

Znaczenie witaminy D w ortopedii i traumatologii osób dorosłych

The Significance of Vitamin D in Adult Orthopaedics and Traumatology

Cezary Iwaszkiewicz¹(ORCID: 0000-0002-9311-1986)

Piotr Leszczyński^{1,2}(ORCID: 0000-0003-2174-8811)

¹ Oddział Reumatologii, Układowych Chorób Tkanki Łącznej i Immunoterapii Chorób Reumatycznych, Szpital im. Józefa Strusia w Poznaniu, Polska

² Katedra Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego, Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska /

¹ Department of Rheumatology, Systemic Connective Tissue Diseases and Immunotherapy of Rheumatic Diseases, Jozef Strus Hospital in Poznan, Poland

² Department of Internal Medicine, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

STRESZCZENIE

W niniejszej pracy podsumowano najnowsze dane na temat znaczenia klinicznego witaminy D w ortopedii i traumatologii osób dorosłych. Przedstawiono praktyczne zasady suplementacji witaminy D wraz z ich uzasadnieniem patofizjologicznym i epidemiologicznym. Szczególną uwagę poświęcono związkowi niskiego stężenia witaminy D z gorszymi efektami pooperacyjnymi.

Słowa kluczowe: witamina D, cholekalcyferol, calcifediol, calcitriol, osteomalacja, osteoporoza

SUMMARY

This review summarises the most recent data on the clinical significance of vitamin D in adult orthopaedics and traumatology. It covers practical aspects of vitamin D supplementation, along with their pathophysiological and epidemiological rationale. Special attention is given to the association between low vitamin D status and worse postoperative outcomes.

Key words: vitamin D, cholecalciferol, calcifediol, calcitriol, osteomalacia, osteoporosis

WSTĘP

Jak wskazują dane epidemiologiczne, niedobór witaminy D jest zjawiskiem powszechnym. W Polsce stężenie witaminy D w zakresie optymalnym stwierdza się u 9,1% populacji, a 65,8% spełnia kryterium niedoboru. Wynika to z położenia geograficznego kraju, warunków klimatycznych, a także ze stylu życia społeczeństwa [1,2]. Badanie wiedzy polskich lekarzy na temat witaminy D wykazało potrzebę lepszej edukacji w tym zakresie. Lekarze deklarujący, że nie zalecają suplementacji witaminy D lub nie stosują jej sami istotnie częściej reprezentowali specjalizacje zabiegowe. Przedstawiciele tych specjalizacji posiadali też istotnie niższy poziom wiedzy na temat witaminy D w porównaniu z resztą ankietowanych [3].

ŹRÓDŁA I METABOLIZM WITAMINY D

Źródła witaminy D w organizmie człowieka obejmują syntezę skórą i dietę, przy czym około 90% pochodzi z syntezy skórnej. Cholekalcyferol powstaje w keratynocytach naskórka z 7-dehydrocholesterolu pod wpływem promieniowania UVB o długości fali 290-315 nm. Melanina, stanowiąc barierę dla promieniowania UVB, ogranicza syntezę witaminy D, co uzasadnia potrzebę jej większej suplementacji u osób z ciemną karnacją. Podobną barierę stanowi odzież i kosmetyki przeciwsłoneczne. Cholekalcyferol łączy się z białkiem wiążącym witaminę D i drogą krwi trafia do wątroby, gdzie podlega hydroksylacji do 25(OH)D, czyli kalcyfediolu. Reakcja ta katalizowana jest przez enzymy o aktywności 25-hydroksylaz, w tym zwłaszcza CYP2R1. Kalcyfediol jest głównym metabolitem witaminy D w krwiobiegu i wykazuje stosunkowo długi okres półtrwania (2-3 tygodnie), co czyni go najlepszym markerem całkowitych zasobów witaminy D w ustroju. W efekcie drugiej hydroksylacji, katalizowanej przez 1- α -hydroksylazę (CYP27B1), powstaje 1,25(OH)₂D, czyli kalcytriol. Jest to aktywna biologicznie forma witaminy D, zaliczana do hormonów steroidowych. Choć 1- α -hydroksylaza występuje w rozmaitych tkankach, to główne źródło kalcytriolu obecnego we krwi stanowią nerki [4, 5]. Kalcytriol wytwarzany w innych komórkach zaspokaja ich lokalne potrzeby na drodze autokrynnej lub parakrynnej [2,6]. Nadmiar kalcytriolu i kalcyfediolu jest metabolizowany przez 24-hydroksylazę (CYP24A1) do odpowiednio: 1,24,25(OH)₃D i 24,25(OH)₂D, co rozpoczyna ich eliminację. Nerkowa ekspresja genów dla 1- α -hydroksylazy (tworzącej aktywny kalcytriol) i 24-hydroksylazy (dezaktywującej go) podlegają przeciwnej regulacji ze strony tych samych mediatorów: kalcytriol hamuje syntezę 1- α -hydroksylazy i pobudza syntezę 24-hydroksy-

lazu, zaś parathormon (PTH) wywołuje efekty przeciwne. Ta odwrotna zależność ekspresji genów zapewnia regulację stężenia kalcytriolu, a w efekcie kontrolę stężeń jonów wapnia i fosforu w przestrzeni pozakomórkowej [7].

