

# Kontrowersje wokół witaminy D<sub>3</sub>

Prof. dr hab. n. med.  
Danuta Chmielewska-  
Szewczyk

emerytowany profesor, WUM

T E R A P I A

## The controversy around the vitamin D<sub>3</sub>

### S U M M A R Y

Vitamin D<sub>3</sub> deficiencies are now associated not only with rickets, and other disturbances in the calcium phosphate metabolism, but also with many other sickness including allergic diseases. D<sub>3</sub> deficiency in asthma is associated with bronchial hyperactivity, frequent infections, more severe exacerbations, poor response to GKS. Especially emphasize the importance of low serum 25 (OH)D during pregnancy and lactation, which may significantly affect the developing of fetus and child illness in later life. Vitamin D<sub>3</sub> deficiency is becoming very important problem of public health. Many authors believe that supplementation with vitamin D<sub>3</sub> makes it possible to obtain a simple improvement in various pathologic conditions. However, such high prevalence of vitamin D<sub>3</sub> deficiency in different diseases of various pathogenesis is probably due to environmental conditions, and our life style but not disease-related disorders. The article remind the merits of Polish pediatrician, Professor Jan Raczyński in discovering the etiology of rickets on the hundredth anniversary of the presentation of his research to the international community.

**Niedobory witaminy D<sub>3</sub> są obecnie kojarzone nie tylko z krzywicą i innymi zaburzeniami gospodarki fosforanowo wapniowej, ale i wieloma innymi schorzeniami między innymi z chorobami atopowymi. W astmie np. niedobór D<sub>3</sub> kojarzy się z nadreaktywnością oskrzeli, częstymi infekcjami, groźnymi zaostrzeniami, gorszą odpowiedzią na GKS. Szczególnie podkreśla się znaczenie niskiego stężenia 25 (OH) D<sub>3</sub> podczas ciąży i laktacji, co może znacząco wpływać na rozwój płodu i choroby dziecka w późniejszym życiu. Niedobór witaminy D<sub>3</sub> staje się ważnym problemem zdrowia publicznego. Wielu autorów upatruje w suplementacji witaminą D<sub>3</sub> możliwość uzyskania łatwej poprawy w przebiegu różnych stanów chorobowych. Jednak tak częste występowanie niedoboru witaminy D<sub>3</sub> w rozmaitych chorobach, o różnym patomechanizmie jest prawdopodobnie wynikiem uwarunkowań środowiskowych i naszego stylu życia a nie zaburzeń związanych z chorobą. W artykule przypomniano zasługi polskiego pediatry profesora Jana Raczyńskiego w setną rocznicę wykrycia etiologii krzywicy i przedstawienia jego badań społeczności międzynarodowej.**

