni osteoporozą: witamina D i wapń stanowią podstawę profilaktyki osteoporozy (brak dowodów na dodatkową korzyść ze stosowania preparatów witaminy K):
  - » do 75. roku życia: 1000–2000 j.m. lub 7000 j.m. jeden lub dwa razy na tydzień lub 30 000 j.m. jeden lub dwa razy w miesiącu w zależności od masy ciała,
  - » > 75. roku życia: 2000–4000 j.m. lub 7000 j.m. dwa razy na tydzień lub 30 000 j.m. raz w tygodniu lub dwa razy w miesiącu w zależności od masy ciała (takie dawkowanie poprawia siłę i sprawność mięśni, co zmniejsza ryzyko upadków),
  - » przy planowanej terapii antyresorpcyjnej ze względu na powszechność niedoboru witaminy D należy oznaczyć stężenie 25-OH-D i wyrównać niedobory przed rozpoczęciem terapii lub suplementować minimum 3 miesiące przed włączeniem terapii jak w grupie 75+;
- dorośli i dzieci z otyłością (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>): dawki witaminy D 2–3-krotnie wyższe niż rekomendowane dla grupy wiekowej (witamina D – jako rozpuszczalna w tłuszczach – gromadzi się w tkance tłuszczowej i jest biologicznie niedostępna).

#### Leczenie niedoboru witaminy D

Leczenie należy rozpocząć po potwierdzeniu niedoboru (stężenie 25-OH-D < 20 ng/ml). Dawki terapeutyczne (wyższe niż profilaktyczne) powinny uwzględniać wiek, masę ciała i być stosowane nie krócej niż przez 3–6 miesięcy. Kontrolne badania stężenia należy planować co 6–8 tygodni, aż do wyrównania niedoboru. Po wyrównaniu poziomu zaleca się dawkę profilaktyczną witaminy D zgodnie z ww. wytycznymi. Rekomendowane dawki lecznicze:

- noworodki: 1000 j.m./dobę,
- niemowlęta: 1000–3000 j.m./dobę,
- dzieci oraz młodzież (1.–18. roku życia): 3000–4000 j.m./dobę lub 30 000 raz w tygodniu,
- dorośli (w tym seniorzy): 4000–10 000 j.m./dobę lub 30 000–60 000 raz w tygodniu,

- pacjenci z zaburzeniami wchłaniania jelitowego (celiakia, operacje bariatryczne itp.): duże dawki doustne, do 30 000 j.m./dobę, lub stymulacja syntezy skórnej – naświetlania UVB 2–3/tydzień (dawką powodującą niewielki rumień),
- ciężka niewydolność wątroby: aktywny metabolit witaminy D – kalcyfediol (25-OH-D), monitorowanie stężenia wapnia w surowicy i moczu zamiast 25-OH-D,
- przewlekła (schyłkowa) choroba nerek: aktywny metabolit witaminy D – alfadiol (1 $\alpha$ -OH-D) lub kalcytriol (1,25(OH) $_2$ D $_3$ ), monitorowanie stężenia wapnia w surowicy i moczu zamiast 25-OH-D,
- choroby ziarniniakowe (np. sarkoidoza) lub pierwotna nadczynność przytarczyc: z uwagi na ryzyko hiperkalcemii ostrożna suplementacja pod kontrolą 25-OH-D; nie dążymy do pełnego wyrównania (> 30 ng/ml), ale do wartości ok. 20–25 ng/ml.

Do 20% pacjentów nie osiąga wyrównania w ciągu 3–6 miesięcy rzeczywistej suplementacji wg ww. reguł. Jest to wynik polimorfizmów genetycznych w genach kodujących białka odpowiedzialne za metabolizm, działanie i eliminację witaminy D (np. białka wiążącego witaminę D – VDBP, mutacji genu receptora witaminy D itp., mutacji hydroksylaz czy innych białek uczestniczących w metabolizmie). U takich pacjentów po tym czasie istnieje konieczność indywidualnego doboru dawki.

### Ryzyko przedawkowania

Witamina D jest witaminą rozpuszczalną w tłuszczach, więc istnieje teoretyczne ryzyko jej przedawkowania. W praktyce jest to prawdopodobnie najmniej toksyczna witamina spośród całej grupy witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Choć za prawidłowe stężenie (zalecane) przyjmuje się 30–50 ng/ml, a stężenie podawane przez laboratoria jako górna granica dawki bezpiecznej dla dzieci i dorosłych wynosi < 100 ng/ml, to do ujawnienia się jakichkolwiek objawów zatrucia dochodzi dopiero przy stężeniu 25-OH-D > 150 ng/ml. Wyjątek stanowią dzieci i dorośli z nadwrażliwością na witaminę D, w tym z zespołem Williamsa-Beurena, idiopatyczną hiperkalcemią dziecięcą, chorobami ziarniniakowymi lub niektórymi chłoniakami.

### Podsumowanie

Powszechność niedoboru witaminy D w naszej szerokości geograficznej to problem nie tylko Polski. Dodatkowo pogłębiają go postępująca zmiana trybu

życia (unikanie słońca) i niska podaż tej witaminy w diecie. Wiedza na temat korzyści z suplementacji rośnie zarówno wśród lekarzy, jak i pacjentów. Właściwa suplementacja witaminą D i skuteczne leczenie jej niedoborów pozwalają na poprawę jakości życia pacjentów w bardzo wielu jego aspektach. Bezsporny jest pozytywny bilans zysków w stosunku do (niewielkiego) ryzyka przedawkowania. Jak zawsze w medycynie, należy jednak zachować ostrożność i stosować się do zasad. Pewnym problemem staje się rynek farmaceutyczny, szczególnie rynek suplementów dietetycznych. Z jednej strony duża liczba preparatów zawierających witaminę D i ich dostępność bez kontroli może generować ryzyko przedawkowania, z drugiej brak pewności co do faktycznego składu (suplementy nie podlegają nadzorowi składu i dawki!) podaje w wątpliwość skuteczność suplementacji. W rekomendacjach wielu towarzystw zaczynają pojawiać się opinie o stosowaniu jedynie leków, zarówno do suplementacji, jak i leczenia niedoborów.

#### Piśmiennictwo

1. Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M i wsp. 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: 319-327.
2. Misiorowski W, Misiorowska J, Dębski R i wsp. Stanowisko Zespołu Ekspertów w sprawie stosowania wysokich dawek witaminy D w zapobieganiu i leczeniu jej niedoboru. *Medycyna po Dyplomie* 2017; 9: 36-45.
3. Leszczyński P, Korkosz M, Pawlak-Buś K i wsp. Diagnostyka i leczenie osteoporozy – zalecenia Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego 2015. *Forum Reumatologiczne* 2015; 1: 12-24.
4. Karowicz-Bilińska A, Kotarski J, Nowak-Markwitz E i wsp. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego na temat suplementacji kobiet ciężarnych i karmiących w zakresie witamin i mikroelementów. *Ginekol Pol* 2010; 81: 144-148.

#### Adres do korespondencji:

lek. med. Piotr Ignaczak  
Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej  
Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. Jana Bizuela w Bydgoszczy  
Pawilon 7 A  
ul. Ujejskiego 75  
85-168 Bydgoszcz  
e-mail: pmi@autograf.pl