

Czy witamina D zapobiega przedwczesnemu starzeniu i rozwojowi chorób wieku podeszłego?

Does vitamin D influence on chronic illnesses development and premature aging?

Waldemar Misiorowski

Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Streszczenie

Wraz z upowszechnieniem się suplementacji witaminy D u niemowląt, wydało się, że problem krzywicy został radykalnie rozwiązany, a większość lekarzy uznała, że zjawisko niedoboru witaminy D nie stanowi już przedmiotu ich zainteresowań. Jednak krzywica stanowi jedynie wierzchołek góry lodowej problemów związanych z hipowitaminozą D. Okazuje się, że niedobory witaminy D są nadal powszechne, zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Niedobór witaminy D powoduje zahamowanie rozwoju i dojrzewania szkieletu zarówno okresie płodowym, jak i do zakończenia wzrastania, zaś w wieku dojrzałym nasila postęp osteoporozy. Za wyraźny wzrost ryzyka złamania starszych osób z hipowitaminozą D odpowiada nie tylko samo zmniejszenie odporności mechanicznej tkanki kostnej, ale także wynikające z niedoboru witaminy D osłabienie mięśni i zwiększone ryzyko upadków.

Odkrycie, że większość tkanek w organizmie posiada aktywne receptory dla witaminy D, a część dysponuje także aparatem enzymatycznym, umożliwiającym lokalną syntezę aktywnej 1,25(OH)₂D z krążącego prekursora, jakim jest 25-OHD₃, zwróciło uwagę na pozakostne działania tej witaminy. Coraz większe zainteresowanie budzi rola witaminy D w przeciwdziałaniu rozwojowi licznych chorób przewlekłych, w tym nowotworom, chorobom z autoagresji i chorobom układu sercowo-naczyniowego, a więc szeroko pojmowanym konsekwencjom starzenia się. *Geriatrics 2008; 2: 133-137.*

Słowa kluczowe: witamina D, osteoporoza, nowotwory, choroby układu sercowo - naczyniowego

Summary

Once supplementation of vitamin D in infants started to be common and rickets appeared to have been conquered, many health care professionals thought the major health problems resulting from vitamin D deficiency had been resolved. However, rickets can be considered the tip of the vitamin D-deficiency iceberg. In fact, vitamin D deficiency remains common in children and adults. In utero and during childhood, vitamin D deficiency can cause growth retardation and skeletal deformities. Vitamin D deficiency in adults can precipitate or exacerbate osteoporosis, cause osteomalacia and muscle weakness, and increase the risk of fracture.

The discovery that most tissues and cells in the body have a vitamin D receptor and that several possess the enzymatic machinery to convert 25-hydroxyvitamin D to the active form, 1,25-dihydroxyvitamin D, has provided new insights into the function of this vitamin. Of great interest is the role it can play in decreasing the risk of many chronic illnesses, including common cancers, autoimmune diseases, and cardiovascular diseases. *Geriatrics 2008; 2: 133-137.*

Keywords: vitamin D, osteoporosis, cancer, cardiovascular diseases

Witamina, czy hormon?

Wg klasycznej definicji, witamina jest substancją, której niedobory w diecie mogą wywoływać stany chorobowe związane z brakiem tej substancji. Witamina D spełnia więc te kryteria tylko w przypadku niedostatecznej syntezy skórnej. Mechanizm molekularny działania aktywnej $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ jest taki sam, jak innych hormonów steroidowych: poprzez specyficzny receptor cytoplazmatyczny (VDR) moduluje aktywność ponad 3% genomu ludzkiego. Terminem witamina D nie określamy jej metabolitów ani analogów [1-4].

Niedobór witaminy D: definicja

Stan zaopatrzenia organizmu w witaminę D określa stężenie 25-OHD_3 w surowicy. Informuje ono o ilości dostępnego substratu do syntezy $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ w nerkach i innych tkankach obwodowych. Do zahamowania sekrecji PTH dochodzi, gdy stężenie to wynosi 30–40 ng/ml. W niższym zakresie stężeń istnieje odwrotnie proporcjonalna zależność pomiędzy stężeniem 25-OHD_3 , a stężeniem PTH. Wzrost stężenia 25-OHD_3 z 20 do 32 ng/ml powoduje również 45–65% wzrost jelitowego transportu wapnia. Wydaje się więc, że optymalny przedział stężeń 25-OHD_3 zawiera się pomiędzy 30 a 40 ng/ml [5-7].

