

Anna Łupińska^{1,2}, Izabela Michalus¹, Arkadiusz Zygmunt^{1,3}, Renata Stawerska^{1,2}, Andrzej Lewiński^{1,3}

¹Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

²Klinika Endokrynologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

³Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Leczenie niedoboru witaminy D w gabinecie lekarza POZ

Treatment of vitamin D deficiency in the primary care physician's office

Streszczenie

Witamina D odgrywa istotną rolę w organizmie. Klasyczne kalcemiczne działanie witaminy D polega na współuczestniczeniu (łącznie z kalcytoniną i PTH) w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej. Witamina D wykazuje jednak również działanie pleiotropowe, a jej receptory (*vitamin D receptor* – VDR) stwierdzono na wielu komórkach. Szacuje się, że niedobór witaminy D dotyczy nawet 90% populacji polskiej, dlatego konieczne jest przestrzeganie zasad suplementacji tą witaminą zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami. Autorzy opracowania przedstawili przegląd aktualnej wiedzy na temat metabolizmu witaminy D, jej klasycznego działania kalcemicznego, objawów jej niedoboru oraz aktualnych zaleceń dotyczących suplementacji i leczenia tą witaminą. Warto podkreślić, że preparatem, który należy stosować w profilaktyce i leczeniu niedoboru witaminy D, jest cholekalcyferol. Kalcyfediol oraz aktywne metabolity witaminy D z uwagi na zwiększone ryzyko hiperkalcemii i hiperkalciurii powinny być wykorzystywane tylko w określonych zaburzeniach gospodarki wapniowo-fosforanowej.

Słowa kluczowe

witamina D, działanie pleiotropowe, krzywica, suplementacja witaminą D, cholekalcyferol, kalcyfediol, alfakalcydol

Abstract

Vitamin D plays an important role in the body. The classic calcaemic effect of vitamin D is to participate (together with calcitonin and PTH) in the regulation of the calcium-phosphate metabolism. In addition to the classic calcaemic effect, it has a pleiotropic effect, and its receptors (VDR) have been found on many cells. It is estimated that vitamin D deficiency affects up to 90% of the Polish population, so care should be taken to follow the rules of supplementation with this vitamin, in accordance with the current recommendations. The authors of the study provided an overview of current knowledge on vitamin D metabolism, its classic calcaemic effect, symptoms of its deficiency, and current recommendations regarding supplementation and treatment with this vitamin. It is worth emphasizing that cholecalciferol should be used in the prevention and treatment of vitamin D deficiency. Calcifediol and active metabolites of vitamin D, due to the increased risk of hypercalcaemia and hypercalciuria, should be used only in specific disorders of the calcium-phosphate metabolism.

Key words

vitamin D, pleiotropic effect, rickets, vitamin D supplementation, cholecalciferol, calcifediol, alfalcidol

Wstęp

Witamina D odgrywa istotną rolę w funkcjonowaniu organizmu. Poza działaniem klasycznym, czyli kalcemicznym, które polega na regulacji wchłaniania i wydalania wapnia oraz wpływie na metabolizm tkanki kostnej, badania ostatnich lat podkreślają plejotropowe działanie tej witaminy, tzn. wpływ na wiele różnych niepowiązanych ze sobą cech, innych niż regulacja gospodarki wapniowo-fosforanowej. Obecność receptorów witaminy D (*vitamin D receptor* – VDR) stwierdzono bowiem nie tylko w enterocytach, komórkach kanalików nerwowych czy komórkach tkanki kostnej, lecz także w wielu innych rodzajach komórek, m.in. w komórkach nerwowych, limfocytach, kardiomiocytach i komórkach trzustki.

Stanowi to podstawę do poszukiwań zależności między niedoborem witaminy D a ryzykiem rozwoju licznych chorób, które są istotnym problemem zdrowia publicznego (cukrzyca, chorób neurodegeneracyjnych, nadciśnienia tętniczego czy nowotworów). Tematyka ta została szerzej omówiona w odrębnej publikacji. W związku z powyższym zasadne jest dążenie do osiągnięcia prawidłowego stężenia witaminy D i unikania jej niedoborów w populacji.

Źródła witaminy D

Witamina D jest prohormonem pochodzenia głównie egzogenego. Wyróżnia się dwie formy witaminy D: ergokalcyferol (witamina D₂ – wytwarzana przez rośliny i grzyby) oraz cholekalcyferol (witamina D₃ – wytwarzana przez organizmy zwierzęce), które różnią się budową łańcucha bocznego (grupa metylowa przy C24 oraz podwójne wiązanie pomiędzy C22 i C23 w przypadku ergokalcyferolu, nieobecne w przypadku cholekalcyferolu). U zwierząt funkcję prowitaminy D₃ pełni 7-dehydrocholesterol, a jego odpowiednikiem w organizmach roślinnych i grzybach jest ergosterol. Witamina D w organizmie człowieka może być syntetyzowana w skórze (jako cholekalcyferol, tj. witamina D₃), jak również wchłaniana z pożywienia (w postaci cholekalcyferolu i ergokalcyferolu, czyli witaminy D₂) [1–3].

