

Jagoda Drąg, Anna Goździalska, Jerzy Jaśkiewicz

Krakowska Akademia im. A. Frycza Modrzewskiego,
Wydział Zdrowia i Nauk Medycznych

NIEDOBORY WITAMINY D A KONSEKWENCJE ZDROWOTNE

adres korespondencyjny:

Jagoda Drąg, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego, Wydział Zdrowia i Nauk
Medycznych, ul. Gustawa Herlinga-Grudzińskiego 1, 30-705 Kraków
e-mail: jdrag@afm.edu.pl

Streszczenie

Witamina D₃ (kalcytrol) pełni wiele ważnych funkcji w organizmie. Pozyskiwana z diety lub syntetyzowana w skórze pod wpływem promieni ultrafioletowych bierze udział nie tylko w utrzymaniu gospodarki wapniowo-fosforanowej, ale także korzystnie wpływa na układ kostno-mięśniowy, układ immunologiczny i układ sercowo-naczyniowy.

W ostatnich latach podjęto znaczną liczbę badań dotyczących wpływu witaminy D na ludzki organizm, i co najważniejsze, wykazano, że niedobory tej witaminy są najpowszechniejszą awitaminozą. Niedobór witaminy D szacuje się u blisko miliarda ludzi na świecie. Konsekwencje deficytu kalcytrolu dotyczą już dzieci i objawiają się nieprawidłową masą kostną i zaburzeniami mineralizacji kości, prowadząc do licznych deformacji szkieletu. U dorosłych rozwija się osteopenia. Zaobserwowano, że ryzyko chorób nowotworowych, takich jak rak piersi, jajników, prostaty, płuc, przetyku i trzustki zwiększa się proporcjonalnie w zależności od odległości względem równika, im dalej, tym malejąca ekspozycja na światło słoneczne i tym samym ograniczona zdolność produkcji witaminy. Badania pokazują wyraźną zależność niedoboru witaminy D i zwiększonego ryzyka chorób, takich jak cukrzyca typu 2, choroby układu sercowo-naczyniowego, częste infekcje górnych dróg oddechowych, zaburzenia poznawcze, zaburzenia psychiczne, alergie oraz schorzenia autoimmunologiczne.

Badania wykazują, że odpowiednia dawka i czas suplementacji witaminą D, ma korzystny wpływ na stan zdrowia człowieka. Oznaczenie we krwi 25(OH)D jest najlepszą metodą do sprawdzenia poziomu witaminy, a badanie jest ogólnie dostępne. Zwiększenie świadomości społeczeństwa odnośnie ryzyka związanego z niedoborami witaminy D oraz badań i możliwości łatwo dostępnej suplementacji, a także rozpowszechnianie informacji wśród personelu medycznego, są warunkiem poprawy stanu zdrowia całej populacji.

Słowa kluczowe: witamina D, awitaminoza, choroby układu sercowo-naczyniowego, cukrzyca typu 2, nadciśnienie, zaburzenia poznawcze, zaburzenia psychiczne

Wprowadzenie

Witamina D pełni wiele ważnych funkcji w organizmie człowieka. Bierze udział nie tylko w utrzymaniu gospodarki wapniowo-fosforanowej, ale także korzystnie wpływa na układ kostno-mięśniowy, układ immunologiczny i układ sercowo-naczyniowy [1,2]. Podstawowe znaczenie mają dwie formy witaminy D, takie jak D₂ (ergokalcyferol) oraz D₃ (cholekalcyferol). Źródłem witaminy D₂ są grzyby i rośliny, nie jest ona naturalnym składnikiem organizmu ludzkiego, nie mniej jednak jest dobrze tolerowana w postaci suplementów oraz wzbogacanej żywności [3]. Witamina D powstaje w skórze z 7-dehydrocholesterolu pod wpływem UVB lub jest dostarczana z dietą (ryby, fortyfikowana żywność i suplementy), następnie jest to metabolizowana w wątrobie do 25(OH) D₃ (kalcydiol). Końcowy etap przemian hydroksylacja w nerkach z utworzeniem 1,25 (OH) D₃ (kalcytriol), która jest fizjologicznie występującą, aktywną postacią witaminy D w organizmie człowieka. Historycznie zaklasyfikowany jako witamina, aktualnie kalcytriol ze względu na strukturę, szlak syntezy i działanie uważany jest za hormon steroidowy. Kalcytriol działa wewnątrzkomórkowo poprzez związanie się z receptorem VDR (*vitamin D receptor*) i jako czynnik transkrypcyjny reguluje ekspresję do 2000 genów w ponad 30 różnych tkankach [4,5].

Głównym zadaniem kalcytriolu jest utrzymanie homeostazy wapniowo-fosforanowej, poprzez wpływ na PTH, absorpcję wapnia oraz metabolizm kostny. Badania z ostatnich lat dowodzą, że poza układem kostno-mięśniowym, kalcytriol kontroluje również: odpowiedź immunologiczną, różnicowanie monocytów do makrofagów, stymulowanie aktywności fagocytów, dojrzewanie i różnicowanie keratynocytów, koordynację nerwowo-mięśniową, układ renina-angiotensyna-aldosteron, układ nerwowy, produkcję insuliny przez trzustkę, a także hamuje proliferację komórek nowotworowych, stając się nowym celem w terapii przeciwnowotworowej [3,4].

