

Zastosowanie witaminy D, jej metabolitów i analogów w leczeniu dermatologicznym

Vitamin D, its metabolites and analogues in dermatological treatment

Jarosław Bogaczewicz, Anna Woźniacka, Anna Sysa-Jędrzejowska

I Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Anna Sysa-Jędrzejowska

Przegl Dermatol 2009, 96, 419–427

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:
witamina D, kalcytriol,
kalcypotriol, takalcytol.

KEY WORDS:
vitamin D, calcitriol, calcipo-
triol, tacalcitol.

Wyniki badań prowadzonych w ostatnich latach wskazują na istotne znaczenie witaminy D nie tylko w gospodarce wapniowo-fosforanowej, ale także w rozwoju chorób o podłożu zapalnym i proliferacyjnym. Jej niedobór może być wynikiem zarówno stanu chorobowego, jak i zastosowanego postępowania terapeutycznego. W pracy omówiono wskazania do suplementacyjnego stosowania cholekalcyferolu, a także leczenia przy użyciu metabolitów witaminy D lub jej syntetycznych analogów. Kalcytriol, takalcytol i kalcypotriol stosuje się w miejscowym leczeniu łuszczycy plackowatej. W niniejszym artykule przedstawiono również wiele doniesień dotyczących zastosowania pochodnych witaminy D ze wskazań pozarejestacyjnych.

ABSTRACT

ADRES DO KORESPONDENCJI:
dr n. med.
Jarosław Bogaczewicz
Katedra i Klinika
Dermatologii i Wenerologii
Uniwersytet Medyczny
ul. Krzemieniecka 5
90-017 Łódź
e-mail: jaroslaw.bogaczewicz@umed.lodz.pl

Studies performed during the last years indicate the importance of vitamin D not only in calcium and phosphorus homeostasis but also in the pathogenesis of inflammatory and proliferative diseases. Vitamin D deficiency might be caused not only by pathological processes but also by therapeutic procedures. In this review indications for systemic cholecalciferol supplementation and topical application of vitamin D metabolites and synthetic analogues are presented. Calcitriol, tacalcitol and calcipotriol are used in topical treatment of plaque psoriasis. Several lines of evidence emphasize the usefulness of vitamin D derivatives in many unregistered indications.

WPROWADZENIE

Zależność między niedostateczną ekspozycją na światło słoneczne a rozwojem krzywicy u dzieci zauważył po raz pierwszy w 1822 roku Jędrzej Śniadeci [1]. Dane z piśmiennictwa ostatnich lat wskazują na związek między niedoborem witaminy D a wystąpieniem wielu chorób metabolicznych będących

„epidemią” obecnych czasów [2]. Wielu autorów podkreśla problem niedoboru witaminy D u osób stosujących fotoprotekcję w związku z nadwrażliwością na promieniowanie słoneczne [3].

Lecnicze zastosowanie witaminy D w dermatologii ma źródło w odkryciach dotyczących nie tylko jej wpływu na homeostazę wapniowo-fosforanową organizmu, ale również jej właściwości immunomo-

dulujących i regulujących wzrost oraz różnicowanie komórek. Stany niedoboru tej witaminy są jednym z czynników ryzyka rozwoju chorób autoimmunizacyjnych oraz określonych typów nowotworów [4].

Skóra jest centralnym narządem biorącym udział zarówno w syntezie, jak i w metabolizmie witaminy D. Naskórek jest głównym miejscem fotosyntezy witaminy D z 7-dehydrocholesterolu, będącego jej prekursorem. Keratynocyty naskórka i monocyty produkują enzymy 25-hydroksylazę i 1α -hydroksylazę, uczestniczące w tworzeniu biologicznie aktywnej formy witaminy D – kalcytriolu ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$). Komórki naskórka posiadają ponadto receptor dla witaminy D, przez który kalcytriol wpływa na procesy proliferacji, różnicowania i produkcji cytokin. W przeciwieństwie do keratynocytów i monocytów fibroblasty mogą syntetyzować kalcydiol ($25(\text{OH})\text{D}_3$), ale nie mają 1α -hydroksylazy i nie mogą bezpośrednio uczestniczyć w produkcji kalcytriolu [5, 6].

W 1983 roku Hosomi i wsp. [7] wykazali, że kalcytriol pobudza różnicowanie mysich komórek nabłonka, natomiast 3 lata później stwierdzono jego hamujący wpływ na proliferację ludzkich keratynocytów w hodowli, przy jednoczesnym pobudzaniu ich różnicowania [8]. Antyproliferacyjny wpływ kalcytriolu na keratynocyty był związany ze wzrostem ekspresji TGF- β 1, zmniejszeniem syntezy DNA i zmniejszeniem ekspresji mRNA *c-myc* [9, 10]. Obserwacje te stały się przesłanką do wykorzystania witaminy D w miejscowej terapii łuszczycy [11, 12]. Od 1986 roku, kiedy to Morimoto i wsp. [13] opublikowali wyniki badań dotyczących oceny skuteczności ogólnego zastosowania $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ i $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ oraz miejscowego $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ w terapii chorych na łuszczycę, dokonał się ogromny postęp w rozumieniu molekularnych podstaw działania witaminy D.

Witamina D odgrywa rolę czynnika promującego proces różnicowania i wykazuje działanie antyproliferacyjne. Jest to również spowodowane hamowaniem cyklu podziału komórkowego w fazie G [14]. Immunomodulujące właściwości witaminy D wiążą się z kolei z hamowaniem proliferacji limfocytów, zmniejszeniem syntezy cytokin prozapalnych (IL-2, IL-6, IFN- γ , TNF- α), opóźnieniem dojrzewania komórek dendrytycznych, nasileniem syntezy IL-4, IL-5, IL-10, zwiększaniem liczby limfocytów T-regulatorowych i hamowaniem syntezy przeciwciał przez limfocyty B [1].

Wykorzystanie stosowanych miejscowo analogów witaminy D potwierdziło ich skuteczność w leczeniu łuszczycy przy jednoczesnym zachowaniu stosunkowo szerokiego marginesu bezpieczeństwa. Miejscowo aplikowane analogii są pochodnymi 1α -hydroksylowymi witaminy D. W związku z tym w przypadku ich przedawkowania istnieje ryzyko

wystąpienia hiperkalcemii. Witamina D, a w szczególności jej forma aktywna 1α -hydroksy, zwiększa wchłanianie wapnia z jelit. Chociaż w małych dawkach efekt ten jest kompensowany przez zwiększone wydalanie wapnia z moczem, to jednak w większych dawkach może powodować hiperkalcurię czy nawet zespół hiperkalcemiczny. Z tego też powodu kalciotropowy efekt działania analogów witaminy D stanowi ograniczenie w zakresie bezpiecznego ich stosowania. Powstała więc potrzeba wprowadzenia do leczenia takich analogów, które poza normalizującym wpływem na proliferację i różnicowanie komórek, pozbawione byłyby wpływu na gospodarkę mineralną organizmu.

