



W numerze m.in.:

DONIESIENIA ZE ŚWIATA

- Światowy konsensus dotyczący zapobiegania i leczenia krzywicy niedoborowej — *Jędrzej Sarnecki*

PRACE POGLĄDOWE

- Interwencje wspierające karmienie naturalne — *Anna Liberek, Agnieszka Czerwińska-Osipiak i wsp.*
- Hipotrofia wewnątrzmaciczna w aspekcie zaburzeń hormonalnych — *Alicja Korpysz, Sylwester Prokurat*
- Zasady higieny ucha u dzieci — *Tomasz Grochowski*
- Wybrane objawy alarmowe w gastroenterologii dziecięcej — *Agnieszka Krzywicka*
- Diety eliminacyjne w diagnostyce i leczeniu alergii na białka mleka krowiego — *Aneta Krogulska*
- Zapalenia naczyń u dzieci – zasady klasyfikacji i rozpoznawania — *Kamila Ludwikowska, Leszek Szenborn*
- Rozpoznawanie i leczenie zapaleń naczyń u dzieci — *Kamila Ludwikowska, Leszek Szenborn*

Witamina D - w zdrowiu i w chorobie — *Anna Liberek, Karolina Śledzińska i wsp.*

- Odmowa jedzenia u niemowląt w 6.-9. miesiącu życia. Aspekt neuromotoryczny w nabywaniu kompetencji pokarmowych — *Magdalena Czajkowska, Hubert Maćkowiak*
- Aktualna Piramida Zdrowego Żywienia i Aktywności Fizycznej w profilaktyce chorób cywilizacyjnych wśród dzieci i młodzieży — *Artur Mazur, Ewelina Polak i wsp.*
- Znaczenie programowania mikrobiotycznego w rozwoju przewlekłych chorób nieinfekcyjnych — *Bożena Cukrowska*
- Rola markerów molekularnych jako czynników prognostycznych w wyściółczakach u dzieci — *Maria Łastowska, Magdalena Tarasińska i wsp.*
- Postępowanie terapeutyczne w hiperamonemii pierwotnej — *Dariusz Rokicki, Edyta Szymańska*

PRACE ORYGINALNE

- Zastosowanie metody spektroskopii bliskiej podczerwieni w lekkich urazach głowy u dzieci w warunkach Szpitalnego Oddziału Ratunkowego – doniesienie wstępne. — *Stefan Anzelewicz, Piotr Czauderna*
- Stany nagłe w pediatrii – pacjenci szpitalnego oddziału ratunkowego przekazani przez zespół ratownictwa medycznego — *Ewelina Janczewska, Zenon Truszczyński i wsp.*
- Ocena sposobu żywienia noworodków i niemowląt do 12. miesiąca życia – wielośrodkowe badanie ankietowe — *Martyna Hordowicz, Barbara Królak-Olejnik*
- Wielośrodkowe badanie oceniające skuteczność preparatu Dicopeg Junior w porównaniu z laktulozą w leczeniu czynnościowego zaparcia stolca u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat. Badanie prospektywne z randomizacją — *Grzegorz Oracz, Joanna Sieczkowska i wsp.*

OPIS PRZYPADKU

■ Przypadek 16-letniego pacjenta z zespołem antyfosfolipidowym w przebiegu toczenia rumieniowego układuowego — *Marzena Świerczyńska*



www.standardy.pl/pediatrics

Konferencja dydaktyczna dla pielęgniarek
neonatologicznych, ginekologicznych i położnych



II EDYCJA

KONFERENCJA

ROLA PIEŁĘGNIARKI I POŁOŻNEJ
W OPIECE NAD NOWORODKIEM

25 lutego 2017 r.

Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie
Centrum Konferencyjne

Koordinator merytoryczny: prof. dr hab. med. Maria Katarzyna Borszewska-Kornacka

Patronat Honorowy: Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka WUM
Oddział Warszawski Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego

PROGRAM

- | | | | |
|-------------|---|-------------|--|
| 9.00-9.10 | Otwarcie konferencji | 12.25-12.45 | Niedokrwistość wcześniaków
<i>dr n. med. Justyna Tołłoczko – Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka WUM</i> |
| 9.10-9.30 | Wykład inauguracyjny – tytuł do ustalenia
<i>prof. dr hab. med. Ewa Dmoch-Gajzlerska</i> | 12.45-12.55 | Prezentacja firmy
<i>Przedstawiciel firmy</i> |
| 9.30-11.15 | Sesja I
<i>Prowadzenie: prof. dr hab. med. Ewa Dmoch-Gajzlerska</i> | 12.55-13.15 | Martwicze zapalenie jelit związane z transfuzją krwi
<i>prof. dr hab. n. med. Maria Katarzyna Borszewska-Kornacka – Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka WUM</i> |
| 9.30-9.50 | Krwawienia płodowo-matczyne – czy zawsze o tym pamiętamy
<i>dr hab. n. med. Dorota Pawlik – Klinika Neonatologii CM UJ Kraków</i> | 13.15-13.30 | Dyskusja |
| 9.50-10.00 | Prezentacja firmowa
<i>Przedstawiciel firmy</i> | 13.30-14.10 | Przerwa (lunch) |
| 10.00-10.20 | Opieka pielęgniarska w oddziale przyjaznym noworodkowi i rodzinie
<i>mgr Katarzyna Kaźmierczak, mgr Katarzyna Kosuś Oddział Intensywnej Terapii Dzieci i Noworodków Wojewódzkiego Centrum Medycznego w Opolu</i> | 14.10-15.45 | Sesja III
<i>Prowadzenie: prof. dr hab. med. Maria Katarzyna Borszewska-Kornacka</i> |
| 10.20-10.40 | Oddział intensywnej terapii w oczach rodziców; "Wejście na oddział było dla mnie jak skok na bungee"
<i>dr hab. n. med. Dorota Pawlik – Klinika Neonatologii CM UJ Kraków</i> | 14.10-14.30 | Wszystko o cewnikach na OIOM-ie noworodkowym
<i>prof. dr hab. n. med. Magdalena Rutkowska – Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka IMiD w Warszawie</i> |
| 10.40-11.00 | Wczesne żywienie enteralne, czyli wszystko o colostrum
<i>dr n. med. Maria Wilińska – Klinika Neonatologii CMKP Warszawa</i> | 14.30-14.50 | Profilaktyka niedoboru żelaza u noworodków
<i>mgr Michał Teisner</i> |
| 11.00-11.15 | Dyskusja | 14.50-15.10 | Trudna droga do karmienia piersią matek wcześniaków
<i>mgr Agnieszka Muszyńska-Konsultant Laktacyjny, Szpital Kliniczny im. Ks. Anny Mazowieckiej</i> |
| 11.15-11.45 | Przerwa | 15.10-15.30 | My nie jesteśmy odwiedzającymi-rola rodziców w opiece nad wcześniakiem podczas hospitalizacji
<i>prof. dr hab. n. med. Maria Katarzyna Borszewska-Kornacka – Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka WUM</i> |
| 11.45-13.15 | Sesja II
<i>Prowadzenie: prof. dr hab. med. Barbara Królak-Olejnik</i> | 15.30-15.45 | Dyskusja |
| 11.45-12.05 | Dźwięk w neonatologii
<i>prof. dr hab. n. med. Barbara Królak-Olejnik – Katedra i Klinika Neonatologii UM we Wrocławiu</i> | | |
| 12.05-12.25 | Zmiany skórne u noworodków
<i>Dr Agnieszka Jalowska – Katedra i Klinika Neonatologii UM we Wrocławiu</i> | | |

MEDIUS
SYMPOZJA • KONFERENCJE

Medius Sp. z o.o.,
ul. Powstańców Śląskich 26a,
01-381 Warszawa
tel. +48 22 642 09 40
e-mail: biuro@medius.com.pl

Witamina D – w zdrowiu i w chorobie

Vitamin D – in health and disease

Karolina Śledzińska¹, Piotr Landowski², Anna Liberek^{3,4}

¹ Kliniczny Oddział Pediatrii, COPERNICUS Podmiot Leczniczy Sp. z o.o.

² Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci, Gdański Uniwersytet Medyczny

³ Zakład Pielęgniarstwa Ogólnego, Katedra Pielęgniarstwa, Wydział Nauk o Zdrowiu z Oddziałem Pielęgniarstwa i Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁴ COPERNICUS Podmiot Leczniczy Sp. z o.o. Szpital św. Wojciecha w Gdańsku

STRESZCZENIE

Badania prowadzone w ostatnich latach, poza rolą witaminy D w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej i jej powikłań metabolicznych, podkreślają jej możliwy udział w patogenezie licznych schorzeń, m.in. chorób autoimmunizacyjnych, nowotworowych, endokrynologicznych, metabolicznych, kardiologiczno-naczyniowych oraz układu pokarmowego. U podstaw pleiotropowego działania witaminy D leży obecność receptora witaminy D (VDR) na powierzchni niemal wszystkich komórek organizmu ludzkiego.

Badania sugerują powszechny niedobór witaminy D w ogólnej populacji, zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Szeroki pleiotropowy zakres działania witaminy D zachęca do jej odpowiedniej suplementacji w różnych grupach wiekowych oraz w przypadku licznych schorzeń. Konieczne są jednak dalsze badania mające na celu ustalenie jednoznacznych wskazań do jej suplementacji oraz zdefiniowanie optymalnych dawek.

Standardy Medyczne/Pediatrica ■ 2016 ■ T. 13 ■ 993-999

SŁOWA KLUCZOWE: ■ WITAMINA D ■ POLIMORFIZMY GENU RECEPTORA WITAMINY D ■ DZIECI

ABSTRACT

Apart from the well-known role of vitamin D in the regulation of calcium-phosphorus balance and its metabolic complications, recent research emphasize its possible involvement in the pathogenesis of many diseases such as: autoimmune, endocrine, metabolic, cardio-vascular, gastrointestinal diseases and cancer. The presence of the vitamin D receptor (VDR) on the surface of nearly all cells of the human body is fundamental for vitamin D pleiotropic action. Multiple studies suggest common vitamin D deficiency in the general population, both children and adults. Miscellaneous attributes of vitamin D encourages adequate supplementation in all age groups and numerous diseases. However, further research is needed to thoroughly establish indications and exact doses of vitamin D for people in health and the disease.

Standardy Medyczne/Pediatrica ■ 2016 ■ T. 13 ■ 993-999

KEY WORDS: ■ VITAMIN D ■ VITAMIN D RECEPTOR GENE POLYMORPHISMS ■ CHILDREN

Wprowadzenie

Udział witaminy D w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej i jej powikłań metabolicznych (krzywicy, osteoporozy, osteopenii) jest szeroko poznany. Badania prowadzone w ostatnich latach podkreślają możliwy udział witaminy D w patogenezie licznych schorzeń, m.in. chorób autoimmunizacyjnych, nowotworowych, endokrynologicznych, metabolicznych, kardiologiczno-naczyniowych oraz układu pokarmowego¹. U podstaw pleiotropowego działa-



GŁÓWNE TEZY

1. Badania prowadzone w ostatnich latach podkreślają możliwy udział witaminy D w patogenezie licznych schorzeń, m.in. chorób autoimmunizacyjnych, nowotworowych, endokrynologicznych, metabolicznych, kardiologiczno-naczyniowych oraz układu pokarmowego.
2. U podstaw pleiotropowego działania witaminy D leży obecność receptora witaminy D na powierzchni niemal wszystkich komórek organizmu ludzkiego.

nia witaminy D leży obecność receptora witaminy D (ang. *vitamin D receptor*, VDR) na powierzchni niemal wszystkich komórek organizmu ludzkiego².