Niedobory witaminy D – przyczyny, grupy ryzyka, zalecenia suplementacji

W ostatnich latach przeprowadzono znaczną ilość badań dotyczących wpływu aktywnej witaminy D₃ na ludzki organizm, i co najważniejsze, wykazano, że niedobory tej witaminy stanowią najpowszechniejszą awitaminozę. Szacuje się, że około miliard ludzi na całym świecie ma niedobory witaminy D [4]. Synteza prewitaminy D₃ (25(OH)D₃) w skórze jest uzależniona od: pigmentacji skóry, stosowania kremów z filtrami, zakrywania ciała odzieżą, pory dnia, pory roku, szerokości geograficznej oraz zanieczyszczenia powietrza. Melanina w skórze osób z ciemną karnacją działa jak filtr i absorbuje promieniowanie UVB zmniejszając wytwarzanie prewitaminy w skórze. Zakrywanie ciała (względy kulturowe, religijne) oraz stosowanie kremów z filtrami ochronnymi (w szczególności SPF >30) ograniczają możliwość syntezy witaminy w skórze do 95–99%. Osoby zamieszkujące tereny daleko na północ od równika oraz mieszkańcy zanieczyszczonych terenów, ze względu na niewielką ilość docierającego promieniowania UVB, które dodatkowo jest pochłaniane przez warstwę ozonową, są bardziej narażeni na deficyt witaminy D.

U osób starszych ze względu na wiek możliwość syntezy witaminy D w skórze są ograniczone, ponadto zwiększona skłonność do przebywania w pomieszczeniach może pogłębiać deficyt. Osoby otyłe stanowią kolejną grupę ryzyka niedoboru witaminy D. Zdolność syntezy skórnej u tych osób jest prawidłowa, jednak tkanka tłuszczowa zatrzymuje znaczną ilość zsyntetyzowanej witaminy i ogranicza uwolnienie jej do krążenia. Osoby przewlekle chorujące na schorzenia układu pokarmowego takie jak choroba Crohn'a, colitis ulcerosa, celiakia, ze względu na ograniczoną absorpcję lipidów pokarmowych w jelitach również są narażone na deficyt witaminy D. Na niedobory witaminy D narażone są noworodki karmione mlekiem matki, gdyż ta forma pożywienia nie pokrywa ich zapotrzebowania na ten składnik. Wyjątek stanowią matki, u których poziom witaminy D jest prawidłowy. Ze względu jednak na wysoki odsetek osób z niedoborami zalecane jest suplementowanie witaminą D zarówno kobiet ciężarnych jak i noworodków od pierwszych dni życia. Ponadto deficyt witaminy D jest prawdopodobny u osób o niskim lub całkowitym braku ekspozycji na słońce, takich jak osoby długo hospitalizowane, pracujące w pomieszczeniach (UVB nie przenika przez szkło) oraz o zwiększonym ryzyku raka skóry. Hipowitaminozę D mogą nasilać leki. Przykładowo fenytoina, fenobarbital, kadm czy ryfampina interferują z witaminą D, zaburzają metabolizm, a cholestyramina hamuje wchłanianie witaminy D [2,6,7,8].

Najlepszą metodą na wyznaczenie poziomu witaminy D w organizmie jest pomiar we krwi kalcydiolu 25(OH)D [9]. Badania wykazały, że u osób z niedoborami witaminy D, stężenie kalcytriolu w surowicy krwi może być prawidłowe lub nawet podwyższone, dlatego aktywna postać nie jest traktowana jako wskaźnik zawartości witaminy w organizmie [2]. Zakresy wartości referencyjnych dla

stężenia witaminy D w surowicy krwi są zróżnicowane i uwzględniają czynniki takie jak wiek, okres ciąży oraz laktację. Poziom witaminy D uważany za prawidłowy jest wyższy niż 30 ng/ml, niedostateczny między 20 a 30 ng/ml, a niedobór definiuje się przy poziomie niższym niż 20 ng/ml.

W roku 2013 Zespół Ekspertów opracował i opublikował w Endokrynologii Polskiej „Wytyczne suplementacji witaminą D dla Europy Środkowej – rekomendowane dawki witaminy D dla populacji zdrowej oraz dla grup ryzyka deficytu witaminy D” [1]. Zgodnie z zaleceniami, dla populacji zdrowej, suplementacja powinna zostać wprowadzona już od pierwszych dni życia w dawce 400–600 IU/dobę, dla dzieci i młodzieży zalecana dawka to 600–1000 IU/dobę, dla dorosłych to 800–2000 IU/dobę. Kobiety starające się o dziecko powinny uwzględnić suplementację witaminą D jeszcze przed zajściem w ciążę, natomiast dla kobiet ciężarnych ważna jest suplementacja od początku ciąży w dawce 1500–2000 IU/dobę, tak, aby zapewnić utrzymanie stężenia 25(OH) witaminy D we krwi na poziomie 30–50 ng/ml [1]. Przyjmuje się, że dawka w przedziale 1000–2000 IU/dobę jest wystarczająca do utrzymania poziomu witaminy D na poziomie powyżej 30 ng/ml [8].

Dla grup ryzyka, szczególnie narażonych na niedobory witaminy D, rekomenduje się zwiększenie dawki witaminy D, aby zapobiec niekorzystnym skutkom niedoboru. Noworodki urodzone przedwcześnie mają zwiększoną dawkę do 400–800 IU/d, otyłe dzieci i młodzież do 1200–2000 IU/d, otyli dorośli i otyli seniorzy do 1600–4000 IU/d a pracownicy nocnych zmian i ciemnoskóre osoby dorosłe do 1000–2000 IU/d [1].