Wykorzystanie witaminy D w leczeniu dermatologicznym nie ogranicza się jedynie do miejscowej terapii łuszczycy. Doniesienia o niedoborze witaminy D u pacjentów z nadwrażliwością na promieniowanie słoneczne, którzy stosują fotoprotekcję, wskazują na zasadność stosowania doustnej suplementacji witaminy D również w tej grupie chorych. Nie sposób pominąć przypadków nabytych idiopatycznych fotodermatoz, a w szczególności wielopostaciowych osutek świetlnych, pokrzywki słonecznej, oraz genetycznie uwarunkowanych fotodermatoz, takich jak porfirie czy skóra pergaminowata i barwnikowa. Liczba badań dotyczących oceny niedoboru witaminy D w przebiegu tych chorób jest nadal ograniczona. Dotyczy to także pacjentów, u których światło słoneczne jest czynnikiem zaostrażającym lub wyzwalającym zmiany chorobowe, podobnie jak np. w przebiegu tocznia rumieniowatego, zapalenia skórno-mięśniowego, pemfigoidu, pęcherzycy, trądziku różowatego czy też infekcji wirusowych skóry. Uzasadniona jest także suplementacja witaminą D jako postępowanie zapobiegające rozwojowi osteoporozy u chorych leczonych przewlekłe glikokortykosteroidami [15]. Odnosi się to do większości przypadków autoimmunizacyjnych chorób pęcherzowych, chorób tkanki łącznej oraz zmian zapalnych naczyń.

POCHODNE WITAMINY D STOSOWANE MIEJSCOWO

Wprowadzenie analogów witaminy D do leczenia chorych na łuszczycę stanowiło istotny postęp, związany nie tylko z ich skutecznością w uzyskiwaniu remisji zmian skórnych. W porównaniu z tradycyjnie stosowanymi preparatami zawierającymi dziegieć lub cignolinę, syntetyczne pochodne witaminy D cechują się korzystnymi właściwościami fizykochemicznymi, nie barwią odzieży i nie mają przykrego zapachu. Fakt, że nie wykazują działania atrofogenego na skórę stawia je w korzystnym

światle w porównaniu z miejscowo stosowanymi glikokortykosteroidami.

Początek zainteresowania witaminą D w dermatologii przypada na lata 80. ubiegłego wieku i był związany z przypadkową obserwacją. U chorego leczonego z powodu osteoporozy starszej $1\alpha,25$ -dihydroksykalciferolem zaobserwowano ustępowanie współistniejących zmian łuszczykowych [16]. Od tego czasu datuje się pierwsze próby stosowania kalcytriolu – najbardziej aktywnego metabolitu witaminy D. Początkowo w leczeniu zmian łuszczykowych podawany był zarówno doustnie, jak i stosowany miejscowo w różnych stężeniach od 0,1 do 15 $\mu\text{g/g}$ podłoża [17]. Z uwagi na działanie hiperkalcemiczne kalcytriolu, nawet przy zewnętrznej aplikacji, zaczęto poszukiwanie nowych, syntetycznych analogów, które wykazywałyby podobne powinowactwo do receptora i efekt terapeutyczny, ale cechowały się mniejszym wpływem na parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej.

Obecnie znane są trzy analogi: takalcytol, kalcypotriol i maksakalcytol. W leczeniu dermatologicznym w Polsce stosowane są jedynie dwa pierwsze. Analogi te mają korzystny profil farmakologiczny i zbliżone powinowactwo do receptora. Ze względu na to, że 100–200-krotnie słabiej zwiększają stężenie wapnia w organizmie, stosowane są chętniej niż kalcytriol. Bezpieczeństwo długotrwałej terapii wynika ze zmniejszonego ryzyka wystąpienia hiperkalcemii, hiperkalciurii, kamicy nerkowej i wapnienia tkanek miękkich [18].

Pochodne witaminy D mogą powodować miejscowe podrażnienie skóry, z towarzyszącym uczuciem świądu czy też pieczenia [19]. Dotyczy to w szczególności twarzy i okolic fałdów skóry. Alergia kontaktowa, chociaż możliwa, w praktyce klinicznej jest obserwowana niezmiernie rzadko [20]. Charakterystycznym efektem miejscowej aplikacji analogów witaminy D jest złuszczenie pojawiające się wokół wykwitów łuszczykowych. Zjawisko to pośrednio jest wyznacznikiem stosowania się pacjenta do zaleceń lekarskich, podobnie jak występowanie przebarwienia skóry w przypadku miejscowej terapii cignoliną [21]. Zaleca się, aby po nałożeniu leku dokładnie umyć ręce w celu zapobieżenia przeniesieniu preparatu w inne okolice skóry czy też do worka spojówkowego.

Kalcytriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) jest najbardziej aktywną metabolicznie postacią witaminy D_3 (cholekalcyferolu). Powstaje w wyniku hydroksylacji kalcydiolu ($25(\text{OH})\text{D}_3$). Wskazania do miejscowego stosowania kalcytriolu obejmują łagodną i miernie nasiloną łuszczykę plackowatą. U dorosłych i dzieci powyżej 12. roku życia kalcytriol w stężeniu 3 $\mu\text{g/g}$ aplikuje się 2 razy dziennie na zmiany skórne o powierzchni nieprzekraczającej 35% powierzchni ciała, w dobo-

wej dawce nie większej niż 30 g. Preparatu nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami gospodarki wapniowej, niewydolnością nerek, wątroby, u ciężarnych czy pod okluzją [22]. Stosowany miejscowo 2 razy dziennie w stężeniu 3 $\mu\text{g/g}$ wykazuje skuteczność w leczeniu łuszczyki, przy jednoczesnym niewielkim ryzyku wywierania wpływu na homeostazę wapnia [23] oraz charakteryzuje się niewielkimi właściwościami drażniącymi i uczulającymi [24].

