

- hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 1998,68:854-858.
20. Koutkia P, Chen TC, Holick MF: Vitamin D intoxication associated with an over-the-counter supplement [letter]. *N Engl J Med* 2001, 345:66-67.
 21. Vieth R: Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety [review]. *Am J Clin Nutr* 1999, 69:842-856.
 22. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, et al.: Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 2002, 76:187-192.
 23. Lips P: Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001, 22:477-501.
 24. Blau EM, Brennen SK, Bruning AL, et al.: Prevalence of vitamin D insufficiency in an osteoporosis population in Southern California. *J Bone Miner Res* 2004, 19(Suppl 1):S342.
 25. McGrath JJ, Kimlin MG, Saha S, et al.: Vitamin D insufficiency in south-east Queensland [letter]. *Med J Aust* 2001, 174:150-151.
 26. Marwaha RK, Tandon N, Reddy D, et al.: Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India. *Am J Clin Nutr* 2005, 82:477-482.
 27. Sedrani SH: Low 25-hydroxyvitamin D and normal serum calcium concentrations in Saudi Arabia: Riyadh region. *Ann Nutr Metab* 1984, 28:181-185.
 28. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, et al.: Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987, 64:1165-1168.
 29. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF: Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet* 1982, 1(8263): 74-76.
 30. Webb AR, Kline L, Holick MF: 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.
 31. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al.: Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000, 72:690-693. Erratum in: *Am J Clin Nutr* 2003, 77:1342.
 32. Bakhtiyarova S, Lesnyak O, Kyznesova N, et al.: Vitamin D status among patients with hip fracture and elderly control subjects in Yekaterinburg, Russia. *Osteoporos Int* 2006, 17:441-446.
 33. Malabanan AO, Turner AK, Holick MF: Severe generalized bone pain and osteoporosis in a premenopausal black female: effect of vitamin D replacement. *J Clin Densitometr* 1998, 1:201-204.
 34. Plotnikoff GA, Quigley JM: Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 2003, 78:1463-1470.
 35. Holick MF: Vitamin D deficiency: what a pain it is [editorial]. *Mayo Clin Proc* 2003, 78:1457-1459.
 36. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al.: Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacia bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000, 66:419-424.
 37. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al.: Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992, 327:1637-1642.
 38. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, et al.: Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997, 337:670-676.
 39. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A: Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 2002, 19:370-378.
 40. Porthouse J, Cockayne S, King C, et al.: Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005, 330:1003-1008.
 41. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al.; RECORD Trial Group: Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005, 365:1621-1628.
 42. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al.; Women's Health Initiative Investigators: Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006, 354:669-683.
 43. Bischoff-Ferrari HA, Willet WC, Wong JB, et al.: Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005, 293:2257-2264.
 44. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT: Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomized double blind controlled trial. *BMJ* 2003,326:469-474.
 45. Heikinheimo RJ, Inkovaara JA, Harju EJ, et al.: Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. *Calcif Tissue Int* 1992, 51:105-110.
 46. Smith H, Anderson F, Raphael H, et al.: Annual intramuscular vitamin D and fractures in the elderly. *J Bone Miner Res* 2004, 19:A1032.
 47. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al.: Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or = 60 y. *Am J Clin Nutr* 2004, 80:752-758.
 48. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al.: Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis [review]. *JAMA* 2004, 291:1999-2006.
 49. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, et al.: Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003, 18:343-351.
 50. Holick MF, Jenkins M: *The UV Advantage*. New York: iBooks; 2004.
 51. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, et al.: Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. *Osteoporos Int* 2002, 13:257-264.
 52. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ: Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994, 308:1081-1082.
 53. Meyer HE, Smedshaug GB, Kvaavik E, et al.: Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2002, 17:709-715.
 54. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, et al.: Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996, 124:400-406.
 55. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al.: Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000, 15:1113-1118.



Komentarz

prof. dr hab. med.
*Ewa Marcinowska-Suchowierska,
 Klinika Medycyny Rodzinnej
 i Chorób Wewnętrznych,
 Centrum Medycznego Kształcenia
 Podyplomowego, Warszawa*

Witamina D pełni niekwestionowaną rolę w procesach wzrostu i mineralizacji kości. Zwiększa wchłanianie wapnia w przewodzie pokarmowym, jego użyczenie w kościach w wyniku pobudzenia mineralizacji nowo powstałego osteoidu, wzmacnia rów-

nież absorpcję wapnia i fosforu w nerkach. Niedobór witaminy D prowadzi do nadmiernej utraty masy kostnej sprzyjającej rozwojowi osteoporozy, niedostatecznej mineralizacji kości wiodącej do osteomalacji, a także do osłabieniu siły mięśniowej, co zwiększa podatność na upadki i ryzyko złamań.

Niedobory witaminy D są powszechne u osób po 65 r.ż. i pensjonariuszy domów opieki społecznej. Badania populacyjne wskazują, że w Europie występują u 28-100% zdrowych dorosłych (w zależności od populacji) i u 70-100% chorych hospitalizowanych.