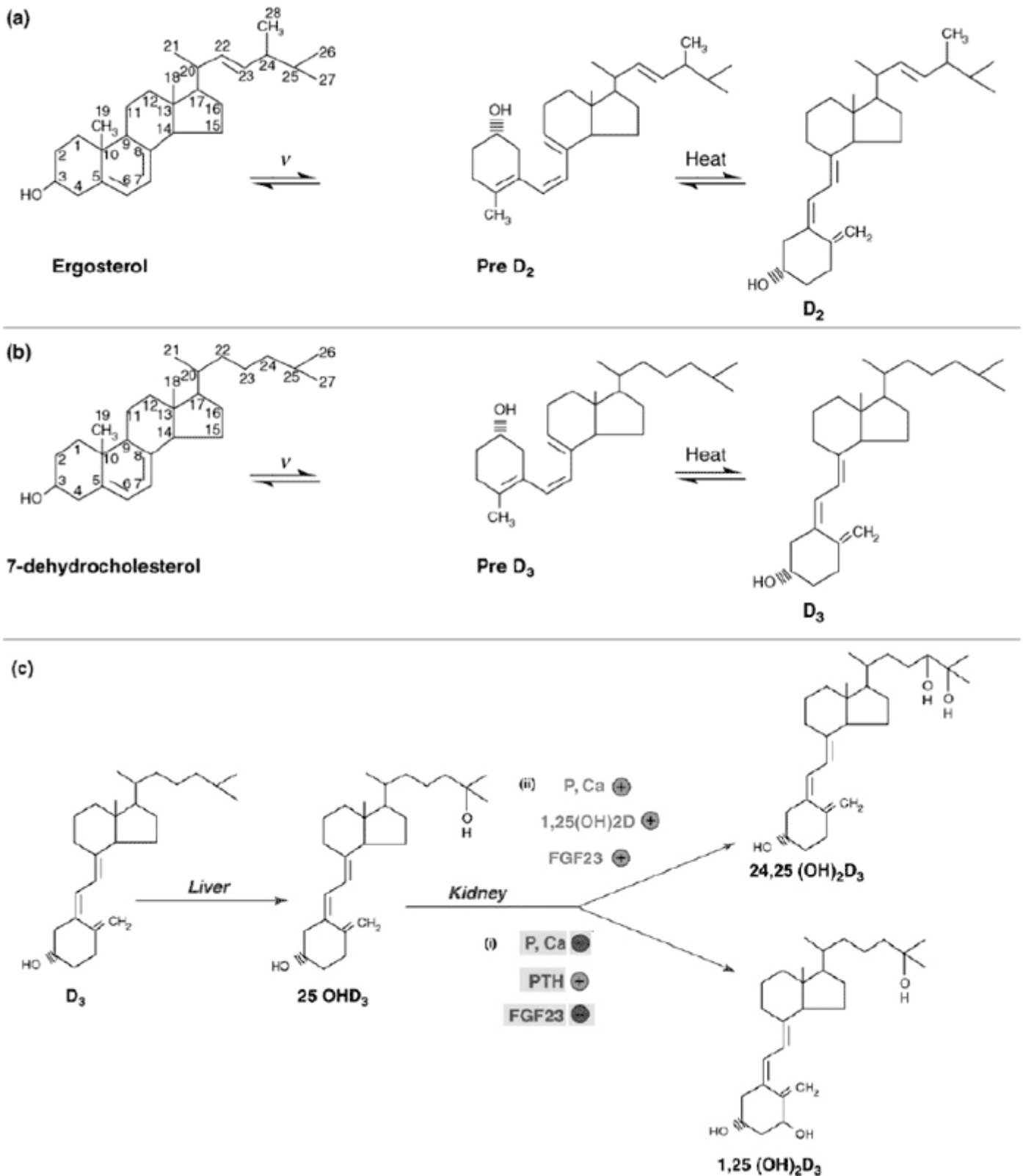
Chmielewska-Szewczyk D.: Kontrowersje wokół witaminy D<sub>3</sub>. Alergia, 2012, 2: 14-19

Witamina D<sub>3</sub> od lat znana, jako modulator homeostazy gospodarki fosforanowo-wapniowej i szeroko stosowana w profilaktyce i leczeniu krzywicy, w miarę postępu badań budzi coraz większe

zainteresowanie w patogenezie wielu innych chorób i procesów metabolicznych. W licznych pracach epidemiologicznych, doświadczeniach na zwierzętach i badaniach klinicznych prowadzonych na całym świecie wykazano niedobór witaminy D3 wśród dużych grup dzieci, dorosłych i ludzi starszych z różnymi schorzeniami [1, 2, 3, 4].

Witamina D, z jakiej korzysta nasz organizm istnieje w dwu postaciach: D2 i D3. Każda z nich jest wytwarzana z prekursorów pod wpływem światła słonecznego (UBV).

Witaminę D2 syntetyzują z ergosterolu rośliny i drożdże, a D3 powstaje w skórze z 7-dehydrocholesterolu (ryc. 1) stanowiąc endogenne źródło witaminy D3. W diecie uzyskujemy witaminę D3 z zewnątrz (ryby, jaja, rośliny) (tab. I).



