

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Dominika Maciejewska

Zakład Żywienia Człowieka i Metabolomiki, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Niedobory witaminy D₃ u dzieci i dorosłych – jak diagnozować i leczyć?

Vitamin D₃ deficiencies in children and adults – how to diagnose and treat

Streszczenie

Witamina D, która do niedawna kojarzyła się jedynie z utrzymaniem równowagi wapniowo-fosforanowej, wywiera pleiotropowy wpływ na nasz organizm i reguluje wiele ważnych procesów. Badania przekrojowe obejmujące grupę 5775 Polaków przeprowadzone przez Płudowskiego i wsp. wykazały, że 89,9% badanych miało zbyt niski poziom witaminy D. Szacuje się, że ok. 50% populacji ludzkiej ma niewystarczający poziom witaminy D. Diagnoza niedoboru witaminy D opiera się na pomiarze stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy krwi. W 2018 r. na łamach czasopisma „Frontiers in Endocrinology” opublikowano przewodnik suplementacji witaminy D stworzony przez Polskie Towarzystwo Endokrynologii Dziecięcej i Cukrzycy oraz panel ekspertów z udziałem konsultantów krajowych i przedstawicieli towarzystw naukowych. Rekomendacje te określają dawki suplementacyjne dla poszczególnych grup wiekowych w populacji ogólnej i dla grup wysokiego ryzyka. Zawierają także schemat postępowania w przypadku suplementacji opartej na poziomie 25-hydroksycholekalcyferolu. Dzienna rekomendowana dawka dla populacji ogólnej o prawidłowej masie ciała jest następująca: noworodki i niemowlęta do 6. miesiąca życia – 400 IU, niemowlęta od 6. do 12. miesiąca życia 400–600 IU, dzieci od 1. do 10. roku życia 600–1000 IU, dzieci od 11. do 18. roku życia – 800–2000 IU, dorośli od 19. do

Abstract

Vitamin D, which was mostly associated with maintaining a calcium-phosphate balance, has a pleiotropic effect and regulates many important processes in our body. Cross-sectional studies involving a group of 5775 Polish people conducted by Płudowski et al. showed that 89.9% of respondents had vitamin a D level that was too low. It is also estimated that approx. 50% of the human population has insufficient vitamin D concentration. Vitamin D deficiency is diagnosed based on 25-hydroxycholecalciferol serum concentration measurement. In 2018, the “Frontiers in Endocrinology” journal published a vitamin D supplementation guide created by the Polish Society of Paediatric Endocrinology and Diabetes and the expert panel with national consultants and representatives of scientific societies. These recommendations specify supplementation doses for particular social groups of the general population and high-risk groups, and define the protocol of supplementation based on 25-hydroxycholecalciferol levels. The daily recommendations for the general population with normal body weight are as follows: newborns and infants up to 6 months: 400 IU, infants from 6 to 12 months: 400–600 IU, children from 1 to 10 years old: 600–1000 IU, children from 11 to 18 years old: 800–2000 IU, adults from 19 to 75 years old: 800–2000 IU, and people over 75 years old: 2000–4000 IU.

75. roku życia – 800–2000 IU, osoby po 75. roku życia – 2000–4000 IU. Zakres dawkowania zależy od masy ciała i czynników dodatkowych.

Słowa kluczowe

witamina D, suplementacja, 25-hydroksycholekalcyferol, cholekalcyferol

Wstęp

Witamina D jest jedną z witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Jeszcze do niedawna kojarzyła się głównie z utrzymaniem równowagi wapniowo-fosforanowej i prawidłowym metabolizmem kostnym [1]. Coraz więcej badań pokazuje jednak, że witamina D, a szczególnie jej najbardziej aktywna biologicznie forma – cholekalcyferol (witamina D₃) – ma działanie plejotropowe [2]. Wiadomo, że metabolity witaminy D wpływają na układ hormonalny, namnażanie oraz różnicowanie komórek układu immunologicznego czy cykl komórkowy. Po odkryciu receptora dla witaminy D zaczęto się interesować jej dodatkowymi właściwościami. Receptory witaminy D są obecne w wielu narządach, takich jak trzustka, jelita, mięśnie, układ nerwowy [3]. Stwierdzono, że witamina D reguluje cykl komórkowy, dzięki czemu wpływa na funkcje układu odpornościowego, nerwowego i sercowo-naczyniowego. W nerkach witamina D działa ochronnie, hamując zwłóknienie, stany zapalne i progresję białkomoczu [4].

