

Regina Olędzka

WITAMINA D W ŚWIETLE BADAŃ OSTATNICH LAT*

Zakład Bromatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: dr hab. *A. Tokarz*

Hasła kluczowe: witamina D, źródła, rola, niedobór, epidemiologia, zapotrzebowanie.

Key words: vitamin D, sources, role, deficiency, epidemiology, requirement.

Badania poświęcone wyjaśnieniu fizjologicznej roli i mechanizmu działania witaminy D doprowadziły w końcu lat sześćdziesiątych ubiegłego wieku do stwierdzenia, że witamina D nie jest formą aktywną. Wykazano bowiem, że odpowiedź biologiczna na podaną witaminę D pojawia się po pewnym czasie. Badania zespołu *DeLuki* (1, 2) wyjaśniły ten fenomen i udowodniły, że witamina D ulega metabolizmowi w wyniku czego dzięki dwuetapowej hydroksylacji powstają jej metabolity. W pierwszym etapie w komórkach wątroby pod wpływem 25-hydroksylazy powstaje 25-hydroksycholekalcyferol (25(OH)D – kalcydiol), a w drugim etapie w komórkach proksymalnych nerek z udziałem 1 α -hydroksylazy powstaje 1 α ,25-dihydroksycholekalcyferol (1 α ,25(OH)₂D zwany kalcytriolem). Obydwa metabolity przedostają się do krwiobiegu, z tym, że formą aktywną jest 1 α ,25-witamina D. Natomiast 25(OH)D jest markerem zawartości witaminy D w organizmie. Dane te pozwoliły na uzupełnienie wiedzy, dotyczącej mechanizmu działania tej witaminy, jako składnika niezbędnego do utrzymania prawidłowej homeostazy wapnia i fosforu w organizmie przez jej wpływ na stan kości, wzrost i rolę nerek w tym procesie. Przyczyniły się także do stwierdzenia, że działanie 1 α ,25(OH)₂ witaminy D jest daleko szersze niż utrzymanie homeostazy wapnia (3). Dowiodły o tym objawy kliniczne, które nie były związane z metabolizmem wapnia oraz wykrycie receptora witaminy D – VDR (Vitamin D Receptor), który jak się okazało jest czynnikiem występującym we wszystkich komórkach różnych tkanek, a więc nie tylko tych związanych z homeostazą wapnia i fosforu (3, 4). Ponadto, okazało się, że 1-alfa hydroksylaza występuje oprócz nerek jeszcze w wielu innych komórkach, takich jak keratocyty, makrofagi i enterocyty (3). Ważnym odkryciem było wykazanie w hodowli komórkowej hamowania wzrostu komórek w następstwie działania aktywnej witaminy D. Odkrycie to, dało impuls do dalszych badań pozwalających na wyjaśnienie fizjologicznej roli witaminy w stanie jej niedoboru oraz ustalenie jej poziomów w organizmie. Postęp badań w zakresie poszukiwań skutków niedoboru witaminy D, który sugerowano w badaniach epidemiologicznych, obejmuje prawie wszystkie dziedziny medycyny. Zajęto się bowiem poszukiwaniem korelacji pomie-

* Referat plenarny wygłoszony na XXII Ogólnopolskim Sympozjum Bromatologicznym „Żywność i żywienie w XXI wieku – wyzwania i nadzieje”, Wisła 5–7.09.2012.

dzy niedoborem witaminy D, a zapadalnością na choroby przewlekłe, najczęściej będące przyczyną śmierci, jak nowotwory, choroby układu sercowo-naczyniowego i immunologiczne, cukrzyca, otyłość oraz inne (5–11). Celem pracy jest przedstawienie poglądów na temat roli witaminy D i metabolitów w zapewnieniu dobrego stanu zdrowia oraz wpływu jej niedoborów na ryzyko schorzeń przewlekłych.

Źródła witaminy D

Mianem witaminy D określa się witaminę D₃ – cholekalcyferol, występujący w żywności pochodzenia zwierzęcego i witaminę D₂ – ergokalcyferol obecny w tkankach roślin, drożdżach i grzybach oraz suplementach. Należą one do grupy związków sekosteroidowych.

Są dwa źródła witaminy D – endogenne, najbardziej wydajne, powstające w skórze w następstwie ekspozycji na światło słoneczne, a drugim uboższym źródłem jest żywność zawierająca witaminę D. W przypadku pierwszego z nich pod wpływem promieniowania UVB (290–315 nm) powstaje w skórze z cholesterolu 7-dehydrocholesterol, będący prekursorem witaminy D. Główne zasoby 7-dehydrocholesterolu znajdują się w warstwie kolczastej i podstawowej naskórka – łącznie 0,4 mg/cm², natomiast mniejsze w zewnętrznych warstwach naskórka i skórze właściwej odpowiednio 0,06 i 0,17 mg/cm². Największa intensywność powstawania prekursora witaminy D₃ następuje przy dł. fali promieniowania 297 nm. Przy długości 320 nm spada do zera. W dalszym etapie przemian z 7-dehydrocholesterolu w wyniku izomeryzacji powstaje stabilny cholekalcyferol (witamina D₃). Ta transformacja trwa ok. 30 min i przebiega w temperaturze skóry przy udziale reduktazy. Powstała witamina D₃ przedostaje się z błon komórkowych do przestrzeni międzykomórkowych, a następnie do krwi.