Sama witamina D<sub>3</sub> nie jest biologicznie aktywna, podlega wielu przemianom podczas których powstają jej aktywne metabolity. W surowicy krąży jako 25 hydroksy witamina D<sub>3</sub> [25(OH)D]. Tę właśnie postać oznaczamy oceniając stężenie witaminy D<sub>3</sub> w organizmie. Po hydroksylacji przez 1 $\alpha$ -hydroksylazę 25(OH)D zmienia się w biologicznie czynną 1,25 dwuhydroksy witaminę D<sub>3</sub> [1,25(OH)<sub>2</sub>D]. Transport witaminy D<sub>3</sub> w surowicy odbywa się po połączeniu z alfa globuliną DBP (vitamin D<sub>3</sub> binding protein), [4].

**Działanie witaminy D<sub>3</sub> zapewniają swoiste receptory VDR (Vitamin D<sub>3</sub> Receptors) i enzymy (CYP27B1, CYP24) znajdujące się w wielu komórkach i narządach. Hydroksylacja witaminy**

**D3 ma miejsce w wątrobie, a w nerkach powstaje czynny metabolit 1,25(OH)2D stymulowany przez hormon przytarczyc (PTH) i niskie stężenie wapnia i fosforu, ale hamowany przez FGF23 (Fibroblast Growth Factor), główny regulator reabsorpcji Ca i P oraz produkcji 1,25(OH)2D w nerkach.**

Znaczące działanie witaminy D3 na organizm człowieka odbywa się poprzez jej wpływ na układ immunologiczny [5]. Witamina D3 wpływa na przebieg różnych procesów fizjologicznych. Reguluje wytwarzanie i sekrecję kilku hormonów, wykazując bardziej aktywność hormonu niż witaminy. Kontroluje proliferację i różnicowanie wielu komórek.

**Moduluje odpowiedź immunologiczną, wrodzoną (makrofagi stymulowane TLRzwiększają wytwarzanie cathelicidyny, czynnika działającego przeciwdrobnoustrojom) i nabytą (zwiększa syntezę IL-10 i indukuje T-reg, hamuje proliferację limfocytów T, wpływa na limfocyty B, syntezę IgE i wytwarzanie cytokin zależnych od Th1) [5, 6].**

**TABELA 1** Niektóre źródła witaminy D3 (wg Mulligan M. L. i in. Am J Obstet Gynecol 2010)

<b>Źródło</b>	<b>Zawartość wit. D3 w IU</b>
Mleko krowie wzbogacone wit. D3	98
Mleko sojowe wzbogacone wit. D3	100
Sok pomarańczowy wzbogacony	100
Zboża (kasze) wzbogacone	40 – 50
Łosoś konserwowy	530
Sardynki konserwowe	231
Makrela	306
Śledź	1383
Sum	425
Tuńczyk konserwowy	200
Żółtko jaja	25

Mleko kobiece

1,5-8

## Trochę historii

W bieżącym roku mija 100 lat od Międzynarodowego Kongresu Pediatrycznego w Paryżu (1912), na którym polski pediatra profesor Jan Raczyński, jako pierwszy na świecie ogłosił wyniki swoich obserwacji i doświadczeń na temat znaczenia światła słonecznego w leczeniu krzywicy u dzieci i wbudowywania wapnia w świeżo wytworzoną tkankę kostną. Wystąpienie to nie wywołało większego zainteresowania. W tamtych latach skłaniano się raczej do przyjmowania infekcyjnej etiologii krzywicy [7].

