

Piotr Głuszko

Zakład Reumatologii i Balneologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Znaczenie witaminy D dla rokowania sercowo-naczyniowego i sprawności osób starszych

Vitamin D deficiency, cardiovascular diseases and disability in elderly people

Abstract

Vitamin D has been associated primarily with calcium metabolism and one health. However, evolving data indicate that adequate vitamin D status is important for normal function of several organs including muscles, cardiovascular system, immune cells, neurons, pancreas and other endocrine glands, kidney and skin. The worldwide pandemic vitamin D deficiency remains generally unrecognized. This review focuses on the epidemiological studies indicating increased risk of hypertension, cardiovascular diseases, malfunction of the musculoskeletal system and poor general health in older groups of people with low serum 25-hydroxyvitamin D levels.

Gerontol. Pol. 2010; 18, 2: 66–70

key words: vitamin D deficiency, cardiovascular risk, elderly persons

Rys historyczny

Najprawdopodobniej Jędrzej Śniadecki, lekarz i przyrodnik, profesor Akademii Wileńskiej, był pierwszym, który około 1822 roku opisał związek między brakiem ekspozycji na światło słoneczne a krzywicą u dzieci [1]. Prawie 100 lat później w 1919 roku Edward Mellanby wykrył, że krzywicę mogą także wywoływać niedobory żywieniowe [2]. Nie rozumiano wówczas jeszcze, że istnieją dwa podstawowe źródła witaminy D. W latach 30. i kolejnych XX wieku wyizolowano ergokalcylferol (witamina D₂) i cholekalcylferol (witamina D₃), jednak dopiero pod koniec lat 60. XX wieku po zastosowaniu technik radioizotopowych ustalono budowę cząsteczek chemicznych aktywnych metabolitów [3, 4]. Okazało się, że 1,25 dwuhydroksy witaminę D₃ [1,25(OH)₂D₃] można uznać za steroidowy hormon produkowany głównie przez jeden narząd — nerkę [5].

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Piotr Głuszko
Zakład Reumatologii i Balneologii CM UJ
ul. Śniadeckich 16, 31–531 Kraków
tel. (12) 424 88 78
faks: (12) 625 47 55
e-mail: gluszko@cm-uj.krakow.pl

Metabolizm i działanie

Witamina D jest nazywana słoneczną witaminą, ponieważ zarówno ergosterol roślinny, prowitamina D₂, jak i obecny w skórze człowieka 7-dehydrocholesterol pod wpływem promieniowania ultrafioletowego B zamieniają się w witaminę D. O roli witaminy D₂ w roślinach i u bezkręgowców niewiele wiadomo, mają one niewątpliwie znaczenie w łańcuchu pokarmowym jako źródło witamin także dla ludzi [6]. Powstały w 95% w skórze cholekalcylferol dostaje się do krwiobiegu, w wątrobie ulega hydroksylacji w pozycji 25, tworzy się 25 (OH) D₃, główny metabolit krążący we krwi, najlepiej odzwierciedlający podaż i endogenną syntezę. W nerce powstaje głównie produkt hydroksylacji w pozycji „1”, czyli 1,25 (OH)₂D₃ — metabolit o aktywności hormonu [4, 5] — którego rolę przez wiele lat wiązano jedynie z metabolizmem wapnia, fosforu i mineralizacją kości [5]. Hydroksylacja wzmacnia jelitową absorpcję wapnia i fosforanów, zapewnia prawidłową mineralizację kości i zębów, jest czynnikiem stymulującym osteoblasty, w obecności parathormonu pobudza osteoklasty, w nerkach reguluje własną syntezę i powstawanie 24,25(OH)₂D₃.

hamuje wydzielanie parathormonu [5, 6]. Okazuje się jednak, że hydroksylacja w pozycji „1” może także następować lokalnie w niektórych tkankach, na przykład w mięśniówce naczyń, w śródbłonku, w makrofagach, w sutku, w sterzu [7]. Odkrycie receptorów dla aktywnej formy witaminy D3 (VDR) w bardzo wielu komórkach (komórki beta w trzustce, neurony, komórki sterza, sutka, miocyty, komórki układu immunologicznego) [8, 9] i wykazanie działań regulujących 1,25(OH)2D3 w zakresie ponad 200 genów zwróciło uwagę badaczy na „nieklasyczne”, plejotropowe efekty działania witaminy D, w tym działania na układy immunologiczny, mięśniowy, nerwowy i sercowo-naczyniowy [9, 10].