Źródłem żywieniowym są tłuste ryby, olej z wątroby wieloryba lub tuńczyka oraz jaja, mleko i produkty mleczne. Grzyby i drożdże zawierają ergosterol. Również żywność fortyfikowana oraz suplementy (multiwitamina) stanowią dodatkowe źródło pokarmowe witaminy D. Dieta dostarcza dziennie tylko 100 do 200 IU witaminy D, co stanowi ok. 10–20% dziennego zapotrzebowania. Witamina D pochodząca z syntezy skórnej i z żywności łączy się z białkiem, następnie dostaje się do krwi i przez układ krążenia do wątroby, nerek i innych narządów, gdzie ulega hydroksylacji rezultatem, której jest powstanie aktywnego metabolitu 1,25(OH)₂ D₃ (3, 5–8).

Czynniki wpływające na syntezę witaminy D

Synteza witaminy D₃ w skórze zależy od wielu czynników takich, jak: szerokość geograficzna, stopień nasłonecznienia, pora roku i dnia, grubość pokrywy chmur, stopień zanieczyszczenia powietrza, wielkość ekspozowanej skóry, karnacja skóry oraz masa ciała (wskaźnik BMI). Wszystkie te czynniki mają wpływ na zmniejszenie tworzenia się witaminy D₃ w skórze. Znaczący wpływ na poziom syntezy witaminy D ma szerokość geograficzna. Powyżej 37 równoleżnika w okresie od listopada do lutego ma miejsce znaczące obniżenie ilości fotonów UVB docierających na ziemię. Również ważną rolę odgrywa pigmentacja skóry. Osoby z jasną karnacją skóry szybciej gromadzą 7-dehydrocholesterol niż osoby z ciemniejszą karnacją, ponieważ melamina hamuje absorpcję fotonów UVB, stąd większość

afro-amerykanów ma niedobory witaminy D. U człowieka wraz z wiekiem zdolność skóry do produkcji witaminy D₃ słabnie, ponieważ obniża się stężenie jej prekursora 7-dehydrocholesterolu. Szczególnie ma to miejsce po 65–70 roku życia, kiedy synteza jest czterokrotnie mniejsza w porównaniu do osób młodych. Kremy z czynnikiem ograniczającym dostępność UVB do skóry stanowią przyczynę obniżenia syntezy witaminy D w organizmie (5–11). Innymi czynnikami powodującymi niedobór witaminy D jest aktualny stan zdrowia. Należy do nich – zmniejszone wchłanianie tłuszczów np. w chorobie Crohna, w chorobie trzewnej (celiakii), mukowiscydozie (*cysticfibrosis*), po chirurgicznym usunięciu części żołądka lub jelita. Chroniczne choroby wątroby i nerek są powodem zmniejszenia syntezy metabolitu witaminy D przez co występuje niedobór 1,25(OH)₂D₃, powodując zmniejszenie ekspresji parathormonu. Otyłość również sprzyja powstawaniu niedoboru witaminy D, ponieważ zmniejsza się stężenie 25(OH)D na jednostkę masy ciała, a tym samym jej biodostępność. Prawdopodobnie tłuszcz tkanki podskórnej magazynuje witaminę D i ogranicza syntezę jej metabolitów, przez co mniejsze ilości dostają się do krwiobiegu w porównaniu z osobami szczupłymi. Do obniżenia zasobów witaminy D w organizmie przyczyniają się też niektóre leki. Należą do nich stosowane długoterminowo glikokortykoidy, leki przeciwepileptyczne i antybakteryjne jak ryfampicyna. Leki te, powodują katabolizm 1,25(OH)₂D₃ i w konsekwencji osteomalację (5, 6, 8, 9).

Właściwości 1,25(OH)₂D₃

1,25(OH)₂D₃ powstaje w obecności *alfa*-1-hydroksylazy w większości tkanek i komórek organizmu. Występuje: w nerkach, prostaty, sutku, okrężnicy, płucach, mózgu, jelitach, skórze i innych tkankach. Wykazuje wiele różnych funkcji fizjologicznych np. stymuluje wydzielanie insuliny, wpływa na funkcjonowanie mięśnia sercowego, zapobiega stanom zapalnym, reguluje ciśnienie krwi. Ma właściwości immunomodulacyjne (chroni przed chorobami autoimmunologicznymi), reguluje wzrost komórek, ich różnicowanie (choroby nowotworowe). Jest wiązany przez specyficzny receptor jądrowy (VDR) podobny do innych hormonów steroidowych. VDR występuje w wielu tkankach.

Tak szerokie właściwości 1,25-hydroksycholekalcyferolu świadczą o heliotropowym działaniu witaminy D. Fakt ten miał wpływ na początek badań – dotyczących działań „niekalcemicznych” (3, 8, 9, 11).

Receptor VDR

Działanie biologiczne witaminy D zależy od obecności receptora jądrowego VDR. Receptor ten należy do rodziny receptorów steroidowych. Odgrywa centralną rolę we wpływie witaminy D na organizm, bowiem reguluje ekspresję ponad 50 genów związanych z homeostazą Ca/P, a także odpowiedzialnych za proliferację komórkową, różnicowanie i odpowiedź immunologiczną. Występuje w tkankach związanych z gospodarką mineralną (jelito, nerki, kości, przytarczycy) oraz w skórze, jelicie grubym, prostaty, sutku, mięśniach szkieletowych, mózgu. Receptor składa się z domeny wiążącej DNA i domeny wiążącej ligand (LBD) czyli 1,25(OH)₂D₃ – z funkcją aktywacji transkrypcji genów do regulacji przez kalcitrol.