W siedem lat później i w rok po śmierci J. Raczyńskiego opublikowano bez powoływania się na jego nazwisko, że najbardziej skutecznym leczeniem krzywicy są promienie ultra-fioletowe dozowane lampą kwarcową. Dopiero w 1929 roku znany z badań nad krzywicą A. Hess wprowadził nazwisko Jana Raczyńskiego do lekarskiego piśmiennictwa powołując się na jego prace. W 50. rocznicę ogłoszenia wyników pracy Jana Raczyńskiego w 1962 r., profesor Franciszek Groer, ówczesny przewodniczący Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego i dyrektor Instytutu Matki i Dziecka, zorganizował konferencję okrągłego stołu poświęconą J. Raczyńskiemu podczas Międzynarodowego Kongresu Pediatrów w Lizbonie. W bieżącym roku po kolejnych 50-ciu latach warto więc przypomnieć sylwetkę tego badacza, absolwenta UJ w Krakowie, ucznia profesora M. Jakubowskiego i kierownika Kliniki Pediatrycznej we Lwowie [7, 8].

Dzięki suplementacji niemowląt witaminą D3 krzywica obecnie występuje rzadko, ale wg licznych doniesień niedobory tej witaminy o różnym nasileniu występują nadal, co ma istotne znaczenie w wielu chorobach nie tylko u dzieci.

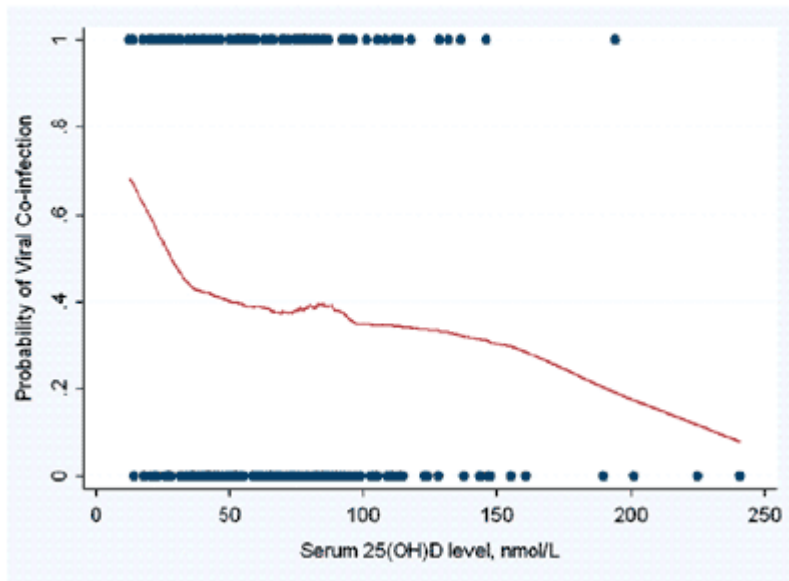
## Niedobory witaminy D3

Obecność receptorów dla witaminy D3 (VDR) w różnych komórkach, narządach i tkankach pozwala wnioskować, że zasięg jej działania znacznie przekracza modulowanie gospodarki wapniowo fosforanowej. Badania kilku autorów z przełomu XX i XXI w. dowodzą, że VDR (błonowe lub / i jądrowe) znajdowano na komórkach mięśniowych, nabłonkowych, osteoblastach, na krążących monocytach, zaktywowanych limfocytach T, limfocytach B, fibroblastach skóry, chondrocytach, na neuronach, komórkach wątrobowych i trzustki, komórkach łożyska, śródbłonka aorty, keratocytach i innych [1]. To rozmieszczenie receptorów dla witaminy D3 najlepiej świadczy o możliwości jej wielokierunkowego działania.

W ostatnim dwudziestoleciu opublikowano wiele prac, które dowodzą również szerokiego działania witaminy D3.