Michael F. Holick przedstawił aktualny stan wiedzy o udziale witaminy D w regulacji homeostazy wapniowej i o jej przemianach w organizmie, co przynajmniej częściowo wyjaśnia narastający problem jej niedoborów. Przyczyną należy doszukiwać się nie tylko w ograniczonym spożywa-

niu produktów zawierających witaminę D, braku odpowiedniej suplementacji u osób starszych i dzieci, obniżonej ekspozycji na światło słoneczne, ale i w zaburzeniach metabolizmu witaminy D w wątrobie oraz nerkach, a nawet w niedostatecznej odpowiedzi tkanek efektorowych na skutek defektu receptorowego.

Pełnoobjawowy niedobór witaminy D poprzedzony jest zazwyczaj wieloletnim okresem subklinicznych zmian niecharakterystycznych, który można porównać z okresem subklinicznego niedoboru żelaza. Jego cechą znamioną jest stopniowe obniżanie się stężenia 25-hydroksywitaminy (25(OH)D – kalcidiol), które uważane jest za najlepszy wskaźnik zaopatrzenia organizmu w witaminę D. Niedobór tej witaminy prowadzi do wtórnej nadczynności przytarczyc z następową stałą wzmożoną resorpcją kości. Najniższe prawidłowe stężenie kalcidiolu, przy którym wydzielanie PTH nie jest stymulowane, wynosi 30 ng/ml.

Skutki pierwotnych niedoborów witaminy D dla kości (osteomalacja i osteoporoza) zależą od stężenia 25(OH)D w krwi, które wtórnie wpływa na stężenie parathormonu (PTH) i 1,25-dihydroksycholekalciferolu (1,25(OH)₂D). Przy stężeniu 25(OH)D 30-40 ng/ml osoczowe stężenia PTH i 1,25(OH)₂D mogą być prawidłowe i nie powodują zmian w kościach. Przy stężeniu 25(OH)D <30 ng/ml następuje umiarkowany wzrost stężenia PTH i obniżenie stężenia 1,25(OH)₂D, co już prowadzi do osteoporozy. Dalsze obniżenie stężenia 25(OH)D poniżej 20 ng/ml powoduje postępujące niekorzystne obniżenie stężenia 1,25(OH)₂D i wzrost stężenia PTH w krwi, co sprzyja rozwojowi osteomalacji, wpływa ponadto na osłabienie mięśni, a to zwiększa ryzyko upadków i w konsekwencji złamań. W świetle tych danych podawane przez laboratoria jako norma stężenia 25(OH)D 10-55 ng/ml są nieodpowiednie i wymagają zmiany.

Konieczne jest codzienne dostarczenie odpowiedniej ilości witaminy D, zapewniającej utrzymanie prawidłowego jej stężenia w surowicy; odnosi się to do całej populacji. Takie postępowanie zapobiega hipowitaminozie i wtórnej nadczynności przytarczyc, a w konsekwencji zmianom kostnym. Kraje Europy Środkowej i Wschodniej rekomendują dzienną dawkę 400 j.m., tzn. 10 µg dla zdrowych dorosłych i 600 j.m. dla osób starszych.

Ustalono, że najlepszą drogą suplementacji witaminy D jest jej endogenna synteza w skórze pod wpływem światła słonecznego. Pora, kiedy panują najlepsze warunki dla syntezy witaminy D, zależy od położenia geograficznego i powinna być określona w każdym kraju; w Polsce jest to okres od połowy czerwca do połowy września. Zalecany czas przebywania na słońcu dla osób o jasnej karnacji wynosi 15 min 2-3 razy w tygodniu; wystarczy ekspozycja twarzy, rąk i przedramion. Alternatywą w profilaktyce niedoborów witaminy D jest spożycie średniej porcji tłustej ryby (śledź, makrela, sardynka) raz w tygo-

dniu lub suplementacja preparatami witaminy D₃ w ilości 400 j.m., tzn. 10 µg/24 h w przypadku osób młodszych i 600 j.m. (lub 0,25-0,5 µg jej aktywnych metabolitów) u osób starszych.

Ponieważ oznaczanie 25(OH)D w surowicy jest kosztowne, a jak wykazano jego stężenie u osób w średnim wieku i starszych jest obniżone, F. Holick (za Heaney'em) zaleca rutynową suplementację witaminy D, uznając za bezpieczną dawkę dzienną 1000 j.m., tzn. 25 µg, która wystarcza do utrzymania stężenia 25(OH)D w surowicy powyżej najniższego prawidłowego stężenia, tzn. 30 ng/ml. Należy pamiętać, że siła działania witaminy D₂ jest o 30% mniejsza niż witaminy D₃. Przy wyborze drogi suplementacji oraz dawki trzeba uwzględnić wiek i masę ciała. Zauważono, że w przypadku osób starszych suplementacja doustna skuteczniej zapobiega niedoborom witaminy D niż ekspozycja na światło słoneczne, i że powoduje tym wyższy wzrost stężenia kalcidiolu w surowicy, im niższe są jego wartości wyjściowe. Stwierdzono także, że osoby otyłe wykazują względną oporność na standardowe dawki witaminy D (w przeciwieństwie do osób szczupłych nie obserwuje się u nich wzrostu stężenia 25(OH)D przy podaniu standardowych dawek). Można to tłumaczyć różnicą w rozmieszczeniu witaminy D (rozpuszczalna w tłuszczach) w organizmie. Zatem dawki witaminy D powinny być dostosowane do masy ciała.