Istotnym czynnikiem ryzyka niedoboru witaminy D jest otyłość, a osoby otyłe wymagają wyższych dawek witaminy D dla osiągnięcia tego samego celu terapeutycznego niż osoby o prawidłowej masie ciała. Przyczyny tych obserwacji są niejasne. Wyniki badań opartych na randomizacji mendlowskiej sugerują rolę otyłości jako czynnika sprawczego niedoboru witaminy D, a przeczą zależności odwrotnej. Wedle jednej z hipotez lipofilowe cząsteczki witaminy D ulegają sekwestracji w tkance tłuszczowej, co zmniejsza ich stężenie we krwi osób otyłych. Inna hipoteza zakłada wywołane otyłością obniżenie ekspresji CYP2R1 w wątrobie, co skutkowałoby ograniczeniem syntezy kalcyfediolu. Dodatkowe znaczenie przypisuje się pewnym aspektom stylu życia związanym z otyłością, jak niekorzystne nawyki żywieniowe czy niska aktywność fizyczna [8,9].

AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA WITAMINY D

Kalcytriol łączy się z receptorem witaminy D (VDR, ang. vitamin D receptor), wywołując jego heterodimeryzację z receptorem retinoidowym X i translokację kompleksu z cytoplazmy do jądra komórkowego. Kompleks ten wiąże się z regionami regulatorowymi genów docelowych, wpływając na ich ekspresję i wywołując rozmaite efekty biologiczne. Podstawową funkcją kalcytriolu jest regulacja gospodarki wapniowo-fosforanowej i metabolizmu kostnego. Głównymi czynnikami pobudzającymi syntezę kalcytriolu jest wzrost stężenia PTH (skutek hipokalcemii) i obniżenie stężenia fosforanów. Kalcytriol, zwiększając wchłanianie wapnia i fosforanów w jelitach oraz zmniejszając ich wydalanie w nerkach, powoduje wzrost stężeń wapnia i fosforanów we krwi, a na drodze sprzężenia zwrotnego ujemnego hamuje wydzielanie PTH [10,11]. Witamina D odgrywa kluczową rolę w regulacji remodelingu kostnego. Jej przewlekły niedobór pobudza wydzielanie PTH i postępującą utratę masy kostnej [12]. Oprócz wpływu na gospodarkę wapniowo-fosforanową, witamina D odgrywa istotną rolę w regulacji procesów apoptozy, różnicowania i proliferacji wielu rodzajów komórek. Obecność VDR stwierdzono nie tylko w jelitach, nerkach i tkance kostnej, ale także w komórkach mięśni szkieletowych, trzustki, skóry, przysadki mózgowej, gruczołu sutkowego i układu odpornościowego [4,13]. Dowiedziono, że niedobór witaminy D zwiększa ryzyko zachorowania

i ciężkiego przebiegu chorób infekcyjnych, w tym gruźlicy i wirusowych zakażeń dróg oddechowych, a także chorób autoimmunologicznych, jak reumatoidalne zapalenie stawów, cukrzyca typu 1, idiopatyczne zapalenie jelit czy stwardnienie rozsiane [6]. Opublikowano też wstępne dowody na związek suplementacji witaminy D z mniejszym ryzykiem śmierci na choroby nowotworowe [14].

