

Znaczenie suplementacji witaminy D₃ u dzieci i osób dorosłych

Importance of supplementation of vitamin D₃ in children and adults

mgr farm. Joanna Krajewska

PDF www.lekwpolsce.pl

Słowa kluczowe: witamina D₃, krzywica, osteoporoza, suplementacja.

Streszczenie: Właściwa podaż witaminy D₃ w diecie jest kluczowa dla właściwego rozwoju szkieletu, mineralizacji kości i tym samym dla właściwego rozwoju i wzrostu dziecka. Niedobory witaminy D₃ są jednak powszechne zarówno u dzieci, jak i dorosłych, zwiększając ryzyko rozwoju krzywicy, osteoporozy, a także zaburzeń układu immunologicznego, chorób układu sercowo-naczyniowego, otyłości, cukrzycy, zespołu metabolicznego i nowotworów. Jej suplementacja jest rekomendowana dzieciom od pierwszych dni życia, jak też osobom dorosłym.

Keywords: vitamin D₃ deficiency, rickets, osteoporosis, supplementation.

Abstract: Adequate Vitamin D intake is essential for appropriate skeletal growth and bone mineralisation as well as for proper child growth and development. Vitamin D₃ deficiency is a common state among children and adults, which increases risks of rickets, osteoporosis as well as risk of immune system disorders, diseases of cardiovascular system, obesity, diabetes, metabolic syndrome and cancer. Supplementation of vitamin D is recommended for children from first day of life and for adults.

Wprowadzenie

Witamina D jest powszechnie postrzegana jako czynnik niezbędny do prawidłowego rozwoju i funkcjonowania układu kostno-szkieletowego, którego niedobór prowadzi do krzywicy u dzieci oraz osteoporozy u dorosłych.

Mimo iż w krajach wysokorozwiniętych krzywica praktycznie nie występuje, to jednak niedobory witaminy D wciąż stanowią poważny problem epidemiologiczny, dotykając znaczną część populacji mieszkającej na wysokich szerokościach geograficznych. Niedostateczna, endogenna produkcja wi-

taminy D, wynikająca najczęściej z niedostatecznej ekspozycji na promieniowanie UVB, sprawia, że konieczna jest jej zwiększona podaż w diecie.

Najefektywniejszym sposobem na pokrycie zapotrzebowania żywieniowego jest obecnie suplementacja witaminy D, zalecana zarówno u dzieci od pierwszych dni życia, jak również u osób dorosłych. Utrzymywanie właściwego poziomu witaminy D w organizmie jest tym istotniejsze, że poza wpływem na gęstość utkania kostnego oddziałuje ona również na szereg innych narządów i tkanek.

Czym jest witamina D?

Miano witaminy D odnosi się tak naprawdę nie do jednego, ale do całego zespołu pokarmowych czynników przeciwkrywicznych. W przyrodzie występują dwa związki, które po aktywacji metabolicznej wykazują aktywność witaminy D – zalicza się do nich obecna w roślinach i grzybach *prowitaminę D₂ (ergokalcyferol)*, zwierzęcego pochodzenia *prowitaminę D₃ (cholekalcyferol)* oraz *witaminy D₄ i D₅*, które nie znalazły praktycznego zastosowania.

Dawniej wyróżniano również witaminę D1, która okazała się później mieszaniną kilku związków [1].

Pod względem chemicznym witaminy D₃ i D₂ należą do grupy rozpuszczalnych w tłuszczach związków organicznych o ogólnym wzorze C₂₈H₄₃OH (9,10-sekosteroidów) i różnią się jedynie budową łańcucha bocznego przy ugrupowaniu sterolowym. Obie mają swoich prekursorów, odpowiednio 7-dehydrocholesterol i ergosterol.

Formą aktywną witaminy D w organizmie człowieka jest jednak dopiero *25-hydroksywitamina D, 25(OH)D*, znana także pod nazwą *kalcydiol*, powstająca w wyniku hydroksylacji chole- i ergokalcyferolu w wątrobie, przy czym zdecydowanie większą aktywność biologiczną wykazuje pochodna witaminy D₃.