Jest to proces wieloetapowy, w którym następuje utworzenie kompleksu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ z VDR – powstaje hetero dimer, wiążący się następnie z receptorem retinowym RXR. Powstały heterodimer VDR-RXR oddziałuje za pośrednictwem $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ze specyficznymi sekwencjami DNA w promotorach genów regulatorowych, czyli tzw. VDRE (ang. Vitamin D Response Elements). Następuje ekspresja genów szczególnie tych – kodujących cytokiny, genów odpowiedzialnych za produkcję białek dla prawidłowego funkcjonowania komórek beta trzustki, a także genów kodujących białka wiążące wapń, 24-hydroksylazę, antygen PSA, parathormon, osteokalcynę oraz kolagen (4, 11).

Oznaczenie witaminy D

Markerem zawartości witaminy D jest pomiar stężenia metabolitu $25(\text{OH})\text{D}$. Okres półtrwania krążącego we krwi $25(\text{OH})\text{D}$ wynosi ok. trzech tygodni i jest najlepszym wskaźnikiem całkowitej zawartości witaminy D w organizmie. Natomiast obecny we krwi $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ma krótki okres półtrwania wynoszący ok. 4 godz. i oznaczenie jego zawartości nie jest stosowane do określania niedoboru witaminy D. Ustalono, że zawartość we krwi $25(\text{OH})\text{D}$ poniżej 20 ng/cm^3 ($<50\text{ nmol/dm}^3$) świadczy o niedoborze witaminy D. Maksymalne stężenie $25(\text{OH})\text{D}$, mające wpływ na prawidłowo przebiegający metabolizm wapnia, powinno wynosić powyżej 30 ng/cm^3 . Stąd poziom $25(\text{OH})\text{D}$ pomiędzy 21 a 29 ng/cm^3 określany jest jako niewystarczający (8) Ustalono, że $1\text{ }\mu\text{g}$ witaminy D_3 powoduje wzrost $25(\text{OH})\text{D}$ we krwi o $0,4\text{ ng/cm}^3$ (czyli 1 nmol/dm^3). Dlatego zalecane jest w leczeniu osteoporozy przyjmowanie 20 – $25\text{ }\mu\text{g}$ witaminy D dla osiągnięcia wyższego stężenia $25(\text{OH})\text{D}$ odpowiadającego 40 ng/cm^3 (100 nmol/dm^3), jako poziomu optymalnego (7–11).

Konsekwencje zdrowotne niedoboru witaminy D

Jak wynika z badań wielu ośrodków europejskich i amerykańskich niedobór witaminy D u dzieci i osób dorosłych jest powszechny. Według danych epidemiologicznych przyczyną jest zarówno niewystarczające korzystanie z ultrafioletu promieni słonecznych lub jego brak, jak i niska zawartość witaminy D w codziennym pożywieniu. Holick (8) podaje, że jednorazowe naświetlenie jedną minimalną dawką światła ultrafioletowego powoduje po 24 godz. od ekspozycji powstanie witaminy D_3 w ilości równoważnej spożyciu od $10\ 000$ do $25\ 000\text{ IU}$ witaminy. Udowodniono, że niedobór witaminy D może być przyczyną wielu schorzeń. W badaniach epidemiologicznych wykazano, że ryzyko zapadalności na nowotwory (jelita grubego, jajników, sutka, prostaty i trzustki) jest odwrotnie proporcjonalne do szerokości geograficznej i stężenia witaminy D we krwi. Badania na zwierzętach pozwoliły na stwierdzenie rozwoju nowotworu – przy niedoborze witaminy D. U ludzi z udowodnionymi chorobami wynikającymi z niedoboru witaminy D są: krzywica, osteoporoza, osteomalacja. Ponadto, niedobór witaminy D wykazano w następujących schorzeniach: tkanki mięśniowej (miopatia), w chorobach nowotworowych, autoimmunologicznych (stwardnienie rozsiane, reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenie jelit, cukrzyca typu 1, łuszczyca), w chorobach układu krążenia (nadciśnienie, cukrzyca typu 2, zespół metaboliczny, zawał) infekcji, depresji (5–12). W badaniach prospektywnych dużych kohort wykazano odwrotną korelację

pomiędzy poziomem 25(OH)D i umieralnością z różnych przyczyn, a zwłaszcza chorób układu krążenia takich jak udary, zawały serca, nadciśnienie (3, 8–10).

Choroby immunologiczne a witamina D

Witamina D okazała się być regulatorem odpowiedzi immunologicznej. Niedobór jej powoduje zaburzenie równowagi immunologicznej w wyniku czego może nastąpić rozwój choroby autoimmunologicznej. Wykazano, że 1,25(OH)₂D₃ wpływa na zmniejszenie prozapalnych cytokin IL-4 i IL10 (3, 12). Stwierdzono, że podanie 1,25(OH)₂D₃ wpływa na łagodniejszy przebieg chorób autoimmunologicznych lub zapobiega ich wystąpieniu. Badania epidemiologiczne sugerują, że niedobór witaminy D w diecie powoduje powstanie chorób autoimmunologicznych u ludzi. Suplementacja preparatami witaminy D może stanowić czynnik ochronny (3, 8, 12).

