

## Łyżka tranu dla każdego. Rola witaminy D w organizmie człowieka

### *A tablespoon of cod liver oil for everyone. The role of vitamin D in human organism*

**Ewelina Gowin, Wanda Horst-Sikorska**

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

## Streszczenie

Odkrycie witaminy D na początku ubiegłego stulecia było bardzo istotnym wydarzeniem. Przyniosło się do opanowania epidemii krzywicy, która przez lata dotykała rzeszę dzieci na całym świecie. Niestety, mimo istnienia prostej i taniej metody zapobiegania, nie udało się całkowicie wyeliminować krzywicy. Cholekalcyferol początkowo uważany był za witaminę, ale od połowy ubiegłego stulecia zaczęto dostrzegać jego złożoną rolę, co pozwoliło zaliczyć go, obok witaminy A, do hormonów skórnych. Zgodnie z definicją witaminy to substancje niezbędne człowiekowi do życia, które muszą być dostarczone z zewnątrz. Możliwość powstawania w skórze odróżnia cholekalcyferol od innych witamin, a mechanizm działania upodabnia go do hormonów steroidowych. Witamina D odgrywa istotną rolę w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej ustroju, ma także wpływ na stymulację procesów odpornościowych. W ostatnich latach prowadzonych jest coraz więcej badań wskazujących na związek niedoboru witaminy D z rozwojem chorób nowotworowych i autoimmunologicznych. Niskie poziomy witaminy D związane są ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego, piersi, płuc, prostaty, jajnika oraz chorób limfoproliferacyjnych. (*Farm Współ 2010; 3: 174-180*)

*Słowa kluczowe: witamina D, cholekalcyferol, krzywica*

## Summary

Discovery of vitamin D at the beginning of XIXth century was an important event. It helped to stop rickets, which was a problem for many children on the world. But having an efficient, cheap way of prevention and treatment didn't eliminate rickets completely. At the beginning cholecalciferol was regarded as a vitamin, but recently its complicated function has been discovered, and vitamin D as well as vitamin A is said to be a skin hormone. Based on definition, vitamins are exogenous substances, which must be taken from the environment. Skin production of vitamin D distinguishes it from other vitamins and mechanism of action makes cholecalciferol similar to steroid hormones. Vitamin D plays an important role in calcium homeostasis and immune response. Recently there are more and more studies discovering connections between vitamin D deficiency and some cancers and autoimmune diseases development. Low levels of vitamin D cause increased risk of lung, colon, breast, ovarian and prostate cancer. (*Farm Współ 2010; 3: 174-180*)

*Keywords: Vitamin D, cholecalciferol, rickets*

## Wstęp

Krzywica pierwszy raz jako jednostka chorobowa została opisana w XVII wieku. Obserwowano ją

głównie w miastach północnej Europy. Do początku XX wieku była bardzo powszechna, dotykała około 2/3 dzieci żyjących w tych krajach [1]. Konsekwencje, pod postacią zniekształcenia szkieletu, były nie tylko

defektem kosmetycznym, ale np. dysplazja miednicy u kobiet powodowała liczne komplikacje okołoporodowe. Rozpoznanie przeciwkrzywiczych właściwości oleju z wątroby dorsza, a następnie odkrycie witaminy D przez doktora Adolfa Windhausa wyróżnione w 1928 r. nagrodą Nobla, zahamowało epidemię tej choroby. Kolejnym krokiem było wzbogacanie mleka w witaminę D. Mimo prostego, taniego i skutecznego sposobu zapobiegania, krzywica pozostaje nadal problemem medycznym [1-3]. W ciągu ostatnich 150 lat odnotowano trzy epidemie krzywicy. Pierwsza spowodowana była brakiem świadomości na temat roli witaminy D. Kolejna miała miejsce w latach 60. ubiegłego wieku, wywołała ją głównie emigracja. Krzywica dotykała wówczas dzieci azjatyckiego pochodzenia z rodzin, które przeprowadziły się do krajów północnych. Niedostateczna ekspozycja na słońce w połączeniu z dietą wegetariańską u matek, powodowały liczne przypadki krzywicy, szczególnie wśród dzieci karmionych wyłącznie piersią przez okres dłuższy niż 6 miesięcy. Trzecia epidemia odnotowana była w latach 90. Związana była z ograniczaniem ekspozycji dzieci na słońce z uwagi na przekonanie o jego szkodliwym działaniu, powrotem do naturalnego karmienia piersią i niechęcią do suplementacji sztucznymi preparatami [3]. Szacuje się, że obecnie blisko miliard ludzi na całym świecie cierpi na niedobór witaminy D [4]. Większość to dzieci o ciemnej skórze, karmione piersią.