Niedobór witaminy D jest silnie związany z większym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych oraz metabolicznych, takich jak: nadciśnienie, cukrzyca typu 1 i 2, zawał mięśnia sercowego czy udar. Ponadto niskie poziomy witaminy D są związane z obecnością i zaostrzeniem niektórych chorób autoimmunologicznych: reumatoidalnego zapalenia stawów, stwardnienia rozsianego, toczenia. Badania wykazały również ujemną korelację między stężeniem witaminy D w surowicy a występowaniem raka jelita grubego i raka piersi. Zjawiska te sugerują, że witamina D odgrywa rolę ochronną w wielu chorobach [2].

Epidemiologia

Niedobór witaminy D jest poważnym problemem zdrowia publicznego na całym świecie [5]. Szacuje się, że ok. 50% populacji ludzkiej ma niewystarczający poziom witaminy D [6]. Niedobór jest częściej diagnozowany u osób starszych, osób z nadmierną masą ciała czy u pacjentów hospitalizowanych.

The dosage range depends on body weight and additional factors.

Key words

vitamin D, supplementation, 25-hydroxycholecalciferol, cholecalciferol

Badania pokazują, że częstość występowania niedoboru jest o 35% większa u osób z nadmierną masą ciała niezależnie od szerokości geograficznej i wieku [7]. Dane epidemiologiczne pokazują, że na niższe poziomy witaminy D mogą być szczególnie narażone populacje z większą zawartością melaniny w skórze oraz nieeksponujące ciała na promienie słoneczne. W Stanach Zjednoczonych 47% niemowląt rasy białej ma niedobór witaminy D, podczas gdy w Iranie, Turcji i Indiach wskaźnik ten wynosi ponad 90%. Podobnie jest w przypadku populacji osób dorosłych, gdzie kryteria niedoboru spełnia 35% Amerykanów oraz 80% Pakistańczyków, Hindusów i obywateli Bangladeszu [8].

Badania przekrojowe obejmujące 5775 Polaków przeprowadzone przez Płudowskiego i wsp. wykazały, że 89,9% badanych miało zbyt niski poziom witaminy D. Średnie stężenie w tej grupie wynosiło $18,0 \pm 9,6$ ng/ml 25-hydroksykalcyferolu. U osób otyłych (ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m^2) stwierdzono istotnie niższe stężenia w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała [9]. Badania populacyjne przeprowadzone w Europie pokazują, że średnio w ciągu roku 13% Europejczyków ma zbyt niskie stężenia witaminy D, a w okresach od października do marca wskaźnik ten wzrasta średnio do 17,7% [10].

Metabolizm

Cholekalcyferol jest syntetyzowany w skórze z 7-dehydrocholesterolu pod wpływem promieniowania UV [11]. Ilość powstałej witaminy zależy od intensywności promieniowania UV, które zmienia się w zależności od pory roku, szerokości geograficznej, stosowania filtrów przeciwsłonecznych i odzieży ochronnej [12]. Sama witamina D nie ma dużej aktywności biologicznej i musi przejść szereg przemian w wątrobie oraz w nerkach, aby wywierać efekty ogólnoustrojowe. Witamina D z syntezy podskórnej oraz z żywności jest transportowana do organów przez białko wiążące witaminę D (DBP, specyficzne białko wiążące witaminę D i jej metabo-

lity w surowicy). W wątrobie dzięki enzymom cytochromu P450 (w tym CYP2R1, CYP2D11 i CYP2D25) zachodzi pierwszy etap hydroksylacji, co powoduje powstanie 25-hydroksywitamiны D, głównej postaci witamiны obecnej w ustroju [13]. Następnie kalcydiol jest transportowany do nerek, gdzie zostaje poddany kolejnej hydroksylacji prowadzącej do syntezy formy aktywnej biologicznie – 1,25-dihydroksywitamiны D, zwanej inaczej kalcytriolem [12].