Otyłość a witamina D

U ludzi otyłych stwierdzano często niskie spożycie wapnia i niedobór witaminy D. Soares i współpr. (13) przeanalizowali dane badań wykonanych w latach 2000–2011 obejmujących randomizowane kontrolowane doświadczenia, których celem było wyjaśnienie wpływu zwiększonych ilości wapnia lub witaminy D, łącznie lub osobno na spadek masy ciała. W wymienionym okresie czasu zostało przeprowadzonych 15 randomizowanych kontrolowanych badań dotyczących związku pomiędzy zawartością wapnia z lub bez witaminy D w diecie, a pomiarami masy ciała. Natomiast tylko siedem randomizowanych badań dotyczyło wpływu samej witaminy D na odchudzanie. W analizowanych badaniach stosowano diety z zawartością wapnia od 850 do 1908 mg/dzień w grupach badanych i 350–710 mg/d w grupach kontrolnych. Okres trwania badań był zróżnicowany od 3 tygodni do 2 lat. W niektórych z nich ograniczano podaż kalorii. Badania były wykonywane najczęściej z udziałem kobiet, a w niektórych badaniach uczestniczyli również mężczyźni. Zebrane wyniki badań poddano meta-analizie. Wyniki tych badań są dość kontrowersyjne. Z przeprowadzonej analizy wynika, że tylko w dwóch z piętnastu randomizowanych, kontrolowanych badaniach przy stosowaniu suplementacji wapniem i ograniczeniu podaży kalorii odnotowano statystycznie istotny ubytek masy ciała, wynoszący 1,8 i 2,2 kg. W trzech dalszych badaniach wykazano różnice statystycznie nieistotne. Natomiast w pozostałych dziewięciu przeprowadzonych badaniach randomizowanych nie stwierdzono żadnych różnic pomiędzy grupami badanymi a kontrolą. Przeprowadzona meta-analiza wykazała, że wapń diety nie ma wpływu na obniżenie masy ciała (13). Wyniki badań mających wyjaśnić wpływ suplementacji witaminą D na zmiany masy ciała są również kontrowersyjne. Część z nich świadczyła o bezpośrednim oddziaływaniu na obniżenie masy ciała, ale są także takie wyniki w których nie wykazano żadnych zmian. Wobec zbyt małej liczby przeprowadzonych dotychczas badań i ich kontrowersyjnych wyników nie można uznać, że zwiększona podaż witaminy D wpływa na obniżenie masy ciała i tłuszczu (13).

Witamina D a depresja

Depresja dotyczy najczęściej ludzi żyjących w północnym klimacie, czyli powyżej 37 stopnia szerokości geograficznej, zwłaszcza w okresie zimy. Przy czym ko-

biety są bardziej wrażliwe od mężczyzn. W wielu badaniach wysuwano sugestie, że niedobór witaminy D powoduje wzrost ryzyka depresji. Stan ten zależny jest także od wieku. W badaniach pilotażowych *Shipowick* i współpracownicy (14) stwierdzili pozytywny wpływ ośmiotygodniowej suplementacji 5 000 IU witaminy D na poprawę nastroju u kobiet z sezonową depresją, przy poziomie 25(OH)D we krwi powyżej 40 ng/cm³. Średnie stężenie u wszystkich badanych wynosiło 27 ng/cm³. Okazało się, że osoby z niską zawartością witaminy D miały wyższy współczynnik depresji. *Bartone-Jackson* i współpracownicy (15) nie stwierdzili związku pomiędzy suplementacją witaminą D (400 IU/dobę) z dodatkiem wapnia (1000 mg/dobę) a stanem depresji u kobiet w okresie po menopauzie. Były to badania randomizowane z podwójną ślepą próbą, którymi objęto 36282 osób w okresie 2 lat. Autorzy postulowali powtórzenie badań z zastosowaniem wyższych dawek witaminy D.

Bartone-Jackson (16) przedstawia wyniki i wnioski epidemiologicznych badań dotyczących związku udokumentowanej depresji z poziomem witaminy D w organizmie. Wyniki nie są jednoznaczne, bo w pięciu z ośmiu badań klinicznych stwierdzono istnienie takiej zależności, a w trzech wykazano brak korelacji. Na podstawie tych badań należy przypuszczać, że zawartość witaminy D ma związek ze stanem zaburzeń nastroju, jednak nie jest wyjaśniony mechanizm tych zmian. Dotyczy to wpływu witaminy D na funkcje monoamin i przewodnictwa osi podwzgórze – przysadka – nadnercze. Obecnie istnieją dowody na korzystną rolę aktywnej formy witaminy D w rozwoju mózgu oraz jego funkcjonowaniu w życiu dorosłym. Receptory witaminy D są obecne w neuronach hipokampu, a także wykazano aktywność 1 α -hydroksylazy i zdolność do przekształcania metabolitu 25(OH)D do 1,25(OH)₂D. Ogólnie wiadomo, że witamina D aktywuje receptory neuronów w regionach związanych z regulacją zachowań, pobudza wydzielanie neurotrofiny i chroni mózg dzięki buforującym antyoksydantom (14–16).

Witamina D a przeżywalność

Są prowadzone badania mające na celu określenie ochronnej roli witaminy D w przeżywalności osób chorych chronicznie. *Michaelsson* i współpracownicy (17) w długoterminowych badaniach wykazali, że niskie stężenie 25(OH)D we krwi jest związane z wyższym ryzykiem zgonu w chorobach układu krążenia i nowotworowych u mężczyzn w podeszłym wieku. Natomiast wysokie stężenie w plazmie 25(OH)D koreluje z podwyższonym ryzykiem ogólnej umieralności i z powodu nowotworu (kohorta 1194 osób). Ogólna umieralność wzrastała u 50–60% osób przy obniżeniu o 10% najniższej wartości stężenia 25(OH)D i zwiększeniu o 5% najwyższego stężenia. Z badań tych wynika, że zwiększanie stężenia 25(OH)D we krwi ponad 40 ng/cm³ też może stanowić ryzyko nieprzewidzianych zdarzeń w chorobach przewlekłych. Wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez *Autiera* i współpracownicy (18), w ośmiu randomizowanych kontrolowanych badaniach (57870 osób) sugerują wpływ suplementacji witaminą D (średnia dawka 528 IU) na obniżenie ogólnej umieralności w czasie prowadzonych obserwacji (średnio 5,7 lat). Natomiast nie stwierdzono takiego efektu w odniesieniu do wapnia. Wykazano wzrost stężenia 25(OH)D we krwi u osób otrzymujących witaminę D w stosunku do grup kontrolnych. Autorzy powyższych publikacji uważają, że potrzebne są dalsze badania dotyczące ustalenia