Takalcytol ($1,24(\text{OH})_2\text{D}_3$) jest syntetycznym analogiem kalcytriolu, który powstaje w wyniku przekształcenia cząsteczki witaminy D_3 . Zmiana w położeniu grupy hydroksylowej z C-25 na C-24 powoduje nasilenie działania leczniczego z jednoczesnym zmniejszeniem stopnia wchłaniania do krwiobiegu i mniejszym wpływem na gospodarkę wapniowo-fosforanową. Stosowany miejscowo reguluje podziały i różnicowanie się keratynocytów, pomaga przywrócić prawidłowe rogowacenie naskórka oraz zmniejsza odczyn zapalny i immunologiczne odpowiedzialne za powstawanie wykwitów łuszczykowych. Wskazaniem do miejscowego stosowania takalcytolu są zmiany w przebiegu łuszczyki plackowatej, bez względu na ich lokalizację. U dorosłych i dzieci powyżej 12. roku życia takalcytol w stężeniu 4,17 $\mu\text{g/g}$ stosuje się raz na dobę, zazwyczaj wieczorem, na ogniska łuszczykowe, nieprzekraczające 10% powierzchni ciała, w dawce dobowej nie większej niż 5 g. Nie należy stosować takalcytolu dłużej niż 8 tygodni. W środowisku kwaśnym takalcytol ulega rozkładowi i w związku z tym nie stosuje się go z preparatami zawierającymi kwas salicylowy. Podobnie naświetlanie promieniowaniem ultrafioletowym, zarówno naturalnym, jak i ze sztucznych źródeł, unieczynnia takalcytol. Z tego też powodu w przypadku terapii skojarzonej naświetlania należy stosować przed aplikacją preparatu. Zazwyczaj naświetlania wykonuje się rano, a takalcytol nakłada wieczorem. Takalcytolu nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami gospodarki wapniowej, niewydolnością nerek, wątroby, u ciężarnych i podczas karmienia piersią. Istnieje wiele doniesień opisujących skuteczność terapii z użyciem takalcytolu ze wskazań pozarejestacyjnych. Obejmują one łojotokowe zapalenie skóry [25], chorobę Grovera [26], podrogową dermatozę krostkową [27], chorobę Haileya-Haileya [28], powierzchowne rozsiane słoneczne rogowacenie kanalikowe [29], świerzbiączkę [30] i *papillomatosis confluens et reticularis* [31].

Kalcypotriol jest syntetycznym analogiem kalcytriolu i silnym inhibitorem aktywacji limfocytów indukowanej interleukiną 1. Pobudza różnicowanie i hamuje proliferację keratynocytów oraz zmniejsza odczyn zapalny. Działanie na gospodarkę wapniową jest 100–200 razy słabsze niż witaminy D_3 . Wchłanianie przez skórę wynosi 1–5% zastosowanej

dawki. Wskazaniem do miejscowego stosowania kalcypotriolu jest łuszczyca plackowata. Z uwagi na ryzyko wywoływania hiperkalcemii, u dorosłych kalcypotriol w stężeniu 50 µg/g aplikuje się 2 razy na dobę, nie przekraczając dobowej dawki 15 g, a dawki tygodniowej 100 g. U dzieci powyżej 12. roku życia lek stosuje się dwa razy dziennie, nie przekraczając tygodniowej dawki 75 g, natomiast u dzieci w wieku 6–12 lat kalcypotriol jest aplikowany 2 razy dziennie, w dawce tygodniowej nieprzekraczającej 50 g. W leczeniu podtrzymującym kalcypotriol można aplikować rzadziej. Nie należy stosować go u pacjentów z zaburzeniami gospodarki wapniowej, niewydolnością nerek, wątroby, u ciężarnych i podczas karmienia piersią. Nie zaleca się stosowania kalcypotriolu w postaci maści i kremu na twarz, okolice wyprzeniowe i owłosioną skórę głowy. W przypadku występowania zmian łuszczykowych na owłosionej skórze głowy można stosować kalcypotriol w postaci płynu. Lek może wywoływać nadwrażliwość na światło słoneczne.

Wiele wcześniejszych doniesień piśmiennictwa wskazuje, że w przypadku stosowania terapii skojarzonej ze światłem kalcypotriol należy nakładać przynajmniej 2 godziny przed naświetlaniem promieniowaniem ultrafioletowym, zarówno w terapii PUVA, jak i UVB [32]. W 2008 roku w badaniach autorów z Japonii wykazano jednak, że wąskie pasmo UVB oraz naświetlania metodą PUVA nie przyczyniają się do inaktywacji leku i mogą być stosowane jednocześnie [33]. Połączenie terapii kalcypotriolem i PUVA pozwala zmniejszyć sumaryczną dawkę UVA potrzebną do uzyskania 75-procentowej redukcji nasilenia zmian skórnych ocenianej skalą PASI. W przypadku łagodnej i średnio nasilonej postaci łuszczyki stwierdzono w badaniach kontrolowanych, że kalcypotriol (50 µg/g) w postaci kremu lub maści był bardziej skuteczny niż kalcytriol, takalcytol, dziegieć, 0,5-procentowy hydrokortyzon czy cignolina [34]. Skuteczność kalcypotriolu jest porównywana do grupy II (według klasyfikacji amerykańskiej) miejscowo stosowanych glikokortykosteroidów. U większości pacjentów poprawa następuje po 2 tygodniach terapii, a największą skuteczność leku obserwuje się zazwyczaj po 6–8 tygodniach jego stosowania. W tym czasie u 10% pacjentów dochodzi do całkowitego ustąpienia zmian skórnych. Miejscowe podrażnienie w wyniku stosowania kalcypotriolu może pojawić się nawet u 10–25% pacjentów, jednak rzadko jest powodem zaprzestania leczenia. Skojarzenie terapii kalcypotriolem stosowanym rano ze średnio lub silnie działającymi glikokortykosteroidami aplikowanymi wieczorem wykazuje mniejszą tendencję do wywoływania podrażnień skóry, a jest równie skuteczne jak stosowanie kalcypotriolu 2 razy dziennie [35]. U mniej niż 1% pacjentów obserwo-

wano hiperkalcemię, przebarwienia czy zapalenie mieszków włosowych. Do rzadkości należy alergiczne kontaktowe zapalenie skóry. W związku z możliwym ryzykiem wystąpienia hiperkalcemii, a także z dużymi kosztami terapii nie zaleca się stosowania kalcypotriolu w przypadku bardzo rozległych zmian łuszczykowych.