Synteza witaminy D₃ w skórze odbywa się pod wpływem promieniowania ultrafioletowego (UVB, długość fali 280–315 nm). Synteza skórna, stanowiąca naturalne endogenne źródło witaminy D₃, może zapewnić nawet 80–100% jej dziennego zapotrzebowania, zależy to jednak od warunków ekspozycji na promieniowanie słoneczne. W szerokości

geograficznej, w której znajduje się Polska, efektywna synteza skórna witaminy D₃ może się odbywać jedynie od maja do września między godziną 10.00 a 15.00, pod warunkiem że ekspozycji na promienie słoneczne podlega 18% powierzchni ciała (np. odsłonięte przedramiona i podudzia) przez co najmniej 15 minut.

Biorąc pod uwagę uwarunkowania kulturowe, ograniczony czas spędzany na wolnym powietrzu oraz powszechne stosowanie filtrów UV, osiągnięcie optymalnej syntezy skórnej witaminy D₃ wydaje się trudne [3]. Z tego powodu odpowiednia dieta oraz suplementy witaminowe stanowią ważne źródło witaminy D. Dieta pokrywa zapotrzebowanie w ok. 20%, dlatego aby osiągnąć wystarczające zapotrzebowanie organizmu w witaminę D, konieczna jest jej suplementacja.

Najwięcej witaminy D dostarczamy dzięki spożywaniu ryb (węgorz, dziki łosoś, śledź), ale również żółtek jaj, żółtego sera czy mleka. Dane z lat 2009–2013 wskazują, że zawartość cholekalcyferolu w niewzbogaconym mleku krowim wynosiła 0,8–16 j./l, natomiast kilkadziesiąt lat temu była większa – 40 j./l [1–3]. Z tego powodu w niektórych krajach wzbogaca się mleko oraz inne produkty nabiałowe (margaryna, jogurt) w witaminę D [3].

Metabolizm witaminy D

Witamina D (zarówno D₂, jak i D₃) jest biologicznie nieaktywna. Aby stać się formą aktywną, musi przejść proces dwóch następujących po sobie hydroksylacji, które zachodzą w wątrobie, a następnie w nerkach.

Synteza witaminy D₃ *de novo* rozpoczyna się w skórze. W błonach komórkowych keratynocytów pod wpływem promieni UVB konwertowany jest 7-dehydrocholesterol (prowitamina D₃) do prewitaminy D₃ (prekalcyferolu). Cząsteczka ta jest niestabilna termicznie i ulega reakcji izomeryzacji pod wpływem ciepła, po czym przekształca się w witaminę D₃ (cholekalcyferol).

Cholekalcyferol i ergokalcyferol przyjęte z pokarmem lub w postaci suplementów są wchłaniane w jelicie cienkim, najlepiej w towarzystwie produktów bogatych w tłuszcz. Łącznie z cholekalcyferolem wytworzonym w skórze cząsteczki te są transportowane do wątroby, w większości po połączeniu z białkiem wiążącym witaminę D (*vitamin D binding protein* – DBP). Część witaminy D wiąże się z chylomikronami i albuminami w surowicy.

W wątrobie cholekalcyferol i ergokalcyferol są hydroksylowane przez 25-hydroksylazę (enzym cyto-

chromu P450) do 25-hydroksywitaminy D i tworzą 25(OH)₂D₂ i 25(OH)D₃ (kalcyfediol). W celach diagnostycznych ocenia się łączne stężenie 25(OH)D₂ i 25(OH)D₃, czyli stężenie 25(OH)D. Następnie obie formy łączą się z DBP i są transportowane przez krew do nerek, gdzie w kanalikach nerkowych następuje kolejny (drugi) proces hydroksylacji, tym razem przy C1. Proces ten zachodzi pod wpływem enzymu 1- α -hydroksylazy (CYP27B1). Powstają aktywne postaci witaminy D: 1,25(OH)₂D₃ i 1,25(OH)₂D₂. W celach diagnostycznych ocenia się 1,25(OH)₂D₃, czyli kalcytriol. Aktywacja witaminy D w kanalikach nerkowych jest ściśle regulowana, m.in. przez stężenie wapnia, fosforanów, parathormonu (PTH) oraz czynnika wzrostu fibroblastów 23 (FGF23).

Aktywne metabolity witaminy D wiążą się w surowicy ponownie z DBP i są transportowane do tkanek docelowych.

Enzymem odpowiedzialnym za inaktywację witaminy D jest 24-hydroksylaza, obecna zarówno w kanalikach nerkowych, jak i innych docelowych komórkach z ekspresją VDR.

Kalcytriol stymuluje swój własny rozkład poprzez pobudzenie 24-hydroksylazy, która przyczynia się również do degradacji prekursora aktywnej postaci witaminy D, czyli 25(OH)D. Regulacja aktywności kalcytriolu zależy zatem w dużej mierze od zachowania równowagi między aktywnością 1- α -hydroksylazy, odpowiedzialnej za powstawanie 1,25(OH)₂D, oraz 24-hydroksylazy, odpowiedzialnej za jej rozkład.