Markery diagnostyczne niedoboru witamiны D

Najbardziej aktywną biologicznie formą witamiны D jest 1,25-dihydroksycholekalcyferol, jednak pomiar jego stężenia we krwi nie odzwierciedla często zapasów witamiны D w organizmie. Wynika to z faktu, że stężenie aktywnej formy witamiны D podlega szeregom mechanizmów buforowych, w tym sprzężeniu ujemnemu z parathormonem, co w okresach nadmiaru i niedoboru pomaga utrzymać prawidłowe stężenie formy aktywnej [14]. Z tego względu diagnoza niedoboru witamiны D opiera się na metabolicie pośrednim – 25-hydroksywitamiны D (25-hydroksycholekalcyferolu), którego skuteczność w określaniu faktycznego poziomu witamiны D w organizmie została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych [15]. Do tej formy dostosowane są również europejskie i ogólnoświatowe normy określające prawidłowe stężenie witamiны D u dzieci i osób dorosłych. Oznaczenie 1,25-dihydroksycholekalcyferolu nie jest rutynowo wykonywane, choć może być użyteczne w niektórych przypadkach klinicznych, np. w chorobach nerek [16]. Normy stężenia 25-hydroksycholesterolu w surowicy u dzieci i dorosłych przedstawiono w tabeli 1.

Grupy wysokiego ryzyka niedoboru witamiны D

W 2018 r. na łamach czasopisma „Frontiers in Endocrinology” opublikowano przewodnik suplementacji witamiны D stworzony przez Polskie Towarzystwo Endokrynologii Dziecięcej i Cukrzycy oraz panel ekspertów z udziałem konsultantów krajowych i przedstawicieli towarzystw naukowych [17]. Przewodnik ten określa grupy podwyższonego ryzyka niedoboru witamiны D, u których należy kontrolować stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu oraz stosować zwiększoną suplementację. W tabeli 2 przedstawiono przykłady schorzeń będących przyczyną kwalifikacji do grupy wysokiego ryzyka niedoboru witamiны D.

Tabela 1. Normy stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy u dzieci i osób dorosłych [17]

Stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu (ng/ml)	Interpretacja
0–10	skrajny niedobór
> 10–20	niedobór
> 20–30	poziom suboptymalny/ niewystarczający
> 30–50	poziom optymalny
> 50–100	poziom wysoki
> 100*	poziom toksyczny

*Nieliczne badania wskazują, że objawy mogą się pojawić przy stężeniu > 80 ng/ml.

Normy suplementacji cholekalcyferolu dla populacji ogólnej oraz dla grup wysokiego ryzyka [17]

Szacuje się, że maksymalna suplementacja u osób zdrowych, niebędących w grupie wysokiego ryzyka, powinna wynosić: 1000 IU/dobę dla noworodków i niemowląt, 2000 IU/dobę dla dzieci do 10. roku życia, 4000 IU/dobę dla młodzieży od 11. do 18. roku życia, 4000 IU/dobę dla osób starszych oraz seniorów. Nie należy mylić maksymalnej dawki suplementacyjnej z zalecaną codzienną suplementacją [17]. Aby zapobiec niedoborom, należy codziennie eksponować na promieniowanie słoneczne przez 15 min ok. 18% ciała (odsłonięte przedramiona oraz część nóg, bez zastosowania filtrów ochronnych), co odpowiada syntezie ok. 2000–4000 IU/dobę [19, 20]. Niestety wystarczająca ekspozycja w okresie jesienno-zimowym nie jest możliwa, dlatego suplementacja jest szczególnie zalecana od października do marca. Warto jednak podkreślić, że specjaliści zalecają całoroczną suplementację witaminą D w dawkach rekomendowanych dla populacji zdrowej [17].

Suplementacja witamiны D jest często rozpatrywana w trzech kategoriach: w zależności od grupy wiekowej, przynależności do grupy wyższego ryzyka niedoboru lub grupy z wyższym zapotrzebowaniem, stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy. Nadrzędną strategią suplementacji jest oczywiście pomiar 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy i wdrożenie leczenia w przypadku zdiagnozowania niedoboru. Badanie to nie należy jednak do badań rutynowych, dlatego określono codzienną dawkę suplementacyjną dla populacji ogólnej i grup wyższego ryzyka (tab. 3). Eksperti

Tabela 2. Grupy wysokiego ryzyka niedoboru witaminy D [17, 18]