Niedobory witaminy D a cukrzyca

Badania epidemiologiczne pokazują, że niedobór witaminy D jest powszechny we wszystkich grupach wiekowych i stanowi globalny problem zdrowia publicznego. Badania pokazują zależność niedoboru witaminy D i zwiększonego ryzyka chorób układu kostnego, nowotworów, chorób układu sercowo-naczyniowego, nadciśnienia, cukrzycy, schorzeń autoimmunologicznych, częstych infekcji, zaburzeń poznawczych, zaburzeń psychicznych oraz alergii [1].

Choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną zachorowalności oraz umieralności na świecie. Znane są główne czynniki ryzyka, ale nie tłumaczą one w pełni rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Prowadzone od wielu lat badania sugerują, że niedobory witaminy D mogą być powiązane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju tych schorzeń [6,7,10,11,12]. Witamina D jako hormon działa przez receptor VDR, który jest zlokalizowany w: sercu, mózgu, ścianach naczyń, nerkach, nadnerczach, jelicie cienkim, prostaty, gruczołach sutkowych, skórze, komórkach β wysp trzustkowych oraz w limfocytach B i T [3,4]. Wielokierunkowość działania witaminy D, w odniesieniu do chorób układu sercowo-naczyniowego, dotyczy wpływu na wydzielanie insuli-

ny i cukrzycę, układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) i regulacji ciśnienia tętniczego, zespół metaboliczny, chorobę wieńcową, niewydolność serca i zawał mięśnia sercowego [6].

Udowodniono związek między niedoborem witaminy D a upośledzonym wydzielaniem insuliny. Deficyt kalcytriolu powoduje upośledzenie zdolności komórek trzustkowych do wydzielania insuliny, przekształcenia proinsuliny w insulinę, spadek syntezy receptora insulinowego oraz rozwój insulinooporności [3,13,14]. Opisane procesy pośrednio regulowane są także przez poziom wapnia, który jest zależny od obecności witaminy D. Przy niedoborach kalcytriolu, niski poziom wapnia prowadzi do wzrostu poziomu PTH, który zwiększając pulę wewnątrzkomórkową tego jonu hamuje działanie transportera glukozy – GLUT4 i wychwyt komórkowy glukozy [7]. Dodatkowo, deficyt witaminy D przyczynia się do zwiększenia proliferacji limfocytów oraz syntezy prozapalnych cytokin, co może wywołać lub nasilać rozwój cukrzycy typu 2 [3]. Łącznie, utrata funkcji immunomodulującej witaminy D oraz zaburzenia w syntezie i wydzielaniu insuliny tłumaczą większe ryzyko cukrzycy u osób z niedoborem witaminy D. Zespół Yiqing Song [15], na podstawie metaanalizy 21 prospektywnych badań, w których wzięło udział 4996 chorych z cukrzycą typu 2 i 76 220 zdrowych uczestników, wykazał istotną i odwrotną zależność między niedoborem witaminy D a rozwojem cukrzycy. Podobnie wnioski przedstawili Forouhi i in. [16] w metaanalizie 11 prospektywnych badań, w których wzięło udział 3 612 chorych i 55713 zdrowych uczestników oraz zespół Kostoglou-Athanassiou [17] w badaniu poziomu 25(OH)D oraz hemoglobiny glikowanej (HbA1c) u 120 chorych i 120 zdrowych uczestników. Niedobory witaminy D stwierdzone u chorych dodatkowo ujemnie korelowały z poziomem HbA1c [17].

Wyniki przeprowadzonych badań dotyczących suplementacji witaminą D u chorych z cukrzycą typu 2 nie wykazały znaczącej poprawy w poziomie glikemii, HbA1c i wskaźnika HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment*). 129 chorych podzielono na dwie grupy. Pierwsza grupa (n=64) otrzymywała 1000 IU/d witaminy D i 100 mg/d wapnia, druga grupa (placebo, n=65) tylko wapń w dawce 100mg/d. Po 24 tygodniach istotne wyniki dotyczyły tylko zwiększenia stężenia witaminy D oraz spadku poziomu PTH u osób suplementowanych wapniem i witaminą D [18].

Ten sam efekt uzyskano w analogicznym badaniu, w którym zmieniono tylko dawki tj. do 2000 IU/d witaminy D z 200mg/d wapnia dla grupy badanej i 200 mg/d wapnia dla grupy kontrolnej [19]. Insulinowrażliwość, ciśnienie tętnicze, HbA1c oraz wskaźniki stanu zapalnego nie poprawiły się również po 2-tygodniowej suplementacji 280µg witaminy D (11200IU) i kolejno 140µg witaminy D (5600IU) przez następne 10 tygodni. Badania przeprowadzone przez Kampmann i in. [20] wykazały tylko wzrost w poziomie witaminy D oraz poprawę w wydzielaniu insuliny. Meta-analiza 15 badań przeprowadzona przez George i in. [21] nie wykazała wystarczających dowodów dla rekomendacji suplemen-

tacji witaminą D w celu polepszenia parametrów glikemii i insulinooporności u cukrzyków.