Kalcydiol charakteryzuje się długim okresem półtrwania (21 dni) i jego poziom we krwi nie ulega znaczącym wahaniom. Miejscem jego dalszego metabolizmu są nerki, gdzie ulega kolejnej hydroksylacji do *kalcytriolu* – najbardziej aktywnej formy witaminy D, o krótkim okresie półtrwania (1-7 godzin) [2,3].

Mechanizm oddziaływania witaminy D na komórki człowieka

Kalcytriol wywiera swój efekt biologiczny w wyniku działania genomowego i pozagenomowego.

- *Mechanizm genomowy* związany jest z oddziaływaniem na współdziałające ze sobą jądrowe receptory VDR (*Vitamin D Receptor*) oraz receptory kwasu retynowego (*RXR*), obecne w komórkach nabłonka jelit, kościach oraz kanałikach nerkowych. Receptory te tworzą ze sobą heterodimery, które po aktywacji przez kalcytriol uruchamiają proces transkrypcji określonych genów poprzez połączenie się z promotorową sekwencją DNA. Kalcytriol kontroluje ekspresję genów (ponad 200) w czasie od kilku godzin do kilku dni [4,2,5].
- *Mechanizm pozagenomowy* działania witaminy D związany jest natomiast z jej oddziaływaniem na różne receptory błonowe, w wyniku czego dochodzi do aktywacji proteaz, kinaz oraz tworzenia prostaglandyn odpowiedzialnych za miejscowe działanie kalcytriolu [9,10]. Receptory dla witaminy D znajdują się (poza wątrobą, jelitami i nerkami) także w keratynocytach, mięśniach gładkich naczyń, makrofagach, łożysku, komórkach nowotworowych i przytarczycach [2,5].

Fizjologiczna rola witaminy D

Najwcześniej opisano kluczową rolę witaminy D w przebiegu procesów metabolicznych związanych z gospodarką wapniowo-fosforanową. Wiadomo, że reguluje ona stężenie wapnia we krwi, zwiększając jego absorpcję w jelitach oraz promując jego przesuwania

nie do tkanki kostnej i tym samym ułatwiając mineralizację kości [1]. Nie jest to jednak jedyna rola, jaką związki z grupy witamin D pełnią w organizmie człowieka – wiadomo, że wykazują również aktywność hormonu steroidowego, oddziałując na ponad 300 genów i praktycznie wszystkie narządy człowieka [2].

Witamina D wykazuje zatem także szereg działań „nieklasycznych”, obejmujących m.in. efekt immunomodulacyjny i antyproliferacyjny, wpływ na apoptozę, układ sercowo-naczyniowy, choroby nowotworowe, otyłość, procesy endokrynologiczne, gospodarkę węglowodanową. Witamina D oddziałuje ponadto dermo-, neuro- oraz kardioprotekcyjnie. Ma również wpływ na przebieg reumatoidalnego zapalenia stawów, atopowego zapalenia skóry, łuszczycy i innych chorób skóry oraz demencję, choroby psychiczne i neurologiczne (m.in. na chorobę Alzheimera, stwardnienie rozsiane, otępienie), a także niealkoholowe stłuszczenie wątroby. W literaturze istnieją też doniesienia o wpływie witaminy D na chorobę Parkinsona, autyzm, padaczkę, udary mózgu oraz choroby układu oddechowego [2].

Witamina D₃ a układ kostno-szkieletowy

Skutkiem długotrwałego niedoboru witaminy D (na poziomie 25 nmol/L) jest krzywica u dzieci, a u dorosłych osteopenia i osteoporoza. Mimo iż związek między deficytem cholekalcyferolu a tymi schorzeniami opisano dawno temu, problem wciąż pozostaje aktualny i niezwykle rozpowszechniony.