Witamina D początkowo uważana była za witaminę, ale od połowy ubiegłego stulecia zaczęto dostrzegać jej złożoną rolę, co spowodowało, że zaliczono ją, obok witaminy A, do hormonów skórnych. Zgodnie z definicją, witaminy to substancje niezbędne człowiekowi do życia, które muszą być dostarczone z zewnątrz. Możliwość powstawania w skórze odróżnia cholekalcyferol od innych witamin, a mechanizm działania upodabnia do hormonów steroidowych [5,6].

## Metabolizm witaminy D

W skórze z pochodnej cholesterolu - 7-dehydrocholesterolu (prowitaminy D) pod wpływem promieniowania UVB o długości fali 290-315 nm powstaje prewitamina D<sub>3</sub>. Po izomeryzacji, zachodzącej na skutek działania ciepła, przekształca się ona w cholekalcyferol. W surowicy cholekalcyferol transportowany jest w kompleksie z białkiem wiążącym witaminę D do wątroby (witamin D-binding protein DBP). Cholekalcyferol z diety jest wchłaniany w przewodzie pokarmowym

w obecności soli żółciowych. Następnie w chylomikronach z limfą dociera do wątroby. W wątrobie, zarówno endogenna, jak i pochodząca z pożywienia, witamina D podlega procesowi hydroksylacji w pozycji 25. Możliwy jest także proces hydroksylacji przy C 24. [24,25(OH)2D<sub>3</sub>]. Postać 25-hydroksywitaminy D jest nieaktywna, ale stanowi główną pulę krążącą w organizmie. W nerkach pod wpływem 1-alfa-hydroksylazy powstaje aktywna postać 1,25(OH)2D<sub>3</sub> - kalcytrol. Proces ten podlega kontroli parathormonu. Nasilany jest przez obniżone stężenie wapnia lub fosforanów. W chorobach wątroby i nerek powstawanie aktywnej postaci witaminy D jest upośledzone. Pozanerkowa hydroksylaza znajduje się w tkance kostnej, płucach, wątrobie, łożysku, skórze oraz w makrofagach. Działanie 1,25(OH)2D<sub>3</sub> w tych tkankach ma przede wszystkim charakter lokalny, auto- i parakryny, odgrywa ważną rolę w kontrolowaniu procesów odpornościowych, proliferacji oraz różnicowaniu komórek. Proces ten nie jest kontrolowany przez parathormon. Postać aktywna - kalcytrol, wiąże ze swoistym białkiem nośnikowym w surowicy i jest transportowana do tkanek docelowych, takich jak jelito, kości, nerki, 15% ulega związaniu z albuminami, 85% przez białko wiążące witaminę D (DBP, vitamin D-binding protein). Tylko 0,04% 25(OH)D<sub>3</sub> i 0,4% 1,25(OH)2D<sub>3</sub> krążących we krwi jest w stanie niezwiązanym z białkami transportującymi. Okres półtrwania wynosi ok. 19 dni, ale w przypadku zaburzeń czynności nerek może ulec wydłużeniu [5,6]. W dalszej części artykułu zawsze, kiedy mowa o witaminie D dotyczy to cholekalcyferolu, czyli witaminy D<sub>3</sub>.