Witamina D – rys historyczny

Pierwsze udokumentowane dane na temat krzywicy sięgają 1650 r., kiedy to Glisson i Whistler opisali schorzenie kości manifestujące się licznymi deformacjami szkieletu oraz osłabioną siłą mięśni u dzieci zamieszkujących uprzemysłowione miasta Wielkiej Brytanii i północnej Europy³. Jako pierwszy korzystny wpływ promieniowania słonecznego („kąpieli słonecznych”) w zapobieganiu i leczeniu krzywicy udokumentował Jędrzej Śniadecki w 1822 r.⁴. Mimo że tran (olej z wątroby dorsza) był stosowany przez stulecia, dopiero w 1918 r. Mellanby, przeprowadzając eksperyment medyczny na psach rasy *beagle*, udowodnił jego działanie przeciwkrzywiczne⁵. Ukoronowaniem badań nad witaminą D była Nagroda Nobla z chemii dla profesora Windausa za „pracę nad budową steroli oraz ich związkiem z witaminami”, w tym witaminą D. Aktywny metabolit witaminy D – 25-hydroksycholekalcyferol [$25(\text{OH})\text{D}_3$] – wyizolowano dopiero w 1968 r.⁵.

Struktura i źródła witaminy D

Witamina D należy do heterogennej grupy związków rozpuszczalnych w tłuszczach. Wyróżniamy witaminę D_2 (ergokalcyferol) pochodzenia roślinnego oraz witaminę D_3 (cholekalcyferol) pochodzenia zwierzęcego⁶.

Głównym źródłem witaminy D jest jej synteza skórna pod wpływem działania promieni słonecznych oraz jej podaż z pokarmem.

Dla zapewnienia optymalnej dziennej dawki witaminy D mieszkańcy Europy Środkowej powinni ekspozycjonować ok. 18% powierzchni ciała (np. przedramiona i częściowo nogi), bez stosowania filtrów ochronnych, 2-3 razy w tygodniu przez minimum 15 min w godzinach między 10 a 15 od kwietnia do września⁷.

Ekspozycja na promieniowanie słoneczne u dzieci, mimo stymulowania syntezy witaminy D_3 w skórze, budzi liczne kontrowersje; nadmierne promieniowanie słoneczne wiąże się bowiem z ryzykiem rozwoju nowotworów skóry⁸. Amerykańska Akademia Pediatrii (American Academy of Pediatrics, AAP) zaleca, aby dzieci w wieku do 6 miesięcy nie były wystawiane bezpośrednio na słońce⁶.

Znaczącym źródłem witaminy D dla organizmu jest żywność. Zróżnicowana dieta, bogata w tłuste ryby (makrela, łosoś, sardynki), tran, jaja kurze, może pokryć dzienne zapotrzebowanie na tę witaminę, jednak zwykle podaż witaminy D z diety jest niewystarczająca⁹. Coraz częściej różnorodne pokarmy są wzbogacane w witaminę D, m.in. mieszanki mleczne, kaszki i mleka modyfikowane, płatki śniadaniowe.

Metabolizm witaminy D

Witamina D po przeniknięciu do krążenia łączy się z białkiem nośnikowym (ang. *vitamin D binding protein*, DBP), a następnie dociera do wątroby, gdzie następuje proces hydroksylacji do postaci $25(\text{OH})\text{D}_3$. Enzym 25-hydroksylaza należy do nadrodziny cytochromu P450 i jest aktywny zarówno w mitochondriach (CYP27A1), jak i w mikrosomach (CYP3A4, CYP32R1) hepatocytów i ulega autoregulacji pod wpływem produktu tej reakcji oraz przy udziale $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ¹⁰. Kolejne przemiany witaminy D zachodzą w mitochondriach komórek proksymalnych cewek nerkowych. Witamina $25(\text{OH})\text{D}_3$ metabolizowana jest do jej aktywnej postaci – $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ – lub nieaktywnego metabolitu – $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, w zależności od zaopatrzenia ustroju w witaminę D oraz od stężeń wapnia i fosforu we krwi. Największy aktywizujący wpływ na proces 1-alfa-hydroksylacji wykazuje parathormon (PTH), ale również insulina, estrogeny oraz obniżone stężenie wapnia lub fosforu we krwi. Do inaktywacji produktów metabolizmu witaminy D dochodzi poprzez sprzęganie z kwasem glukuronowym i wydalanie do żółci lub sprzęganie z kwasem siarkowym i wydalanie z moczem¹⁰.