Szacuje się, że ok. 33% kobiet w wieku 60-70 lat i 66% w wieku 80 lat cierpi na osteoporozę, a ryzyko złamania szyjki kości udowej wynosi u tych osób ok. 50% [6].

Powodem problemów jest zaburzone wchłanianie wapnia w przewodzie pokarmowym w sytuacji niedoboru witaminy D₃. U zdrowego człowieka w jelitach cienkich wchłaniane jest ok. 30% wapnia dostarczanego z pożywieniem. Wydajność ta wzrasta w okresie wzrostu, ciąży i laktacji nawet do 80%. Deficyt witaminy D₃ obniża ją natomiast do zaledwie 10-15% [7]. Prowadzi to do wzrostu wydzielania parathormonu, który przesuwa zmagazynowa-

ny w kościach wapń do krwi, w celu zapewnienia właściwego poziomu tego pierwiastka w surowicy. W przypadku dzieci, których szkielet jest jeszcze stosunkowo słabo zmineralizowany, dochodzi do

różnego rodzaju deformacji, określanych mianem krzywicy. Cierpiące na nią dzieci mają trudności ze staniem i chodzeniem, tym bardziej że deficyt witaminy D negatywnie wpływa również na kondycję mięśni szkieletowych. Osoby dorosłe posiadają już wystarczająco dużo minerałów zmagazynowanych w szkielecie, przez co początkowe deficyty (osteopenia) są najczęściej bezobjawowe. Postępujący spadek gęstości utkania kostnego nieuchronnie prowadzi do osteoporozy, stwarzającej poważne ryzyko złamań kości. Rekonwalescencja po złamaniach jest szczególnie trudna u osób starszych, narażonych na liczne komplikacje i długie okresy unieruchomienia [7,8].

Szacuje się, że ok. 33% kobiet w wieku 60-70 lat i 66% w wieku 80 lat cierpi na osteoporozę, a ryzyko złamania szyjki kości udowej wynosi u tych osób ok. 50% [6].

Witamina D₃ a układ immunologiczny

Witamina D jest również istotna dla prawidłowego funkcjonowania układu immunologicznego, jak dla układu kostnego. Wiadomo, że jest istotnym regulatorem odpowiedzi odpornościowej, a receptory VDR obecne są w limfocytach T i B, a także na makrofagach, neutrofilach i komórkach dendrytycznych. Limfocyty Th wydają się głównym celem dla kalcytriolu, który hamuje ich proliferację, a także moduluje produkowane przez nie cytokiny. Badania pokazują, że witamina D hamując transkrypcję genu, a tym samym produkcję interleukiny 17 (IL-17), może mieć regulacyjny wpływ na występowanie chorób autoimmunologicznych. Nowsze badania potwierdzają również bezpośredni wpływ kalcytriolu na funkcjonowanie limfocytów B, z zauważalnym wpływem na przełączanie klas przeciwciał oraz różnicowanie w komórki pamięci.

Wydaje się, że witamina D wpływając na produkcję cytokin lub działając przez mechanizmy receptorowe, zmniejsza ryzyko rozwoju różnych chorób autoimmunologicznych. Dotychczas udowodniono związek niskiej podaży witaminy D z takimi chorobami o podłożu autoimmunologicznym, jak cukrzyca typu 1, stwardnienie rozsiane i nieswoiste zapalenia jelit. Liczne badania dowodzą ponadto, że witamina D ma duży wpływ na odporność wrodzoną poprzez inicjowanie bezpośrednich mechanizmów obrony przed inwazją patogenów. Jednym z elementów odporności są również peptydy przeciwdrobnoustrojowe, ini-

cjujące zabijanie bakterii przez zwiększenie przepuszczalności błony komórkowej bakterii wewnątrz fagosomów. Wzrost stężenia kalcytriolu powoduje m.in. aktywację VDR, a przez to transkrypcję genu białka LL37 o bezpośrednim działaniu bakteriobójczym, m.in. wobec szczepów *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella ser. Typhimurium*, *Bordetella bronchiseptica*, *Listeria monocytogenes* oraz wankomycynoopornych *Enterococcus spp.* Wyniki randomizowa-

nych badań wykazały, że podawanie terapeutycznych dawek witaminy D istotnie redukuje zachorowalność na infekcje grypopodobne (o ponad 40%) [2,4,3].