Niedobory witaminy D a nadciśnienie tętnicze

Niski poziom witaminy D jest związany z rozwojem nadciśnienia tętniczego. Patomechanizm dotyczy regulacji układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) oraz polimorfizmu receptora VDR. W warunkach prawidłowych, dostateczna ilość witaminy D hamuje aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron przez obniżenie ekspresji genu reninowego oraz receptora dla angiotensyny 1 [6,7]. Zmniejszenie syntezy reniny oraz zahamowanie aktywności układu RAA umożliwia kontrolę objętości krążącej w ustroju krwi i przeciwdziała rozwojowi nadciśnienia tętniczego. Wyniki badań klinicznych i prowadzonych na zwierzętach, a ponadto zebrane metaanalizy wskazują na związek pomiędzy niedoborami witaminy D a występowaniem nadciśnienia tętniczego [7,10,22,23,24]. Forman i in. [25] przeprowadzili prospektywne badania trwające 8 lat, w których wzięło udział 1811 uczestników. Ryzyko wystąpienia nagłego nadciśnienia było większe u osób z niedoborem witaminy D (< 15 ng/ml) w porównaniu do osób z prawidłowym stężeniem witaminy D (30 ng/ml).

W doświadczeniu, przeprowadzonym przez Arora i in. [26], suplementacja witaminą D u osób z nadciśnieniem tętniczym wykazała brak wpływu na regulację ciśnienia tętniczego. W badaniu wzięło udział 534 osoby w wieku od 18 do 50 lat, z niedoborem witaminy D i ciśnieniem skurczowym w granicach 120–159 mm Hg. Uczestnicy zostali podzieleni na dwie grupy w zależności od dawki witaminy D. Grupa pierwsza dostawała 4000 IU/d witaminy D, a grupa druga 400 IU/d, przez 6 miesięcy. Suplementacja witaminą D nie zredukowała ciśnienia krwi ani u osób ze stanem przednadciśnieniowym, ani już w stadium nadciśnienia. Brak efektu zwiększonej podaży witaminy D na wartości ciśnienia tętniczego oraz układ RAA u pacjentów z chorobą nadciśnieniową wykazał zespół Bernini [27]. Przeciwny efekt wykazano w badaniach prowadzonych u starszych kobiet (>75 r.ż.) przez Pfeifer i in. [28] 148 kobiet z niedoborem witaminy D otrzymywało 1200 mg/d wapnia i 800IU/d witaminy D lub tylko 1200 mg wapnia/d. Suplementacja jednocześnie wapniem i witaminą D zwiększyła stężenie witaminy o 72%, zmniejszyła stężenie PTH o 17% oraz zmniejszyła ciśnienie skurczowe o 9,3%. U 81% osób suplementowanych witaminą wraz z wapniem zmniejszyło się ciśnienie skurczowe o 5 mmHg lub więcej.

Niedobory witaminy D a choroby układu sercowo-naczyniowego

Niebezpieczeństwo występowania nadciśnienia jest związane z dwukrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia dusznicy bolesnej, zawału mięśnia sercowego i nie-

wydolności serca [6]. Niedobory witaminy D są powszechne u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Ma to związek z wpływem deficytu kalcytriolu na układ RAA, miażdżycę naczyń, nadciśnienie, zespół metaboliczny, chorobę wieńcową, zawał mięśnia sercowego i niewydolność serca [2,6,7,10]. Witamina D hamuje stan zapalny reguluje bowiem syntezę prostaglandyn i inhibicję cyklooksygenazy, aktywuje cytokiny przeciwzapalne, redukuje metaloproteinazy, ponadto wykazuje działanie antyaterogenne poprzez hamowanie powstawania komórek piankowatych, wychwyt cholesterolu przez makrofagi i transport frakcji HDL cholesterolu. Kalcytriol wykazuje działanie ochronne na komórki mięśni gładkich, hamując ich proliferację. Niski poziom witaminy stymuluje procesy zapalne, a nieprawidłowa aktywacja układu RAA sprzyja dysfunkcji śródbłonna, umożliwiając tworzenie blaszek miażdżycowych, a w rezultacie choroby układu sercowo-naczyniowego. Przewlekłe niedobory witaminy D upośledzają działanie wysp β trzustki, prowadząc do insulinooporności, cukrzycy i zespołu metabolicznego [6]. Niski poziom witaminy D nasila trombogenezę oraz wywołuje dyslipidemię. Badania obserwacyjne u ludzi pokazują, że niski poziom witaminy D jest związany ze zwapnieniem naczyń wieńcowych [7,12].

Brondum-Jacobsen i in. [12] przeprowadził badanie trwające 29 lat, którego celem było wykazanie zależności niedoborów witaminy D na wystąpienie choroby niedokrwiennej serca, zawału mięśnia sercowego i wczesnej śmierci. Badaniem objęto 10170 mieszkańców Danii. Wykazano, że stopniowe zmniejszanie się stężenia witaminy D było związane ze stopniowym zwiększaniem się ryzyka chorób serca i wczesnej śmierci. Porównanie poziomu stężenia witaminy D u uczestników o najniższym stężeniu witaminy D z tymi o najwyższym stężeniu witaminy D wykazało wzrost ryzyka wystąpienia niedokrwienia serca o 72%, zawału o 99% oraz wczesnej śmierci o 88%.

Ponadto zespół Brondum-Jacobsen przedstawili wyniki metaanalizy 18 badań w populacji generalnej, w których uczestniczyło 82 982 osób. Ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca było o 39% wyższe u osób z najniższym stężeniem witaminy D w porównaniu do osób z najwyższym stężeniem witaminy D.