WPLYW NA TKANKĘ KOSTNĄ

Witamina D odgrywa kluczową rolę w procesach mineralizacji i remodelingu tkanki kostnej. Jej niedobór skutkuje ograniczeniem wchłaniania wapnia w jelitach, co w dłuższym czasie może doprowadzić do osteomalacji – choroby charakteryzującej się niedostatecznym uwapnieniem tkanki kostnej. Niedobór witaminy D jest najczęstszą przyczyną osteomalacji. W jego następstwie dochodzi do hipokalcemii i kompensacyjnego wzrostu stężenia PTH, który w jelitach i tkance kostnej uruchamia mechanizmy zwiększające kalcemię. Typowe dla osteomalacji odchylenia w badaniach laboratoryjnych surowicy obejmują: niskie stężenie wapnia (po uwzględnieniu stężenia albumin), niskie stężenie fosforanów (efekt fosfaturyczny PTH) i wysoką aktywność fosfatazy zasadowej (wykładnik kompensacyjnej aktywności osteoblastów). Interpretację wyników utrudnia fakt, że osteomalacja wywołana niedoborem witaminy D rozwija się w trzech etapach. W pierwszym z nich występują jeszcze prawidłowe stężenia wapnia i fosforanów, a podwyższone są wartości fosfatazy alkalicznej, PTH i wtórnie 1,25(OH)₂D. W drugim etapie stężenie jonów wapnia, a często także fosforanów, ulega obniżeniu, wartości fosfatazy alkalicznej i PTH nadal rosną, zaś stężenie 1,25(OH)₂D wraca do wartości prawidłowych lub obniża się poniżej zakresu referencyjnego, zależnie od dostępności substratu [25(OH)D] i stężenia PTH. W trzecim etapie stwierdza się hipokalcemię i hipofosfatemię przy dalszym wzroście stężenia PTH, stanowiącego wykładnik wtórnej nadczynności przytarczyc. Postępujące odwapnienie kości prowadzi do wzrostu ich łamliwości. W obrazie klinicznym osteomalacji obserwuje się rozlane bóle kostne, osłabienie siły mięśniowej i złamania niskoenergetyczne, wśród których najbardziej typowe są złamania rzekome. Najczęstsze obszary złamań w przebiegu osteomalacji stanowią: żebra, łopatki, gałąź kości łonowej, bliższy koniec kości udowej i trzony kręgowce (typowo złamania dwuwkłęśłe). Należy podkreślić, że większość przypadków osteomalacji wywołanej niedoborem witaminy D, zwłaszcza wśród osób starszych, przebiega bezobjawowo. Dlatego choroba ta często pozostaje nierozpoznana lub bywa mylona z osteoporozą [15]. W biop

tach klinicznie zdrowych kości, pobranych pośmiertnie z grzebienia biodrowego, histomorfometryczne cechy osteomalacji stwierdzono u co czwartej osoby z surowiczym stężeniem 25(OH)D poniżej 30 ng/mL. Odchyłeń tych nie stwierdzono w biopatach kości pobranych od osób z optymalnym stężeniem 25(OH)D [16].

W przeciwieństwie do osteomalacji, osteoporoza powoduje wzrost łamliwości kości wskutek zmniejszenia masy kostnej i zaburzeń mikroarchitektury tkanki kostnej, podczas gdy uwapnienie kości, czyli stosunek soli wapnia do organicznej macierzy kostnej, pozostaje prawidłowe. Przebieg kliniczny osteoporozy jest bardziej podstępny, gdyż nie daje ona żadnych objawów do czasu wystąpienia złamania. Uzasadnia to rolę wczesnego wykrywania osteoporozy, w tym zwłaszcza z wykorzystaniem densytometrii kości metodą DXA lub REMS u kobiet po menopauzie i mężczyzn po 50 roku życia [17]. Choć osteoporoza, jako układowa choroba szkieletu, może powodować złamania w różnych lokalizacjach, to najczęstsze są złamania kręgosłupa, bliższego końca kości udowej, dalszego końca przedramienia i bliższego końca kości ramiennej, określane mianem „głównych złamań osteoporotycznych” (ang. major osteoporotic fractures) [18,19]. Należy podkreślić, że w przypadku złamania niskoenergetycznego, uznanego przez lekarza za osteoporotyczne, chorobę rozpoznaje się niezależnie od wyniku densytometrii [20]. W złożonej etiopatogenezie osteoporozy niedobór witaminy D i wapnia są czynnikami ryzyka przyspieszonej utraty masy kostnej [21]. Hipotezy łączące osteoporozę z niedoborem witaminy D odzwierciedlają jej szeroki wpływ na komórki tkanki kostnej, który znacznie przekracza endokrynną regulację gospodarki wapniowo-fosforanowej. Witamina D odgrywa istotną rolę w regulacji apoptozy i proliferacji osteoblastów oraz zachodzącej w tych komórkach syntezy macierzy kostnej. Ekspresja CYP27B1 i CYP24A1 w osteoblastach sugeruje dodatkową autokrynną/parakrynną drogę oddziaływania kalcytriolu na procesy kościotworzenia [22,23].