Aktywna postać witaminy D – $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ – powstaje również pozanerkowo. Badania przeprowadzone przez Stumpf i wsp. w 1979 r. wykazały obecność $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ znakowanej ^3H m.in. w komórkach wysepek trzustkowych, keratynocytach, komórkach układu nerwowego, promielocytach, makrofagach i limfocytach T. Aktywna postać witaminy D wiąże się z VDR, który jest obecny na niemal wszystkich komórkach organizmu (skóra, gonady, prostata, gruczoł piersiowy, serce, mózg i komórki jednojądrzaste), wywierając wpływ na regulację proliferacji i różnicowania się komórek oraz działając immunomodulacyjnie¹¹. Działania te określone są jako nieklasyczne funkcje witaminy D i zachodzą wewnątrz komórki (autokrynnie) lub lokalnie (parakrynnie). Tanaka i wsp. jako jedni z pierwszych wykazali *in vitro* wpływ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na zahamowanie proliferacji linii komórek białaczkowych mysich i ludzkich oraz ich stymulację do postaci dojrzałych makrofagów¹². Niestety, próby zastosowania tej formy terapii *in vivo* nie powiodły się. Kolejne badania u chorych na łuszczycę przeprowadzono na keratynocytach posiadających VDR, gdzie po ekspozycji na $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dochodziło do zahamowania proliferacji i indukcji procesu różnicowania się. Odkrycie to znalazło zastosowanie w terapii łuszczycy analogami witaminy D^{13} . Działanie antyproliferacyjne witaminy D wzbudziło zainteresowanie naukowców zajmujących się tematyką onkologiczną. Schwartz i wsp. udowodnili, że komórki raka prostaty wykazywały aktywność 1-alfa-hydroksylazy¹⁴. Możliwość

przekształcania 25(OH)D₃ do jej aktywnej postaci potwierdzono również w wielu innych tkankach, zarówno zdrowych, jak i zmienionych nowotworowo (komórki raka jelita grubego, płuc, piersi)⁸.

Niedobór witaminy D w populacji ogólnej

Uważa się, że najprecyzyjniej zasoby witaminy D w organizmie definiuje stężenie 25(OH)D₃ we krwi, które zależy jedynie od jej syntezy skórnej i podaży z pokarmem. Na stężenie aktywnej formy witaminy D – 1,25(OH)₂D₃ – ma wpływ wiele innych czynników regulatorowych. Niedobór 25(OH)D₃ może powodować wzrost stężenia PTH i w rezultacie wzrost stężenia 1,25(OH)₂D₃, co może prowadzić do błędnych wniosków dotyczących zasobów witaminy D w ustroju⁹. Na syntezę 1,25(OH)₂D₃ mają wpływ także inne hormony (kortyzol, estradiol), jak również stężenie wapnia, fosforu i innych czynników (np. FGF 23). Kolejnym powodem pomiaru stężenia 25(OH)D₃ we krwi jest jej 1000-krotnie wyższe stężenie w porównaniu z 1,25(OH)₂D₃ oraz dłuższy okres półtrwania⁹. Dotychczas przeprowadzone badania nie pozwalają na jednoznaczne ustalenie referencyjnego stężenia 25(OH)D₃ we krwi. Wskazują one, że stężenie 25(OH)D₃ poniżej 20 ng/ml powoduje wtórną nadczynność przytarczyc i w rezultacie przyspieszoną resorpcję kości u dorosłych, a poziom powyżej 32 ng/ml wydaje się być optymalny dla funkcjonowania przytarczyc oraz maksymalnego wchłaniania wapnia w jelicie¹⁵. Natomiast Norman i wsp. stwierdzili, że 1-alfa-hydroksylaza wykazuje 50% aktywności enzymatycznej przy stężeniu 25(OH)D₃ równym 40 ng/ml, a 100% aktywności przy poziomie 100 ng/ml¹⁶. Badanie przeprowadzone przez Priemel i wsp., poddające analizie wyniki 675 biopsji talerza kości biodrowej wraz z równoczesną oceną stężenia 25(OH)D₃ we krwi, nie wykazało w badaniu histomorfometrycznym cech osteomalacji przy stężeniu witaminy D powyżej 30 ng/ml, podczas gdy przy wartościach w przedziale 21-29 ng/ml już u 21% dorosłych stwierdzono pewne defekty mineralizacji kości¹⁷. Analiza badań przekrojowych oraz epidemiologicznych obejmujących plejotropowe działanie witaminy D (układ kostno-mięśniowy, immunologiczny, krążenia, wpływ na płodność, ciążę, demencję, nowotwory, śmiertelność) wykazała możliwe działanie prewencyjne witaminy D przy stężeniu 25(OH)D₃ w surowicy w zakresie 30-50 ng/ml¹⁸. Wyniki te budzą jednak kontrowersje – jednoznaczne określenie, czy deficyt witaminy D jest czynnikiem ryzyka, czy czynnikiem jedynie współtwarzającym, jest trudne i wymaga przeprowadzenia dalszych badań z randomizacją. Biorąc pod uwagę powyższe dowody, eksperci opracowujący wytyczne suplementacji witaminą D dla Europy Środkowej jako referencyjne określili stężenie 25(OH)D₃ w surowicy

w przedziale 30-50 ng/ml, a niedobór wymagający dawek leczniczych witaminy D – jako stężenie poniżej 20 ng/ml. Wartości w granicach 20-30 ng/ml uznano za suboptymalne, wymagające nieznacznego zwiększenia dziennej dawki suplementacji. W przypadku stężenia witaminy D powyżej 100 ng/ml zalecono zmniejszenie dawki lub zaprzestanie suplementacji, a stężenie powyżej 200 ng/ml określono jako toksyczne dla organizmu⁷.