Te dwa enzymy mają istotne znaczenie również z innego klinicznego punktu widzenia. Mutacja w genie *CYP24A1* kodującym 24-hydroksylazę przyczynia się do zaburzeń degradacji kalcytriolu, co prowadzi do rozwoju hiperwitaminozy D, a to z kolei do nadwrażliwości na witaminę D, nawet przy stosowaniu dawek profilaktycznych. Dlatego u pacjentów z podejrzeniem nadwrażliwości na witaminę D zalecane jest zindywidualizowane stosowanie dawek cholekalcyferolu pod kontrolą parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej. Z drugiej strony mutacja genu *CYP27B1*, odpowiedzialna za brak aktywności 1- α -hydroksylazy, a tym samym zahamowanie możliwości produkcji aktywnej postaci witaminy D (kalcytriolu), może stanowić przyczynę krzywicy odpornej na witaminę D typu I. U dzieci dotkniętych tą chorobą mimo stosowania właściwej suplementacji preparatami cholekalcyferolu występują typowe objawy krzywicy. Stężenie 25(OH)D w surowicy może pozostawać w zakresie wartości referencyjnych, jednak nie powstaje wystarczają-

ca ilość 1,25(OH)₂D i utrzymuje się hipokalcemia. W takim przypadku skutecznym leczeniem będzie zastosowanie aktywnej postaci witaminy D, czyli alfakalcydolu – 1 α (OH)D [1, 2].

Klasyczne kalcemiczne działanie witaminy D

Klasyczne kalcemiczne działanie witaminy D polega na współuczestniczeniu (łącznie z kalcytoniną i PTH) w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej. Aktywna postać witaminy D, czyli kalcytriol, bierze udział w regulacji stężenia wapnia zjonizowanego oraz fosforanów poprzez oddziaływanie na układ pokarmowy, nerki i kości.

Kiedy obniża się stężenie wapnia w surowicy, pobudzane jest wydzielanie PTH, który aktywuje syntezę kalcytriolu. Pod wpływem 1,25(OH)₂D₃ zwiększa się synteza białka wiążącego wapń, co prowadzi do nasilenia wchłaniania wapnia w jelicie cienkim (proces ten przebiega bez bezpośredniego wpływu PTH). Zarówno PTH, jak i kalcytriol stymulują natomiast reabsorpcję wapnia z nerek oraz mobilizację wapnia z kości.

Działanie kalcytriolu na tkankę kostną wiąże się z jej wpływem na układ RANK/RANKL poprzez zwiększenie ekspresji RANKL w osteoklastach. Ten proces prowadzi wtórnie do aktywacji receptorów RANK w prekursorach osteoklastów, a tym samym nasilenia resorpcji oraz uwalniania wapnia i fosforanów z kośćca [2, 3].

Objawy niedoboru witaminy D

Klasycznym przykładem ciężkiego niedoboru witaminy D u dzieci jest krzywica niedoborowa, która może początkowo wywoływać nieswoiste objawy, takie jak nadmierna potliwość, drażliwość, nadpobudliwość, zaparcia, osłabienie siły mięśniowej, opóźnienie rozwoju psychomotorycznego, a następnie deformacje kostne, poszerzenie przynasad kości długich, zaburzenia wzrastania oraz zaburzenia mineralizacji kości. Spośród objawów ze strony układu kostnego u małych dzieci należy wymienić rozmiękanie potylicy (objaw piłeczki pingpongowej), ogniska miękkich kości czaszki, uginanie się brzegów ciemion, opóźnione zarastanie ciemienia przedniego, wydatne guzy czołowe, opóźnione wyrzynanie się zębów mlecznych. W dalszej kolejności z powodu nieleczonej krzywicy pojawiają się: pogrubienie na granicy chrzęstno-kostnej żeber (tzw. różaniec krzywicy), zagłębienie w miejscu przyczepu przepony do dolnych żeber (bruzda Harrisona), poszerzenie przynasad kości długich

(tzw. bransolety krzywicze), deformacja klatki piersiowej (klatka piersiowa dzwonowata), zniekształcenie kręgosłupa, zniekształcenia kości kończyn dolnych (koślawość, szpotawość). Po zarośnięciu chrząstek wzrostowych u młodzieży i dorosłych niedobór witaminy D może się objawiać osteomalacją i osteoporozą. Z uwagi na powszechnie stosowaną suplementację witaminą D w populacji wieku rozwojowego oraz mieszanek mlecznych fortyfikowanych tą witaminą w okresie niemowlęcym obecnie do rzadkości należy rozpoznanie pełnoobjawowej krzywicy niedoborowej.

Należy jednak pamiętać, że podobny obraz kliniczny, z zaawansowanymi deformacjami w układzie kostnym, można obserwować u pacjentów z uwarunkowanymi genetycznie krzywicami (krzywica hipofosfatemiczna, krzywica oporna na witaminę D typu I i II), którzy wymagają dodatkowej diagnostyki i leczenia aktywnymi postaciami witaminy D.