W badaniach randomizowanych Douglasa i wsp. porównywano skuteczność preparatu złożonego zawierającego 50 µg/g kalcypotriolu i 0,5 mg/g dipropionianu betametazonu z poszczególnymi jego składnikami zastosowanymi odrębnie [36]. Uczestnicy byli losowo przyporządkowywani do trzech grup badanych. W pierwszej grupie przez 4 tygodnie stosowano preparat złożony, w drugiej i trzeciej w monoterapii aplikowano kalcypotriol lub betametazon. Przez kolejne 4 tygodnie u wszystkich pacjentów stosowano kalcypotriol w monoterapii 2 razy dziennie. Przeprowadzona analiza wykazała, że po 4 tygodniach terapii największą skuteczność wykazał preparat złożony, jednak nie stwierdzono istotnych różnic między grupami po 8 tygodniach leczenia [36]. Z tego też powodu autorzy zalecają miejscowe stosowanie terapii skojarzonej kalcypotriolem i silnym preparatem glikokortykosteroidowym przez pierwsze 4 tygodnie, a kontynuowanie leczenia tylko przy użyciu kalcypotriolu [36].

W piśmiennictwie istnieje wiele doniesień wskazujących na skuteczność kalcypotriolu w przypadku wskazań pozarejestacyjnych, takich jak *papillomatosi confluenta et reticularis* [37], powierzchowne rozсіяne słoneczne rogowacenie kanalikowe [38, 39], rumień obrączkowy odśrodkowy [40], liszaj twardzinowy o lokalizacji pozagenitalnej [41], choroba Flegela [42], choroba Grovera [43, 44], zapalne linijne brodawkowate znamię naskórkowe [45], przyłuszczyca przewlekła [46], liszaj amyloidowy [47], liszaj płaski [48], świerzbączka guzkowa [49], twardzina ograniczona [51], łupież czerwony mieszkowy [38, 51], rybie łuski [52, 53], bielactwo nabyte [54] i zespół Vornera [55]. W przypadku tych jednostek chorobowych istnieje jednak potrzeba przeprowadzenia kontrolowanych badań randomizowanych, które w sposób obiektywny oceniałyby skuteczność kalcypotriolu w porównaniu z innymi metodami leczenia.

W kontrolowanych badaniach z zastosowaniem podwójnie ślepej próby u pacjentów z bielactwem nabytym wykazano, że skojarzone stosowanie kalcypotriolu z PUVA zwiększa skuteczność terapii w uzyskiwaniu repigmentacji [56]. Nie stwierdzono jednak istotnej efektywności leczniczej w przypadku zastosowania go u osób z rogowaceniem słonecznym [57], łysieniem uogólnionym [58], chorobą Darriera [52], wrodzonym rogowacieniem dłoni i stóp [52], rogowacieniem mieszkowym [52] czy łojotokowym zapaleniem skóry [59].

POCHODNE WITAMINY D STOSOWANE OGÓLNI

Zasadność ogólnego stosowania witaminy D w praktyce dermatologicznej jest podyktowana doniesieniami o jej niedoborze u pacjentów stosujących fotoprotekcję lub przewlekle przyjmujących preparaty glikokortykosteroidowe [4]. Nie sposób pominąć pacjentów z grup ryzyka wystąpienia niedoboru witaminy D wynikającego z innych, często współistniejących przyczyn (tab. I) [60]. Szczególną opieką i działaniami profilaktycznymi należy objąć chorych poddanych długotrwałej glikokortykosteroidoterapii. Dotyczy to zwłaszcza przypadków pęcherzycy zwykłej, pemfigoidu pęcherzowego i bliznowaciejącego, linijnej IgA choroby pęcherzowej, zapalenia skórno-mięśniowego, tocznia rumieniowatego, mieszanej choroby tkanki łącznej, eozynofilowego zapalenia powięzi, pierwotnych układowych zapaleń naczyń, piodermii zgorzelinowej, zespołu Sweeta i Behçeta.

Przewlekła glikokortykosteroidoterapia może prowadzić do zmian metabolizmu tkanki kostnej, zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej i w końcowym efekcie do wtórnej osteoporozy. W procesie tym działanie glikokortykosteroidów jest wielokierunkowe. W wielu badaniach klinicznych wykazano, że hamują one jelitowe wchłanianie wapnia, wydzielanie kalcytoniny oraz syntezę kalcytriolu [61]. Na poziomie molekularnym glikokortykosteroidy oddziałują na tkankę kostną poprzez hamowanie produkcji macierzy kostnej przez osteoblasty, na skutek pobudzania apoptozy osteoblastów, zmniejszania ekspresji insulinopodobnego czynnika wzrostu 1, nasilania osteoklastogenezy wskutek zwiększenia syntezy RANKL (ang. *receptor activator of NFκB ligand*) i zmniejszania ekspresji osteoprotegeryny [62]. W przebiegu osteoporozy posteroiowej obserwuje się bardziej nasiloną utratę kości beleczkowej niż korowej, dlatego też zaburzenie to predysponuje do częstszych złamań trzonów kręgow niż szyjki kości udowej [63]. Interesujące wyni-

Tabela I. Przyczyny niedoboru witaminy D (według Karczmarewicz 2008) [60]
Table I. Causes of vitamin D deficiency (acc. to Karczmarewicz 2008) [60]

Przyczyna niedoboru witaminy D	Skutek
obniżona synteza skóra:	
• pigmentacja skóry	pochłanianie UVB przez melaninę
• stosowanie filtrów ochronnych pochłaniających UVB	obniżenie syntezy witaminy D, przy SPF 8 o 92%, przy SPF 15 o 99%
• procesy starzenia	zmniejszenie zawartości 7-dehydrocholesterolu w skórze; u osób > 70. roku życia obniżenie syntezy witaminy D o 75%
• pora roku, dnia, szerokość geograficzna	liczba fotonów docierających do skóry zależy od kąta padania promieni słonecznych, powyżej 35° szerokości geograficznej nie ma syntezy skórnej od listopada do lutego
obniżenie biodostępności:	
• upośledzenie wchłaniania	upośledzenie wchłaniania witaminy D w jelicie (mukowiscydoza, celiakia, choroba Whipple'a, choroba Leśniowskiego-Crohna, terapie zmniejszające stężenie cholesterolu)
• otyłość	wychwytywanie witaminy D przez tkankę tłuszczową
zwiększona utrata 25(OH)D z moczem:	
• zespół nerczycowy	utrata z moczem 25(OH)D związanej z DBP (białkiem wiążącym i transportującym kalcydiol)
obniżona synteza 25(OH) witaminy D:	
• upośledzenie funkcji wątroby	upośledzenie syntezy 25(OH) witaminy D
hamowanie aktywności 1α-hydroksylazy nerkowej:	
• przewlekła niewydolność nerek	obniżone wydalanie fosforanów powoduje hiperfosfatemię, wskutek czego dochodzi do hamowania aktywności hydroksylazy nerkowej
przyspieszony katabolizm:	
• terapia przeciwpadaczkowa, leczenie glikokortykosteroidami	aktywacja procesów katabolizmu 25(OH)D i 1,25(OH) ₂ D ₃ do nieaktywnego kwasu kalcytriowego
choroby genetyczne:	
• krzywica typu I	mutacja genu kodującego 1α-hydroksylazę witaminy D (CYP27B1) powoduje upośledzenie syntezy lub brak 1,25(OH) ₂ D