związku pomiędzy poziomem witaminy D w organizmie, dawką witaminy D podanej jako suplement, a ryzykiem umieralności.

Witamina D a nowotwory

Giovannucci (19) w artykule dotyczącym epidemiologii witaminy D i występowaniu ryzyka nowotworów analizuje dotychczasowe wyniki badań kohortowych poświęcone temu zagadnieniu. Zwraca uwagę na doniesienia epidemiologów, pojawiające się w latach trzydziestych i czterdziestych ubiegłego wieku, wskazujące na zwiększoną śmiertelność z powodu chorób nowotworowych występującą na terenach o słabym nasłonecznieniu. Nawiązuje do obecnie prowadzonych badań, które dotyczą zależności pomiędzy zawartością witaminy D w organizmie (w zasadzie stężeniem 25(OH)D w plazmie krwi), a ryzykiem powstania choroby nowotworowej. Impulsem do zajęcia się tym zagadnieniem były badania, w których wykazano liczne właściwości antynowotworowe witaminy D (różnicowanie i hamowanie proliferacji, immunoinwazyjności angiogenezy i możliwości przerzutów).

Nowotwory jelita grubego. *Giovannucci* (19) przeanalizował wyniki wielu prac badawczych z udziałem od kilkuset do kilkunastu tysięcy osób pod względem zależności pomiędzy stężeniem 25(OH)D we krwi, dietą, ekspozycją na słońce, a ryzykiem raka jelita grubego. Dane te wskazują na odwrotną zależność pomiędzy zawartością witaminy D w organizmie a ryzykiem powstania nowotworu jelita. W podsumowaniu dokonanej analizy danych opartych na pomiarze krążącego metabolitu 25(OH)D autor stwierdza, że przy jego wysokim stężeniu (35 ng/cm^3) ma miejsce 40–50% zmniejszenie ryzyka nowotworu jelita grubego w porównaniu do grupy o niskim poziomie ($<20 \text{ ng/cm}^3$). Zależność ta dotyczyła także gruczolaków jelita grubego (19). Przeanalizowano także wpływ witaminy D w podanej diecie i suplementach na ryzyko rozwoju nowotworu jelita grubego. Na podstawie analizy wyników 9 kohort obejmujących kobiety i mężczyzn główny nacisk położono na wielkość suplementacji witaminą D. Wynosiła ona średnio ok. 700–800 IU/dobę, z tym że najniższa podaż witaminy D w badanej grupie wynosiła 500–600 IU/dobę. Obniżenie ryzyka nowotworu jelita grubego było zróżnicowane w analizowanych badaniach i wynosiło od 24% do 58% dla mężczyzn oraz od 0 do 40% dla kobiet. Wykazano także pozytywny efekt ekspozycji na słońce w obniżeniu ryzyka nowotworu okrężnicy(19).

Nowotwór prostaty. Wykazano, że witamina D *in vitro* hamuje wzrost komórek raka prostaty (PCa). W badaniach epidemiologicznych stwierdzono zwiększoną zachorowalność na PCa, jednak wyniki ich są często kontrowersyjne. Dotyczy to wpływu działania promieniowania UVB na zmniejszenie ryzyka zachorowania, jak i redukcji rozwoju raka. Są również rozbieżne dane, co do poziomu pobranego promieniowania na ryzyko umieralności z powodu nowotworu prostaty. Jednak jest prawdopodobne, że ekspozycja na słońce w wczesnym okresie życia może mieć znaczenie korzystne w prewencji wystąpienia schorzenia. Praca w klimacie z ekspozycją słoneczną nie ma związku z ryzykiem nowotworu. Nie znaleziono zależności występowania raka prostaty od stężenia 25(OH)D we krwi, choć w dość licznych publikacjach wyniki wskazują na ich istnienie. W niektórych badaniach wykazano, że zwiększony poziom 25(OH)D we krwi może powodować wzrost agresywnej postaci raka prostaty. Prawdopodobnie rozbieżność ta jest zależna od stopnia

zaawansowania rozwoju nowotworu w momencie przeprowadzanych badań oraz od polimorfizmu receptorów witaminy D. Przymuszczalnie działanie witaminy D w przypadku nowotworu prostaty jest związane z ekspresją w tych tkankach poziomu dwóch metabolizujących enzymów CYP27B1 i CYP24A1, które mogą być regulowane przez witaminę D, jej analogi oraz inne składniki diety. Jednak dużą trudność w ocenie zagrożenia sprawia niejednoznaczność korelacji zawartości we krwi 25(OH)D z ryzykiem nowotworu prostaty (20). Brak też dowodów, że mężczyźni, mający wysoki poziom witaminy D są w mniejszym stopniu narażeni na ryzyko raka prostaty. Mechanizm tych zależności jest poszukiwany (19, 20).