Doniesienia z ostatnich lat sugerują powszechny niedobór witaminy D w populacji zarówno dziecięcej, jak i u osób dorosłych. Potwierdzeniem jest szeroka analiza stężenia witaminy D przeprowadzona u 168 389 osób z 44 krajów z całego świata, gdzie niedobór witaminy D, określony jako stężenie 25(OH)D₃ poniżej 30 ng/ml, stwierdzono u zdecydowanej większości badanych (88,1%)¹⁹. W populacji polskiej w badaniu obejmującym największą dotychczas pod względem liczebności próbę populacyjną dorosłych Polaków (5775 osób) wykazano średnie stężenie 25(OH)D₃ równe 18 ng/ml, a u 89,9% badanych stężenie poniżej 30 ng/ml²⁰. Powszechny niedobór witaminy D występuje również u dzieci i może dotyczyć nawet do 85% nastolatków. Jedynie w niemowlęctwie stężenie witaminy D u większości dzieci było prawidłowe, co można tłumaczyć przestrzeganiem zaleceń suplementacji przez opiekunów²¹.

Dwie główne przyczyny niedoboru witaminy D to obniżona synteza skórna oraz niedostateczna podaż z pokarmem⁹.

Upośledzona synteza skórna może mieć związek z krótkotrwałą i niewielką ekspozycją na promieniowanie słoneczne, ciemniejszą karnacją, wyższym BMI (ang. *Body Mass Index*), podeszłym wiekiem, szerokością geograficzną, znacznym stopniem zachmurzenia, zanieczyszczeniem powietrza czy stosowaniem kremów z wysokimi filtrami³. Filtr ochronny SPF 8 redukuje skórą syntezę witaminy D o co najmniej 95%, a SPF 15 – niemal w 100%³. W Kanadzie opisano przypadek dziecka z biochemicznymi i radiologicznymi wykładnikami krzywicy, powstałej prawdopodobnie na skutek nadmiernej aplikacji kremu z filtrem 30²².

Zaburzenia wchłaniania witaminy D w jelicie mogą być następstwem diety ubogiej w witaminę D (wyłączne karmienie piersią), stosowania diet eliminacyjnych (alergia na białko mleka krowiego, nietolerancja laktozy, zaburzenia odżywiania, całkowite żywienie pozajelitowe) czy upośledzonego trawienia i wchłaniania [celiakia, mukowiscydoza, nieswoiste zapalenia jelit (NZJ), niewydolność wątroby, cholestaza]^{6,15,23}.

Do grup ryzyka niedoboru witaminy D należą również osoby z zaburzeniami metabolicznymi (nadczynność przytarczyc, otyłość), stosujące określone leki (glikokortykosteroidy, leki przeciwpadaczkowe,

przeciwwirusowe, ketokonazol, izoniazyd, rifampinę), z przewlekłą niewydolnością nerek, z cholestazą, z chorobami ziarniniakowymi (gruźlica, sarkoidoza), genetycznymi (krzywicą typu I, II, III), chorobami układu krążenia, przewlekłymi infekcjami, chorobami autoimmunizacyjnymi, alergicznymi, nowotworami^{7,8,23}.

Receptor witaminy D

Receptor witaminy D należy do grupy jądrowych czynników transkrypcyjnych; jego struktura utworzona jest z konserwatywnej domeny wiążącej DNA (ang. *DNA binding domain*, DBD) oraz domeny wiążącej ligand (ang. *ligand binding domain*, LBD), która zawiera domenę AF2 (ang. *activation function*) pozwalającą na aktywację transkrypcji. VDR znajduje się zarówno w cytoplazmie, jak i w jądrze komórkowym, jednakże w przeważającej większości jest białkiem jądrowym².

Połączenie 1,25(OH)₂D₃ z domeną wiążącą ligand receptora witaminy D prowadzi do heterodimeryzacji z kwasem 9-cis retinoidowym (RXR, retinoidowym receptorem X), a następnie powiązania powstałego kompleksu ze specyficzną sekwencją DNA, zwaną VDRE (ang. *vitamin D response elements*)².

Poznanie szczegółów budowy struktury krystalicznej receptora witaminy D na poziomie molekularnym oraz zależności między ligandami daje nadzieję na opracowanie w przyszłości analogów witaminy D bez działania kalcemicznego; mogą mieć one zastosowanie w terapii krzywicy odpornej na witaminę D przebiegającej z mutacją VDR²⁴.

Badacze wykazali, że VDR funkcjonuje również jako receptor dla kwasu litocholowego, jednego z kwasów żółciowych będącego potencjalnym kancerogenem jelitowym. Poprzez aktywację VDR dochodzi do ekspresji cytochromu CYP3A, dzięki któremu zachodzi proces detoksyfikacji kwasu litocholowego w wątrobie i jelicie. Mechanizm ten może tłumaczyć działanie przeciwnowotworowe witaminy D w jelicie²⁴.

Aktywna postać witaminy D po związaniu się z VDR wywołuje bezpośrednie działanie genomowe – reguluje ekspresję niemal 300 genów, czyli ok. 3% ludzkiego genomu²⁵. Gen kodujący białko receptora witaminy D znajduje się na długim ramieniu chromosomu 12 (12q13.1). Do polimorfizmów funkcjonalnych genu *VDR* należą polimorfizmy pojedynczego nukleotydu w pobliżu końca 3'UTR rozpoznawane przez endonukleazy – ApaI, BsmI i TaqI. Polimorfizmy BsmI (G/A) (rs731236) oraz ApaI (G/T) (rs7975232) umiejscowione są w intronie między 8 a 9 eksonem, a polimorfizm TaqI (T/C) (rs731236) w eksonie 9. Mogą one wpływać na stabilność mRNA, a w rezultacie na translację mRNA genu *VDR*²⁵. Kolejnym polimorfizmem funkcjonalnym jest polimorfizm FokI (C/T) (rs10735810) zlokalizowany