Okazało się więc, że niedobór witaminy D prowadzi nie tylko do chorób kości, może być on przyczyną bardzo wielu patologii i zaburzeń czynnościowych.

Przyczyny niedoboru witaminy D

W wielu krajach, i to nawet w obszarach geograficznych o dużym nasłonecznieniu, na przykład w Stanach Zjednoczonych (30–50% społeczeństwa), mówi się coraz częściej o pandemii niedoboru witaminy D u ludzi w różnych grupach wiekowych [6, 11, 12]. Przyczyny tego zjawiska są złożone i nie wszystkie można zdefiniować.

Ponieważ ponad 90% witaminy D3 powstaje w skórze pod wpływem światła słonecznego, niedobory te można wiązać z położeniem geograficznym danego regionu, zachmurzeniem lub zanieczyszczeniem powietrza, stosowaniem filtrów kosmetycznych, przebywaniem osób w pomieszczeniach zamkniętych (miejsca pracy, szkoła, dom, sklepy), w samochodach, środkach transportu lub także ze świadomym unikaniem ekspozycji na światło słoneczne. Niedobory dietetyczne, *fast food*, zaburzenia wchłaniania, choroby wątroby, nerek, a także otyłość (tab. 1) mogą prowadzić do braku odpowiednich ilości witaminy D. Starszy wiek szczególnie sprzyja niedoborowi witaminy D. W skórze powstaje jej o 75% [13] mniej niż u osoby na przykład 20-letniej. W wątrobie, a zwłaszcza w niewydolnych nerkach, powstaje mniej aktywnych metabolitów witaminy D, zmniejsza się także liczba receptorów VDR w narządach. Pojawia się jednocześnie niedobór insulिनowego czynnika wzrostu (IGF-1, *insulin-like growth factor-1*), wzrasta natomiast w mięśniach stężenie cytokin [interleukiny 6 (IL-6, *interleukin-6*) i czynnika martwicy nowotworu (TNF- α , *tumor necrosis factor alpha*)]. Brakuje więc czynników anabolizujących, a wzrasta natomiast przewaga „kachektyny”, ponieważ tak dawniej nazywano TNF. Osoby w starszym wieku unikają stoń-

Tabela 1. Przyczyny niedoboru witaminy D [11]
Table 1. Factors associated with vitamin D deficiency

Przyczyny niedoboru witaminy D
Starszy wiek
Ciemna skóra
Domy opieki, więzienia
Szerokość geograficzna
Długi okres zimowy
Sposób ubierania/filtry
Zanieczyszczenie powietrza
Palenie tytoniu
Otyłość
Zaburzenia wchłaniania
Choroby nerek
Choroby wątroby
Niektóre leki, np. glikokortykosteroidy

ca z wielu innych względów, częściej przebywają w domach, w zakładach opiekuńczych, wiele osób w wieku podeszłym cierpi na różne choroby przewodu pokarmowego, wątroby, nerek, które sprzyjają niedoborom witaminowym.

Stopień niedoboru witaminy D określa się obecnie, mierząc w surowicy stężenie 25(OH)D. Zdefiniowanie optymalnego zakresu stężenia 25(OH)D okazuje się trudne; kontrowersyjne jest także ustalenie „norm” laboratoryjnych dla tego metabolitu. Przyjęto, że stężenie 30 ng/ml, a więc stężenie poniżej którego może nastąpić pobudzenie przytarczyc i uwalnianie wapnia z kości, należy uznać za dolną granicę stężenia optymalnego, natomiast w przypadku stężenia powyżej 150 ng/ml występują objawy zatrucia. W tabeli 2 podano zakresy stężeń według Lee i wsp. [11].