Najczęściej obserwowanymi objawami długotrwałego niedoboru witaminy D są bóle kostne (zwłasz-

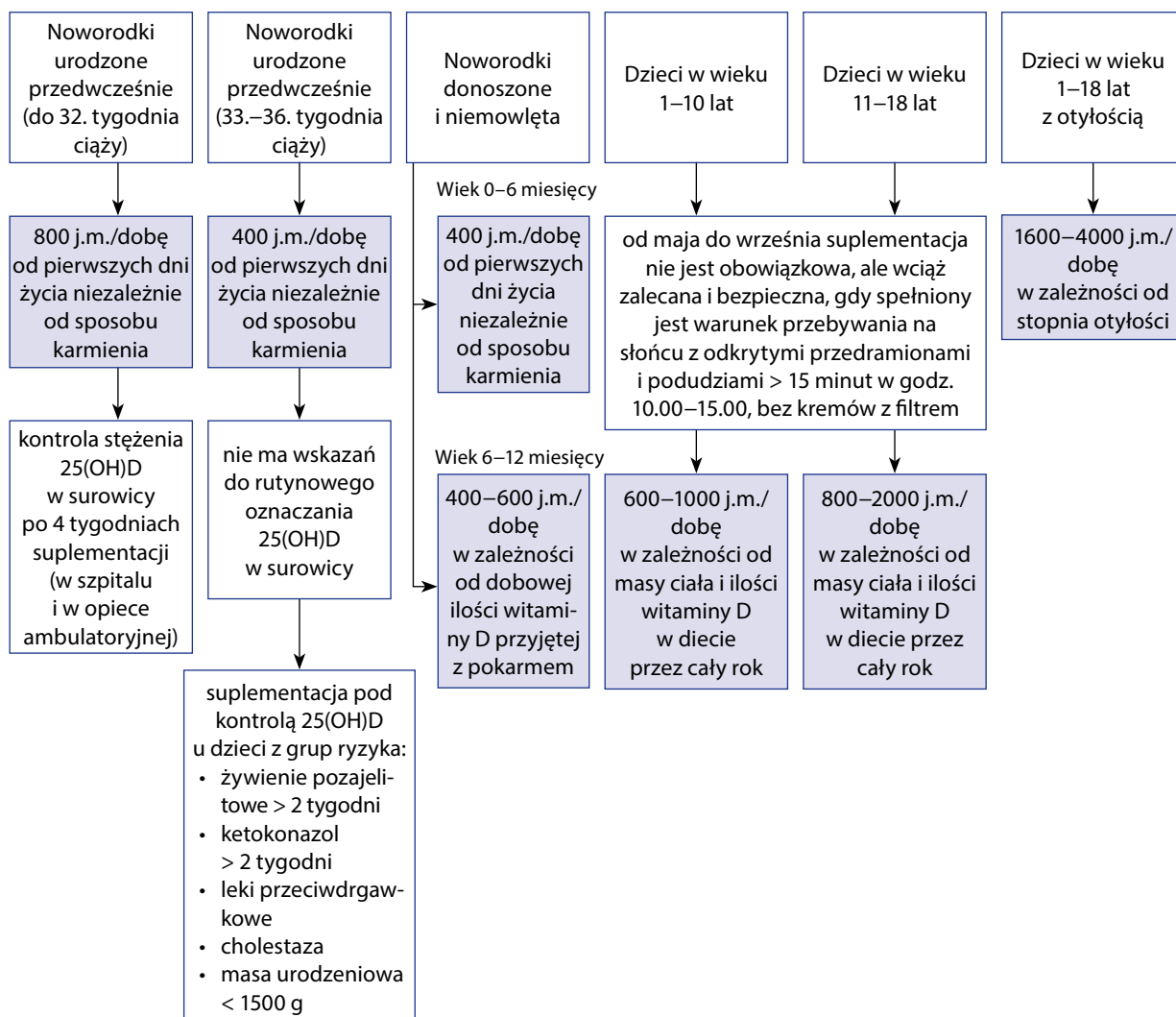
cza kończyn dolnych) oraz złamania kości długich po niewielkich urazach lub bez urazu, wynikające z zaburzeń mineralizacji kości [3].

Rekomendacje dotyczące zasad suplementacji i leczenia witaminą D

W 2018 r. ukazała się nowelizacja rekomendacji dotyczących zasad suplementacji i leczenia witaminą D dla Polski, które obowiązują do dziś. Autorzy zwracają uwagę, że profilaktyczna suplementacja witaminą D jest konieczna w całej populacji, jednak dawkowanie powinno być zindywidualizowane w zależności od wieku, masy ciała, pory roku (nasłonecznienia) oraz diety i trybu życia [4].

Zasady suplementacji cholekalcyferolu w populacji ogólnej w poszczególnych grupach wiekowych przedstawiono na rycinie 1 [5].

W celu oceny pokrycia zapotrzebowania na witaminę D₃ zaleca się oznaczenie 25(OH)D w surowicy. Oznaczenie 25(OH)D w surowicy popularnymi meto-



Rycina 1. Suplementacja witaminą D w populacji ogólnej wieku rozwojowego

dami komercyjnymi jest oparte na technikach immunoenzymatycznych i elektrochemiluminescencji. Interpretacja wyników natrafia na pewne trudności, ponieważ stężenie 25(OH)D oznaczone przy użyciu tych metod odzwierciedla nie tylko sumę stężeń 25(OH)D₂ i 25(OH)D₃, lecz także ich nieaktywnych stereoizomerów [6].

Za optymalne stężenie 25(OH)D w surowicy, które jest bezpieczne i pozwala uzyskać efekt pleiotropowego działania witaminy D, uznano 30–50 ng/ml (75–125 nmol/l). Stężenie 1,25(OH)₂D w surowicy nie stanowi właściwego wskaźnika oceniającego pokrycie zapotrzebowania organizmu na witaminę D. Jego pomiar jest zarezerwowany dla diagnostyki przypadków chorobowych (np. przy podejrzeniu krzywicy odpornej na witaminę D) [3].