Pozostałe funkcje witaminy D

Ostatnie badania dowodzą, że niedobory witaminy D nie pozostają bez wpływu m.in. na epidemiologię otyłości, cukrzycy, chorób układu sercowo-naczyniowego oraz nowotworów.

Wiadomo, że witamina D jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania komórek β wysp trzustki. Wynika to z faktu, że sekrecja insuliny jest uzależniona od wapnia i każdy jego niedobór (związany np. z niedoborem witaminy D) skutkuje upośledzeniem jej wydzielania. Również działanie insuliny na poziomie komórkowym w mięśniach szkieletowych oraz tkance tłuszczowej jest uzależnione od witaminy D (insulinozależny wychwyty glukozy jest największy przy stężeniu wapnia wolnego w cytozolu w zakresie od 140 do 370 nM). Stwierdzono m.in.

Ostatnie badania dowodzą, że niedobory witaminy D nie pozostają bez wpływu m.in. na epidemiologię otyłości, cukrzycy, chorób układu sercowo-naczyniowego oraz nowotworów.

Phyto
Pharm

Bioaron®

BABY

noworodki
i niemowlęta
0-6 m.ż.

1 kapsułka
Bioaron Baby 0 m+
zapewnia:

400 j.m.
Witamina D
10 µg/dobę⁴

DHA
Omega-3
100 mg/dobę

Źródło DHA
olej z alg
Schizochytrium sp.



Produkty **Bioaron Baby**
uzupełniają dietę
najmniejszych dzieci
o składniki niezbędne
do ich prawidłowego
rozwoju – witaminę D
i kwasy Omega-3.

Więcej informacji na www.bioaron.pl



Wspieramy zdrowy rozwój dzieci

Bioaron Baby om+ / 6m+ - dietetyczne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego. Bioaron Baby 24m+ - suplement diety.
Producent: Phytopharm Kleka S.A.

że dobowy podaż 800 j.m. witaminy D oraz > 1200 mg wapnia w porównaniu ze spożyciem 400 j.m. witaminy D i < 600 mg wapnia zmniejsza ryzyko wystąpienia cukrzycy o 33%. Ponadto suplementacja 500 mg jonów wapnia w połączeniu z 700 j.m. witaminy D zapewnia ochronę przed dalszym wzrostem glikemii na czczo przez ok. 3 lata oraz ochronę przed wzrostem insulinooporności u pacjentów z zaburzeniami glikemii na czczo [2].

Wpływ witaminy D na kardiomiocyt, śródbłonek i mięśniówkę gładką naczyń krwionośnych sprawia, że jej niedobory zwiększają ryzyko zastoinowej niewydolności serca, zawału serca oraz choroby niedokrwiennej. Ryzyko to jest również zwiększane przez rozwijającą się w wyniku hipowitaminozy otyłość i insulinooporność [2,4].

Ponieważ receptory VDR obecne są również w komórkach nowotworowych, a ich aktywacja hamuje ich proliferację, nasila apoptozę oraz hamuje angiogenezę, niedobory witaminy D₃ mogą mieć poważny wpływ na epidemiologię nowotworów [2,3].

Zapotrzebowanie i źródła witaminy D

Wyznacznikiem poziomu pokrycia zapotrzebowania na witaminę D w organizmie człowieka jest poziom kalcydiolu w surowicy krwi. Najczęściej przyjmuje się, że jego stężenie poniżej 20 ng/ml oznacza stan niedoboru witaminy D, zaś wartości w granicach 20-30 ng/ml sygnalizują jej niedostateczny poziom.

Za wartości prawidłowe przyjmuje się stężenia kalcydiolu w granicach 30-80 ng/ml [6].