## Rola w organizmie

Witamina D wykazuje zarówno działanie na poziomie genomowym, jaki i pozagenomowym. Działanie genomowe polega na wpływie na transkrypcję genów (blisko 3% całego genomu) poprzez jądrowy receptor witaminy D (*VDR-Vitamin D Receptor*) [5]. Receptory VDR odkryto w ponad 30 typach komórek. Działanie pozagenomowe odbywa się podobnie, jak w przypadku hormonów sterydowych, poprzez aktywację kinaz tyrozynowych [7].

Witamina D odgrywa istotną rolę w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej organizmu. Głównym efektem działania aktywnej witaminy D jest zwiększenie wchłaniania wapnia w komórkach nabłonka dwunastnicy i bliższego odcinka jelita krętego. Jest to spowodowane nasilaniem jądrowej

syntezy białka wiążącego wapń. Kolejne efekty to zwiększenie wchłaniania fosforanów, napływu wapnia do komórek, takich jak osteoblasty, mięśnie szkieletowe. Witamina D ułatwia zamianę fosforu organicznego w postać nieorganiczną, a także powstawanie połączeń wapnia i fosforu niezbędnych do tworzenia kości. Ostatecznym efektem działania witaminy D jest podwyższenie poziomu wapnia i fosforanów we krwi w celu zapewnienia optymalnych warunków do procesu mineralizacji kości. W kościach witamina D zwiększa osteolizę osteoklastyczną poprzez stymulowanie proliferacji makrofagów i ich różnicowania do osteoklastów, pobudzanie aktywności osteoblastów i zwiększanie syntezy osteokalcyny. Wykazano także ochronne działanie witaminy D w przypadku osteoporozy. Tłumaczy się to korzystnym wpływem tej witaminy nie tylko na metabolizm kostny, ale także na wzmacnianie układu mięśniowego.

## Pozakostne działanie witaminy D

Odkrycie obecności 1-alfa hydroksylazy w skórze, prostaty, gruczole piersiowym, spowodowało poszukiwania pozakostnego efektu cholekalcyferolu. Receptory jądrowe dla 1,25(OH)<sub>2</sub>D znajdują się w około 30 typach komórek: komórki kości, jelita, płuca, mięśnie, skóra [7]. Witamina D ma wpływ na stymulację procesów odpornościowych. Zwiększa syntezę kationowych peptydów przeciwdrobnoustrojowych AMPs (*antimicrobial peptides*), takich jak defenzyny, kadhelicydyny.

Są one bardzo skutecznym elementem pierwotnej, nieswoistej odpowiedzi immunologicznej przeciwko wielu groźnym patogenom np. *Pseudomonas aeruginosa*. Niedobór witaminy D zwiększa podatność na wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych. Witamina D powoduje supresję limfocytów T, stymuluje dojrzewanie i różnicowanie komórek prezentujących antygen [8,9].

Ma także wpływ na regulowanie poziomu cholesterolu w organizmie. W przypadku braku ekspozycji na światło prekursorzy witaminy D wykorzystywane są do syntezy cholesterolu. Może to częściowo tłumaczyć korzystny efekt diety śródziemnomorskiej oraz zmienność sezonową poziomu cholesterolu [10].

W ostatnich latach prowadzono wiele badań wskazujących na związek niedoboru witaminy D z rozwojem chorób nowotworowych i autoimmunologicznych [11-16]. Niskie poziomy witaminy D związane są ze

zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego, piersi, płuc, prostaty, jajnika i chorób limfoproliferacyjnych [14-19]. Szerokie spektrum działań przeciwnowotworowych polega na hamowaniu proliferacji komórek (zahamowanie w fazie G1), promowaniu różnicowania i apoptozy. Witamina D wspomaga także działanie chemioterapii. Czarnoskórzy mężczyźni, u których jest większe ryzyko wystąpienia niedoboru witaminy D, są bardziej narażeni na zachorowanie na raka prostaty [19]. Osoby o dużej ekspozycji na promieniowanie słoneczne, czyli o dobrym zaopatrzeniu w witaminę D, są wprawdzie zagrożone rakiem skóry, ale wykazują zmniejszone ryzyko wystąpienia innych nowotworów. W piśmiennictwie znajdują się także liczne dowody na związek niedoboru witaminy D z większym ryzykiem zachorowania na cukrzycę typu drugiego, chorobę niedokrwienną serca oraz niewydolność serca [10].