WPLYW NA MIĘŚNIE SZKIELETOWE

Witamina D odgrywa istotną rolę w funkcjonowaniu i regeneracji mięśni szkieletowych. W komórkach tkanki mięśniowej poprzecznie prążkowanej wykazano obecność VDR oraz CYP27B1, czyli 1- α -hydroksylazy tworzącej kalcytriol. W warunkach homeostazy tkankowej ekspresja obu białek jest śladowa, lecz po uszkodzeniu miocytów gwałtownie wzrasta. Powstający kalcytriol stymuluje ekspresję VDR w komórkach satelitowych mięśni szkieletowych, czyli lokalnych komórkach macierzystych, co skutkuje

zahamowaniem ich proliferacji i pobudzeniem różnicowania. Sygnalizacja VDR na poziomie subkomórkowym zwiększa biogenezę mitochondriów, nasila fuzję mitochondrialną i ogranicza powstawanie reaktywnych form tlenu. W efekcie tych procesów tkanka mięśniowa przyjmuje fenotyp sprzyjający efektywnej regeneracji. Dowiedziono, że niedobór witaminy D prowadzi do dysfunkcji mitochondriów, ograniczenia syntezy adenosynotrifosforanu i nadprodukcji reaktywnych form tlenu. W tych warunkach, wskutek postępujących uszkodzeń oksydacyjnych, dochodzi do zaniku i pogorszenia funkcji mięśni szkieletowych [13]. Jak wspomniano, miopatia jest jednym z głównych objawów osteomalacji spowodowanej niedoborem witaminy D. W jej obrazie dominuje osłabienie mięśni proksymalnych, a z czasem obserwuje się tzw. chód kołyszący czy nawet całkowite porażenie kończyn dolnych [15].

Główną przyczyną urazów, złamań i związanych z nimi hospitalizacji po 65 roku życia są upadki. W ich następstwie na całym świecie umiera rocznie około 684 000 osób, a zapobieganie upadkom uznawane jest za jeden z najważniejszych celów zdrowia publicznego. Jak wykazano w metaanalizie obejmującej 61 350 osób po 50 roku życia, codzienna suplementacja witaminy D w dawkach co najmniej 700 j.m. istotnie zmniejszała ryzyko upadków, a efekt ten był większy przy jednoczesnej suplementacji jonów wapnia. Stwierdzone zależności uzasadnia się wpływem niedoboru witaminy D i wapnia na obniżenie siły i pogorszenie koordynacji mięśni, choć hipotezy te wymagają dalszych badań [24,25].

WPLYW NA EFEKTY POOPERACYJNE

W związku z udziałem witaminy D w funkcjonowaniu i regeneracji tkanek układu mięśniowo-szkieletowego, jej niedobór może wywierać negatywny wpływ na procesy gojenia i rehabilitacji, a ostatecznie pogarszać efekty pooperacyjne w ortopedii i traumatologii. Jak wykazano w analizie ponad 300 tysięcy złamań w 18 obszarach szkieletu, niedobór witaminy D miał związek z istotnie wyższym ryzykiem braku zrostu kostnego (iloraz szans 1,14). Powikłanie to dotyczyło 4,9% wszystkich zarejestrowanych złamań [26]. W kilku pracach dotyczących całkowitej endoprotezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego wykazano związek niskiego stężenia witaminy D przed operacją z gorszymi efektami pooperacyjnymi, zarówno wczesnymi, jak i odległymi. U chorych po całkowitej endoprotezoplastyce stawu biodrowego niskie stężenie witaminy D wiązało się z istotnie gorszą wydolnością tego stawu, ocenianą w skali HSS (ang. Harris Hip Score) [27, 28] lub MDP (fr.

Merle D'Aubigné-Postel) [28]. W przypadku całkowitej endoprotezoplastyki stawu kolanowego niskie stężenie witaminy D wiązało się z gorszymi efektami pooperacyjnymi, ocenianymi w funkcjonalnej skali KSS (ang. Knee Society Score), w teście 6-metrowego chodu (ang. six metre walk test) i alternatywnym teście krokowym (ang. alternative step test) [29], a także z większą częstością utrzymywania się pooperacyjnego bólu stawu o nasileniu umiarkowanym lub silnym, ocenianym w podskali bólu wskaźnika WOMAC (ang. The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) [30]. Dla obu zabiegów udokumentowano też istotny związek niskiego stężenia witaminy D z dłuższym czasem hospitalizacji [31]. W opublikowanej niedawno pracy retrospektywnej wykazano związek niedoboru witaminy D z większym ryzykiem zerwania więzadła krzyżowego przedniego (ACL, ang. anterior cruciate ligament), a także z wyższym o 28% ryzykiem rewizyjnej rekonstrukcji tego więzadła w ciągu 2 lat od rekonstrukcji pierwotnej [32]. W innym badaniu stwierdzono, że wzrost siły mięśni kończyn dolnych po 3 miesiącach od rekonstrukcji ACL był istotnie wyższy u osób z optymalnym stężeniem 25(OH)D [33]. Niedobór witaminy D ma związek z wyższym ryzykiem wtórnych złamań kompresyjnych trzonów kręgowych u pacjentów po zabiegu kifoplastyki [34]. Wstępnie wykazano też związek niskiego stężenia 25(OH)D z ryzykiem powikłań infekcyjnych po zabiegach ortopedycznych i traumatologicznych, choć potrzebne są dobrze zaprojektowane badania nad rolą suplementacji witaminy D w zapobieganiu tego rodzaju powikłaniom [35].