Należy podkreślić, że w populacji ogólnej zwykle nie ma wskazań do rutynowego oznaczania stężenia 25(OH)D w surowicy. Ma to istotne znaczenie w aspekcie roszczeń pacjentów dotyczących zlecenia tego badania laboratoryjnego bez wskazań medycznych i przy braku możliwości jego refundowania przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach wizyty u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Oznaczenie to powinno być wykonywane jedynie u pacjentów z czynnikami ryzyka niedoboru witaminy D, wśród których wymienia się: zaburzenia narządu ruchu, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, przewlekłe leczenie niektórymi lekami (np. glikokortykosteroidy, leki przeciwdrgawkowe),

choroby wątroby, choroby nerek, niektóre choroby alergiczne, choroby z autoimmunizacji, choroby nowotworowe czy choroby metaboliczne (tab. 1).

W przypadku niedoboru witaminy D potwierdzonego badaniami laboratoryjnymi dalsze leczenie i ustalanie dawek cholekalcyferolu powinno się odbywać na bazie oznaczenia stężenia 25(OH)D z uwzględnieniem wieku i masy ciała pacjenta. Zasady dawkowania witaminy D na podstawie stężenia 25(OH)D w surowicy przedstawiono na rycinie 2 [5].

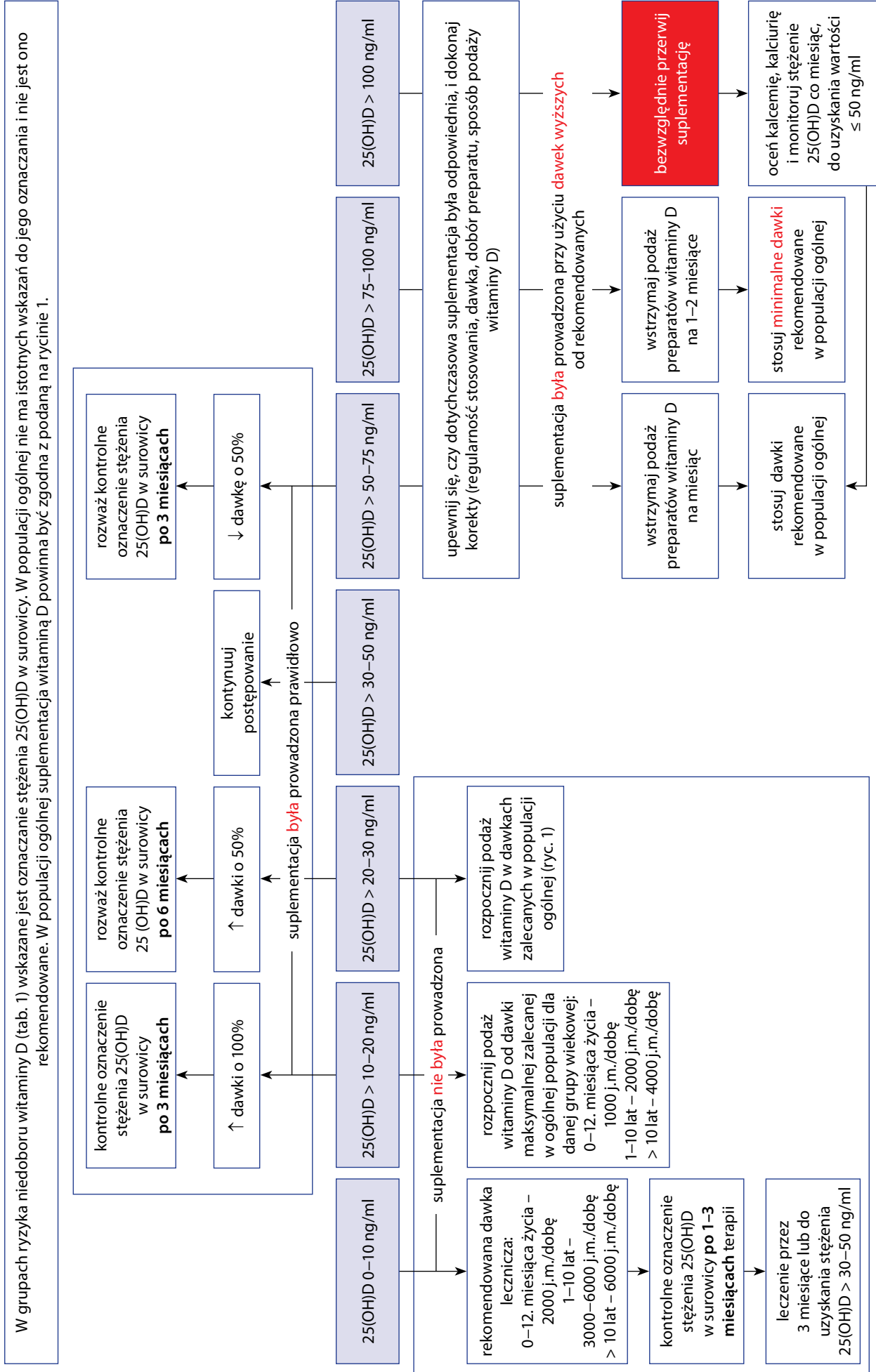
Oznaczenie stężenia 25(OH)D w surowicy powinno być także wykonane w przypadku podejrzenia przedawkowania witaminy D. Do objawów hiperwitaminozy D należą: nudności, wymioty, zaburzenia łaknienia, utrata masy ciała, zaparcia, nadmierne pragnienie, wielomocz, cechy odwodnienia, osłabienie napięcia mięśniowego i siły mięśniowej, zaburzenia orientacji, a także zaburzenia rytmu serca.