Zespół Wang [11] przeprowadził metaanalizę 19 prospektywnych badań z lat 1966–2012, określających zależność pomiędzy stężeniem witaminy D i chorobami układu sercowo-naczyniowego. Do analizy posłużyły wyniki 65 994 uczestników. Badania wykazały odwrotną zależność pomiędzy stężeniem 25(OH) D w zakresie 20–60 nmol/L a ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. Dla wyższych stężeń witaminy D, autorzy sugerują wykonanie dalszych badań.

W metaanalizie badań przekrojowych przeprowadzonej przez Ju Sy i in. [29] wykazano mocną odwrotną zależność pomiędzy poziomem witaminy D a zespołem metabolicznym. Podobne wyniki uzyskali Makariou i in. [30] w badaniu czynników ryzyka dla zespołu metabolicznego a niskim stężeniem witaminy D. U chorych (n=52) wykazano niższy poziom witaminy D, wyższy poziom

triacylgliceroli oraz sdLDL-C (small, dense low-density lipoprotein cholesterol) niż u kontroli (n=58). Badanie przekrojowe przeprowadzone przez Brenner'a i in. [31] w latach 2007–2009, w którym wzięło udział 1818 uczestników wykazało także odwrotną zależność między stężeniem witaminy D, a składowymi zespołu metabolicznego tj. obwód w pasie >102 cm (mężczyźni) lub >88 cm (kobiety), triacyloglicerole (TG) $\geq 1,7$ mmol/l, HDL cholesterol <40 mg/dl (mężczyźni) lub <50 mg/dl (kobiety), TG we krwi >1,7 mmol/l, glukoza >110 mg/dl, BP > 130/85 mmHg. Badanie wykazało, że im wyższe stężenie witaminy D, tym liczba składowych zespołu metabolicznego była mniejsza, a ponadto wzrost stężenia witaminy D o 10 nmol/l obniżał wynik wskaźnika HOMA-IR, wpływając korzystnie na insulinooporność.

Badanie wpływu podaży witaminy D na wystąpienie niewydolności serca, zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu przeprowadzili Ford i in. [32]. W czasie trzyletniego doświadczenia RECORD (The Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D), w którym wzięło udział 5292 osób, zbierano informacje na temat wystąpienia epizodów sercowych w czterech grupach suplementowanych witaminą D (800 IU/d), wapniem (1000 mg/d), witaminą D i wapniem, oraz otrzymującej placebo. Ten sam zespół badawczy wykonał ponadto metaanalizę badań z lat 1980–2013. Wybrano randomizowane badania trwające ponad rok oraz te, w których uczestnicy byli w wieku >60 r.ż. Wnioski z obu badań wskazują na ochronny wpływ suplementacji witaminą D tylko na niewydolność serca; nie wykazano natomiast takiego wpływu dla zawału serca i udaru.

Sunbul i in. [33] w 2015 roku wykazali, że niedobory witaminy D są związane z uszkodzeniem miokardium i chorobami układu sercowo-naczyniowego. Ponadto zasugerowali, że suplementacja witaminą D ma korzystny wpływ na parametry uszkodzenia miokardium.

Zgromadzone dane sugerują, że niedobory witaminy D mogą mieć związek z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Odmienność wyników w badaniach jest związana z dawką witaminy D, czasem jej podawania, różnymi populacjami i związanymi z tym różnymi poziomami witaminy D, różnicami w absorpcji i metabolizmie, polimorfizmami genu VDR. Ponadto wpływ czynników takich jak wiek, BMI, leki, dieta, ekspozycja na promieniowanie słoneczne oraz aktywność fizyczna również wpływają na poziom witaminy D, co może utrudniać wykazanie powiązania deficytu kalcytriolu, jak również efektem suplementacji, z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Nadal nie wykazano związku przyczynowego pomiędzy chorobami serca i niedoborami witaminy D, ze względu jednak na fakt powszechnie występujących obu zjawisk suplementacja w celu wyrównania i utrzymania na poziomie 30–50 ng/ml witaminy D, może mieć korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy.

Niedobory witaminy D a choroby neurologiczne

Niedobory witaminy D są związane z ryzykiem chorób neurologicznych. Kalcytriol działa w mózgu przez receptor VDR, biorąc udział w dojrzewaniu i różnicowaniu neuronów, regulacji pracy komórek glicyjnych, stymulacji syntezy neuroprzekazników. Działa neuroprotekcyjnie [34]. Istotna jest lokalizacja receptora VDR w hipokampie, podwzgórzu i korze mózgowej, obszarach odpowiedzialnych za funkcje poznawcze oraz procesy pamięciowe.