ki przedstawiono w jednym z większych, retrospektywnych badań, obejmujących grupę 244 235 chorych, u których oceniano ryzyko wystąpienia złamań kości w zależności od dawki przyjmowanych kortykosteroidów [64]. Autorzy wykazali, że ryzyko wystąpienia złamań zwiększa się proporcjonalnie do dawki leków. Stwierdzono, że u osób leczonych dawką mniejszą niż 2,5 mg prednizolonu na dobę jest ono większe 1,55 razy niż w grupie kontrolnej, u pacjentów otrzymujących dawkę 2,5–7,5 mg/dobę 2,59 razy, a większą niż 7,5 mg/dobę 5,18 razy większe niż w grupie osób nieleczonych. Informacje te stają się niepokojące w zestawieniu z faktem, że u ponad 30% pacjentów leczonych glikokortykosteroidami przez 5–10 lat występuje złamanie osteoporotyczne. Należy mieć na uwadze, że u pacjentów w podeszłym wieku złamanie szyjki kości udowej wiąże się z 35-procentowym ryzykiem wystąpienia zgonu w pierwszym roku [65]. Warto pamiętać, że średnie dobowe spożycie wapnia u statystycznego Polaka jest oceniane na 400 mg, przy dobowym zapotrzebowaniu wynoszącym 1000–1500 mg [61].

W zaleceniach dotyczących postępowania diagnostycznego i leczniczego w przypadkach osteoporozy, sformułowanych przez zespół ekspertów pod kierownictwem Lorenca, wskazuje się na konieczność profilaktyki i leczenia osteoporozy jak najwcześniej, najlepiej jednocześnie z rozpoczęciem kuracji glikokortykosteroidami [15]. Podstawą postępowania zapobiegawczego jest stosowanie suplementacji wapnia (po uwzględnieniu podaży w diecie) w ilości od 1000 do 1500 mg elementarnego wapnia na dobę oraz witaminy D w dawce 800 j.m./dobę (lub gdy istnieją szczególne wskazania – alfacalcydolu) u wszystkich chorych, u których planuje się lub kontynuuje leczenie prednizonem (lub jego ekwiwalentem) w dawce ≥ 5 mg/dobę dłużej niż przez 3 miesiące [15].

W ośrodku łódzkim pacjenci z deficytem lub niedoborem witaminy D otrzymują suplementację cholekalcyferolem w dawce 2000 j.m./dobę. Przed rozpoczęciem suplementacji u chorych wykonuje się

badanie stężenia 25(OH)D₃. Analiza stanu zaopatrzenia organizmu w witaminę D uwzględnia oznaczenie stężenia kalcydiolu (25(OH)D₃) w surowicy, a nie jej formy aktywnej metabolicznie, czyli kalcytriolu (1,25(OH)₂D₃). W warunkach fizjologicznych stężenie krążącej 25(OH)D₃ (30–80 ng/ml) w surowicy jest około 1000 razy większe niż 1,25(OH)₂D₃ (20–60 pg/ml). Czas półtrwania 25(OH)D₃ jest dłuższy (około 2–3 tygodni) od czasu półtrwania 1,25(OH)₂D₃ (około 4–6 godzin). Oznaczanie 25(OH)D₃ w surowicy jest jednak procedurą trudną z trzech podstawowych przyczyn: dużej hydrofobowości 25(OH)D₃, co wiąże się z zagrożeniem uzyskania niedokładnych oznaczeń wskutek interferencji wielu składników surowicy (tzw. efekt macierzy), występowania w surowicy pochodnych zarówno witaminy D₂, jak i D₃, a także, w przypadku wykonywania badania u dzieci, obecności w surowicy stereoisomeru 3-epi-25(OH)D₃.

W badaniach klinicznych wyróżnia się bezpośrednie i pośrednie metody oznaczeń 25(OH)D₃. Oznaczenia bezpośrednie są wykonywane metodami fizykalnymi. „Złotym standardem” w oznaczaniu 25(OH)D₃ w surowicy jest wysokosprawna chromatografia cieczowa (HPLC) oraz spektrometria masowa sprzężona z chromatografią cieczową (LC-MS). Metody te umożliwiają ocenę stężenia zarówno 25(OH)D₃, jak i 25(OH)D₂. Metody pośrednie wykorzystują wiązanie 25(OH)D₃ z białkami, takimi jak DBP (ang. *competitive protein binding assay* – CPBA) czy z przeciwciałem (ang. *radioimmunoassay* – RIA, ang. *enzyme-linked immunoassay* – ELISA, ang. *immunoelectrochemiluminescence* – IECL).

Istotnym postępowaniem w oznaczaniu stężenia 25(OH)D₃ było wprowadzenie metod automatycznych, uwzględniających technologie immunochemiluminescencyjne, które stwarzają perspektywy poprawy wiarygodności analitycznej. Europejski system automatyczny (Roche Diagnostics) oznacza wyłącznie 25(OH)D₃, a system amerykański (LIASON) zarówno 25(OH)D₂, jak i 25(OH)D₃. Metodami tymi określa się stężenie 25(OH)D₃ bezpośrednio w surowicy, bez wstępnego etapu jej oczyszczania, niezbędnego w przypadku metod manualnych [60, 66]. Podkreśla się, że laboratoria oznaczające 25(OH)D₃ i 1,25(OH)₂D₃ powinny być objęte systemem międzynarodowej kontroli jakości DEQAS (ang. *International External Quality Assessment Scheme*) [67].