Stosowanie w poprzednim akapicie nieprecyzyjnego terminu „niskie stężenie witaminy D” wynikało z przyjęcia w cytowanych pracach różnych progów odcięcia. Należy dodać, że stężenie witaminy D ocenione przed operacją wydaje się lepszym predyktorem efektów pooperacyjnych niż stężenie ocenione po zabiegu. Wynika to z obserwacji, że odpowiedź metaboliczna na uszkodzenie tkanek może powodować przejściowe obniżenie surowiczego stężenia 25(OH)D i zmniejszać jego wiarygodność jako markera statusu witaminy D [36].

MONITOROWANIE STĘŻENIA WITAMINY D

Jak wspomniano, najlepszym markerem zasobów witaminy D w ustroju jest kalcyfediol [25(OH)D]. Jego surowicze stężenia w zakresie 30-50 ng/mL (75-125 nmol/L) uważane są za docelowe lub optymalne, a poniżej 20 ng/mL (50 nmol/L) wskazują na niedobór witaminy D [37]. Ocenę stężenia witaminy D

w surowicy zaleca się we wszystkich sytuacjach klinicznych związanych ze zwiększonym ryzykiem jej niedoboru, jak np.: osteoporoza, osteomalacja, przewlekłe choroby autoimmunologiczne lub autozapalne (w tym układowe choroby tkanki łącznej, spondyloartropatie), nowotwory (szczególnie piersi, prostaty i jelita grubego), cukrzyca typu 2, przyjmowanie leków wpływających na metabolizm witaminy D (np. glikokortykosteroidy, leki przeciwpadaczkowe, leki antyretrowirusowe), bóle mięśniowo-szkieletowe o niejasnej etiologii, przewlekła choroba nerek, niewydolność wątroby, zespoły złego wchłaniania, zaburzenia odżywiania, nadczynność przytarczyc, ciąża, laktacja, długotrwałe przebywanie w szpitalach lub innych placówkach ochrony zdrowia, wiek powyżej 65 lat, otyłość, ciemna karnacja, praca w nocy czy wysokie ryzyko upadków [37-40]. Praktycznym problemem są rozbieżności wyników oznaczeń 25(OH)D pomiędzy pracownikami i metodami analitycznymi, co uzasadnia wybór tych laboratoriów, które uczestniczą w dedykowanych programach kontroli zewnętrznej [41].

SUPLEMENTACJA WITAMINY D W PRAKTYCE KLINICZNEJ

W suplementacji stosowane są dwie formy witaminy D: cholekalcyferol (witamina D3) i ergokalcyferol (witamina D2). Standardowo zaleca się doustne preparaty cholekalcyferolu, gdyż wykazuje on lepszą skuteczność w zakresie wzrostu stężenia 25(OH)D i redukcji stężenia PTH w sposób niezależny od danych demograficznych, zastosowanej dawki i postaci farmaceutycznej [37,42].

W uzasadnionych przypadkach można rozważyć zastosowanie kalcyfediolu zamiast cholekalcyferolu. Przypadki te obejmują zespoły złego wchłaniania, choroby wątroby, przewlekłą chorobę nerek lub terapię lekami wpływającymi na cytochrom P-450, jak leki przeciwdrgawkowe, przeciwnowotworowe czy antyretrowirusowe. W zaleceniach dla Europy Środkowej i Wschodniej podkreślono niedostatek danych dotyczących stosowania kalcyfediolu w praktyce klinicznej, stąd rekomendowaną formą witaminy D pozostaje tu cholekalcyferol [37]. Innym czynnikiem ograniczającym zastosowanie kalcyfediolu jest brak dowodów na jego skuteczność przeciwwłamaniową [40].