Konsekwencje kliniczne niedoboru witaminy D

Objawy „klasyczne”

Powszechnie wiadomo, że awitaminoza, czyli niedobór witaminy D, prowadzi do zaburzeń mineralizacji kości, czego konsekwencją jest krzywica u dzieci i osteomalacja u dorosłych [14]. Należy dodać, że u dorosłych osteomalacja często współistnieje z osteoporozą, a jej rozpoznanie bywa pomijane, co w dalszej kolejności może prowadzić do wdrożenia nieadekwatnych metod leczenia. Klinicznie osteomalacja objawia się osłabieniem, bólami mięśni, uogólnionym bólem kości, deformacjami szkieletu, tkliwością uciskową. Stwierdzenie obniżonego stężenia fosforanów we krwi, zwiększonej aktywności fosfa-

Tabela 2. Interpretacja zakresów stężeń 25 (OH) D
Table 2. Definition of vitamin D deficiency

Stężenie 25 (OH)D w surowicy [ng/ml]	Interpretacja
≤ 10	Ciężki niedobór
10–20	Niedobór
21–29	Stężenie niewystarczające
≥ 30	Stężenie wystarczające
> 150	Toksyczne

tazy zasadowej w surowicy, a w zaawansowanej chorobie charakterystycznego obrazu kości z liniami pseudo złamań (strefy przebudowy Loosera i Milkmana) ułatwia diagnozę [14]. U osób po menopauzie lub u chorych z osteoporozą wtórną obniżenie masy kostnej, a zwłaszcza obecność złamań, mogą maskować współistnienie osteomalacji, a niezależnie niedobór witaminy D uważa się za czynnik sprzyjający osteoporozie [14]. Duża liczba złamań związana z osteoporozą, deformacje kręgow, („garb wdowi”), obniżenie wzrostu, często trudności w poruszaniu się, a nawet w oddychaniu, to klasyczne objawy zaawansowanej osteoporozy, która występuje głównie u kobiet po menopauzie i starszych, znacznie obniżając sprawność tych osób [15]. W badaniach przeprowadzonych wśród kobiet w wieku podeszłym, przebywających w zakładach opiekuńczych, wykazano, że suplementacja wapnia i witaminy D (800 j./d., przez 18 mies.) zmniejsza ryzyko złamań kości [16]. Osoby starsze obu płci, które mieszkają we własnym środowisku i otrzymują dodatkową suplementację wapnia i witaminy D przez okres minimum 3 lat, charakteryzują się mniejszą utratą masy kostnej w porównaniu z grupami kontrolnymi [17]. Wyniki tych badań w wyraźny sposób potwierdzają znaczenie witaminy D dla zabezpieczenia prawidłowego metabolizmu tkanki kostnej u osób w starszym wieku.

Inne objawy niedoboru witaminy D

Jedną z pierwszych poznanych „nieklasycznych” konsekwencji niedoboru witaminy D jest skłonność do cukrzycy (obecność receptora VDR w komórkach beta trzustki) [18].

Bardzo interesujące okazały się badania dotyczące roli witaminy D w procesach immunologicznych i znaczenia niedoboru w stanach zapalnych i autoimmunizacji [7, 10, 19]. Opisano związek między obniżoną koncentracją metabolitu witaminy D w surowicy a wzrostem aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów [20], związek niedoboru z toczeniem trzewnym a skłonnością do infekcji [10].

Opisano także związek niskich stężeń metabolitów witaminy D w surowicy ze wzrostem ryzyka wystąpienia niektórych nowotworów [21, 22].

Najwcześniejszym objawem niedoboru witaminy D w zakresie układu ruchu są uogólnione bóle mięśni i ich postępujące osłabienie [23]. Miopatia, zaniki mięśniowe (sarkopenia), zaburzenia czynnościowe płytki mięśniowo-nerwowej i przewodnictwa nerwowego są wynikiem długotrwałych, głębokich niedoborów witaminy D, które często wiążą się z wtórną nadczynnością przytarczyc i zaburzeniem homeostazy wapniowej [24].