**Większość tych prac wiąże niedobory witaminy D3 z określoną patologią np. zaburzeniami mechanizmów immunologicznych [9], częstymi infekcjami [10], (Ryc. 2), czy występowaniem chorób na podłożu autoimmunologicznym (np. RZS, SM, SLE inne) a także cukrzycy, zapalnych chorób jelit, nadciśnienia krwi i innych schorzeń układu krążenia [11]. Według innych autorów niskie stężenie witaminy D3 może sprzyjać występowaniu nowotworów piersi, narządów rodnych, prostaty, procesowi starzenia się i niektórym chorobom układu nerwowego [12, 13, 14, 15, 16].**

## 2 RYC. Częstość infekcji a stężenie witaminy D<sub>3</sub> w SUROWICY (wg T. Jartti i wsp. JAACI 2010)



Szczególnego podkreślenia wymaga niedobór witaminy D<sub>3</sub> u kobiet ciężarnych i karmiących, gdyż w związku z budową kośćca zapotrzebowanie płodu i niemowlęcia na Ca w tym okresie jest bardzo duże, a zasoby matki szybko się zmniejszają.

**Niedobór witaminy D<sub>3</sub> u matki może spowodować zaburzenie rozwoju płuc u płodu, niską masę urodzeniową, gorsze wchłanianie wapnia, zaburzenia kostnienia [17, 18]. Jest także czynnikiem ryzyka cukrzycy typu I, oporności na insulinę, alergii i stanów obturacyjnych u dziecka. Niedobór może prowadzić też do wystąpienia cukrzycy ciężarnych i stanów preeklampsji u matki [19, 20].**

Dziecko matki z hipowitaminozą D<sub>3</sub> ma na ogół niskie stężenie tej witaminy we krwi pępowinowej. Wyłącznie karmienie piersią takich dzieci stwarza u nich głęboki niedobór D<sub>3</sub> gdyż w każdym mleku znajduje się bardzo mało witaminy D<sub>3</sub> (Tab. 1). Suplementacja jest więc konieczna od pierwszych tygodni życia. Przy karmieniu sztucznym dziecko ma zapewnioną witaminę D<sub>3</sub>, bo mleko produkowane dla niemowląt jest wzbogacane w tę witaminę. Według Jartti i wsp. niskie stężenie 25(OH)D we krwi pępowinowej jest czynnikiem ryzyka częstych infekcji i wheezingu u niemowląt i małych dzieci, a utrzymywanie się niedoboru sugeruje możliwość wystąpienia pełnoobjawowej astmy [10].

**TABELA 2** Stopień niedoboru wit. D<sub>3</sub>, wartości prawidłowe i toksyczne oraz objawy niepożądane (wg Mulligan M. L. i in. Am J Obstet Gynecol, 2010)

Stan	25(OH)D w sur. w ng/ml	objawy niepożądane	
		u matki	u dziecka
Groźny niedobór	< 10	Ryzyko preeklampsji, złe wchłanianie Ca, utrata masy kostnej, spadek masy ciała, miopatia, PTH	wiek ciążowy, hipokalcemia, drgawki, niewydolność serca, ubytki emali zębowej, krzywica wrodzona, krzywica niemowląt karmionych piersią.
niedobór	11 – 32	Utrata masy kostnej, subkliniczna miopatia.	Hipokalcemia, gęstość mineralna kości, krzywica niemowląt karmionych piersią.