W celu zapewnienia optymalnego stężenia witaminy D u osób dorosłych zaleca się suplementację cholekalcyferolu w dawce 800-2000 j.m. na dobę. W przypadku otyłości, zespołów złego wchłaniania lub osób z ciemną karnacją zaleca się dawki wyższe – 2000-4000 j.m. na dobę. Dość szeroki zakres dawek pozwala uwzględnić osobniczą zmienność odpowiedzi na leczenie, przy czym dla większości pacjen-

tów dawki dzienne 800-1000 j.m. są wystarczające. Choć nasilenie syntezy cholekalcyferolu zmienia się wraz z porami roku, to w krajach Europy Środkowej i Wschodniej standardowo zaleca się suplementację witaminy D w stałych dawkach przez cały rok. Przerwę w suplementacji można rozważyć w okresie od maja do października u osób poniżej 65 roku życia, bez innych czynników ryzyka niedoboru witaminy D i bez jej udokumentowanego niedoboru w przeszłości, lecz pod warunkiem zapewnienia wystarczającej syntezy skórnej [37].

U pacjentów z udokumentowanym niedoborem witaminy D, gdy istnieje potrzeba jego szybszej korekcji, przez pierwsze 4-12 tygodni można zastosować dawki nasycające 6000-10000 j.m. dziennie, a następnie przejść na dawki suplementacyjne. Wybór dawki i czasu trwania terapii nasycającej w ramach podanych zakresów powinien uwzględniać masę ciała pacjenta, wiek, stopień niedoboru witaminy D i ogólny kontekst kliniczny, w tym choroby przewlekłe, stosowane leki i spodziewane korzyści z szybkiej korekcji niedoboru [37]. Jeśli w ocenie lekarza uzasadniona jest bardzo szybka korekcja niedoboru witaminy D, to można rozważyć włączenie wyższych dawek nasycających, nawet do 60000 j.m. na dobę przez 7 kolejnych dni [43].

Stosowanie witaminy D w dawkach skumulowanych, np. jeden raz w tygodniu lub jeden raz w miesiącu, uważane jest za równie skuteczne i bezpieczne, jak podawanie codzienne. Dotyczy to zarówno zwykłej suplementacji, jak i dawek nasycających [37]. Na przykład: zamiast suplementacji 3000 j.m. dziennie można zastosować 20000 j.m. jeden raz w tygodniu, a zamiast dawki nasycającej 7000 j.m. dziennie można zastosować 50000 j.m. jeden raz w tygodniu. Dawki cholekalcyferolu do 60000 j.m. uważane są za bezpieczne [43,44]. Podawanie witaminy D w dawkach skumulowanych może pozytywnie wpływać na adherencję, czyli przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów [37].

U chorych na osteoporozę zaleca się szybkie zapewnienie optymalnego stężenia witaminy D przed włączeniem leku antyresorpcyjnego lub anabolicznego, co z jednej strony warunkuje skuteczność leczenia, a z drugiej zmniejsza ryzyko działań niepożądanych, w tym hipokalcemii [20,40]. W tej populacji zaleca się jednoczesną suplementację jonów wapnia, zwłaszcza przy braku ich wystarczającej podaży w diecie, wynoszącej około 1g [18,20]. W większości badań klinicznych leki przeciwosteoporotyczne stosowano łącznie z preparatami wapnia [37].

W ramach oceny skuteczności leczenia można oznaczyć 25(OH)D w surowicy po 6-12 tygodniach od włączenia preparatu witaminy D. Jest to czas potrzebny na stabilizację stężenia 25(OH)D we krwi [37].

Przeciwwskazania do suplementacji witaminy D są bardzo rzadkie i w praktyce ograniczają się do stanów nadmiernej wrażliwości na jej działanie, jak wrodzony niedobór 24-hydroksylazy. Niedobór tego enzymu skutkuje hiperkalcemią, kamicą nerkową i wapnicą nerek, a w surowicy chorych stwierdza się wysokie stężenia 25(OH)D i niskie PTH. Przy podejrzeniu tej rzadkiej choroby zaleca się oznaczenie 24, 25(OH)₂D, a stosunek stężeń 25(OH)D do 24,25(OH)₂D przekraczający 50 przemawia za niedoborem 24-hydroksylazy, co można zweryfikować testem genetycznym [37,45]. Sama kamica nerkowa nie jest przeciwwskazaniem do korekcji niedoboru witaminy D na drodze standardowej suplementacji [37,46]. Również dawne obawy o bezpieczeństwo suplementacji witaminy D u chorych z sarkoidozą nie znajdują potwierdzenia w najnowszych pracach [47].