Niedobór witaminy D: rozpowszechnienie

Niedobór witaminy D wydaje się być zjawiskiem powszechnym [8-14]. Szacuje się, że niedobór witaminy D stwierdza się u:

- 40 do 100% starszych kobiet i mężczyzn w USA i Europie,
- ponad 50% kobiet leczonych z powodu osteoporozy i stosujących preparaty CaD,
- 32% zdrowych studentów, rezydentów i lekarzy Boston University Medical Center,
- 73% kobiet w ciąży i u 80% ich noworodków [15].

Niedobór witaminy D: wapń, fosfor i metabolizm kostny

Jedynie 10-15% wapnia i 60% fosforanów z przebiegu pokarmowego wchłania się biernie. Witamina D zwiększa wchłanianie Ca do 30-40%, a P do 80% [16]. Deficyt witaminy D upośledza mineralizację szkieletu (krzywica, osteomalacja) i stanowi podstawowy element patogenetyczny przyspieszonego ubytku masy kostnej u osób w wieku podeszłym. Suplementacja witaminy D w dawkach 800–1000 IU/d

zmniejsza ryzyko złamań o 25–30%. Dawkowanie takie umożliwia uzyskanie zaopatrzenia w witaminę D na poziomie stężenia 25-OHD_3 w surowicy u ponad 50% populacji [17-21].

Niedobór witaminy D: siła mięśni i upadki

Siła i sprawność mięśni obwodowych znacząco wzrasta wraz ze stężeniem 25-OHD_3 od 4 do 16 ng/ml i dalej poprawia się aż do stężenia 40 ng/ml. Suplementacja witaminy D zmniejsza ryzyko upadków. Podobnie jak w przypadku złamań, dawka 400 IU/d jest nieefektywna, natomiast dawki 700–800 IU/d powodują redukcję częstości upadków o 35% (osoby samodzielne) do 72% (rezydenci domów opieki) [22].

Pozaszkieletowe działania witaminy D

Receptory dla witaminy D znaleziono m.in. w komórkach mózgu, gruczołach piersiowych, okrężnicy, prostaty a także układu odpornościowego. Co więcej, szereg komórek i tkanek dysponuje 1α -hydroksylazą umożliwiającą lokalną syntezę aktywnej $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Bezpośrednio lub pośrednio, witamina D kontroluje ponad 200 genów, w tym odpowiedzialnych za kontrolę cyklu komórkowego: proliferację, różnicowanie i apoptozę komórek, a także za angiogenezę.

Szerokość geograficzna, niedobór witaminy D a choroby nowotworowe

Ludzie żyjący pod większymi szerokościami geograficznymi częściej chorują na ziarnicę złośliwą, nowotwory jelita grubego, trzustki, prostaty, jajnika, piersi i inne, oraz częściej umierają z powodu tych nowotworów [23-26]. Podobnie, u osób ze stężeniem $25\text{-OHD}_3 < 20$ ng/ml ryzyko wystąpienia tych nowotworów wzrasta o 30–50% [27]. W badaniu National Health Study ryzyko raka jelita grubego u osób ze stężeniem 25-OHD_3 16.2 ng/ml oceniono na dwukrotnie wyższe w porównaniu do osób ze stężeniem 25-OHD_3 29.9 ng/ml. U osób z podażą witaminy D wynoszącą 6-94 IU/d ryzyko raka jelita grubego było dwukrotnie większe, niż u stosujących 233-652 IU/d [28-30]. W badaniu WHI u kobiet z wyjściowymi stężeniami $25\text{-OHD}_3 < 12$ ng/ml, obserwowano 253% wzrost ryzyka raka jelita grubego w czasie 8 lat obserwacji. Rak gruczołu krokowego rozwija się 3–5 lat wcześniej u mężczyzn pracujących w pomieszczeniach zamkniętych, w porównaniu z pracującymi na świeżym powietrzu [26,31]. Istnieje również znamienna korelacja pomiędzy zaopatrzeniem

w witaminę D, a ryzykiem raka piersi [27]. Kluczowa wydaje się być tu lokalna 1 α -hydroksylacja 25-OHD₃ do 1,25(OH)₂D, która działając w mechanizmach auto-parakrynnych nasilałaby apoptozę komórek nowotworowych, a hamując angiogenezę zmniejszała ich potencjał przeżycia. Następnie tak powstała 1,25(OH)₂D ulegałaby szybkiej lokalnej degradacji enzymatycznej i nie wpływała na stężenie krążącej 1,25(OH)₂D pochodzenia nerkowego. Mechanizm ten staje się nieskuteczny w przypadku niedoboru substratu, czyli 25-OHD₃.