Do oceny stanu zaopatrzenia organizmu w witaminę D wykorzystuje się zarówno parametry statyczne, jak i dynamiczne. Parametrem statycznym jest stężenie 25(OH)D₃ w surowicy. Parametry dynamiczne umożliwiają natomiast ocenę efektywności biologicznej witaminy D na poziomie ogólnoustrojowej homeostazy wapniowo-fosforanowej oraz miej-

Tabela II. Terminologia używana podczas oceny stanu zaopatrzenia organizmu w witaminę D

Table II. Vitamin D status terminology

Stan zaopatrzenia organizmu w witaminę D	Stężenie 25(OH)D ₃ w surowicy	
	[nmol/l]	[ng/ml]
zalecane stężenie	70–200	30–80
hipowitaminoza	50–75	20–30
niedobór	25–50	10–20
deficyt	0–25	0–10
stężenie toksyczne	> 250	> 100

scowych efektów na poziomie tkankowym [60]. Parametry dynamiczne obejmują badanie stężenia parathormonu, stężenia markerów obrotu kostnego, optymalizację masy kostnej, optymalizację siły mięśniowej oraz zmniejszenie częstości występowania wybranych chorób w badaniach populacyjnych. Stosując analizę stężenia 25(OH)D₃ w surowicy względem parametrów dynamicznych ustalono, że dla wszystkich badanych wskaźników optymalny stan zaopatrzenia organizmu w witaminę D wynosi powyżej 30 ng/ml 25(OH)D₃ (tab. II) [60, 68, 69].

Przed podjęciem decyzji o zastosowaniu cholekalcyferolu, poza badaniem stężenia 25(OH)D₃, określa się również stężenie wapnia w surowicy i wyklucza istnienie przeciwwskazań do podawania witaminy D. Kalcemia całkowita oznaczana metodą absorpcyjnej spektrofotometrii atomowej wynosi w warunkach fizjologicznych 2,2–2,6 mmol/l (lub 90–105 mg/l) [70]. W czasie suplementacji ocenia się profil bezpieczeństwa terapii na podstawie badania kalcemii, kalciurii i oznaczenia stężenia 1,25(OH)₂D₃. Do występujących objawów niepożądanych należą: suchość w jamie ustnej, nudności, wymioty i zaparcia. Należy mieć również na uwadze istnienie, w szczególnych przypadkach, przeciwwskazań do stosowania wapnia i witaminy D [21]. Warto pamiętać, że istnieją doniesienia o występowaniu wapnicy u chorych, którzy otrzymywali preparaty tej witaminy [71–74]. Dane te mają jednak charakter kazuistyczny i nie są metaanalizą badań randomizowanych. Należy wspomnieć również o toksyczności witaminy D. W 1997 roku *Food and Nutrition Board* określił górną bezpieczną dzienną dawkę witaminy D (ang. *tolerable upper intake level* – UL) jako 2000 IU [60]. Część autorów określa ten poziom jako zbyt restrykcyjny i nie w pełni zgodny z dostępnymi wynikami badań klinicznych. Sugeruje się UL dla witaminy D na poziomie 10 000 IU (dawce równej ilości witaminy D powstającej podczas syntezy skórnej), a za maksymalne bezpieczne stężenie 25(OH)D₃ w surowicy – 100 ng/ml [56, 71].

Opublikowano dotychczas kilka udokumentowanych przypadków zatrucia witaminą D, w których stężenie 25(OH)D₃ wynosiło od 200 do 1480 ng/ml [60]. U opisanego przez polskich autorów siedmiomiesięcznego dziecka stężenie 25(OH)D₃ przy pełnych objawach zatrucia wynosiło 400 ng/ml [77].

Na podstawie przedstawionych wyników badań wydaje się zrozumiałe, że wiedza na temat mechanizmów działania witaminy D, a także metabolicznych następstw jej niedoboru umożliwia szerokie zastosowanie zarówno witaminy D oraz jej syntetycznych analogów w terapii wielu chorób skóry.

Praca finansowana z funduszy pracy statutowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr 503-1019-1.

Piśmiennictwo

1. Holick M.F.: Vitamin D: a millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003, 88, 296-307.
2. Woźniacka A., Bogaczewicz J., Sysa-Jędrzejowska A.: Drugie oblicze słońca – prawdziwy „D”ylemat. *Cz. 1. Przegl Dermatol* 2008, 95, 467-474.
3. Bogaczewicz J., Sysa-Jędrzejowska A., Arkuszewska C., Hawro T., Karczmarewicz E., Lorenc R.S. i inni: Niedobór witaminy D u chorych na tocznię rumieniowaty układowy. *Dermatol Klin* 2008, 10, 129-134.
4. Woźniacka A., Bogaczewicz J., Sysa-Jędrzejowska A.: Drugie oblicze słońca – prawdziwy „D”ylemat. *Cz. 2. Przegl Dermatol* 2009, 96, 37-44.
5. Segart S., Garmyn M., Degreef H., Bouillon R.: Retinoic acid modulates the anti-proliferative effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in cultured human epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1997, 109, 46-54.
6. Segart S., Simonart T.: The epidermal vitamin D system and innate immunity: some more light shed on this unique photoendocrine system? *Dermatology* 2008, 217, 7-11.
7. Hosomi J., Hosoi J., Abe E., Suda T., Kuroki T.: Regulation of terminal differentiation of cultured mouse epidermal cells by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃. *Endocrinology* 1983, 113, 1950-1957.
8. Smith E.L., Walworth N.C., Holick M.F.: Effect of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ on the morphologic and biochemical differentiation of cultured human epidermal keratinocytes grown in serum-free conditions. *J Invest Dermatol* 1986, 86, 709-714.
9. Matsumoto K., Hashimoto K., Nishida Y., Hashiro M., Yoshikawa K.: Growth-inhibitory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on normal human keratinocytes cultured in serum-free medium. *Biochem Biophys Res Commun* 1990, 166, 916-923.
10. Kim H.J., Abdelkader N., Katz M., McLane J.A.: 1.25-dihydroxy-vitamin-D₃ enhances antiproliferative effect and transcription of TGF-beta1 on human keratinocytes in culture. *J Cell Physiol* 1992, 151, 579-587.
11. MacLaughlin J.A., Gange W., Taylor D., Smith E., Holick M.F.: Cultured psoriatic fibroblasts from involved and uninvolved sites have a partial but not absolute resistance to the proliferation-inhibition activity of 1.25-dihydroxyvitamin D₃. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985, 82, 5409-5412.
12. Kato T., Rokugo M., Terui T., Tagami H.: Successful treatment of psoriasis with topical application of active vitamin D₃ analogue, 1 alpha,24-dihydroxycholecalciferol. *Br J Dermatol* 1986, 115, 431-433.
13. Morimoto S., Yoshikawa K., Kozuka T., Kitano Y., Imanaka S., Fukuo K. i inni: An open study of vitamin D₃ treatment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 1986, 115, 421-429.
14. Carlberg C.: Molecular mechanisms of action of vitamin D. [w:] *Vitamin D in Dermatology*. K. Kragballe (red.). Marcel Dekker Inc, New York, 2000, 1-26.
15. Lorenc R.S., Głuszko P., Karczmarewicz E., Księżopolska-Orłowska K., Misiorowski W., Franek E. i inni: Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Obniżenie częstości złamań poprzez efektywną profilaktykę i leczenie. *Terapia* 2007, 9, 9-39.
16. Langner A.: Leczenie zewnętrzne. [w:] *Łuszczyca*. H. Wolska, A. Langner (red.). Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2006, 105-122.
17. Lebwohl M., Menter A., Weiss J., Clark S.D., Flores J., Powers J. i inni: Calcitriol 3 microg/g ointment in the management of mild to moderate plaque type psoriasis: results from 2 placebo-controlled multicenter, randomized double blind, clinical studies. *J Drugs Dermatol* 2007, 6, 428-435.