Nowotwór sutka. Wykazano odwrotną korelację pomiędzy śmiertelnością z powodu nowotworu piersi a regionalną ekspozycją na promieniowanie UVB. Wykazano silny związek pomiędzy wysokim stężeniem 25(OH)D we krwi, a zmniejszeniem ryzyka nowotworu piersi u kobiet w wieku powyżej 60 lat, co sugerowałoby, że witamina D jest bardzo ważna dla tej grupy wiekowej. Jednak w innych badaniach nie znaleziono takich zależności pomiędzy grupą młodych i starszych kobiet. W przeprowadzonej metaanalizie nie wykazano także korelacji pomiędzy witaminą D podaną w diecie (przy niskiej podaży witaminy D – poniżej 400 IU/d) a ryzykiem nowotworu piersi. Natomiast w badaniach z zastosowaniem wyższych zawartości witaminy D < 400 IU, a nawet 500 IU wykazywano pewne zależności, wskazujące na zmniejszenie ryzyka nowotworu piersi. Udowodniono, że ekspozycja na słońce jest odwrotnie skorelowana ze śmiertelnością z powodu raka sutka. Stwierdzono istnienie istotnego związku pomiędzy zatrudnieniem poza pomieszczeniami mieszkalnymi, a zmniejszoną śmiertelnością kobiet z powodu nowotworu piersi, który był najsilniejszy w regionach o największym nasłonecznieniu. Podobny wpływ ekspozycji na słońce w miejscu zamieszkania, lecz nie zatrudnienia na wolnym powietrzu stwierdzono w odniesieniu do ryzyka raka jajników (21, 22).

Choroby układu krążenia a niedobór witaminy D

Istnieje wiele dowodów na prawdopodobieństwo istnienia związku pomiędzy niedoborem witaminy D w ustroju, a powstaniem ryzyka chorób układu krążenia. Wykazano bowiem, że zawartość 25(OH) witaminy D jest odwrotnie skorelowana z poziomem reniny, która wpływa na wielkość ciśnienia krwi. Zwiększenie aktywności reniny spowodowane jest podwyższeniem międzykomórkowego wapnia przez witaminą D. Podejmowanych jest wiele badań randomizowanych z zaangażowaniem znaczących liczbowo grup osób dla wyjaśnienia tego zagadnienia. Cele badań obejmowały różne etapy rozwoju chorób układu krążenia. *Pittas* i współpr. (23) przeprowadzili podsumowanie i metaanalizę zebranych wyników badań długoterminowych i klinicznych na podstawie danych piśmiennictwa do 2009 r. dotyczących zależności pomiędzy witaminą D, a ryzykiem chorób układu krążenia. Badania długoterminowe wpływu witaminy D na poziom ciśnienia obejmowały dane 32181 osób w okresie od 7 do 10 lat. W dwóch z trzech kohort wykazano związek między niskim stężeniem 25(OH)D we krwi a zwiększonym ryzykiem nadciśnienia tętniczego po okresie 7–10 lat. Przeprowadzona meta-analiza wyników badań wykazała ich istotność statystyczną. Randomizowane badania kliniczne (37162 uczestników) dotyczyły wpływu suplementacji witaminą D (z/bez wapnia) na ciśnienie krwi i występowanie nadciśnienia u chorych

z różnymi objawami zaburzeń krążenia. Meta-analiza wyników tych badań nie wykazała statystycznie istotnego wpływu suplementacji witaminą D (przy stosowaniu niskich i wysokich dawek) na ciśnienie skurczowe i rozkurczowe. Długoterminowe badania dotyczące zależności pomiędzy poziomem witaminy D w organizmie a ryzykiem choroby układu krążenia obejmowały 9 kohort (43527 uczestników). W pięciu z nich wykazano związek między niskim stężeniem 25(OH)D we krwi a wzrostem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (głównie zawały, udary). Natomiast w randomizowanych badaniach klinicznych ze względu na heterogeniczność danych nie udało się przeprowadzić metaanalizy wyników; były one niejednoznaczne (23).

Cukrzyca a witamina D

Badania epidemiologiczne wykazały większą częstotliwość występowania cukrzycy typu 1 w krajach o wyższej szerokości geograficznej, większą skłonność zapadalności na tę chorobę u osób urodzonych na przełomie wiosny i lata, co związane jest z brakiem nasłonecznienia. Cukrzyca typu 1. ma podłoże autoimmunologiczne. Z metaanalizy wyników badań nad dziecięcą cukrzycą wynika, że witamina D zmniejsza ryzyko zapadalności na cukrzycę typu 1 u dzieci, które we wczesnym okresie życia otrzymywały witaminę D (jako suplement) w stosunku do dzieci, które jej nie otrzymywały. Należy sądzić, że witamina D może stanowić czynnik ochronny przed zachorowaniem na cukrzycę typu 1, ale wymaga to przeprowadzenia randomizowanych klinicznych badań dla ustalenia wielkości dawki i okresu stosowania (25–27). Badania dotyczące ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2, wykonane na zwierzętach z wywołaną cukrzycą, wykazały obniżenie wrażliwości insuliny po podaniu metabolitu witaminy D. U ludzi stwierdzono stymulację wydzielania insuliny pod wpływem 1,25(OH)₂D₃. Wiele doniesień wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2. w przypadku niedoboru witaminy D, ponieważ u osób chorych, jak i znajdujących się w grupie ryzyka występował niski jej poziom (24–27). W meta-analizie sześciu odrębnych wyników badań klinicznych *Pittas* (23) nie stwierdził wpływu suplementacji witaminą D na poziom glikemii. Przepuszczalnie takie działanie metabolitu witaminy D₃ na wydzielanie insuliny występuje przy zadawalającym poziomie wapnia. Ten pogląd potwierdzają występujące zaburzenia wydzielania insuliny u pacjentów dializowanych z powodu chronicznych chorób nerek. Zarówno krótko- jak i długoterminowe leczenie witaminą D powodowało wzrost pobrania glukozy, wydzielania insuliny oraz poprawę tolerancji glukozy. Z przeprowadzonej meta-analizy wielu badań wynika, że spożywanie diety z niskim poziomem witaminy D, wapnia i produktów mlecznych może być związane z pojawieniem się cukrzycy i zespołu metabolicznego. Stąd suplementacja wapniem i/lub witaminą D może odgrywać pozytywną rolę w prewencji cukrzycy typu 2., zwłaszcza z nietolerancją glukozy. Jednak pogląd ten nie jest jednoznaczny ponieważ niektóre inne wyniki badań nie wykazały omawianych zależności. Wobec kontrowersyjności wyników odnośnie roli suplementacji wysuwane są sugestie, o konieczności prowadzenia dalszych badań (23–27).