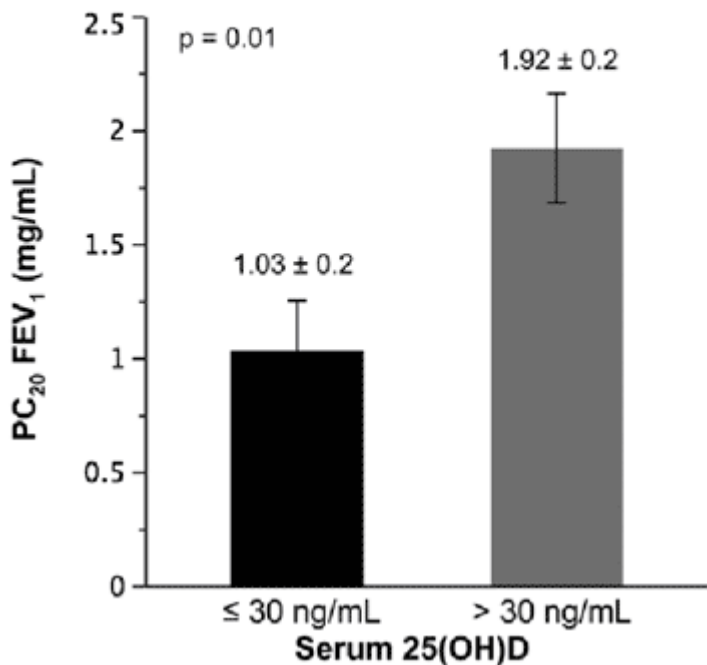
Wartości prawidłowe	32 – 100	Prawidłowa równowaga gospodarki wapniem i poziomem PTH	Żadne z wyjątkiem niemowląt karmionych wyłącznie piersią.
Wartości toksyczne	>100	Hiperkalcemia, kalcyuria	Dziecięca idiopatyczna hiperkalcemia

## Wpływ niedoborów 25(OH)D na procesy alergiczne

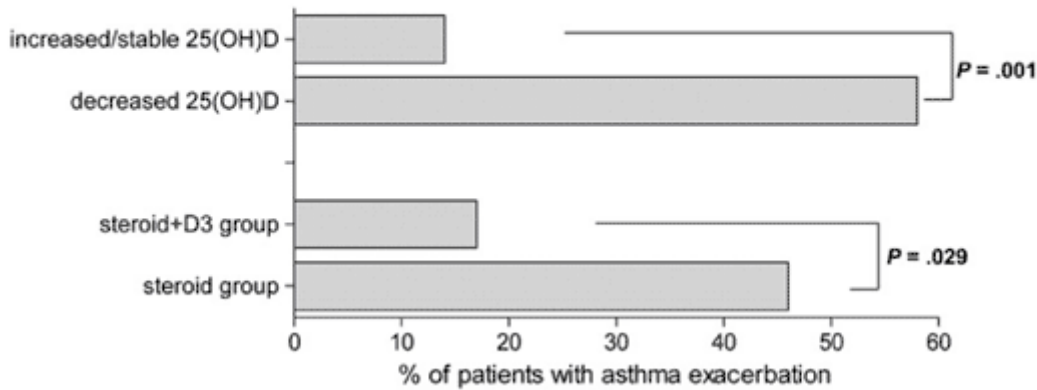
Duża ilość publikacji na ten temat może sugerować, że im głębszy niedobór witaminy tym prawdopodobieństwo wystąpienia alergii (astmy, AZS czy alergii na pokarmy) większe [21, 22]. Dowodzone, że dzieci z alergią i z obniżonym stężeniem witaminy D3 częściej mają nadreaktywność oskrzeli (Ryc. 3), cięższe zaostrzenia choroby, częstsze infekcje, gorzej odpowiadają na leczenie glikokortykosteroidami (GKS) [23]. Lepszą odpowiedź na GKS uzyskiwano dodając do leczenia astmy glikokortykosteroidami witaminę D3, co opublikowali w liście do redakcji P. Majak i wsp. (2011) z Łodzi [24] (Ryc. 4). Z pracy Majaka oraz Sutherlanda i wsp. (2010) [23] wynika, że suplementacja witaminą D3 chorych na astmę mogłaby poprawić wyniki leczenia ciężkich postaci choroby.