PODSUMOWANIE

Witamina D odgrywa istotną rolę w fizjologii tkanki kostnej i mięśni szkieletowych. Wpływa na gospodarkę wapniowo-fosforanową oraz na regulację apoptozy, różnicowania i proliferacji wielu rodzajów komórek. Niedobór witaminy D przyspiesza utratę masy kostnej, zwiększa ryzyko zachorowania i ciężkiego przebiegu licznych chorób zakaźnych i autoimmunologicznych, a także może zwiększać ryzyko upadków, których skutki medyczne i społeczno-ekonomiczne są ogromne. Wykazano, że niskie stężenie witaminy D ma związek z gorszymi efektami pooperacyjnymi w ortopedii i traumatologii. W świetle tych danych powszechne zapewnienie optymalnego statusu witaminy D jest istotnym celem zdrowia publicznego.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

1. Pludowski P, Ducki C, Konstantynowicz J, Jaworski M. Vitamin D status in Poland. *Pol Arch Med Wewn* 2016; 126: 530-9.
2. Webb AR, Kazantzidis A, Kift RC, et al. Colour Counts: sunlight and skin type as drivers of vitamin D deficiency at UK latitudes. *Nutrients* 2018; 10: 457.
3. Zgliczyński WS, Rostkowska OM, Sarecka-Hujar B. Vitamin D knowledge, attitudes and practices of polish medical doctors. *Nutrients* 2021; 13: 2443.
4. Bikle D, Christakos S. New aspects of vitamin D metabolism and action - addressing the skin as source and target. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16: 234-52.
5. Demay MB. The good and the bad of vitamin D inactivation. *J Clin Invest* 2018; 128: 3736-8.
6. Chauss D, Freiwald T, McGregor R, et al. Autocrine vitamin D signaling switches off pro-inflammatory programs of TH1 cells. *Nat Immunol* 2022; 23: 62-74.
7. Meyer MB, Pike JW. Mechanistic homeostasis of vitamin D metabolism in the kidney through reciprocal modulation of Cyp27b1 and Cyp24a1 expression. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020; 196: 105500.
8. Tobias DK, Luttmann-Gibson H, Mora S, et al. Association of body weight with response to vitamin D supplementation and metabolism. *JAMA Netw Open* 2023; 6: e2250681.
9. Roizen JD, Long C, Casella A, et al. Obesity decreases hepatic 25-hydroxylase activity causing low serum 25-hydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res* 2019; 34: 1068-73.
10. Fleet JC. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. *Mol Cell Endocrinol* 2017; 453: 36-45.
11. Akimbekov NS, Digel I, Sherelkhan DK, Razzaque MS. Vitamin D and phosphate interactions in health and disease. *Adv Exp Med Biol* 2022; 1362: 37-46.
12. Szczęsny G. The role of calcium and vitamin D3 supplementation in patients with fracture of bones. *Ortop Traumatol Rehabil* 2015; 17: 653-61.
13. Latham CM, Brightwell CR, Keeble AR, et al. Vitamin D promotes skeletal muscle regeneration and mitochondrial health. *Front Physiol* 2021; 12: 660498.
14. Chandler PD, Chen WY, Ajala ON, et al. Effect of vitamin D3 supplements on development of advanced cancer: a secondary analysis of the VITAL randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e2025850.
15. Minisola S, Colangelo L, Pepe J, et al. Osteomalacia and vitamin D status: a clinical update 2020. *JBMR Plus* 2021; 5: e10447.
16. Priemel M, von Domarus C, Klatte TO, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 305-12.
17. Iwaszkiewicz C, Leszczyński P. Bone densitometry by radiofrequency echographic multi-spectrometry (REMS) in the diagnosis of osteoporosis. *Forum Reumatologiczne* 2019; 5: 81-8.
18. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019; 30: 3-44.
19. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, et al. Adjusting conventional FRAX estimates of fracture probability according to the recency of sentinel fractures. *Osteoporos Int* 2020; 31: 1817-28.
20. Leszczyński P, Korkosz M, Pawlak-Buś K, et al. Diagnostyka i leczenie osteoporozy – zalecenia Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego 2015. *Forum Reumatologiczne* 2015; 1: 12-24.
21. Föger-Samwald U, Dovjak P, Azizi-Semrad U, Kerschman-Schindl K, Pietschmann P. Osteoporosis: pathophysiology and therapeutic options. *EXCLI J* 2020; 19: 1017-37.
22. van Driel M, van Leeuwen JPTM. Vitamin D and bone: a story of endocrine and auto/paracrine action in osteoblasts. *Nutrients* 2023; 15: 480.