18. **Gerritsen M.J., Van de Kerkhof P.C., Langner A.:** Long-term safety of topical calcitriol 3 microg/g ointment. *Br J Dermatol* 2001, 144 (Suppl 58), 17-19.
19. **Fullerton A., Avnstorp C., Agner T., Dahl J.C., Olsen L.O., Serup J.:** Patch test study with calcipotriol ointment in different patient groups, including psoriatic patients with and without adverse dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1996, 76, 194-202.
20. **Kimura K., Katayama I., Nishioka K.:** Allergic contact dermatitis from tacalcitol. *Contact Dermatitis* 1995, 33, 441-442.
21. **Berth-Jones J.:** Circumlesional scaling induced by vitamin D – a guide to compliance. *Br J Dermatol* 2000, 143, 206-207.
22. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain: Nutrition and blood. *British National Formulary* 2007, 54, 483-526.
23. **Hutchinson P.E., Marks R., White J.:** The efficacy, safety and tolerance of calcitriol 3 microg/g ointment in the treatment of plaque psoriasis: a comparison with short-contact dithranol. *Dermatology* 2000, 201, 139-145.
24. **Queille-Roussel C., Duteil L., Parneix-Spake A., Arsonnaud S., Rizova E.:** The safety of calcitriol 3 microg/g ointment. Evaluation of cutaneous contact sensitization, cumulative irritancy, photoallergic contact sensitization and phototoxicity. *Eur J Dermatol* 2001, 11, 219-224.
25. **Nakayama J.:** Four cases of seborrheic dermatitis of the face and scalp successfully treated with 1 α -24 (R)-dihydroxycholecalciferol (tacalcitol) cream. *Eur J Dermatol* 2000, 10, 528-532.
26. **Hayashi H., Yokota K., Koizumi H., Shimizu H.:** Treatment of Grover's disease with tacalcitol. *Clin Exp Dermatol* 2002, 27, 160-161.
27. **Kawaguchi M., Mitsunashi Y., Kondo S.:** A case of subcorneal pustular dermatosis treated with tacalcitol (1 α , 24-dihydroxyvitamin D₃). *J Dermatol* 2000, 27, 669-672.
28. **Aoki T., Hashimoto H., Koseki S., Hozumi Y., Kondo S.:** 1 α ,24-dihydroxyvitamin D₃ (tacalcitol) is effective against Hailey-Hailey disease both in vivo and in vitro. *Br J Dermatol* 1998, 139, 897-901.
29. **Böhm M., Luger T.A., Bonsmann G.:** Disseminated superficial actinic porokeratosis: treatment with topical tacalcitol. *J Am Acad Dermatol* 1999, 40, 479-480.
30. **Katayama I., Miyazaki Y., Nishioka K.:** Topical vitamin D₃ (tacalcitol) for steroid-resistant prurigo. *Br J Dermatol* 1996, 135, 237-240.
31. **Ginarte M., Fabeiro J.M., Toribio J.:** Confluent and reticulated papillomatosis (Gougerot-Carteaud) successfully treated with tacalcitol. *J Dermatol Treat* 2002, 13, 27-30.
32. **Kerscher M., Volkenandt M., Plewig G., Lehmann P.:** Combination phototherapy of psoriasis with calcipotriol and narrow-band UVB. *Lancet* 1993, 342, 923.
33. **Adachi Y., Uchida N., Matsuo T., Horio T.:** Clinical effect of vitamin D₃ analogues is not inactivated by subsequent UV exposure. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008, 24, 16-18.
34. **Ashcroft D.M., Po A.L., Williams H.C., Griffiths C.E.:** Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *BMJ* 2000, 320, 963-967.
35. **Kragballe K., Barnes L., Hamberg K.J., Hutchinson P., Murphy F., Møller S. i inni:** Calcipotriol cream with or without concurrent topical corticosteroid in psoriasis: tolerability and efficacy. *Br J Dermatol* 1998, 139, 649-654.
36. **Douglas W.S., Poulin Y., Decroix J., Ortonne J.P., Mrowietz U., Gulliver W. i inni:** A new calcipotriol/betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with betamethasone dipropionate or calcipotriol in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol* 2002, 82, 131-135.
37. **Kürkcüoğlu N., Celebi C.R.:** Confluent and reticulated papillomatosis: response to topical calcipotriol. *Dermatology* 1995, 191, 341-342.
38. **Thiers B.H.:** The use of topical calcipotriene/calcipotriol in conditions other than plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997, 37, 69-71.
39. **Harrison P.V., Stollery N.:** Disseminated superficial actinic porokeratosis responding to calcipotriol. *Clin Exp Dermatol* 1994, 19, 95.
40. **Gniadecki R.:** Calcipotriol for erythema annulare centrifugum. *Br J Dermatol* 2002, 146, 317-319.
41. **Kreuter A., Gambichler T., Sauermaun K., Jansen T., Altmeyer P., Hoffmann K.:** Extragenital lichen sclerosus successfully treated with topical calcipotriol: evaluation by in vivo confocal laser scanning microscopy. *Br J Dermatol* 2002, 146, 332-333.
42. **Bayramgürler D., Apaydin R., Dökmeci S., Ustün M.:** Fleigel's disease: treatment with topical calcipotriol. *Clin Exp Dermatol* 2002, 27, 161-162.
43. **Keohane S.G., Cork M.J.:** Treatment of Grover's disease with calcipotriol (Dovonex). *Br J Dermatol* 1995, 132, 832-833.
44. **Mota A.V., Correia T.M., Lopes J.M., Guimarães J.M.:** Successful treatment of Grover's disease with calcipotriol. *Eur J Dermatol* 1998, 8, 33-35.
45. **Gatti S., Carrozzo A.M., Orlandi A., Nini G.:** Treatment of inflammatory linear verrucous epidermal naevus with calcipotriol. *Br J Dermatol* 1995, 132, 837-839.
46. **Chang S.E., Jung E.C., Hong S.M., Choi J.H., Sung K.J., Moon K.C. i inni:** Keratosis lichenoides chronica: marked response to calcipotriol ointment. *J Dermatol* 2000, 27, 123-126.
47. **Khoob B.P., Tay Y.K., Goh C.L.:** Calcipotriol ointment vs. betamethasone 17-valerate ointment in the treatment of lichen amyloidosis. *Int J Dermatol* 1999, 38, 539-541.
48. **Bayramgürler D., Apaydin R., Bilen N.:** Limited benefit of topical calcipotriol in lichen planus treatment: a preliminary study. *J Dermatolog Treat* 2002, 13, 129-132.
49. **Wong S.S., Goh C.L.:** Double-blind, right/left comparison of calcipotriol ointment and betamethasone ointment in the treatment of prurigo nodularis. *Arch Dermatol* 2000, 136, 807-808.
50. **Bayramgürler D., Bilen N., Apaydin R., Erçin C.:** Nevoid hyperkeratosis of the nipple and areola: treatment of two patients with topical calcipotriol. *J Am Acad Dermatol* 2002, 46, 131-133.
51. **Van de Kerkhof P.C., Steijlen P.M.:** Topical treatment of pityriasis rubra pilaris with calcipotriol. *Br J Dermatol* 1994, 130, 675-678.
52. **Delfino M., Fabbrocini G., Sammarco E., Procaccini E., Santoianni P.:** Efficacy of calcipotriol versus lactic acid cream in the treatment of lamellar and X-linked ichthyoses. *J Dermatol Treat* 1994, 5, 151-152.
53. **Kragballe K., Steijlen P.M., Ibsen H.H., van de Kerkhof P.C., Esmann J., Sorensen L.H. i inni:** Efficacy, tolerability, and safety of calcipotriol ointment in disorders of keratinization. Results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled, right/left comparative study. *Arch Dermatol* 1995, 131, 556-560.
54. **Parsad D., Saini R., Verma N.:** Combination of PUVAsol and topical calcipotriol in vitiligo. *Dermatology* 1998, 197, 167-170.
55. **Lucker G.P., van de Kerkhof P.C., Steijlen P.M.:** Topical calcipotriol in the treatment of epidermolytic palmoplantar keratoderma of Vörner. *Br J Dermatol* 1994, 130, 543-545.