w eksonie 2, którego produkt wykazuje większą aktywność biologiczną²⁵. Opisano ponadto polimorfizm genu *VDR* – Cdx2 (A/G) – prowadzący do obniżonej ekspresji *VDR* w jelitach i w konsekwencji do zmniejszonej absorpcji wapnia²⁶. Analiza polimorfizmów genu *VDR* dotyczy głównie ich związku z chorobami metabolicznymi kości, a wyniki dotychczasowych badań oceniających związek polimorfizmów z gęstością mineralną kości, ryzykiem złamań czy osteoporozą nie są jednoznaczne²⁷. Prowadzono także badania nad ewentualnym związkiem polimorfizmów genu *VDR* m.in. z łuszczycą, chorobą Gravesa, gruźlicą, cukrzycą typu 1 i 2, stwardnieniem rozsianym, nadczynnością przytarczyc, astmą, schorzeniami wątroby, ryzykiem nowotworów i NZJ²⁸.

Witamina D a immunologia

Witamina D jest ważnym regulatorem odpowiedzi immunologicznej, czego dowodem jest m.in. obecność VDR na komórkach układu immunologicznego – limfocytach T i B, monocytach oraz komórkach prezentujących antygen, takich jak makrofagi czy komórki dendrytyczne²⁴.

Już w latach 80. ubiegłego wieku Adams i wsp. wykazali, że hiperkalcemia w przebiegu sarkoidozy jest spowodowana pozanerkową produkcją aktywnej postaci witaminy D. Makrofagi wyizolowane z ziarniniaków sarkoidalnych wykazywały zwiększoną aktywność 1-alfa-hydroksylazy. Proces ten był stymulowany przez IFN gamma, a hamowany przez glikokortykosteroidy; obserwacje te znalazły zastosowanie w terapii sarkoidozy²⁹. Kolejnym dowodem udziału witaminy D w nieswoistej odpowiedzi immunologicznej jest badanie przeprowadzone przez Liu i wsp. wykazujące, że aktywacja receptorów *Toll-like* (ang. *Toll-like receptor*, TLR) na ludzkich makrofagach stymulowała ekspresję receptora witaminy D oraz genów 1-alfa-hydroksylazy, prowadząc do produkcji białek – katelicydyn, o szerokim działaniu przeciwbakteryjnym, zarówno Gram dodatnim, jak i Gram ujemnym³⁰.

Wykazano również, że 1,25(OH)₂D₃ stymuluje ekspresję receptorów rozpoznających wzorce genu *NOD2/CARD1/IBD1* w monocytach i komórkach nabłonka. Aktywacja genu *NOD2* poprzez agonistę – dipeptyd muramyłowy (produkt rozpadu bakteryjnego) – stymuluje funkcję czynnika transkrypcyjnego NF-kappaB (ang. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), który indukuje ekspresję genu kodującego białko antybakteryjne – defensynę b2 (*DEFB2/HBD2*)³¹.

Witamina D stymuluje immunologiczną odpowiedź nieswoistą, jej działanie w przypadku odpowiedzi swoistej jest przeciwne, jest jej supresorem. Efektorem aktywnej postaci witaminy D są komórki CD4+, do których należą m.in. limfocyty Th1 oraz Th2.

Limfocyty Th1 wpływają na odpowiedź komórkową i wydzielają w głównej mierze IL-2, IFN gamma i TNF alfa, natomiast limfocyty Th2 są źródłem głównie IL-4 i IL-10 oraz hamują działanie limfocytów Th1²⁴. Lemire i wsp. wykazali supresyjny wpływ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na komórki Th1 oraz produkcję IL 2, IFN gamma i TNF alfa, również na poziomie transkrypcyjnym³². Witamina D stymuluje ponadto wydzielanie cytokin przez limfocyty Th2, przez co blokuje limfocyty Th1 oraz odpowiedź komórkową³³. Aktywna postać witaminy D wpływa także hamująco na limfocyty Th17 wydzielające IL-17, która jest odpowiedzialna za szybki rozwój reakcji zapalnej i ma udział w patogenezie niektórych chorób z kręgu autoimmunizacji³⁴.

Witamina $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ oddziałuje ponadto na limfocyty regulatorowe T reg. Ich zadaniem jest kontrola i hamowanie nadmiernej reakcji przeciwzapalnej, reakcji typu nadwrażliwości oraz nadmiernej reaktywności, w szczególności wobec własnych antygenów³⁵. Witamina D stymuluje wydzielanie immunosupresyjnych cytokin IL-10 i TGF beta, ułatwiając różnicowanie limfocytów T regulatorowych³⁵.

Badania Chen i wsp. wykazały niewielką naturalną ekspresję genu *VDR* w limfocytach B oraz jej zwiększenie w obecności $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Wpływa to hamująco na proliferację limfocytów B oraz różnicowanie się komórek plazmatycznych i wytwarzanie przeciwciał³⁶.

Nadrzędną rolę w stosunku do limfocytów T odgrywają komórki dendrytyczne. Jest to populacja heterogenna wykazująca możliwość immunoregulacji i immunotolerancji oraz pobudzania limfocytów T po kontakcie z obcym antygenem czy komórką nowotworową. Komórki dendrytyczne doprowadzają do różnicowania się naiwnych limfocytów T do postaci komórek CD4+, CD8+ oraz limfocytów T reg. Aktywna postać witaminy D poprzez działanie regulacyjne na komórkę prezentującą antygen, głównie na indukującą tolerancję immunologiczną DC, hamuje powstawanie limfocytów T efektorowych i jednocześnie stymuluje powstawanie limfocytów T regulatorowych³⁷.