## Źródła witaminy D

Witamina D w diecie występuje pod dwiema postaciami: cholekalcyferolu pochodzenia zwierzęcego (D<sub>3</sub>) oraz ergokalcyferolu (D<sub>2</sub>) pochodzącego z naświetlania UVB produktów roślinnych. Różnice dotyczą budowy chemicznej: w łańcuchu bocznym D<sub>2</sub> posiada podwójne wiązanie między C 22 i 23 oraz grupę metylową przy C 24. Do niedawna uważano, że postać D<sub>2</sub> i D<sub>3</sub> są jednakowo aktywne, ale obecnie istnieje coraz więcej doniesień, że witamina D<sub>3</sub> jest około trzy razy bardziej skuteczna w podnoszeniu poziomu 25-hydroksywitaminy D [20]. Biologiczna aktywność jednego mikrograma witaminy D<sub>3</sub> to 40 IU.

Głównym źródłem witaminy D u człowieka jest skórna produkcja po ekspozycji na promieniowanie UVB. Niewiele naturalnych produktów spożywczych jest bogatych w witaminę D. Cholekalcyferol występuje w tłustych rybach morskich, takich jak: łosoś, sardynka, tuńczyk, makrela, a ponadto w żółtku jaja kurzego i czerwonym mięsie. Grzyby eksponowane na UV mogą być dobrym źródłem witaminy D.

Od lat trzydziestych ubiegłego wieku w Stanach Zjednoczonych mleko jest wzbogacane w witaminę D 400 IU/1000 ml, co doprowadziło do zahamowania epidemii krzywicy. Suplementacja może dotyczyć także innych pokarmów, np. mleka, płatków śniadaniowych, serów żółtych, niektórych soków [21,22]. Suplementacja żywności niestety niesie ryzyko zatrucia. Łatwo można doprowadzić do przekroczenia bezpiecznej dawki

poprzez łączenie wzbogacanej diety z preparatami farmakologicznymi. Za bezpieczną dawkę dla dzieci do pierwszego r.ż. przyjmuje się 1000 IU, dla osób dorosłych 2000 IU. Objawy toksyczne występują po przekroczeniu stężenia 25-hydroksywitaminy D powyżej 250 nmol/l [21,22].

Tabela 1. Zawartość witaminy D w wybranych produktach spożywczych

Rodzaj produktu	Zawartość witaminy D w IU
Oleję z wątroby dorsza	1łyżka - 1360
Łosoś	540/100 g
Makrela	152/100 g
Śledź w oleju	800/100 g
Tuńczyk z puszkii	200/100 g
Mleko krowie	0,4-1,2/100 ml
Mleko kobiece	1,5-8/100 ml
Mleko modyfikowane	40-80/100 ml
Ser żółty	7,6-28/100 g
Żółtko jaja	54/szt

## Zalecenia

Zawartość witaminy D w diecie jest niewystarczającą. W badaniu przeprowadzonym w 2002 roku w czterech krajach europejskich, oceniano spożycie witaminy D wśród kobiet w wieku 70-75 lat i 12-letnich dziewcząt. W polskiej populacji spożycie tej witaminy było najniższe i wynosiło niewiele ponad 120 IU/d. W Polsce także najrzadziej stosowano suplementy witaminy D [23].