56. **Ermiş O., Alpsoy E., Cetin L., Yilmaz E.:** Is the efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy for vitiligo enhanced by concurrent topical calcipotriol? A placebo-controlled double-blind study. *Br J Dermatol* 2001, 145, 472-475.
57. **Smit J.V., Cox S., Blokk W.A., van de Kerhof P.C., de Jongh G.J., de Jong E.M.:** Actinic keratoses in renal transplant recipients do not improve with calcipotriol cream and all-trans retinoic acid cream as monotherapies or in combination during a 6-week treatment period. *Br J Dermatol* 2002, 147, 816-818.
58. **Berth-Jones J., Hutchinson P.E.:** Alopecia totalis does not respond to the vitamin-D analogue calcipotriol. *J Dermatol Treat* 1991, 1, 293-294.
59. **Berth-Jones J., Adnitt P.I.:** Topical calcipotriol is not effective in facial seborrhoeic dermatitis. *J Dermatol Treat* 2001, 12, 179.
60. **Karczmarewicz E., Płudowski P., Łukaszkiwicz J., Skorupa E., Lorenc R.S.:** Witamina D – standardy diagnostyczne, kliniczna interpretacja oznaczeń. *Terapia* 2008, 5, 47-53.
61. **Badurski J.:** Definicja, znaczenie i rozpowszechnienie osteoporozy. [w:] *Osteoporoza*. J. Badurski, A. Sawicki, S. Boczko (red.). Osteoprint, Białystok, 1994, 5-9.
62. **Leonard M.B.:** Glucocorticoid-induced osteoporosis in children: impact of the underlying disease. *Pediatrics* 2007, 119 Suppl 2, 166-174.
63. **de Gregório L.H., Lacativa P.G., Melazzi A.C., Russo L.A.:** Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006, 50, 793-801.
64. **Van Staa T.P., Leufkens H.G., Abenham L., Zhang B., Cooper C.:** Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000, 15, 993-1000.
65. **Summey B.T., Yosipovitch G.:** Glucocorticoid-induced bone loss in dermatologic patients: an update. *Arch Dermatol* 2006, 142, 82-90.
66. **Ersfeld D.L., Rao D.S., Body J.J., Sackrison J.L. Jr, Miller A.B., Parikh N. i inni:** Analytical and clinical validation of the 25 OH vitamin D assay for the LIAISON automated analyzer. *Clin Biochem* 2004, 37, 867-874.
67. **Carter G.D., Carter R., Jones J., Berry J.:** How accurate are assays for 25-hydroxyvitamin D? Data from the international vitamin D external quality assessment scheme. *Clin Chem* 2004, 50, 2195-2197.
68. **Lips P.:** Relative value of 25(OH)D and 1,25(OH)2D measurements. *J Bone Miner Res* 2007, 22, 1668-1671.
69. **Lips P.:** Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004, 89-90, 611-614.
70. **Caquet R.:** 250 badań laboratoryjnych. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2004, 459-463.
71. **Matsukawa Y., Ikeda E., Hayama T., Nishinarita S., Sawada S., Horie T.:** Ectopic calcinosis possibly due to 1 alpha (OH) vitamin D3 in a patient with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1995, 13, 91-94.
72. **Miyata M., Kurokawa M., Watanabe S., Ishikawa H., Sekine H., Ito O. i inni:** Periarticular ectopic calcinosis probably due to 1 alpha-OH-vitamin D3 therapy, and successful treatment with bisphosphonate compound in a patient with systemic lupus erythematosus. *Fukushima J Med Sci* 1996, 42, 39-46.
73. **Okada J., Nomura M., Shirataka M., Kondo H.:** Prevalence of soft tissue calcifications in patients with SLE and effects of alfacalcidol. *Lupus* 1999, 8, 456-461.
74. **Sugimoto H., Hyodoh K., Kikuno M., Furuse M.:** Periarticular calcification in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999, 26, 574-579.
75. **Vieth R.:** Vitamin D toxicity, policy, and science. *J Bone Miner Res* 2007, 22, 64-68.
76. **Łukaszkiwicz J., Prószyńska K., Lorenc R.S., Ludwiczak H.:** Hepatic microsomal enzyme induction: treatment of vitamin D poisoning in a 7 month old baby. *Br Med J* 1987, 295, 1173.

Otrzymano: 29 X 2009 r.
 Zaakceptowano: 24 XI 2009 r.