Udział witaminy D w regulacji odpowiedzi odpornościowej znajduje swoje odzwierciedlenie w licznych badaniach nad patogenezą chorób autoimmunizacyjnych. Najwięcej obserwacji dotyczy badań nad stwardnieniem rozsianym, toczeniem rumieniowatym układowym, autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy, cukrzycą typu 1 oraz NZJ^{1,38}.

Witamina D w chorobach układu pokarmowego

Witamina D do swojego optymalnego działania wymaga prawidłowego anatomicznie i funkcjonalnie przewodu pokarmowego, w szczególności jelita cienkiego,



DO ZAPAMIĘTANIA

- U podstaw pleiotropowego działania witaminy D leży obecność receptora witaminy D na powierzchni niemal wszystkich komórek organizmu ludzkiego.
- Podkreśla się możliwy udział witaminy D w patogenezie licznych schorzeń, m.in.: chorób autoimmunizacyjnych, nowotworowych, endokrynologicznych, metabolicznych, kardiologiczno-naczyniowych oraz układu pokarmowego.
- Najprecyzyjniej zasoby witaminy D w organizmie definiuje stężenie $25(\text{OH})\text{D}_3$ we krwi, które zależy jedynie od jej syntezy skórnej i podaży z pokarmem.
- Doniesienia z ostatnich lat sugerują powszechny niedobór witaminy D w populacji zarówno dziecięcej, jak i u osób dorosłych.
- Referencyjne stężenie witaminy $25(\text{OH})\text{D}_3$ w surowicy dla Europy Środkowej mieści się w przedziale 30-50 ng/ml.
- Szeroki pleiotropowy zakres działania witaminy D zachęca do jej odpowiedniej suplementacji w różnych grupach wiekowych oraz w przypadku licznych schorzeń.

wątroby i trzustki. W wątrobie zachodzą przemiany metaboliczne witaminy D, ale także tutaj produkowane jest białko DBP (ang. *vitamin D binding protein*) niezbędne do jej transportu. Istotną rolę w obrocie witaminy D odgrywa krążenie wątrobowo-jelitowe, zmieniające się wraz z wiekiem, stosowanymi lekami czy ewentualnymi zabiegami operacyjnymi²³.

Aktywna postać witaminy D wywiera wpływ na komórki jelita cienkiego w sposób bezpośredni i pośredni, czego końcowym efektem jest zwiększenie wchłaniania wapnia z przewodu pokarmowego. Poprzez swoje działanie pozareceptorowe, czyli w mechanizmie bezpośrednim, witamina D dzięki modyfikacji struktury fosfolipidów powoduje wzrost przepuszczalności błony enterocyta dla jonów wapnia. Mechanizm pośredni natomiast polega na produkcji białka wiążącego wapń (ang. *Calcium Binding Protein*, CaBP) na drodze aktywacji genomu. Niedobór witaminy D skutkuje m.in. hipokalcemią, wzrostem stężenia parathormonu, co w rezultacie doprowadza do zaburzeń gospodarki kostnej w organizmie. Badania nad przyczynami obniżonej gęstości kości u dzieci z NZJ były jednym z pierwszych impulsów przeprowadzenia analizy stężenia witaminy D w tej grupie pacjentów. NZJ przebiegają z zaburzeniami wchłaniania, a dzieci z tą chorobą należą do grupy ryzyka m.in. występowania zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej. Często obserwuje się u nich zaburzenia odżywiania czy opóźnienie wzrastania¹⁵.

Doniesienia z ostatnich lat skupiają się na immunomodulującej roli kalcytriolu. Aktywna postać witaminy D poprzez oddziaływanie na swój receptor wpływa na rozwój tolerancji immunologicznej. Badania na zwierzętach dowodzą udziału witaminy D w prawidłowej odpowiedzi immunologicznej zachodzącej

w obrębie jelita. Brak ekspresji genu *VDR* na mysich modelach zapalenia jelit nasilał przebieg choroby, a podaż witaminy $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ zapobiegała i łagodziła objawy chorobowe NZJ u myszy pozbawionych *IL-10* („*IL-10 knock out mice*”)³⁹. Ponadto badania na zwierzętach oraz obserwacje epidemiologiczne u ludzi wykazały udział witaminy D w patogenezie chorób autoimmunizacyjnych z przewagą cytokin Th1-zależnych (stwardnienie rozsiane, reumatoidalne zapalenie stawów, cukrzyca typu 1)³⁸.

Szeroki pleiotropowy zakres działania witaminy D zachęca do jej odpowiedniej suplementacji w różnych grupach wiekowych oraz w przypadku licznych schorzeń. Konieczne są jednak dalsze badania mające na celu ustalenie jednoznacznych wskazań do jej suplementacji oraz zdefiniowanie optymalnych dawek. Być może dalsze poznanie biologii i genetyki receptora witaminy D pozwoli na dogłębne zrozumienie roli witaminy D w zdrowiu i w chorobie.

dr hab. n. med. Anna Liberek, prof. nadzw. GUMed



Gdański Uniwersytet Medyczny, Zakład Pielęgniarstwa
Ogólnego, Katedra Pielęgniarstwa, Wydział Nauk o Zdrowiu
z Oddziałem Pielęgniarstwa i Instytutem Medycyny Morskiej
i Tropikalnej
80-462 Gdańsk, al. Jana Pawła II 50

alib@gumed.edu.pl

Autorstwo manuskryptu:

Karolina Śledzińska - opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej, zestawienie danych, napisanie artykułu,

Piotr Landowski - zestawienie danych, nadzór nad ostateczną wersją artykułu,

Anna Liberek - opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej, napisanie artykułu, nadzór nad ostateczną wersją artykułu.