Preparaty witaminy D

W Polsce, tak jak w całej Europie, środkiem najczęściej stosowanym w profilaktyce i leczeniu niedoboru witaminy D jest cholekalcyferol (witamina D₃). Na rynku amerykańskim wykorzystywane są również preparaty ergokalcyferolu (witamina D₂). Cholekalcyferol dostępny jest w Polsce w postaci kropli oraz kropli wyciskanych z kapsułek *twist-off*, w postaci sprayu, tabletek (w tym do żucia, do ssania) i kapsułek. Większość preparatów witaminy D jest

Tabela 1. Czynniki ryzyka niedoboru witaminy D, w przypadku których wskazane jest oznaczenie 25(OH)D w surowicy

- Zaburzenia układu ruchu (krzywica, osteomalacja, osteoporoza, bóle kostne, deformacje kości, wady postawy, nawracające niskoenergetyczne złamania i aseptyczna martwica kości)
- Zaburzenia metabolizmu wapnia i fosforu (zaburzenia kalcemii, kalciuria, fosfatemia, fosfaturia, hipofosfatazja i hiperfosfatazja)
- Przewlekłe leczenie niektórymi lekami (przewlekła steroidoterapia, leczenie ketokonazolem, leczenie przeciwretrowirusowe i przeciwpadaczkowe)
- Zaburzenia trawienia, zaburzenia wchłaniania (mukowiscydoza i przewlekłe zapalne choroby jelit)
- Choroby wątroby (w tym cholestaza, stan po przeszczepieniu wątroby i niealkoholowe stłuszczenie wątroby)
- Choroby nerek (niewydolność nerek, stan po przeszczepieniu nerek, nefrokalcynoza)
- Zaburzenia endokrynologiczne (nadczynność i niedoczynność przytarczyc, nadczynność i niedoczynność tarczycy, cukrzyca typu 1, niedobór hormonu wzrostu, jądłowstręt psychiczny i autoimmunologiczne zespoły wielogruzołowe)
- Zaburzenia rozwoju somatycznego (bardzo niski wzrost, bardzo wysoki wzrost, otyłość)
- Opóźnienie rozwoju
- Choroby układu nerwowego (porażenie mózgowe, przewlekłe unieruchomienie, autyzm, stwardnienie rozsiane, epilepsja, napady o nieznanym etiologii, miopatia i dystrofia mięśniowa)
- Astma alergiczna, atopowe zapalenie skóry
- Choroby autoimmunologiczne (zaburzenia kolagenowe, reumatoidalne zapalenie stawów, choroby autoimmunologiczne skóry, cukrzyca typu 1, choroba Hashimoto)
- Zaburzenia immunologiczne (nawracające infekcje dróg oddechowych, astma, nawracające i przewlekłe stany zapalne innych układów)
- Nowotwory (guzy i stany po leczeniu onkologicznym)
- Choroby sercowo-naczyniowe (nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca)
- Choroby metaboliczne (cukrzyca typu 2, zaburzenia lipidowe, otyłość i zespół metaboliczny)



Rycina 2. Suplementacja witaminą D w zależności od stężenia 25(OH)D w surowicy

dostępna bez recepty i dotyczy to nie tylko suplementów, lecz także witaminy D w postaci leku. Występuje ona w codziennej dawce 400 j.m., 600 j.m., 800 j.m., 1000 j.m., 2000 j.m., 4000 j.m., co znacznie ułatwia prowadzenie suplementacji lub zgodnego z rekomendacjami leczenia niedoboru witaminy D. Istnieją również preparaty do stosowania raz w tygodniu lub raz w miesiącu (7000 j.m., 30 000 j.m.), jednak są one zarejestrowane jedynie dla dorosłych i młodzieży powyżej 12. roku życia. Rekomendacje wydane w 2018 r. podkreślają, że stosowanie pojedynczych dużych dawek uderzeniowych podawanych co 3 miesiące w warunkach polskich nie jest zasadne. Autorzy zwracają uwagę na zwiększone ryzyko hiperkalcemii przy takim schemacie leczenia, co ma istotne znaczenie przy stosunkowo łatwym i nieograniczonym dostępie do suplementów witaminy D [4].

Innym, zdecydowanie rzadziej stosowanym preparatem witaminy D, który może istotnie poprawiać zaopatrzenie w nią organizmu, jest kalcyfediol – 25(OH)D₃. Jest to preparat witaminy D z przyłączoną już do C25 grupą hydroksylową. W warunkach naturalnych proces ten odbywa się w wątrobie, dlatego ten lek stosuje się głównie u pacjentów z zaburzeniami funkcji wątroby, w przewlekłym zapaleniu wątroby lub cholestazie oraz podczas przewlekłego leczenia glikokortykosteroidami bądź lekami przeciwdrgawkowymi.