Rodzaj zaburzenia	Przykład schorzenia
zaburzenia narządu ruchu	krzywica, osteomalacje, bóle i deformacje kostne, nawracające złamania kostne, niski wzrost, problemy z mineralizacją kośćca
zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej	hipokalcemia, hiperkalciuria, zaburzenia metabolizmu fosforanów
przewlekłe stosowanie niektórych leków	kortykosteroidy, ketokonazol, leki przeciwwirusowe, leki przeciwpadaczkowe
zaburzenia wchłaniania	zespoły związane z gorszym wchłanianiem, choroby zapalne jelit, mukowiscydoza
choroby wątroby	niewydolność wątroby, cholestaza, niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NAFLD)
choroby nerek	niewydolność nerek, przeszczep nerek, nefrokalcynoza
zaburzenia endokrynologiczne	nadczynność i niedoczynność przytarczyc, nadczynność i niedoczynność tarczycy, cukrzyca typu 1, niedobór hormonu wzrostu
zaburzenia układu immunologicznego	choroby autoimmunologiczne, zaburzenia odporności, atopowe zapalenie skóry, astma, alergie
nowotwory	białaczki, osoby w trakcie i po leczeniu onkologicznym
zaburzenia układu nerwowego	porażenie mózgowe, przewlekłe unieruchomienie, autyzm, stwardnienie rozsiane, padaczka, miopatie, dystrofie mięśniowe
zaburzenia metaboliczne	choroby układu sercowo-naczyniowego, cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, nadwaga, otyłość, dyslipidemia

Tabela 3. Rekomendacje dotyczące suplementacji witaminy D [17]

Grupa wiekowa	Dzienna dawka dla populacji ogólnej (IU)	Dzienna dawka dla osób otyłych (IU)
0–6 miesięcy	400	
6–12 miesięcy	400–600	
1–10 lat	600–1000	1200–2000
11–18 lat	800–2000	1600–4000
19–75 lat	800–2000	1600–4000
> 75 lat	2000–4000	4000–8000

wyodrębnili również grupę osób z nadmierną masą ciała, ponieważ wiele badań populacyjnych potwierdza, że mają one niższe stężenie witaminy D. Wytyczne dla populacji określają zakres dawkowania w konkretnej grupie wiekowej. Osoby z grupy wyższego ryzyka i z większą masą ciała powinny stosować suplementację z górnego zakresu [21].

Schemat leczenia niedoborów witaminy D [17]

Pomiar 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy dostarcza bardziej precyzyjnych informacji związanych z aktualnym zapotrzebowaniem na witaminę D. Zdiagnozowanie niedoboru witaminy D wskazuje na konieczność wdrożenia leczenia witaminą w dawkach terapeutycznych dopasowanych do poziomu niedoboru. Badania pokazują, że duża część naszej populacji jest narażona na niedobór i często dawka rekomendowana dla populacji ogólnej może być niewystarczająca [9]. Ekspertki określili

również zalecenia związane z leczeniem niedoborów witaminy D. Poniżej przedstawiono schemat postępowania w zależności od stężenia 25-hydrocholekalcyferolu:

- 1) stężenie 25-hydrocholekalcyferolu 0–10 ng/ml:
 - 0–12 miesięcy – 2000 IU/dobę,
 - 1–10 lat – 3000–6000 IU/dobę,
 - > 10 lat – 6000 IU/dobę,
 - > 18 lat – 6000 IU/dobę (lub w dawce tygodniowej 40 000 IU),
 - kontrola stężenia witaminy D co 1–3 miesiące do uzyskania stężenia 30–50 ng/ml;
- 2) stężenie 25-hydrocholekalcyferolu > 10–20 ng/ml:
 - jeśli suplementacja witaminy D była dopasowana do rekomendacji ogólnych, należy zwiększyć jej dawkę o 100% i powtórzyć badanie za 3 miesiące,
 - jeśli witamina D nie była wcześniej suplementowana, należy zacząć od maksymalnej dawki rekomendowanej dla populacji ogólnej i zmie-

rzyć poziom po 3 miesiącach lub wdrożyć leczenie w odpowiednich dawkach dobowych lub tygodniowych;