Panel ekspertów ustalił, że w Polsce u dzieci do pierwszego roku życia należy prowadzić suplementację witaminy D w dawce 400 IU, u dzieci karmionych mlekiem modyfikowanym dawkę witaminy D należy dobierać indywidualnie. U dzieci i młodzieży do 18 roku życia łączna dawka witaminy D z diety i preparatów farmaceutycznych powinna wynosić 400 IU, u osób otyłych zalecana dawka to standardowa dawka dla dorosłych, czyli 800-1000 IU [24]. Suplementację należy zalecać od października do marca, a u osób powyżej 65. r.ż. przez cały rok. Wytyczne w poszczególnych krajach są różne i dla dzieci i młodzieży do 18 roku życia wahają się od 200 IU w Australii, Irlandii, poprzez 300 IU w krajach skandynawskich do 400 IU w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Niemczech, Szwajcarii, Austrii i Holandii [24-26]. Z uwagi na ryzyko zatrucia u ciężarnych i karmiących zaleca się kontrolować

poziom 25-hydroksywitaminy D i zwiększać suplementację do uzyskania wartości powyżej 30 ng/ml, co okresowo wymaga podawania dawek powyżej 1000 IU na dobę. W przypadku dzieci karmionych mlekiem modyfikowanym dawkę dobiera się indywidualnie.

Aby skórna synteza pokryła zapotrzebowanie na witaminę D wystarcza od 5 do 15 min (w zależności od koloru skóry) ekspozycji na słońce 18% powierzchni ciała (dłonie, przedramiona, twarz) trzy razy w tygodniu. Natomiast ekspozycja całego ciała przez okres potrzebny do pojawienia się rumienia (*minimal erythremal dose* MED) dostarcza 10000 IU witaminy D [24].

Najbardziej efektywne jest opalanie się około południa, gdyż wówczas jest największy udział promieniowania UVB. Nie zaleca się ekspozycji na słońce niemowląt poniżej szóstego miesiąca życia [24]. Przedłużone opalanie nie powoduje zatrucia witaminą D, gdyż jej nadmiar ulega rozkładowi pod wpływem temperatury.

## Diagnostyka niedoborów witaminy D

Do oceny niedoboru witaminy D służy pomiar stężenia 25-hydroksywitaminy D w surowicy.

Przy wartościach poniżej 10 ng/ml obserwuje się zwykle objawy krzywicy u dzieci, bądź osteomalacji u dorosłych. Poziomy poniżej 15 ng/ml są niewystarczające do prawidłowej mineralizacji. Za prawidłowe uważa się wartości powyżej 15 ng/ml: dla dzieci optymalny poziom między 20 a 60 ng/ml, dla dorosłych między 30 a 80 ng/ml [25-27].

Dla biochemicznego obrazu krzywicy charakterystyczne jest podwyższenie aktywności fosfatazy alkalicznej, obniżenie stężenia fosforanów w surowicy krwi, stężenie wapnia w dolnych granicach normy, obniżone stężenie 25-hydroksywitaminy D oraz wzrost stężenie parathormonu [1,2,4].

Dla krzywicy charakterystyczne są także zmiany w obrazie radiologicznym nadgarstka polegające na poszerzeniu chrząstki przynasadowej i nieregularnych zarysach oraz upośledzenie mineralizacji. Zmiany te są obecne już we wczesnym okresie choroby.

## Grupy ryzyka niedoboru

Mimo istnienia powszechnie dostępnej, skutecznej i taniej metody zapobiegania, krzywica jest wciąż problemem medycznym. Karmienie piersią jest najbardziej optymalnym sposobem żywienia dzieci. Ten sposób

żywienia ma mnóstwo zalet. Jedną z nielicznych niedogodności jest niska zawartość witaminy D w porównaniu do mleka modyfikowanego. Jest to szczególnie istotne w przypadku niedostatecznego zaopatrzenia matek w witaminę D. Dlatego należy rozważać podawanie suplementów witaminy D kobietom ciężarnym, matkom karmiącym i dzieciom [24-26].