Niedobór witaminy D: choroby z autoagresji i cukrzyca

1,25-(OH)₂D jest silnym immunomodulatorem, regulującym np. zdolność monocytów/makrofagów do zwalczania prątków gruźlicy. Ludzie żyjący pod większymi szerokościami geograficznymi częściej chorują na typowe choroby o mechanizmie immunologicznym: cukrzycę typu 1, stwardnienie rozsiane (SM), czy chorobę Leśniewskiego-Crohna [32-33]. Ryzyko SM spada o 41% na każde 20 ng/ml 25-OHD₃ w surowicy, a o 42% u kobiet suplementujących witaminę D w dawkach ponad 400 IU/d [34-35]. U fińskich dzieci, które otrzymywały 2000 IU/d przez pierwszy rok życia i były następnie monitorowane przez 31 lat, ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 1 spadło o 80% [36]. Natomiast u dzieci z niedoborem witaminy D ryzyko wystąpienia cukrzycy t.1 jest trzykrotnie wyższe od populacyjnego. Niedobór witaminy D zwiększa również insulinooporność, obniża produkcję insuliny i wiąże się z ryzykiem cukrzycy typu 2 i zespołem metabolicznym [37-38].

Niedobór witaminy D: choroby układu krążenia

1,25-(OH)₂D hamuje syntezę reniny, ten sposób wpływając na regulację ciśnienia tętniczego [39-40]. Po naświetlaniu pacjentów z umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym UVB 3 x tydzień x 3 miesiące, stężenia 25-OHD₃ wzrosły o 180%, a ciśnienie krwi znormalizowało się [41]. Witamina D wykazuje działanie inotropowe dodatnie na kurczliwość mięśnia sercowego, natomiast niedobór witaminy D nasila zastoinową niewydolnością serca [42-43]. Niedobór witaminy D wiąże się także z wzrostem stężenia czynników zapalnych, w tym białka C-reaktywnego i IL-10, wiązanych z patogenezą miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca [42-43].

Niedobór witaminy D: przyczyny

- zmniejszona synteza skórna: kremy z filtrami UV, hiperpigmentacja, starzenie się, blizny, oparzenia,
- zmniejszona biodostępność: złe wchłanianie, otłóść,
- upośledzenie syntezy 25-OHD₃: niewydolność wątroby,
- upośledzenie syntezy 1,25(OH)₂D: niewydolność nerek,
- nasilona eliminacja: zespół nerczycowy, leki p/drgawkowe, p/HIV, nadczynność tarczycy,
- krzywice warunkowane genetycznie.

Niedobór witaminy D: zapobieganie

Tradycyjnie przyjęte za rekomendowane dzienne dawki witaminy D: 200 IU dla dzieci i dorosłych do 50 roku życia, 400 IU dla dorosłych od 51 do 70 roku życia i 600 IU dla osób po siedemdziesiątce [44], w świetle dzisiejszej wiedzy wydają się być stanowczo zbyt niskie. Obecnie większość ekspertów zgadza się, że w przypadku niedostatecznej ekspozycji na światło słoneczne, zarówno dzieci, jak i dorośli wymagają dobowej podaży 800 do 1000 IU witaminy D [1,6,7,45-48]. Należy przy tym pamiętać, że w szerokości geograficznej Polski, dostateczna ekspozycja na światło słoneczne, wystarczająca do syntezy skórnej witaminy D jest wyłącznie od maja do września. Szczególne znaczenie w zapobieganiu skutkom niedoboru witaminy D ma jej dawkowanie u karmiących matek i niemowląt. Ludzkie mleko zawiera stosunkowo mało witaminy D (około 20 IU/litr), a jeszcze mniej w przypadku deficytu witaminy D u matki. Suplementacja witaminy D w dawce dobowej 4000 IU umożliwia nie tylko osiągnięcie u matki stężenia 25-OHD₃ w surowicy powyżej 30 ng/ml, ale także wystarczającą jej podaż do mleka [49-50]. Aktualne rekomendacje kanadyjskie, warte rozważenia ze względu na podobne do polskich warunki ekspozycji na słońce, zalecają stosowanie u wszystkich niemowląt i dzieci 400 IU witaminy D₃ dziennie [51].