Stężenie 25(OH)D w surowicy wzrasta szybciej po doustnym podaniu kalcyfediolu niż po podaniu cholekalcyferolu. Co również istotne, kalcyfediol szybciej się wchłania, dlatego może mieć zastosowanie u chorych z zaburzeniami wchłaniania o różnej etiologii. W związku z tym prowadzone są badania nad wykorzystaniem kalcyfediolu jako alternatywy dla preparatów cholekalcyferolu w profilaktyce niedoboru witaminy D [7]. Większość autorów wskazuje jednak, że farmakokinetyka tych dwóch prekursorów aktywnej postaci witaminy D jest inna, nie ma zatem możliwości porównania działania cholekalcyferolu w stosunku do takiej samej dawki kalcyfediolu [8]. W Polsce kalcyfediol występuje w dwóch preparatach: Devisol-25 (krople doustne do stosowania codziennego) oraz Solcidiol (kapsułki miękkie podawane raz na miesiąc).

Wykazano, że stosowanie preparatu kalcyfediolu raz w miesiącu znacznie częściej powoduje wzrost stężenia 25(OH)D powyżej 50 ng/ml, dlatego wymagana jest częstsza kontrolna ocena gospodarki wapniowo-fosforanowej. Tym samym stosowanie kalcyfediolu może być obciążone mniejszą przewi-

dywalnością, jeśli chodzi o uzyskanie optymalnego stężenia 25(OH)D w surowicy. Autorzy niniejszego opracowania są zatem zdania, że w przypadku profilaktyki niedoboru witaminy D w populacji ogólnej za bezpieczniejsze i zgodne z większością rekomendacji należy uznać stosowanie cholekalcyferolu [9]. Devisol-25 zawiera 150 µg/ml kalcyfediolu, przy czym 1 kropla zawiera 5 µg, co pozwala na stosowanie tego preparatu nawet u najmłodszych pacjentów. Jest on zalecany do podaży codziennej, wskazana dawka u osób dorosłych to 50–75 µg/dobę, a u dzieci 20–40 µg/dobę (0,4–1,8 µg/kg m.c./dobę, zwykle 1,0 µg/kg m.c./dobę). Dawka dobierana jest indywidualnie i zależy od stężenia wapnia w surowicy. Preparat ten został zarejestrowany w profilaktyce i leczeniu osteodystrofii mocznikowej, hipokalcemii, krzywicy i osteomalacji wywołanych przewlekłymi chorobami wątroby, przy przewlekłym leczeniu glikokortykosteroidami lub lekami przeciwpadaczkowymi, u pacjentów z niedoczynnością przytarczyc i z rodzinną krzywicą hipofosfatemiczną.

Solcidiol to preparat w kapsułkach, jedna kapsułka zawiera 266 µg kalcyfediolu. Dawkę i czas trwania leczenia należy określić na podstawie stężenia 25(OH)D w surowicy, rodzaju zaburzenia i stanu pacjenta. Preparat został zarejestrowany w leczeniu niedoboru witaminy D u dorosłych przy stężeniu 25(OH)D poniżej 10 ng/ml (25 nmol/l), a dodatkowo w zapobieganiu niedoborowi witaminy D u osób dorosłych z czynnikami ryzyka, takimi jak zespół złego wchłaniania, zespół zaburzeń mineralnych związanych z przewlekłą chorobą nerek, a także jako leczenie wspomagające u pacjentów z osteoporozą i niedoborem witaminy D lub ryzykiem jej niedoboru. Zalecana dawka to jedna kapsułka raz w miesiącu. U niektórych pacjentów jednak może być konieczne stosowanie większych dawek leku (dawka maksymalna to jedna kapsułka na tydzień). Po osiągnięciu odpowiedniego stężenia 25(OH)D w surowicy leczenie należy przerwać lub zmniejszyć częstotliwość podawania leku. Stężenie 25(OH)D powinno być kontrolowane po ok. 3–4 miesiącach od rozpoczęcia terapii.

Wśród aktywnych metabolitów i analogów witaminy D należy wymienić alfakalcydol, kalcytriol – 1,25(OH)₂D, a także parykalcytol. Trzeba jednak podkreślić, że żaden z tych preparatów nie może być stosowany alternatywnie do cholekalcyferolu w profilaktyce niedoboru tej witaminy. Preparaty kalcytriolu nie były dotąd dostępne w Polsce i dlatego dotychczas w leczeniu chorób związanych z za-

burzeniami metabolizmu nerkowego witaminy D oraz w chorobach związanych ze zmniejszeniem aktywności 1- α -hydroksylazy (niewydolność nerek, zespół nerczycowy, przewlekła choroba nerek, krzywica oporna na witaminę D typu I) stosowano alfakalcydol. Alfakalcydol jest w większości krajów zarejestrowany w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej, wskazuje się jednak również na korzyści płynące z jego stosowania w osteoporozie posteroi-dowej oraz w osteoporozie u mężczyzn. Zalecana dawka dzienna w tych zaburzeniach to 0,5–1 μ g.

W Polsce preparat alfakalcydolu (Alfadiol) został zarejestrowany w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej i starczej z niedoborem witaminy D lub jej czynnych metabolitów, hipokalcemii, zwłaszcza u osób z chorobami prowadzącymi do upośledzenia hydroksylacji witaminy D w nerkach, w krzywicy i osteomalacji odpornej na witaminę D, niedoczynności przytarczyc, zaburzeniach gospodarki wapniowo-fosforanowej u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, w osteodystrofii nerkowej, a także w zespole nerczycowym u dzieci po długotrwałym leczeniu glikokortykosteroidami.