Organizm człowieka jest w stanie wytworzyć wystarczającą ilość witaminy D. Synteza skórna wymaga odpowiedniej ekspozycji na światło słoneczne. Osoby stosujące filtry słoneczne, unikające ekspozycji na słońce z przyczyn religijnych (szczelne zasłanianie ciała), bądź zdrowotnych (np. chorzy na *Xeroderma pigmentosum*) charakteryzuje niedobór witaminy D. Ewolucyjnie kolor skóry człowieka dopasował się do szerokości geograficznej. Wraz z migracją ludzi pierwotnych w kierunku północnym, odcień karnacji stawał się coraz jaśniejszy, tak aby w pełni wykorzystać docierające promienie słoneczne. Wraz z rozwojem cywilizacji ludzie spędzają coraz mniej czasu na świeżym powietrzu, ponadto osoby o ciemnym zabarwieniu skóry, np. z Indii, Afryki migrują do krajów północnych, co zwiększa ryzyko niedoboru witaminy D. Także osoby w wieku podeszłym narażone są na niewystarczającą syntezę skórnią ze względu na ograniczoną ekspozycję na słońce oraz proces starzenie się skóry.

Witamina D w diecie pochodzi głównie z produktów zwierzęcych. Dieta wegetariańska, bogata w błonnik, sprzyja występowaniu jej niedoborów. Spożywanie mięsa lub ryb w ilości 60 g dziennie chroni przed niedoborem witaminy D. Spożywanie większych porcji nie ma większego znaczenia ochronnego. Witamina D jest rozpuszczalna w tłuszczach, zatem wszelkie zaburzenia wchłaniania tłuszczów, a także stosowanie diety beztłuszczowej, mogą prowadzić do jej niedoborów (mukowiscydoza, choroba Leśniowskiego-Crohna, choroby wątroby) [21]. Otyłość jest również czynnikiem ryzyka niedoboru witaminy D, gdyż więcej witaminy jest deponowane w tkance tłuszczowej i mniej uwalnia się do krwioobiegu. Dlatego dawki suplementacyjne dla osób z nadwagą powinny być większe niż dla populacji ogólnej.

## Objawy niedoboru

Najczęstszym objawem niedoboru witaminy D jest krzywica u dzieci, a u dorosłych osteomalcja. Objawy krzywicy wynikają z zaburzenia mechanizmów mineralizacji kości. Na obraz kliniczny krzywicy

składa się zespół objawów ze strony układu kostnego: rozmiękanie potylicy (*craniotabes*), poszerzenie przynasad kości przedramion i podudzi (bransolety krzywicze), zgrubienie połączeń kostno-chrzęstnych żeber (różaniec krzywicy), zniekształcenie kręgosłupa w postaci garbu okolicy lędźwiowej, wciągnięcie żeber w okolicy przyczepu przepony (bruzda Harrisona), szpotawość lub koślawość kolan, zniekształcenie kości miednicy, wiotkość mięśni (żabi brzuch), opóźnienie rozwoju motorycznego, opóźnienie wyrzynania zębów. Początkowo może występować drażliwość nadpobudliwość, nadmierne pocenie, zahamowanie tempa rozwoju. Niedobór witaminy D może także manifestować się jako hipokalcemia, np. pod postacią drgawek hipokalcemicznych czy miopatii. Występowanie powyższych objawów u pacjenta, u którego nie stosuje się suplementacji witaminy D pozwalają na rozpoznanie niedoboru witaminy D [24]. Witamina D wykazuje działanie ogólnoustrojowe, stąd objawy jej niedoboru dotyczą wielu układów. Obecność izolowanego objawu, np. wzmożonej potliwości dziecka, rozmiękania potylicy, nie może stanowić podstawy do rozpoznania krzywicy. Rozmiękanie potylicy może być bowiem spowodowane poprzez nadmiar fosforanów pochodzących z diety, np., w przypadku karmienia mlekiem krowim. Niezmiernie rzadko krzywica może mieć inne podłoże niż niedobór witaminy D w diecie.

## Preparaty witaminy D

Najczęściej stosowaną do suplementacji postacią witaminy D jest cholekalcyferol. Rzadziej stosuje się kalcyfediol - jeden z metabolitów witaminy D. Cholekalcyferol dobrze się wchłania po podaniu doustnym (62-77% dawki); maks. stężenie w osoczu osiąga ok. 4-8 h po podaniu. Występuje w osoczu w postaci związanej z białkiem transportowym - alfaboglobuliną. Metabolizm następuje w nerkach.  $t_{1/2}$  wynosi ok. 16 dni (10-22 dni). Wydalany jest z żółcią i moczem. Czas działania wynosi 15-20 dni. W przypadku niewydolności nerek wydłuża się 2-3-krotnie. Preparaty witaminy D wymieniono w tabeli 2. Analogi witaminy D, takie jak calcipotrien i calcitriol, znajdują miejscowe zastosowanie w leczeniu łuszczycy.

## Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania witaminy D jest: hiperkalcemia, hiperkalciuria, wapniowe kamie-

nie nerkowe, sarkoidoza, niewydolność nerek, brak aktywności hydroksylazy cholekalcyferolu w wątrobie i w nerkach. Witaminę D należy bardzo ostrożnie podawać ostrożnie pacjentom unieruchomionym.

## Działanie niepożądane

Opisane przypadki zatrucia pochodnymi cholekalcyferolu są niezmiernie rzadkie. Amerykański Instytut Medycyny ustalił dopuszczalną bezpieczną dzienną dawkę witaminy D dla dzieci poniżej pierwszego roku życia na 1000 IU, a dla dorosłych na 2000 IU [13]. Objawy intoksykacji pojawiają się, gdy stężenie 25-hydroksywitaminy D w surowicy przekroczy 250 nmol/l. Wszystkie notowane dotychczas przypadki zatrucia witaminą D dotyczą jej przewlekłego spożycia w dawkach przekraczających dawki lecznicze. W niedoczynności tarczycy dochodzi do zwiększenia wrażliwości na witaminę D i wzrostu ryzyka hiperkalcemii. W przypadku przedawkowania (hiperwitaminozy) pojawia się osłabienie, brak łaknienia, nudności, wymioty, zaparcia, niepokój, wzmożone pragnienie, poliuria, biegunka, kolka jelitowa. Dodatkowo pojawić się mogą bóle głowy, mięśni i stawów, depresja, zaburzenia psychiczne, wiotkość mięśni i postępujące zmniejszenie masy ciała. W ciężkich przypadkach może wystąpić zmętnienie rogówki, rzadziej obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zapalenie tęczówki i zaćma. Szczególną uwagę należy zwrócić na chorych z rzekomą niedoczynnością przytarczyc, ponieważ u tych chorych mogą występować okresy prawidłowej wrażliwości na witaminę D i zapotrzebowanie na nią jest wówczas wyraźnie mniejsze. Ostre objawy hiperkalcemii obejmują zaburzenia rytmu serca, nudności, wymioty, zaburzenia psychiczne, zaburzenia świadomości. W przypadku długotrwałej terapii dużymi dawkami witaminy D zaleca się kontrolę stężenia wapnia.

## Interakcje

Leki takie, jak barbiturany, fenytoina, primidon należą do induktorów mikrosomalnych enzymów wątroby, w tym także 25-hydroksylazy witaminy D. Przewlekłe przyjmowanie tych środków leczniczych prowadzi do przyspieszenia metabolizmu cholekalcyferolu. Wówczas z żółcią wydalana się zwiększona ilość nieaktywnych metabolitów witaminy D.

Hipokalcemia, będąca konsekwencją niedoboru witaminy D, nasila skłonność do drgawek i powoduje oporność na leczenie przeciwdrgawkowe. Stosowanie witaminy D wraz z lekami zobojętniającymi zawierającymi magnez może powodować hipermagnezemię, z glikozydami naparstnicy nasila ich działanie arytmogenne. Cholestyramina, parafina ciekła, orlistat zmniejszają wchłanianie witaminy D. Stosowanie równoległe z tiazydami zwiększa ryzyko hiperkalcemii. Glikokortykosteroidy mogą osłabiać działanie witaminy D.

W przypadku przedawkowania witaminy D stosuje się dietę ubogowapniową, kalcytoninę, sterydy, płyny, diuretyki, doustnie kwas wersetowy. W przypadku przedawkowania w zależności od nasilenia hiperkalcemii można zastosować dietę ubogowapniową lub bezwapniową, glikokortykosteroidy, uzupełnianie płynów, wymuszoną diurezę lub kalcytoninę. W stanach zatrucia brak jest swoistego antidotum.