Witamina D może wywołać zarówno działanie bezpośrednie (przez aktywizację receptora witaminy D), jak i pośrednie (przez regulację homeostazy wapnia) na różne mechanizmy związane z patofizjologią obu typów cukrzycy. Istnieją dowody wskazujące, że poziom witaminy D może stanowić ważny czynnik w regulacji pewnych

szlaków odpowiedzialnych za rozwój cukrzycy typu 2. Rozważane są różne mechanizmy oddziaływania witaminy D na rozwój i zapobieganie cukrzycy typu 2. (24).

Toksyczność witaminy D

Działanie toksyczne witaminy D może być spowodowane nadmiernie dużymi dawkami podanymi doustnie, jednak występuje bardzo rzadko. Może to wystąpić po stosowaniu dawek przekraczających 10 000 IU/dzień podawanych kilkakrotnie lub po zastosowaniu dawki przekraczającej 50 000 IU przy stężeniu 25(OH)D wyższym niż 100–150 ng/cm³. W przypadku stosowania dużych dawek razem z witaminą D powinien być podawany wapń, by nie spowodować hipokalcemii. Długotrwała ekspozycja skóry na słońce może powodować poparzenia lub inne choroby dermatologiczne, ale nie jest produkowany nadmiar witaminy D. Następuje bowiem ograniczenie dostępności 7-dehydrocholesterolu w skórze na ultrafiolet światła i podatność witaminy D do dalszych zmian fotochemicznych. Ma miejsce również wolna dyfuzja witaminy D ze skóry do receptorów (28).

Zapotrzebowanie na witaminę D

Zapotrzebowanie na witaminę D jest zróżnicowane w zależności od wieku i płci. Normy polskie na witaminę D na poziomie zalecanego spożycia (AI) wynoszą: dla niemowląt, dzieci, dziewcząt i chłopców do 18 lat oraz dorosłych do 50 roku życia – 5 µg cholekalcyferolu /dobę. Dla osób obu płci w wieku 51–65 ilość wzrasta do 10 µg/dobę, natomiast dla kobiet i mężczyzn po 65 roku życia jest podwyższona do 15 µg/dobę (29).

Stosowana suplementacja witaminą D obejmuje – witaminę D₂ (ergokalcyferol), witaminę D₃ (cholekalcyferol). W przypadku zaburzeń wątroby, nerek i w powikłaniach leczenia przeciwpadaczkowego i glikokortykoterapii dla uzupełnienia niedoborów stosuje się kalcyfediol (1,25(OH)₂D₃) (29).

W ramach profilaktyki niedoborów witaminy D, zgodnie z zaleceniami polskich ekspertów z 2009 r. (30) wskazuje się na potrzebę dla zapewnienia niemowlętom karmionym piersią pokrycia dobowego zapotrzebowania witaminy D w dawce 400 IU (10 µg) /dobę. Natomiast dla dzieci od 1. do 18. roku życia dostarczenie z dietą i/lub suplementami – 400 IU/d (10 µg/d) lub 800–1000 IU/d (20–25 µg)/d dzieciom z nadmierną masą ciała. Osobom dorosłym zaleca się podaż witaminy D w żywności i/lub preparatach farmaceutycznych w ilości 800–1000 IU/d w okresie od października do marca, jak również w miesiącach letnich, jeśli nie jest zapewniona wystarczająca synteza skórna wit. D (20–25 µg/d) (30).

Podsumowanie

Przedstawione skutki niedoboru witaminy D stanowią zagrożenie dla stanu zdrowia, dlatego koniecznym jest wprowadzenie badań okresowych stężenia 25(OH)D we krwi. Przeprowadzone liczne badania dotyczące zależności pomiędzy stężeniem 25(OH)D, a chorobami przewlekłymi nie zawsze są jednoznaczne i będą kontynuowane. Dotychczasowe osiągnięcia naukowe w znacznym stopniu poszerzają stan wiedzy o plejotropowym działaniu witaminy D.