Jedną z istotnych konsekwencji obniżenia sprawności mięśni jest wzrost ryzyka upadków i urazów, w tym złamań, zgodnie z zasadą: nie ma upadku, nie ma złamania. Ryzyko upadków wzrasta wraz z wiekiem [25]. Wykazano jednak, że wzrost ryzyka upadków wiąże się bardzo wyraźnie z niskim stężeniem metabolitów witaminy D w surowicy [26, 27]. W badaniach poddanych metaanalizie przez Bischoff-Ferrari i wsp. [28] oraz w opracowaniu autorów szwajcarskich [29] stwierdzono, że podawanie preparatów witaminy D₃, na przykład alfakalcidolu, zmniejszyło zarówno ogólną liczbę upadków, jak i liczbę upadających pacjentów. Są to bardzo ważne badania, na podstawie których stwierdzono, że u osób starszych można stosunkowo łatwo zmniejszyć ryzyko upadków i urazów, podając odpowiednie dawki witaminy D.

Niedobór witaminy D a choroby układu sercowo-naczyniowego

Działanie aktywnego hormonu 1,25 (OH)₂D na serce i naczynia krwionośne jest wielokierunkowe i nie do końca poznane [11, 30]. Hormon posiada zdolność regulacji układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS), a więc regulacji ciśnienia tętniczego [31]. Hamuje proliferację mięśniówki naczyń oraz kardiomiocytów (redukcja przerostu lewej komory serca) [30]. Wywiera działanie przeciwzapalne, obniżając stężenie IL-6, TNF, białka C-reaktywnego (CRP, C-re-

active protein), interferonu- γ , czynnika jądrowego κB (NF- κB , *nuclear factor- κB*), metaloproteinazy 9 (MMP-9, *metalloproteinase*) i prawdopodobnie w ten sposób zmniejsza ryzyko pęknięcia płytki miażdżycowej [11, 30]. Dodatkowo nadmiar parahormonu, pojawiający się w niedoborach witaminy D, sprzyja kalcyfikacji naczyń krwionośnych [32]. Nie wszystkie opisane mechanizmy można potwierdzić w badaniach eksperymentalnych [33]. Giovannucci E. i wsp. [34] w 2008 roku potwierdzili 2-krotny wzrost ryzyka zawału serca u mężczyzn z niedoborem witaminy D, natomiast Dobnig i wsp. [33], analizując przyczyny zgonów wśród 3258 osób przez 7,7 roku, stwierdzili, że niedobór witaminy D wiąże się z 2-krotnym

wzrostem ryzyka zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Szczególny wzrost ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u osób z ciężkim niedoborem witaminy D (25(OH) D < 15 ng/ml) występuje w przypadku współistnienia nadciśnienia tętniczego [11, 35]. W badaniach tych wykazano jednocześnie, że im niższe stężenia 25(OH) D w surowicy, tym ryzyko względne wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych jest wyższe. Plejotropowe aspekty działania witaminy D są obecnie przedmiotem licznych badań, ale już obecnie wiadomo, że łatwo dostępna suplementacja witaminy D lub odpowiednia ekspozycja na światło słoneczne mają niezwykle istotne znaczenie w prewencji wielu chorób, zwłaszcza u osób starszych.

Streszczenie

Znaczenie witaminy D wiąże się zazwyczaj z jej rolą w procesach metabolicznych kości i z regulacją homeostazy wapniowej. Okazuje się jednak, że prawidłowa ilość metabolitów witaminy D zapewnia optymalne funkcjonowanie wielu narządów i układów, takich jak: nerki, skóra, mięśnie szkieletowe, układ sercowo-naczyniowy, układ odpornościowy, nerwowy i dokrewny. W populacjach wielu krajów świata zwiększa się problem niedoboru witaminy D, który wciąż jest niedoceniany. W niniejszym artykule na podstawie badań epidemiologicznych wskazano na wzrost ryzyka chorób serca i naczyń oraz pogorszenie ogólnego stanu zdrowia i sprawności u osób starszych z niedoborem metabolitów witaminy D.