Niedobory witaminy D mogą być związane z wystąpieniem depresji, schizofrenii, zaburzeń poznawczych czy chorobą Alzheimera [35,36]. Powszechność tej grupy schorzeń dotyczy przede wszystkim osób starszych. Deficyt witaminy w tej grupie wiekowej częściowo jest efektem osłabionej zdolności syntezy witaminy D w skórze, która z wiekiem spada nawet do 50%. Ponadto hydroksylacja w pozycji C-1 w nerkach jest mniej wydajna, a sam enzym słabiej reaguje na stymulację przez PTH. Starzenie się organizmu związane jest także ze ścięciem skóry i razem z niedoborem prekursora witaminy D – 7-dehydrocholesterolu ograniczają możliwości syntezy witaminy D. Ponadto dość powszechnie występujące u seniorów niedożywienie dodatkowo pogłębia deficyt witaminowy [34]. Zaburzenia węchu i smaku, problemy z żuciem, gryzieniem i połykaniem utrudniają spożywanie pokarmów, co z czasem wiąże się z redukcją przyjmowanego pożywienia. Starzenie się organizmu jest nieodłącznie związane z pogorszeniem funkcjonowania wszystkich narządów. Objawy takie jak ból, nudności, wymioty, biegunka, gorączka, stany zapalne osłabiają organizm i pogarszają samopoczucie, co hamuje łaknienie, z czasem nasilając stan niedożywienia. Niedobory witaminowe i mineralne wynikające z niskiej podaży w diecie mają negatywny wpływ na układ nerwowy, a z kolei zaburzenia psychiczne i poznawcze, ze względu na charakter choroby, redukują apetyt i pogarszają stan pacjenta, zamykając cykl. Poznanie wpływu niedoboru witaminy D jest istotne z uwagi na fakt, że co drugi senior oraz 90% dorosłych z zaburzeniami poznawczymi ma deficyt tej witaminy.

Lapid i in. [37] wykazali, że niedobory witaminy D były związane ze zwiększoną częstością depresji. W badaniu wzięło udział 1618 starszych osób powyżej 65 r.ż. 81% chorych miało prawidłowy poziom witaminy D (>25 ng/mL), 17% stężenie suboptymalne (10–24 ng/mL) oraz 3% poważny niedobór witaminy D (<10 ng/mL). Ostatnią grupę stanowili najstarsi uczestnicy, o wątej budowie, obciążeni licznymi chorobami, u których częściej zdiagnozowano depresję. 694 (43%) pacjentów z depresją miało niższy poziom witaminy D w porównaniu do pacjentów bez depresji. Skorelowano poziom witaminy D z ryzykiem depresji. Osoby, które cierpiały na deficyt kalcytriolu były dwukrotnie bardziej narażone na rozwój depresji.

Podobne wnioski przedstawił Hoogendijk [38] w badaniu 1282 osób w wieku 65–95 lat. Poziom witaminy D u chorych z depresją był o 14% niż-

szy w porównaniu do kontroli. Ponadto nasilenie choroby ujemnie korelowało z poziomem witaminy D. Annweiler [39] w 2012 roku opublikował wyniki badań, w których wzięło udział 4098 kobiet w wieku powyżej 75 lat, które nie suplementowały witaminy D. Kobiety podzielono na grupy w zależności od typu demencji i wykazano, że pacjentki z chorobą Alzheimera spożywały najmniej witaminy D w porównaniu do kobiet bez demencji lub z innymi postaciami choroby. Badacze wnioskują, że zwiększenie spożycia cholekalcyferolu może obniżyć ryzyko wstąpienia choroby u starszych kobiet. Występowanie niedoboru witaminy w chorobie Parkinsona wykazał Evatt i in. [40]. Pacjenci byli rekrutowani do badania w latach 1992–2007. 55% pacjentów z chorobą Parkinsona miało niższe stężenie witaminy D w porównaniu do kontroli, jak i do pacjentów z chorobą Alzheimera.

W badaniu przeprowadzonym przez Jamilian i in. [41] wykazano niższy poziom witaminy D u chorych z depresją oraz schizofrenią w porównaniu do zdrowych osób. W badaniu przekrojowym wzięło udział 100 chorych z depresją oraz 100 schizofreników. O ile poziomy witaminy D u chorych były odmienne z kontrolą, nie wykazano różnic pomiędzy stężeniem witaminy między chorymi z depresją a schizofrenikami, co może sugerować wspólny patomechanizm schorzeń.

Korzystny efekt suplementacji witaminą D wykazali Schaffer i in. [42] w analizie 7 badań, w których łącznie wzięło udział 3191 osób. Najlepsze efekty terapeutyczne osiągnięto w grupie chorych z ciężką i umiarkowaną postacią depresji. Li i in. [43] przedstawili wyniki randomizowanych badań klinicznych dotyczących suplementacji witaminą D, a efektem działania u chorych z depresją. Przeanalizowano wyniki 6 badań. Spośród 1203 uczestników, 71 stanowili pacjenci z depresją. Nie wykazano związku pomiędzy ryzykiem rozwoju depresji lub korzystnym efektem terapeutycznym u chorych a suplementacją witaminą D.

Dobrze poznany wpływ na układ kostno-mięśniowy pozwolił już od dawna wprowadzić suplementację witaminą D u kobiet w ciąży i noworodków, aby zapobiec rozwojowi krzywicy. Sprzeczne wyniki badań dotyczą wpływu suplementacji u osób starszych, jako prewencja złamań, co może wynikać z odmiennie prowadzonych badań i zmiennych poziomów witaminy D oraz kosuplementacji witaminy z wapniem.