**3**  
RYC.

**Nadreaktywność oskrzeli na metacholinę  
zależnie od poziomu witaminy D**  
(wg Sutherland E. i wsp. AJRCCM, 2010)



## 4 RYC. Porównanie grup pacjentów leczonych wGKS i wGKS + witamina D<sub>3</sub> (wg P. Majaka i wsp. JAACI 2011)



Litonjua A. i Weiss S. (2007) uważają, że każda kobieta ciężarna powinna mieć kontrolowane stężenie witaminy D<sub>3</sub>, gdyż niedobór u matki zaburza rozwój płuc i układu immunologicznego pogłębiając się w życiu pozałonowym u dzieci karmionych wyłącznie piersią [25]. Odpowiedni dodatek witaminy D<sub>3</sub> podczas ciąży może wg tych autorów zmniejszyć ryzyko wystąpienia astmy nawet o 40% u dzieci pomiędzy 3 a 5 rokiem życia. Inni autorzy z Bostonu, Aberdeen i Finlandii podają, że dzięki suplementacji witaminy D<sub>3</sub> można uchronić niemowlęta i małe dzieci przed zaburzeniami w jeszcze większym odsetku przypadków (ok. 60%). Nie wszyscy jednak zgadzają się z tymi wynikami. Badacze z Tucson opisali pięcioletnie badania kohortowe u 219 dzieci, u których podwyższone t-IgE i dodatnie testy skórne występowały równie często u dzieci z niskim, jak i wysokim stężeniem witaminy D<sub>3</sub> we krwi pępowinowej [26]. Sharief F. i wsp. (2011) w pracy przeprowadzonej w latach 2005/2006 na dużych grupach dzieci (3136) i dorosłych (3454) badali poziom witaminy D<sub>3</sub>, wykonali testy skórne na wiele alergenów, oznaczali t-IgE oraz brali pod uwagę wiele innych czynników, jak wiek, rasę, otyłość, stan socjoekonomiczny, zapotrzebowanie na mleko, liczbę godzin spędzanych przy TV, używanie komputera, poziom kotyniny w surowicy i suplementację witaminą D<sub>3</sub>. U dzieci z udokumentowaną alergią stwierdzano częściej niedobór witaminy D<sub>3</sub>, ale takich powiązań nie wykazano u dorosłych. Zwiększone t-IgE wiązało się z niedoborem witaminy D<sub>3</sub> zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Autorzy konkludują, że częstość objawów alergicznych jak i stany z niedoborem witaminy D<sub>3</sub> zwiększają się równolegle wśród obywateli Stanów Zjednoczonych. Sugerują więc, że te dwa zjawiska mogą być ze sobą powiązane [22].

W pracy dużej grupy badaczy amerykańskich z Bostonu i Kalifornii prowadzonej w ramach Childhood Asthma Management Program wykazano również, że niedobór witaminy D<sub>3</sub> jest częsty wśród dzieci z przewlekłą, łagodną i umiarkowaną astmą i towarzyszy mu wyższy wskaźnik groźnych zaostrzeń choroby nawet u dzieci leczonych GKS [27]. Wszystkie cytowane tu prace i wiele innych są bardzo przekonujące, sugerując duże znaczenie niedoboru witaminy D<sub>3</sub> w chorobach alergicznych. Jednak wnioski końcowe większości z nich zawierają charakterystyczne zdanie o konieczności potwierdzenia uzyskanych wyników dalszymi badaniami.

### Czynniki ryzyka niedoboru hydroxy witaminy D<sub>3</sub>

- **Miejsce zamieszkania daleko na północy zwłaszcza zimą i wiosną, ale nawet w południowych krajach można mieć niedobór witaminy D<sub>3</sub>, jeżeli osoba ma ograniczony kontakt ze światłem słonecznym, z powodu stosowania kremów z filtrem (kremy zawierające sun protection factor > 15 absorbują UVB do 99%) lub z powodu sposobu ubierania się ograniczającego dostęp światła do skóry (np. kobiety w krajach arabskich).**
- **Zwiększona pigmentacja skóry zmniejsza wytwarzanie 25(OH)D<sub>3</sub> w skórze**
- **Otyłość**
- **Wiek, w skórze ludzi starych wytwarza się mniej witaminy D<sub>3</sub>**