W artykule brak informacji o możliwościach i skuteczności terapii osteoporozy syntetycznymi metabolitami witaminy D. Wynika to zapewne z faktu, że jest to tematyka wykraczająca poza ramy tej pracy. W wielu krajach w leczeniu osteoporozy, zwłaszcza u ludzi starszych, wykorzystuje się aktywne metabolity witaminy D₃. Takie postępowanie jest uzasadnione faktem, że niedobory witaminy D (najczęściej towarzyszące starości) wynikają z niedostatecznej syntezy 1,25(OH)₂D w nerce lub oporności tkanek na jego działanie (przy prawidłowych lub nawet podwyższonych stężeniach we krwi).

Dla potrzeb lecznictwa zsyntetyzowano zarówno α-kalcidiol (1α(OH)D₃), jak i sam kalcitriol (1,25(OH)₂D). W profilaktyce i leczeniu osteoporozy u ludzi starszych chętniej stosuje się α-kalcidiol, ponieważ ten syntetyczny prekursor czynnego metabolitu witaminy D w wątrobie i w kości ulega hydroksylacji w pozycji 25 i staje się 1,25(OH)₂D, czyli najbardziej aktywnym metabolitem witaminy D. Nie wymaga zatem hydroksylacji w nerce, której efektywność u ludzi starych jest zmniejszona. Alfa-kalcidiol wykazuje aktywność zbliżoną do 1,25(OH)₂D. Należy podkreślić, że 1-α(OH)D₃ nie powoduje tak gwałtownego wzrostu absorpcji jelitowej wapnia jak 1,25(OH)₂D, co jest korzystne, bo zapewnia nie tylko łagodniejszy, ale i przedłużony w czasie wzrost jego wchłaniania. Poza tym ponieważ hydroksylacja α-kalcidiolu zachodzi nie tylko w wątrobie, ale i w kości, na kość działa-

ją już niewielkie dawki (0,25-0,5 μg), co jest ogromnie ważne, ponieważ pozwala uniknąć hiperkalcemii.

Dużo uwagi autor poświęca analizie prac retrospektywnych, prospektywnych, a także metaanalizie randomizowanych badań nad skutecznością terapeutyczną witaminy D w redukcji nowych złamań u osób z osteoporozą.

Badania przeprowadzone na dużych populacjach przyniosły kontrowersyjne wyniki. Rozbieżności te wynikają prawdopodobnie ze stosowanej dawki witaminy D i jednoczesnej suplementacji wapnia. Innym możliwym wytłumaczeniem może być odmienność badanych populacji. Należy przypuszczać, że monoterapia osteoporozы witaminą D przy podaży >700-800 j.m./24 h (a nie 400 j.m./24 h) może być skuteczna tylko u osób starszych z jej pierwotnym niedoborem.

W świetle danych z piśmiennictwa i moich własnych obserwacji w profilaktyce i leczeniu osteoporozы witaminę D oraz α -kalcidiol stosuje się jako uzupełnienie terapii antyresorpcyjnej i anabolicznej, natomiast w monoterapii – w osteoporozie starczej.

Uwagi praktyczne

Ze względu na częstość występowania niedoboru witaminy D i jego następstwa zaleca się rutynowe stosowanie su-

plementacji nie tylko u ludzi starszych. Za bezpieczną uważa się dobową dawkę 1000 j.m., tzn. 25 μg , która powinna być wystarczająca do utrzymania stężenia 25(OH)D w surowicy na poziomie co najmniej 30-40 ng/ml, a w przypadku α -kalcidiolu 0,25-0,5 $\mu\text{g}/24$ h. Do zatrucia dochodzi przy stężeniu 25(OH)D >150 ng/ml. Głównym i najgroźniejszym objawem niepożądanym nadmiernej suplementacji witaminy D i jej aktywnych postaci jest hiperkalcemia z wtórną hiperkalciurią. Ryzyko jej wystąpienia jest minimalne przy stosowaniu małych dawek witaminy D zalecanych w profilaktyce i leczeniu osteoporozы; wyższe dawki zwiększają to ryzyko.

Podstawowym przeciwwskazaniem do stosowania preparatów witaminy D jest hiperkalcemia, hiperkalciuria i kamica nerkowa. Hiperkalcemia, niezależnie od przyczyny, jest przeciwwskazaniem bezwzględnym. Zawsze należy wyjaśnić jej przyczynę. Podaż witaminy D można rozważyć w przypadku idiopatycznej hiperkalciurii nerkowej, przebiegającej z hipokalcemią po wcześniejszej normalizacji kalciurii za pomocą tiazydów. Kamica nerkowa jest względnym przeciwwskazaniem. Zawsze należy wyjaśnić jej przyczynę. Jeśli nie jest związana z hiperkalciurią, można zastosować preparaty witaminy D pod kontrolą metaboliczną (najlepiej oznaczając 25(OH)D we krwi).