- 3) stężenie 25-hydrocholekalcyferolu > 20–30 ng/ml:
 - jeśli suplementacja witaminy D była dopasowana do rekomendacji ogólnych, należy zwiększyć jej dawkę o 50% i powtórzyć badanie za 6 miesięcy,
 - jeśli witamina D nie była wcześniej suplementowana, należy zacząć od dawki rekomendowanej dla ogólnej populacji;
- 4) stężenie 25-hydrocholekalcyferolu > 30–50 ng/ml:
 - należy kontynuować dawkę zalecaną dla populacji ogólnej;
- 5) stężenie 25-hydrocholekalcyferolu > 50–75 ng/ml:
 - jeśli suplementacja witaminy D była dopasowana do rekomendacji ogólnych, należy zmniejszyć jej dawkę o 50% i powtórzyć badanie za 3 miesiące,
 - jeśli witamina D była suplementowana w większych dawkach, należy zaprzestać suplementacji na 1 miesiąc, a następnie rozpocząć suplementację dawką rekomendowaną dla populacji ogólnej;
- 6) stężenie 25-hydrocholekalcyferolu > 75–100 ng/ml:
 - należy zaprzestać suplementacji na 1–2 miesiące, a następnie zmierzyć poziom witaminy D – jeśli będzie wynosił < 50 ng/ml, można rozważyć wprowadzenie suplementacji ograniczonej (minimalne dawki dla populacji ogólnej);
- 7) stężenie 25-hydrocholekalcyferolu > 100 ng/ml:
 - należy zaprzestać suplementacji i mierzyć poziom witaminy D co miesiąc,
 - jeśli wystąpiły objawy kliniczne, należy natychmiast wdrożyć leczenie,
 - jeśli uda się osiągnąć stężenie < 50 ng/ml, można rozważyć wprowadzenie suplementacji ograniczonej (minimalne dawki dla populacji ogólnej).

Piśmiennictwo

1. Lips P, van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract. Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 585-591.
2. Lai YH, Fang TC. The Pleiotropic effect of vitamin D. *ISRN Nephrology* 2013. <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/898125/> (dostęp: 14 marca 2020).
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.
4. Muszkat P, Camargo MBR, Griz LHM, Lazaretti-Castro M. Evidence-based non-skeletal actions of vitamin D. *Arq Bras Endocrinol Amp Metabol* 2010; 54: 110-117.
5. Edwards MH, Cole ZA, Harvey NC, Cooper C. The global epidemiology of vitamin D status. *JARLIFE*. <http://www.jarlife.net/703-the-global-epidemiology-of-vitamin-d-status.html> (dostęp: 15 marca 2020).

6. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: the «sunshine» vitamin. *J Pharmacol Pharmacother* 2012; 3: 118-126.
7. Pereira-Santos M, Costa PRF, Assis AMO i wsp. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2015; 16: 341-349.
8. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 144 Pt: 138-145.
9. Płudowski P, Ducki C, Konstantynowicz J, Jaworski M. Vitamin D status in Poland. *Pol Arch Med Wewn* 2016; 126: 530-539.
10. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková i wsp. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 2016; 103: 1033-1044.
11. Satué M, Ramis JM, Monjo M. Cholecalciferol synthesized after UV-activation of 7-dehydrocholesterol onto titanium implants inhibits osteoclastogenesis in vitro. *J Biomed Mater Res* 2015; 103: 2280-2288.
12. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P i wsp. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 243-253.
13. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci* 2004; 29: 664-673.
14. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and Vitamin D. *Compr Physiol* 2016; 6: 561-601.
15. Pilz S, Zittermann A, Trummer C i wsp. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr Connect* 2019; 8: R27-R43.
16. Chung S, Kim M, Koh ES i wsp. Serum 1,25-dihydroxyvitamin D better reflects renal parameters than 25-hydroxyvitamin D in patients with glomerular diseases. *Int J Med Sci* 2017; 14: 1080-1087.
17. 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* 2018; 9. doi: 10.3389/fendo.2018.00246.
18. Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M i wsp. 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. *Endokrynol Pol* 2013; 64: 319-327.
19. Krzyścin JW, Guzikowski J, Rajewska-Więch B. Optimal vitamin D3 daily intake of 2000IU inferred from modeled solar exposure of ancestral humans in Northern Tanzania. *J Photochem Photobiol* 2016; 159: 101-105.
20. Krzyścin JW, Jarosławski J, Sobolewski PS. A mathematical model for seasonal variability of vitamin D due to solar radiation. *J Photochem Photobiol* 2011; 105: 106-112.
21. Pourshahidi LK. Vitamin D and obesity: current perspectives and future directions. *Proc Nutr Soc* 2015; 74: 115-124.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Dominika Maciejewska
Zakład Żywienia Człowieka i Metaboliki
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
e-mail: dmaciejewska.pum@gmail.com