Zatrucie witaminą D

Zatrucie witaminą D jest zjawiskiem niezwykle rzadkim, ale może się zdarzyć w wyniku przypadkowego lub świadomego stosowania niezwykle wysokich jej dawek [52]. Dawkowanie powyżej 50 000 IU dziennie generuje stężenie 25-OHD₃ powyżej 150 ng/ml z objawową hiperkalcemią i hiperfosfatemią. Jednakże stosowanie witaminy D w dawce dobowej 10 000 IU nie spowodowało wystąpienia objawów zatrucia u żadnego z badanych do 5 miesięcy obserwacji [48].

Niedobór witaminy D: podsumowanie

- nierozpoznany niedobór witaminy D jest częsty,
- stężenie 25-OHD₃ w surowicy określa stan zaopatrzenia organizmu w witaminę D,
- stężenie 25-OHD₃ jest nie tylko czynnikiem określającym zdrowie kości, ale także niezależnym czynnikiem ryzyka chorób nowotworowych i niektórych chorób przewlekłych.

Adres do korespondencji:
 Walademar Misiorowski
 Klinika Endokrynologii CMKP
 ul. Ceglowska 80
 01-809 Warszawa
 E-mail: w_misiorowski@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
2. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-72.
3. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006: 129-37.
4. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001: 1009-28.
5. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18-28.
6. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998; 351: 805-06.
7. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16: 713-6.
8. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997; 7: 439-43.
9. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 353-73.
10. Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3215-24.
11. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001; 22: 477-501.
12. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992; 93: 69-77.
13. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 531-7.
14. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med* 2002; 112: 659-62.
15. Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)* 2007; 46: 42-4.
16. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 142-6.
17. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 370-8.
18. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-42.
19. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670-6.
20. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669-83. [Erratum, *N Engl J Med* 2006; 354: 1102.]
21. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or Vitamin D, RECORD): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1621-8.
22. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 234-9.

23. Apperly FL. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. *Cancer Res* 1941; 1:191-5.
24. Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality: evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 1992; 70: 2861-9.
25. Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 2002; 94: 1867-75.
26. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, et al. The role of vitamin D in cancer. *Am J Public Health* 2006; 96: 252-61.
27. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 179-94.
28. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13: 1502-1508.
29. Holick MF. Calcium plus vitamin D and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354: 2287-2288.
30. Luscombe CJ, Fryer AA, French ME, et al. Exposure to ultraviolet radiation: association with susceptibility and age at presentation with prostate cancer. *Lancet* 2001;358: 641-642.
31. Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control* 2000;11: 847-852.
32. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *Am J Clin Nutr* 2004;80:Suppl 6: 1717S-1720S.
33. Ponsonby A-L, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002;181-182: 71- 78.
34. VanAmerongen BM, Dijkstra CD, Lips P, Polman CH. Multiple sclerosis and vitamin D: an update. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58:1095-1109.
35. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25 hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006;296: 2832-2838.
36. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin M-R, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birthcohort study. *Lancet* 2001;358: 1500-1503.
37. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79: 820-825.
38. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29: 650-656.
39. Li YC. Vitamin D regulation of the renin- angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003;88: 327-331.
40. Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997;30: 150-156.
41. Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998;352: 709- 710.
42. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Körfre R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:105-112.
43. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92: 39-48.
44. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Vitamin D. In: *Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride*. Washington, DC: National Academy Press, 1999:250-287.
45. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003;77: 204-210. [Erratum, *Am J Clin Nutr* 2003;78:1047]
46. Wolpowitz D, Gilchrist BA. The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol* 2006;54: 301-317.
47. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Intern Med* 2000; 247:260-268.
48. Vieth R. Why the optimal requirement for vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90:575-579.
49. Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 2004;79: 717-26.
50. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr* 2004;80:Suppl 6:1752S-1758S
51. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: Suppl 6:1710S-1716S.
52. Koutkia P, Chen TC, Holick MF. Vitamin D intoxication associated with an over-the-counter supplement. *N Engl J Med* 2001; 345:66-67.