PIŚMIENNICTWO

- Bikle DD. Extraskeletal actions of vitamin D. *Ann NY Acad Sci* 2016;1:29-52.
- Lin R, White JH. The pleiotropic actions of vitamin D. *BioEssays News Rev Mol Cell Dev Biol* 2004;26:21-28.
- Holick MF. Vitamin D – new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994;60:619-630.
- Jedrzej Sniadecki (1768-1838) on the Cure of Rickets: Abstract: Nature. [Online]. Available: www.nature.com/nature/journal/v143/n3612/abs/143121a0.html. [Accessed: 02-Apr-2016].
- Wicha J. Droga pod słońce. Wczesna historia witaminy D. *Wiadomości Chem* 2012;66:672-696.
- Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on Breast-feeding, and American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008;122:1142-1152.
- Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M i wsp. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol* 2013;64:319-327.
- Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev J Clin Ther* 2005;10:94-111.
- 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.
- Ryżko J. Gospodarka wapniowo-fosforanowa w stanach fizjologii i patologii układu pokarmowego. *Pediatr Współczesna Gastroenterol Hepatol Żyw Dziecka* 2001;3:111-117.
- Stumpf WE, Sar M, Reid FA i wsp. Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science* 1979;206:1188-1190.
- Tanaka H, Abe E, Miyaura C i wsp. 1 alpha,25-Dihydroxycholecalciferol and a human myeloid leukaemia cell line (HL-60). *Biochem J* 1982;204:713-719.
- Smith EL, Walworth NC, Holick MF. Effect of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ on the morphologic and biochemical differentiation of cultured human epidermal keratinocytes grown in serum-free conditions. *J Invest Dermatol* 1986;86:709-714.
- Schwartz GG, Whitlatch LW, Chen TC i wsp. Human prostate cells synthesize 1,25-dihydroxyvitamin D₃ from 25-hydroxyvitamin D₃. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am So Prev Oncol* 1998;7:391-395.
- Pappa HM, Grand RJ, Gordon CM. Report on the vitamin D status of adult and pediatric patients with inflammatory bowel disease and its significance for bone health and disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:1162-1174.
- Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008;88:491-499.
- Priemel M, von Domarus C, Klatte TO i wsp. 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 Off J Am Soc Bone Miner Res* 2010;25:305-312.
- Pludowski P, Holick MF, Pilz S i wsp. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-a review of recent evidence. *Autoimmun Rev* 2011;12:976-989.
- Hilger J, Friedel A, Herr R i wsp. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr* 2014;111:23-45.
- Pludowski P, Ducki C, Konstantynowicz J i wsp. Status zaopatrzenia w witaminę D w Polsce. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2016;126:530-539.
- Pludowski P, Socha P, Karczmarewicz E i wsp. Vitamin D supplementation and status in infants: a prospective cohort observational study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:93-99.
- Ward LM, Gaboury I, Ladhani M i wsp. Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada. *CMAJ* 2007;177:161-166.
- Bikle DD. Vitamin D insufficiency/deficiency in gastrointestinal disorders. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2007;22(suppl. 2):50-54.
- Christakos S, Dhawan P, Liu Y i wsp. New insights into the mechanisms of vitamin D action. *J Cell Biochem* 2003;88:695-705.
- Whitfield GK, Remus L, Jurutka P i wsp. Functionally relevant polymorphisms in the human nuclear vitamin D receptor gene. *Mol Cell Endocrinol* 2001;177:145-159.
- Yamamoto H, Miyamoto K, Li B i wsp. The caudal-related homeodomain protein Cdx-2 regulates vitamin D receptor gene expression in the small intestine. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 1999;14:240-247.
- Uitterlinden AG, Ralston S, Brandi M i wsp. The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis: a participant-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2006;145:255-264.

- ²⁸ Jolliffe DA, Walton RT, Griffiths CJ i wsp. Single nucleotide polymorphisms in the vitamin D pathway associating with circulating concentrations of vitamin D metabolites and non-skeletal health outcomes: Review of genetic association studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;164:18-29.
- ²⁹ Adams JS, Gacad MA. Characterization of 1 alpha-hydroxylation of vitamin D₃ sterols by cultured alveolar macrophages from patients with sarcoidosis. *J Exp Med* 1985;161:755-765.
- ³⁰ Liu PT, Stenger S, Li H i wsp. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770-1773.
- ³¹ Wang TT, Dabbas B, Laperriere D i wsp. Direct and indirect induction by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of the NOD2/CARD15-defensin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease. *J Biol Chem* 2010;285:2227-2231.
- ³² Lemire JM, Archer DC. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ prevents the in vivo induction of murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest* 1991;87:1103-1107.
- ³³ Cantorna MT, Snyder L, Lin YD i wsp. Vitamin D and 1,25(OH)₂D₃ regulation of T cells. *Nutrients* 2015;7:3011-3021.
- ³⁴ Chang JH, Cha HR, Lee DS i wsp. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits the differentiation and migration of T(H)17 cells to protect against experimental autoimmune encephalomyelitis. *PLoS One* 2010;5:e12925.
- ³⁵ Tian Y, Wang C, Ye Z i wsp. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on Th17 and Th1 response in patients with Behçet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:6434-6441.
- ³⁶ Chen S, Sims GP, Chen XX i wsp. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation. *J Immunol Baltim Md* 2007;179:1634-1647.
- ³⁷ Adorini L, Penna G, Giarratana N i wsp. Dendritic cells as key targets for immunomodulation by Vitamin D receptor ligands. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:437-441.
- ³⁸ Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:60-64.
- ³⁹ Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C i wsp. 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr* 2000;130:2648-2652.