Zapotrzebowanie na witaminę D w organizmie człowieka pokrywane jest dwutorowo – głównym źródłem jest endogen-

na synteza w skórze, zachodząca pod wpływem promieniowania UV. Substratem do tej syntezy jest 7-dehydrocholesterol, ulegający fotochemicznemu przekształceniu w cholekalcyferol w wyniku działania fali świetlnej o długości 290-315 nm (promieniowanie UVB) [2].

U większości osób ta droga pozyskiwania witaminy D jest niewystarczająca i konieczne jest jej dodatkowe dostarczanie z pożywieniem. Do najlepszych źródeł pokarmowych witaminy D zalicza się tran, mleko, żółtka jaj, wątrobę oraz tłuste ryby (makrela, łosoś, sardynki). Tran leczniczy zawiera ok. 80-175 jednostek międzynarodowych tej witaminy w 1 g (1 j. m. witaminy D odpowiada 0,025 µg kalcyferolu), natomiast mleko krowie zaledwie 3-40 j.m. w litrze i jest w nią uboższe od mleka kobiecego. W wielu krajach niektóre produkty spożywcze są również specjalnie wzbogacane w witaminę D [1,4].

Szacuje się, że w Polsce ok. 37% witaminy D dostarczają tłuszcze, 36% mięso i podroby, a tylko ok. 2% ryby i przetwory rybne. Ponieważ witamina D jest związkem rozpuszczalnym w tłuszczach, ich obecność jest niezbędna do jej prawidłowego wchłaniania z pokarmu [4].

Oszacowanie średnich norm dziennego spożycia witaminy D jest niezwykle trudne ze względu na endogenną syntezę, której wydajność zależy od szeregu czynników, takich jak: stopień nasłonecznienia, szerokość geograficzna, pora dnia, pora roku, ekspozycja część ciała, korzystanie z solarium, karnacja skóry, masa ciała, ilość tkanki tłuszczowej, grubość pokrywy chmur oraz stopień zanieczyszczenia powietrza [4].

Epidemiologia niedoborów witaminy D

W Polsce, podobnie jak w wielu innych krajach leżących na szerokościach geograficznych klimatu umiarkowanego, deficyty witaminy D dotyczą średnio 50-80% populacji, stanowiąc poważny problem epidemiologiczny.

Na wysokich szerokościach geograficznych poziom kalcydiolu we krwi podlega znacznym wahaniom sezonowym, związanym ze zmienną ekspozycją na promieniowanie UV w okresie letnim i zimowym. Jego najwyższe wartości w ciągu roku przypadają zazwyczaj na sierpień i wrzesień, natomiast najniższe na luty. Przyjmuje się, że osiągnięcie stężenia kalcydiolu w okresie letnim powyżej 32 ng/ml powinno zapewnić utrzymanie jego stężenia w okresie zimowym powyżej 20 ng/ml. Badania epidemiologiczne wykazały jednak, że zdecydowana większość populacji z różnych względów nie jest w stanie osiągnąć właściwego poziomu endogennej syntezy witaminy D₃ w okresie letnim i już wczesną jesienią cierpi na jej deficyt [6,7].

Dodatkowo hipowitaminozie D sprzyjają otyłość, przewlekłe choroby wątroby i nerek, upośledzone wchłanianie tłuszczów z przewodu pokarmowego oraz stosowanie niektórych leków, na przykład glikokortykosteroidów i leków przeciwdrgawkowych.

W związku ze skalą problemu i poważnymi konsekwencjami niedoborów witaminy D w Polsce aktualnie rekomendowana jest jej suplementacja, zarówno u dzieci, jak i osób dorosłych [7].

Zasady suplementacji witaminy D

Suplementacja witaminy D₃ jest rekomendowana już od pierwszych dni życia, bez względu na fakt, czy matka w ostatnich

dwóch trymestrach ciąży przyjmowała tę witaminę D₃, czy też nie. Zaleca się podawanie 400 j.m. cholekalcyferolu dziennie, w postaci kropli doustnych. W przypadku dzieci karmionych sztucznymi mieszankami mlecznymi wzbogaconymi w witaminę D₃, dawkę tę należy skorygować.