- **Niska podaż witaminy D2 w pokarmach, karmienie niemowląt wyłącznie piersią**
- **Złe wchłanianie substancji rozpuszczalnych w tłuszczach np. w mukowiscydozie**
- **Stałe przebywanie w pomieszczeniach osłoniętych od słońca, zamieszkiwanie w miastach zanieczyszczonych przemysłem lub spalinami silników wysokoprężnych, co ma miejsce w krajach wysokorozwiniętych dość często.**

## Prawidłowe wartości 25(OH)D w surowicy

Jest dość trudno precyzyjnie odpowiedzieć na to pytanie, gdyż różni autorzy prezentują swoje wyniki w różnych jednostkach: w ng/ml (tab. 2) lub w nmol/l, lub w jednostkach międzynarodowych IU, co odnosi się głównie do preparatów leczniczych. Najczęściej jednak autorzy używają ng/ml. Wartości prawidłowe także nie są przedstawiane jednoznacznie i mieszczą się w szerokich granicach od 30 ng/ml do 50 lub nawet 100 ng/ml (tab. 2). Według M. Mulligan i wsp. za groźny, głęboki niedobór uważa się wartość < 10 ng/ml, ale suplementacji wymaga również wartość < 30 ng/ml. Wartość > 100 ng/ml oznacza przedawkowanie witaminy i jej działanie toksyczne [20]. W normalnych warunkach synteza w skórze powinna wystarczyć na pokrycie potrzeb organizmu. Warto pamiętać, że nie tylko niemowlęta i małe dzieci dostają mleko wzbogacone w witaminę D3, ale również dorośli mogą mieć w swojej diecie pokarmy z dodatkiem witaminy D3.

Zgodnie z obecnymi wskazaniami wystarczające zapotrzebowanie witaminy D3 dla dzieci i młodzieży wynosi 5 µg albo 200 IU/dzień; 10 µg, albo 400 IU/dzień u dorosłych pomiędzy 50 a 70 rokiem życia, 15 µg, albo 600 IU/dzień u osób starszych. Niektórzy autorzy podają inne, własne normy. Wydaje się, że dawkowanie witaminy D3 powinno się ustalać indywidualnie pod kontrolą stężenia 25(OH)D we krwi i markerów gospodarki wapniowo fosforanowej.

## Czy niedobory witaminy D3 spotykamy tylko na północy?

Dzieci, które żyją w krajach śródziemnomorskich wykazują także niedobory witaminy D3. Tylko 11% dzieci wśród 45 badanych w Veronie miało prawidłowe stężenie witaminy D3 [28].

U 28% dzieci (Costa Rica), wśród 616 badanych w wieku 6-14 lat stwierdzono niedobór witaminy D3. W miarę wzrostu stężenia witaminy D3 obserwowano u nich obniżenie wskaźnika hospitalizacji, obniżenie stężenia IgE i obniżenie eozynofilii [27].

Lisa Liang i wsp. z Kalifornii (Sacramento) badali czynniki ryzyka niedoboru witaminy D3 u zdrowych niemowląt i małych dzieci [29]. Obniżenie stężenia Wit. D3 wiązało się najczęściej z karmieniem piersią i nie używaniem mleka wzbogaconego w wit. D3, a nie klimatem.

Witamina D3 nie jest panaceum na wszystkie wymienione tutaj choroby, w których próbuje się wiązać objawy kliniczne z niedoborem tej witaminy. Jednak lawina badań w dużych grupach noworodków, dzieci i dorosłych każe nie lekceważyć problemu i uściślić dalsze badania na ten temat [30]. Warto wziąć też pod rozwagę w większym niż dotąd zakresie suplementację witaminą D3 zwłaszcza u małych dzieci i ludzi starych najlepiej po oznaczeniu stężenia witaminy D3 [25(OH)D] we krwi. □

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)