Badania epidemiologiczne, genetyczne i kliniczne wskazują na potencjalne znaczenie (wpływ) witaminy D w schorzeniach autoimmunologicznych, takich jak cukrzyca typu 1, stwardnienie rozsiane czy reumatoidalne zapalenie stawów. Niestety brak dobrze skonstruowanych badań, odpowiednio długo trwających nie pozwala na jednoznaczne sformułowanie wniosków i zaleceń co do suplementacji. Prezentowane szeroko wyniki ukazujące współzależność niedoborów witaminy D, a rozwojem lub progresją chorób, nie wyjaśniają kompleksowo związku przyczynowego. W większości przypadków nadal nie wiadomo, czy niedobór witaminy jest czynnikiem etiologicznym schorzenia, czy jest skutkiem już toczącej się w organizmie choroby. Część z omawianych chorób to schorzenia o złożonej

wieloczynnikowej patogenezie. Nie można więc traktować witaminy D jako leku na wszystkie wymienione choroby, w których próbuje się wiązać objawy kliniczne z niedoborem tej witaminy. Warto jednak wziąć pod uwagę w większym niż dotąd zakresie suplementację witaminą D, zwłaszcza u dzieci i starszych.

Powszechnie występujące choroby układu sercowo-naczyniowego, nowotwory, choroby zapalne i przy tym znaczny odsetek osób z niedoborem witaminy nie mogą być lekceważone. Odpowiednia dawka i czas suplementacji witaminą D, wyrównanie niedoborów, jak pokazują badania, ma korzystny wpływ na stan zdrowia. Zgodnie z rekomendacją zalecane jest suplementowanie witaminą D od pierwszych dni życia aż do śmierci. Zarówno niedobór, jak i nadmiar witaminy jest niebezpieczny dla zdrowia, stąd suplementacja zawsze powinna być prowadzona pod kontrolą lekarza. Zwiększenie świadomości społeczeństwa odnośnie ryzyka związanego z niedoborami witaminy D oraz badań i możliwości łatwodostępnej suplementacji, a także rozpowszechnianie informacji wśród personelu medycznego, są warunkiem poprawy stanu zdrowia całej populacji.

Bibliografia

1. Płudowski P, Karczmarewicz E, Chlebna-Sokół D et al. *Witamina D: Rekomendacje dawkowania w populacji osób zdrowych oraz w grupach ryzyka deficytów – wytyczne dla Europy Środkowej 2013 r.* Standardy medyczne/Pediatrics. 2013; 10: 573–578.
2. Hossein-Nezhad A, Holick MF. *Vitamin D for Health: A Global Perspective.* Mayo Clin Proc. 2013; 88(7): 720–755.
3. Żukowska-Szczechowska E, Kiszka B. *Niedobór witaminy D — rozpoznawanie i postępowanie w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę.* Forum Zaburzeń Metabolicznych. 2011; 2(2): 151–157.
4. Holick MF. *Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives.* Curr Drug Targets. 2011; 12(1): 4–18.
5. Batista, Rodrigo Martins Borges Ferreira et al. *Association between vitamin D serum levels and adolescent idiopathic scoliosis.* Coluna/Columna. 2014; 13(4): 275–278.
6. Mozos I, Marginean O. *Links between Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Diseases.* Biomed Res Int. 2015; 2015: 109275.
7. Mandarino NR, Júnior Fd, Salgado JV et al. *Is vitamin d deficiency a new risk factor for cardiovascular disease?* Open Cardiovasc Med J. 2015; 9: 40–49.
8. Holick, MF. *The Vitamin D Deficiency Pandemic and Consequences for Nonskeletal Health: Mechanisms of Action.* Mol Aspects Med. 2008; 29(6): 361–368.
9. Hart GR, Furniss JL, Laurie D, et al. *Measurement of vitamin D status: background, clinical use, and methodologies.* Clin Lab. 2006; 52(7–8): 335–343.
10. Weyland PG, Grant WB, Howie-Esquivel J. *Does sufficient evidence exist to support a causal association between vitamin D status and cardiovascular disease risk? An assessment using Hill's criteria for causality.* Nutrients. 2014; 6: 3403–3430.

11. Wang L, Song Y, Manson JE et al. *Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies*. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012; 5(6): 819–829.
12. Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB et al. *25-hydroxyvitamin d levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32(11): 2794–802.
13. Sung CC, Liao MT, Lu KC et al. *Role of vitamin D in insulin resistance*. *J Biomed Biotechnol*. 2012; 2012:634195
14. Griz LH, Bandeira F, Gabbay MA et al. *Vitamin D and diabetes mellitus: an update 2013*. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014; 58(1): 1–8.
15. Song Y, Wang L, Pittas AG et al. *Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies*. *Diabetes Care*. 2013; 36(5): 1422–1428.
16. Forouhi NG, Ye Z, Rickard AP et al. *Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC) – Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies*. *Diabetologia*. 2012; 55(8): 2173–2182.
17. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Gkountouvas A et al. *Vitamin D and glycaemic control in diabetes mellitus type 2*. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2013; 4(4): 122–128.
18. Ryu OH, Lee S, Yu J et al. *A prospective randomized controlled trial of the effects of vitamin D supplementation on long-term glycaemic control in type 2 diabetes mellitus of Korea*. *Endocr J*. 2014; 61(2): 167–176.
19. Ryu OH, Chung W, Lee S et al. *The effect of high-dose vitamin D supplementation on insulin resistance and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes*. *Korean J Intern Med*. 2014; 29(5): 620–629.
20. Kampmann U, Mosekilde L, Juhl C et al. *Effects of 12 weeks high dose vitamin D3 treatment on insulin sensitivity, beta cell function, and metabolic markers in patients with type 2 diabetes and vitamin D insufficiency – a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. *Metabolism*. 2014; 9(63): 1115–1124.
21. George PS, Pearson ER, Witham MD. *Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis*. *Diabet Med*. 2012; 29(8): 42–50.
22. Ullah MI, Uwaifo GI, Nicholas WC et al. *Does vitamin d deficiency cause hypertension? Current evidence from clinical studies and potential mechanisms*. *Int J Endocrinol*. 2010; 2010: 579640.
23. Vimalaswaran KS, Cavadino A, Berry DJ et al. *Association of vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk: a mendelian randomisation study*. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2(9): 719–729.
24. Ke L, Mason RS, Kariuki M et al. *Vitamin D status and hypertension: a review*. *Integr Blood Press Control*. 2015; 8: 13–35.
25. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD et al. *Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension*. *Hypertension*. 2007; 49(5): 1063–1069.
26. Arora P, Song Y, Dusek J et al. *Vitamin D therapy in individuals with prehypertension or hypertension: the DAYLIGHT trial*. *Circulation*. 2015; 131(3): 254–262.