Z powodu budowy chemicznej alfakalcydol jest cholekalcyferolem z grupą hydroksylową obecną przy C1 (jest zatem niezależny od reakcji zachodzących w nerkach), dlatego aktywna postać tej witaminy powstaje już w wątrobie, w momencie przyłączenia grupy hydroksylowej do C25. Stosowanie alfakalcydolu wymaga monitorowania stężenia wapnia zarówno w surowicy, jak i w moczu. Stężenie wapnia w surowicy powinno być kontrolowane przed zastosowaniem alfakalcydolu, a następnie po 3–6 miesiącach terapii. W przypadku hiperkalciurii lub wzrostu stężenia wapnia w surowicy konieczna jest redukcja przyjmowanej dawki preparatów wapnia lub dawki alfakalcydolu. Równoczesne stosowanie alfakalcydolu i klasycznej postaci witaminy D (cholekalcyferolu) jest zalecane u pacjentów, u których stwierdzono niedobór cholekalcyferolu oraz kalcytriolu, co dotyczy nawet 80% chorych dializowanych.

Przeprowadzono wiele badań oceniających podawanie alfakalcydolu jako alternatywy dla cholekalcyferolu w leczeniu osteoporozy. Wykazano w nich, że alfakalcydol w dawce 0,5–1 μ g/dobę istotnie statystycznie poprawia wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego, gęstość mineralną kości (*bone mineral density* – BMD) odcinka lędźwiowego kręgosłupa ocenianą w badaniu densytometrycznym, a także zmniejsza częstość nowych złamań kości w porównaniu z klasyczną postacią witaminy D.

Korzystny efekt obserwowano również w przypadku podawania alfakalcydolu w połączeniu z innymi grupami leków stosowanych w osteoporozie [10].

Ze względu na to, że w ostatnim czasie dostępność Alfadiolu w Polsce była znacznie ograniczona, a następnie stał się on zupełnie niedostępny, podjęto działania, które doprowadziły do zarejestrowania w naszym kraju kalcytriolu w postaci produktu Detriol firmy Sun-Farm (kapsułki miękkie w dawkach 0,25 μ g i 0,5 μ g). Preparat ten jest odpowiednikiem preparatu kalcytriolu zarejestrowanego kilka miesięcy wcześniej w wielu krajach Unii Europejskiej.

Warto także wspomnieć, że czynione są intensywne starania, aby produkcja alfakalcydolu została podjęta ponownie przez innego producenta w Polsce w celu przywrócenia pacjentom nieograniczonego dostępu do tego leku.

Podsumowanie

Szacuje się, że niedobór witaminy D dotyczy nawet 90% populacji polskiej. Biorąc pod uwagę zarówno jej działanie klasyczne (czyli kalcemiczne), jak i plejotropowe, trzeba zadbać o przestrzeganie zasad suplementacji tą witaminą. Preparatem, który należy stosować w profilaktyce i leczeniu niedoboru witaminy D, jest cholekalcyferol. Kalcyfediol oraz aktywne metabolity witaminy D (alfakalcydol, w najbliższej przyszłości Detriol) z uwagi na zwiększone ryzyko hiperkalcemii i hiperkalciurii powinny być wykorzystywane tylko w określonych zaburzeniach gospodarki wapniowo-fosforanowej.

Piśmiennictwo

1. Kmieć P, Sworczak K. Korzyści i zagrożenia wynikające z suplementacji witaminą D. *Forum Med Rodzin* 2017; 11: 38-46.
2. Gil A, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D: classic and novel actions. *Ann Nutr Metab* 2018; 72: 87-95.
3. Walicka M, Jasik A, Paczyńska M i wsp. Niedobór witaminy D – problem społeczny. *Post Nauk Med* 2008; 32: 14-22.
4. Rusińska A, Płudowski P, Walczak M i wsp. Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin D deficiency in Poland – recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel with Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies – 2018 Update. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 246.
5. Lewiński A, Stawerska R, Stasiak M i wsp. Współdziałanie lekarza POZ i endokrynologa w zakresie diagnostyki i leczenia endokrynopatii u dzieci. *Lekarz POZ* 2019; 5: 195-244.
6. Kołtątaj W, Kołtątaj B, Klatka M i wsp. Witamina D – rekomendacje czy konieczność indywidualizacji dawek? *Endokrynol Ped* 2015; 14: 11-21.

7. Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporos Int* 2018; 29: 1697-1711.
8. Navarro-Valverde C, Sosa-Henríquez M, Alhambra-Expósito MR i wsp. Vitamin D₃ and calcidiol are not equipotent. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 164: 205-208.
9. Sosa-Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. Cholecalciferol or calcifediol in the management of vitamin D deficiency. *Nutrients* 2020; 12: 1617.
10. Ringe JD. Plain vitamin D or active vitamin D in the treatment of osteoporosis: where do we stand today? *Arch Osteoporos* 2020; 15: 182.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński
Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Żeligowskiego 7/9
90-753 Łódź
e-mail: andrzej.lewinski@umed.lodz.pl