## Podsumowanie

Jak wynika z ostatnich badań, działanie witaminy D wykracza poza kontrolę mineralizacji kości.

W podsumowaniu należy zatem zaznaczyć, że stosowanie cholekalcyferolu jest nie tylko profilaktyką występowania krzywicy i osteomalacji, ale także innych chorób kości, chorób autoimmunologicznych i szeregu nowotworów. Dieta współczesnego człowieka nie dostarcza wystarczającej ilości witaminy D, a stosowanie preparatów farmakologicznych niesie ze sobą ryzyko przekroczenia bezpiecznej dawki. Najprostszym sposobem na zapobieganie niedoborom jest zapewnienie właściwej skórnej syntezy witaminy D. Strach przed nowotworami skóry nie może przesłonić korzyści wpływających z umiarkowanego i rozsądnego korzystania z promieniowania słonecznego.

Adres do korespondencji:

Ewelina Gowin

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

E-mail: ewego@poczta.onet.pl

Tel.: (+48) 605 723 017

**Piśmiennictwo**

1. Glorieux F. Rickets, the continuing challenge. *N Engl J Med* 1991;325:1875-7.
2. Chesney RW. Rickets. The Third Wave. *Clin Pediatr* 2002;41:137-9.
3. Allgrove J. Is nutritional rickets returning? *Arch Dis Child* 2004;89:699-701.
4. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New Engl J Med* 2007; 357:266-81.
5. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1689S-96S.
6. Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9:87-98.
7. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:26-34.
8. Raiten DJ, Picciano MF. Vitamin D and health in the 21st century: bone and beyond. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1673S-77S.
9. White JH. Vitamin D signaling, infectious diseases, and regulation of innate immunity. *Infect Immun*. 2008;76:3837-43.
10. Wang T-T, Nestel F P, Bourdeau V, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004;173:2909-12.
11. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-11.
12. Lappe JM, Travers-Gustafson DT, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1566-91.
13. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1678-8168.
14. IARC Working Group on Vitamin D. Vitamin D and Cancer. Lyon: IARC 2008.
15. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080S-6S.
16. Davis CD, Hartmuller V, Freedman DM, Hartge P, Picciano MF, Swanson CA, et al. Vitamin D and cancer: current dilemmas and future needs. *Nutr Rev* 2007;65:S71-4.
17. Bertone-Johnson ER. Vitamin D and Breast Cancer. *Ann Epidemiol* 2009;19:462-7.
18. Davis CD. Vitamin D and cancer: current dilemmas and future research needs. *Am J Clin Nutr* 2008;88:565S-9S.
19. Trump DL, Deeb KK, Johnson CS. Vitamin D: considerations in the continued development as an agent for cancer prevention and therapy. *Cancer J* 2010;16:1-9.
20. Baron JA, Beach M, Wallace K, et al. Risk of prostate cancer in a randomized clinical trial of calcium supplementation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:586-9.
21. Cole DE, Rubin LA, et al. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 1998;68:854-8.
22. Lamberg-Allardt C. Vitamin D in foods and as supplements. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:33-8.
23. Holden JM, Lemar LE. Assessing vitamin D contents in foods and supplements: challenges and needs. *Am J Clin Nutr* 2008;88:551S-3S.
24. Andersen R, Molgaard C, Skovgaard LT, et al. Teenage girls and elderly women living in northern Europe have low winter vitamin D status. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:533-41.
25. Aktualne (2009) polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoboru witaminy D. *Medycyna Praktyczna* 2010;Suppl. 1.
26. British Association of Dermatologists. Clinical Guidelines. Topical Vitamin D Analogues. <http://www.bad.or.uk/healthycare/guidelines/psorvitamin.asp>.
27. Godel JC. First Nations, Inuit and Health Committee, Canadian Pediatric Society: Vitamin D supplementation; recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatrics&Child Health* 2007;12:583-9.
28. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008;88:582-6S.