27. Bernini G, Carrara D, Bacca A et al. *Effect of acute and chronic vitamin D administration on systemic renin angiotensin system in essential hypertensives and controls.* J Endocrinol Invest. 2013; 36(4): 216–220.
28. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW et al. *Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women.* J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86(4): 1633–1637.
29. Ju SY, Jeong HS, Kim do H. *Blood vitamin D status and metabolic syndrome in the general adult population: a dose-response meta-analysis.* J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99(3): 1053–1063.
30. Makariou S, Liberopoulos E, Florentin M et al. *The relationship of vitamin D with non-traditional risk factors for cardiovascular disease in subjects with metabolic syndrome.* Arch Med Sci. 2012; 8(3): 437–443.
31. Brenner DR, Arora P, Garcia-Bailo B et al. *Plasma vitamin D levels and risk of metabolic syndrome in Canadians.* Clin Invest Med. 2011; 34(6): E377.
32. Ford JA, MacLennan GS, Avenell A et al. *Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis.* Am J Clin Nutr. 2014; 100(3): 746–755.
33. Sunbul M, Bozbay M, Mammadov C et al. *Effect of vitamin D deficiency and supplementation on myocardial deformation parameters and epicardial fat thickness in patients free of cardiovascular risk.* Int J Cardiovasc Imaging. 2015; 31(4): 765–772.
34. Schlögl M, Holick MF. *Vitamin D and neurocognitive function.* Clin Interv Aging. 2014; 9: 559–568.
35. Holick MF. *Vitamin D deficiency.* N Engl J Med. 2007; 357: 266–281.
36. Annweiler C, Dursun E, Féron F et al. *Vitamin D and cognition in older adults': updated international recommendations.* J Intern Med. 2015; 277(1): 45–57.
37. Lapid MI, Cha SS, Takahashi PY. *Vitamin D and depression in geriatric primary care patients.* Clin Interv Aging. 2013; 8: 509–514.
38. Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG et al. *Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults.* Arch Gen Psychiatry. 2008; 65(5): 508–512.
39. Annweiler C, Rolland Y, Schott AM et al. *Higher vitamin D dietary intake is associated with lower risk of alzheimer's disease: a 7-year follow-up.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2012; 67(11): 1205–1211.
40. Evatt ML, DeLong MR, Khazai N et al. *Prevalence of vitamin d insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease.* Arch Neurol. 2008; 65(10): 1348–1352.
41. Jamilian H, Bagherzadeh K, Nazeri Z et al. *Vitamin D, parathyroid hormone, serum calcium and phosphorus in patients with schizophrenia and major depression.* Int J Psychiatry Clin Pract. 2013; 17(1): 30–34.
42. Shaffer JA, Edmondson D, Wasson LT et al. *Vitamin D supplementation for depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Psychosom Med. 2014; 76(3): 190–196.
43. Li G, Mbuagbaw L, Samaan Z et al. *Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: a systematic review.* J Clin Endocrinol Metab. 2014; 3(99): 757–767.

The health consequences of vitamin D deficiency

Abstract

Vitamin D (calcitriol) plays a significant role in many processes. Obtained from diet or synthesized in the skin under UV radiation, it is used not only in calcium homeostasis, but also beneficially affects systems such as the musculoskeletal, immune, and cardiovascular. In recent years, a lot of research have been done regarding the influence of Vitamin D on the human organism and, more importantly, it has been revealed that Vitamin D deficiency is the most common avitaminosis. It is assumed, that about one million people have Vitamin D deficiency globally. Calcitriol deficit is manifested in children by abnormal bone mass and impaired bone mineralization, leading to numerous deformities of the skeleton and in adults by osteopenia. It has been observed that the risk of cancers such as breast, ovarian, prostate, lung, esophagus and pancreas increases proportionally depending on the distance from the equator, as reduced exposure to sunlight limits the ability to produce this vitamin. Studies show a clear dependence of vitamin D deficiency and increased risk of diseases such as type 2 diabetes, cardiovascular diseases, frequent infections of the upper respiratory tract, cognitive disorders, mental disorders, allergies and autoimmune diseases.

Studies show that the appropriate dose and timing of supplementation with vitamin D has a clear beneficial effect on health. Determination of blood 25(OH)D is the best method to measure the level of vitamin, and the test is publicly available. To improve the health of the population it is important to raise public awareness about the risks associated with vitamin D deficiency and the possibility of easily accessible supplementation, as well as disseminating information to medical personnel.

Key words: vitamin D deficiency, cardiovascular diseases, type 2 diabetes, hypertension, cognitive disorders, mental disorders