23. Liang B, Burley G, Lin S, Shi YC. Osteoporosis pathogenesis and treatment: existing and emerging avenues. *Cell Mol Biol Lett* 2022; 27: 72.
24. Wei FL, Li T, Gao QY, Huang Y, et al. Association between vitamin D supplementation and fall prevention. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 919839.
25. Komisar V, Dojnov A, Yang Y, et al. Injuries from falls by older adults in long-term care captured on video: prevalence of impacts and injuries to body parts. *BMC Geriatr* 2022; 22: 343.
26. Zura R, Xiong Z, Einhorn T, et al. Epidemiology of fracture nonunion in 18 human bones. *JAMA Surg* 2016; 151: e162775.
27. Nawabi DH, Chin KF, Keen RW, Haddad FS. Vitamin D deficiency in patients with osteoarthritis undergoing total hip replacement: a cause for concern? *J Bone Joint Surg Br* 2010; 92: 496-9.
28. Lavernia CJ, Villa JM, Iacobelli DA, Rossi MD. Vitamin D insufficiency in patients with THA: prevalence and effects on outcome. *Clin Orthop Relat Res* 2014; 472: 681-6.
29. Shin KY, Park KK, Moon SH, Yang IH, Choi HJ, Lee WS. Vitamin D deficiency adversely affects early post-operative functional outcomes after total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2017; 25: 3424-30.
30. Lee A, Chan SKC, Samy W, Chiu CH, Gin T. Effect of hypovitaminosis D on postoperative pain outcomes and short-term health-related quality of life after knee arthroplasty: a cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1812.
31. Maier GS, Maus U, Lazovic D, et al. Is there an association between low serum 25-OH-D levels and the length of hospital stay in orthopaedic patients after arthroplasty? *J Orthop Traumatol* 2016; 17: 297-302.
32. Albright JA, Chang K, Byrne RA, et al. A diagnosis of vitamin D deficiency is associated with increased rates of anterior cruciate ligament tears and reconstruction failure. *Arthroscopy* 2023. S0749-8063(23): 00375-4.
33. Barker T, Martins TB, Hill HR, et al. Low vitamin D impairs strength recovery after anterior cruciate ligament surgery. *J Evid Based Complementary Altern Med* 2011; 16: 201-9.
34. Zafeiris CP, Lyritis GP, Papaioannou NA, et al. Hypovitaminosis D as a risk factor of subsequent vertebral fractures after kyphoplasty. *Spine J* 2012; 12: 304-12.
35. Zargaran A, Zargaran D, Trompeter AJ. The role of Vitamin D in orthopaedic infection: a systematic literature review. *Bone Jt Open* 2021; 2: 721-7.
36. Brambilla L, Peretti GM, Sirtori P, Maffulli N, Mangiavini L. Outcome of total hip and total knee arthroplasty and vitamin D homeostasis. *Br Med Bull* 2020; 135: 50-61.
37. Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, et al. Clinical practice in the prevention, diagnosis and treatment of vitamin D deficiency: a central and eastern european expert consensus statement. *Nutrients* 2022; 14: 1483.
38. Chen M, Li W, Li L, Chai Y, Yang Y, Pu X. Ankylosing spondylitis disease activity and serum vitamin D levels: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101: e31764.
39. Martelli M, Salvio G, Santarelli L, Bracci M. Shift work and serum vitamin D levels: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19: 8919.
40. Bertoldo F, Cianferotti L, Di Monaco M, et al. Definition, assessment, and management of vitamin D inadequacy: suggestions, recommendations, and warnings from the Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Nutrients* 2022; 14: 4148.
41. Máčová L, Bičíková M. Vitamin D: current challenges between the laboratory and clinical practice. *Nutrients* 2021; 13: 1758.
42. Balachandar R, Pullakhandam R, Kulkarni B, Sachdev HS. Relative efficacy of vitamin D. *Nutrients* 2021; 13: 3328.
43. Rastogi A, Bhansali A, Khare N, et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgrad Med J* 2022; 98: 87-90.
44. McCullough P, Amend J. Results of daily oral dosing with up to 60,000 international units (iu) of vitamin D3 for 2 to 6 years in 3 adult males. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 173: 308-12.
45. Azer SM, Vaughan LE, Tebben PJ, Sas DJ. 24-hydroxylase deficiency due to. *J Endocr Soc* 2021; 5: bvab119.
46. Ferraro PM, Taylor EN, Gambaro G, Curhan GC. Vitamin D intake and the risk of incident kidney stones. *J Urol* 2017; 197: 405-10.
47. Gianella F, Hsia CC, Sakhaee K. The role of vitamin D in sarcoidosis *Fac Rev* 2020; 9: 14.

Liczba słów/Word count: 4229

Tabele/Tables: 0

Ryciny/Figures: 0

Piśmiennictwo/References: 47

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Cezary Iwaszkiewicz, Oddział Reumatologii, Układowych Chorób Tkanki Łącznej i Immunoterapii Chorób Reumatycznych, Szpital im. Józefa Strusia w Poznaniu
ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań, tel. 61 873 92 42, e-mail: cezary.iwaszkiewicz@gmail.com

Otrzymano / Received 23.07.2023 r.
Zaakceptowano / Accepted 07.08.2023 r.