R. Olędzka

VITAMIN D IN VIEW OF THE RECENT RESEARCH

PIŚMIENICTWO

1. *DeLuca H.F.*: Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am.J.Clin.Nutr.*, 2004; 80: 1689S-96S. – 2. *Holick M.F., Schnoes H.K., DeLuca H.F., Suda T., Cousins R.J.*: Isolation and identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol a metabolite of vitamin D active in intestine. *Biochem.*, 1971; 10: 2799-804. – 3. *Bouvard B., Annweiler C., Salle A., Beauchet O., Chappard D., Audran M., Legrand E.*: Extraskeletal effects of vitamin D: facts, uncertainties and controversies, *Joint Bone Spine*, 2011; 78: 10-16. – 4. *Haussler M.R., Haussler C.A., Jurutka P.W., Thompson P.D., Hsieh J.C., Reumus L.S., Selznick S.H., Whitfield G.K.*: The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. *J.Endocrinol.*, 1997; 154: 557-573. – 5. *Zhang R., Naughton D.P.*: Vitamin D in health and disease: Current perspectives. *Nutr J.*, 2010; 9: 65-70. – 6. *Holick M.F.*: Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. *Am.J.Clin. Nutr.*, 2004; 80(suppl): 1678S-88S. – 7. *Vasquez A., Manso G., Cannell J.*: The clinical importance of vitamin D. *Alternative therapies*, 2004; 10: 28-36. – 8. *Holick M.F.*: High prevalence of vitamin D inadequacy and implication for health. *Mayo Clin. Proc.*, 2006; 81: 353-373. – 9. *Timpini A., Pini L., Tantucci C., Cossi S., Grassi V.*: Vitamin D and health status in elderly. *Inter. Energ.Med.*, 2011; 6: 11-21. – 10. *Holick M.F., Chen T.C.*: Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am.J.Clin.Nutr.*, 2008; 87: 1980S-1086S.

11. *Thacher T.D., Clarke B.L.*: Vitamin D insufficiency. *Mayo.Clin. Proc.*, 2011; 86(1): 50-60. – 12. *Kurylowicz A., Bednarczyk T., Nauman J.*: Wpływ niedoboru witaminy D na rozwój nowotworów i chorób immunologicznych. *Endokrynol. Pol.*, 2007; 58: 140-152. – 13. *Soares M.J., Chan She Ping-Delfos W., Ghanbari M.H.*: Calcium and vitamin D for obesity: review of randomized controlled trials. *Eur.J.Clin. Nutr.*, 2011; 65: 994-1004. – 14. *Shipowick C.D., Moore B., Corbett C., Bindler R.*: Vitamin D and depressive symptoms in women during the winter. A pilot study, *Appl. Nurs. Res.*, 2009; 22: 221-225. – 15. *Bortone-Johanson E.R., Powers S.I., Spangler L.* i współpr.: Vitamin D supplementation and depression in women's health initiative calcium and vitamin D trial. *Am.J.Epidemiol.*, 2012; 176: 1-13. – 16. *Bortone-Johanson E.R.*: Vitamin D and the occurrence of depression: causal association or circumstantial evidence? *Nutr. Rev.*, 2009; 67(8): 481-392. – 17. *Michaelsson K., Snellman G., Gedeberg R., Byberg L., Sundstrom J., Berglund L.* i współpr.: Plasma vitamin D and mortality in older man: a community-based prospective cohort study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2010; 92: 841-848. – 18. *Autier P., Gandini S.*: Vitamin D supplementation and total mortality. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.*, 2007; 167(16): 1730-1737. – 19. *Giovannucci E.*: Epidemiology of vitamin D a cancer risk. *Clin. Rev. Bone Miner. Metab.*, 2009; 7: 147-158. – 20. *Donkena K.V., Young C.Y.*: Vitamin D, sunshine and prostate cancer risk. *Adv. Proven. Med.* 2011; 281863.

21. *Khan Q.J., Kimler B.F., Fabian C.J.*: The relationship between vitamin D and breast cancer incidence and natural history. *Curr. oncol. rep.*, 2010; 12: 136-142. – 22. *Hines S., Keels H.*, i współpr.: Breast cancer survivors and vitamin D. *Nutr.*, 2010; 26: 255-262. – 23. *Pittas A.G., Chung M., Trikalinos T., Mitri J.* i współpr.: Vitamin D and cardiometabolic outcomes: a systematic review, *Ann. Intern. Med.*, 2010; 152(5): 307-314. – 24. *Pittas A.G., Dawson-Hughes B.*: Vitamin D and diabetes, *J. Steroid Biochem. Molec., Biol.* 2010; 121: 425-429. – 25. *Chagas C.E.A., Borges M.C., Martini L.A., Rogero M.M.*: Focus on vitamin D, inflammation and type 2 Diabetes. *Nutrients*, 2012; 4: 52-67. – 26. *Tai K., Need A.G., Horowitz M., Chapman I.M.*: Vitamin D, glucose, insulin and insulin sensitivity. *Nutr.*, 2008; 24: 279-285. – 27. *Penckofer S., Kouba J., Wallis D.E., Emanuele M.A.*: Vitamin D and diabetes let the sunshine in, *Diabetes Educ.*, 2008; 34: 939-950. – 28. *Vieth R.*: Vitamin D and cancer mini-symposium: the risk of additional vitamin D. *Ann. Epidemiol.*, 2009; 19: 441-445. – 29. *Bulhak-Jachymczak B.*: Witaminy, [w] Normy żywienia człowieka. Podstawy prewencji otyłości i chorób niezakaźnych. [red.] *Jarosz M., Bulhak-Jachymczak B.*, IŻŻ, PZWL, Warszawa, 2008, 172-232. – 30. *Charzewska J.* i współpr.: Polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoborów witaminy D A.D. 2009. *Wiad. Lek.*, 2009; 62: 204-207.