Gerontol. Pol. 2010; 18, 2: 66–70

słowa kluczowe: niedobór witaminy D, ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, osoby w starszym wieku

Piśmiennictwo

- Śniadecki J. O fizycznym wychowaniu dzieci. Warszawa, 1840 (W. Mozolowski. *Nature* 1939; 143: 121–124).
- Mellanby E. An experimental investigation on rickets. *Lancet* 1919; 1: 407–412.
- Blunt J.W., DeLuca H.H., Schnoes H.K. 25-Hydroxycholecalciferol. A biologically active metabolite of vitamin D3. *Biochemistry* 1968; 7: 3317–3322.
- Fraser D.R., Kodicek E. Unique biosynthesis by kidney of a biologically active vitamin D metabolite. *Nature* 1970; 228: 764–766.
- Henry H.L., Norman A.W. Vitamin D: metabolism and mechanism of action. *Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. Am. Soc. Bone Min. Res. 1990.
- Holick M., Chen Tai C. VD deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87 (supl.): 1080S–1086S.
- Zehender D., Bland R., Chana R.S. i wsp. Synthesis of 1,25 dihydroxyvitamin D3 by human endothelial cells is regulated by inflammatory cytokines: a novel autocrine determinant of vascular cell adhesion. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 621–629.
- Stumpf W.E., Sar M, Reid F.A. i wsp. Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D in the intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science* 1979; 206: 1188–1190.
- Dusso A.S., Brown A.J., Slatopolsky E. Vitamin D. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2005; 289: F8–28.
- Holic M.F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 266–281.
- Lee J.H., O'Keefe J.H., Bell D. i wsp. Vitamin D deficiency. An important common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 24: 1949–1956.
- Nesby-O'Dell S., Scalon K.S., Cogswell M.E. i wsp. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey 1988–1994. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76: 187–192.
- Holick M.F., Matsuoka L.Y., Wortsman J. Age, vitamin D and solar ultraviolet. *Lancet* 1989; 2: 1104–1105.
- Trustołowicz W. Osteoporoza. Osteomalacja. W: Szczeklik A., Gajewski P. (red.). *Choroby wewnętrzne. Kompendium. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2009: 856–860.
- Lorenc R., Głuszko P., Karczmarewicz E. i wsp. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Obniżenie częstości złamań poprzez efektywną profilaktykę i leczenie. *Terapia* 2007; 9: 9–39.
- Chapuy M.C., Arlot M.E., Duboeuf F. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1637–1642.
- Dawson-Hughes B., Harris S.S., Krall E.A. i wsp. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 670–676.
- Scragg R., Sowers M., Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004; 27: 2813–2818.
- Laventis P., Patel S. Clinical aspects of vitamin D in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008; 47: 1617–1621.
- Patel S., Farragher T., Berry J. i wsp. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 2143–2149.

21. Grant W.G., Garland C.F. The association of solar ultraviolet B with reducing risk of cancer: multifactorial ecologic analysis of geographic variation in age-adjusted cancer mortality rates. *Anticancer Res.* 2006; 26: 2687–2700.
22. Garland C.F., Garland F.C., Gorham E.D. i wsp. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am. J. Public Health.* 2006; 96: 252–261.
23. Schacht E., Richey F., Reginster J.-Y. The therapeutic effects of alfacalcidol on bone strength, muscle metabolism and prevention of falls and fractures. *J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.* 2005; 5: 273–284.
24. Bischoff-Ferrari H.A., Borchers M., Gudat F. i wsp. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J. Bone Min. Res.* 2004; 19: 265–269.
25. Tinetti M.E. Preventing falls in elderly persons. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 42–49.
26. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin. Endocrinol.* 2005; 62: 265–281.
27. Venning G. Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people. *Br. Med. J.* 2005; 330: 524–526.
28. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Willet W.C. i wsp. Effect of vitamin D on falls: a meta analysis. *JAMA* 2004; 291: 1999–2006.
29. Dukas L., Bischoff H.A., Lindpainter L.S. i wsp. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with minimum calcium intake of more than 500 mg daily. *JAGS* 2004; 52: 230–236.
30. Levin A., Li Y.C. Vitamin D and its analogues: do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease? *Kidney Int.* 2005; 68: 1973–1981.
31. Li Y.C. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J. Cell. Biochem.* 2003; 88: 327–331.
32. Anderson P., Rydberg E., Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease — a review. *Eur. Heart. J.* 2004; 25: 1776–1787.
33. Dobnig H., Pilz S., Scharnagl H. i wsp. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch. Int. Med.* 2008; 168: 1340–1349.
34. Giovannucci E., Liu Y., Hollis B.W. i wsp. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168: 1174–1180.
35. Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L. i wsp. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503–511.