W przypadku wcześniaków uważa się, że odpowiednia dzienna podaż cholekalcyferolu wynosi aż 800 j.m., do czasu osiągnięcia skorygowanego wieku 40 tygodni.

Dzieciom od 1. do 18. r.ż. rekomenduje się przyjmowanie od 600 do 1000 j.m./dobę, zależnie od masy ciała, od października do marca lub przez cały rok, jeżeli synteza skórna jest niewystarczająca (np. przy restrykcyjnym stosowaniu kremów z filtrami UVB i/lub ograniczonym czasie przebywania na słońcu).

Zapotrzebowanie zdrowych osób dorosłych waha się natomiast w granicach 800–2000 j.m. witaminy D₃ dziennie, w zależności od masy ciała i stopnia ekspozycji na promieniowanie UV. W celu zapewnienia odpowiedniej podaży można zastosować dostępne na rynku preparaty w formie tabletek, zawierające 500 j.m. lub 1000 j.m. cholekalcyferolu [7].

Podsumowanie

Witamina D pełni w organizmie człowieka wiele istotnych funkcji. Wpływ na wchłanianie wapnia sprawia, że jest niezbędna dla prawidłowego rozwoju i funkcjonowania układu szkieletowego przez całe życie człowieka – jej niedobory w okresie wzrostu i dojrzewania prowadzą do krzywicy, natomiast u osób dorosłych do osteopenii i osteoporozy.

Hipowitaminoza sprzyja ponadto rozwojowi zaburzeń immunologicznych, osłabia odporność, zwiększa ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, otyłości, cukrzycy, zespołu metabolicznego oraz chorób nowotworowych.

Niedobory witaminy D wciąż stanowią jednak poważny problem epidemiologiczny, w związku z czym zaleca się jej powszechną suplementację już od pierwszych dni życia. © P

Piśmiennictwo:

1. Kostowski W, Herman ZS. Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Tom. I. PZWL. Warszawa 2010;385-388.
2. Kuthan R. Plejotropowe właściwości witaminy D. Lek w Polsce 2015;03(286).
3. Sajkowska J, Paradowska K. Wielokierunkowe działanie witaminy D. Biul. Wydz. Farm. WUM 2014; 1:1-6.
4. Dittfeld A, Gwizdek K, Koszowska A & Fizia K. Wielokierunkowe działanie witaminy D. Annales Academiae Medicae Silesiensis 2014;47-52.
5. Bikle DD. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. Chemistry & Biology 2014; 21(March 20):319-329.
6. Tukaj A. Właściwy poziom witaminy D warunkiem zachowania. Postępy Hig Med Dosw. (online) 2008;62: 502-510.
7. Holick M F. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. The American journal of clinical nutrition 2004;79.3:362-371.
8. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari H A, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP & Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2011;96.7:1911-1930.
9. Kmieć P, Żmijewski M, Lizakowska-Kmieć M & Sworczak K. Widespread vitamin D deficiency among adults from northern Poland (54 N) after months of low and high natural UVB radiation. Powszechny niedobór witaminy D u dorosłych z województwa pomorskiego po miesiącach niskiego i wysokiego promieniowania UVB. Endokrynol Pol 2015;66.1:30-38.
10. Buczkowski K, Chlabicz S, Dytfeld J, Horst-Sikorska W, Jarończyński A, Kardas P & Talała M. Wytyczne dla lekarzy rodzinnych dotyczące suplementacji witaminy D. Forum Medycyny Rodzinnej 2013; Vol. 7, No. 2: 55-58.
11. Płudowski, P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J & Głuszko P. 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. Endokrynologia Polska 2013;64(4):319-327.

Oddano do publikacji: 23.06.2017 Copyright© Medyk Sp. z o.o.

mgr farm. Joanna Krajewska
Joanna.krajewska@gmail.com