

Stosowanie witaminy D w praktyce klinicznej

[Alternative Medicine Review](#), [March, 2008](#) by [John J. Cannell](#), [Bruce W. Hollis](#)

(tłum. użytkowe [Adrian Bakalarz](#))

Streszczenie

Ostatnie badania potwierdziły, że witamina D (cholekalcyferol) znacząco zmniejsza śmiertelność z powodu niemalże każdej przyczyny, co wywiera nacisk na medyczne, etyczne i prawne implikacje prawidłowego diagnozowania i odpowiedniego leczenia jej deficytu. Nie tylko jest on powszechny, ale jest prawdopodobnie regułą, że ma on związek z większością chorób cywilizacyjnych. Końcowym wynikiem metabolizmu witaminy D jest hormon o cechach sekosteroidalnych, który to hormon posiada potężne zdolności naprawczo-homeostatyczne oraz plejotropowe (wpływające na więcej niż jedną cechę ustroju naraz). Hormon ten modyfikuje więcej niż 200 ludzkich genów w wielu tkankach, co znaczy, że posiada tyle wariantów aktywności ile genów modyfikuje. Jednym z najważniejszych genów regulowanych przez witaminę D jest gen odpowiedzialny za produkcję katelicyny, naturalnie powstającego antybiotyku o szerokim spektrum. Poziom naturalnej witaminy D, jaką mają osoby żyjące w środowisku dobrze nasłonecznionym waha się między 40 a 70 ng/mL, uzyskuje go obecnie niewiele osób.

Oszacowanie serum 25(OH)D jest jedynym sposobem na postawienie diagnozy i upewnienia się, że leczenie jest stosowne i bezpieczne. Istnieją trzy sposoby uzupełniania deficytu witaminy D: światło słoneczne, promienie ultrafioletowe (UVB) i suplementacja witaminą D. Uzupełnianie deficytu u zdrowych pacjentów drogą suplementacji w ilości 2 000-7 000 IU witaminy D. dziennie powinno być wystarczające do uzyskania poziomu między 40-70 ng/mL przez cały rok. Osoby cierpiące na poważne schorzenia mające związek z deficytem witaminy D (rak, choroby serca, stwardnienie rozsiane, cukrzyca, autyzm i gro innych chorób) powinny utrzymywać przez cały rok witaminę D na poziomie 55-70 ng/ mL. Osoby takie nie tylko powinny być intensywniej suplementowane witaminą D, ale również powinny mieć częściej monitorowany poziom wapnia oraz 25(OH) D we krwi. Suplementacja witaminą D powinna być zawsze terapią pomocniczą u pacjentów z ciężkimi schorzeniami i nigdy nie może zastępować standardowego leczenia. Teoretycznie, farmakologiczne dawki witaminy D (2 000 IU/kg masy ciała przez 3 dni) mogą wytworzyć wystarczającą ilość naturalnego antybiotyku katelicyny, żeby wyleczyć powszechne schorzenia dróg oddechowych takie jak grypa czy przeziębienie, ale wymaga to przeprowadzenia dalszych badań.

Wprowadzenie

Ostatnie metaanalizy 18 randomizowanych kontrolowanych prób (RCT) odkryły, że cholekalcyferol (witamina D) znacząco obniża śmiertelność. (1) Odkrycie to jest tym bardziej znaczące, że użyto relatywnie niskich dawek witaminy D (528 IU (13 mcg)) i wyniki pokrywały się wśród licznych analiz podgrup. Pomimo niskich dawek stosowanych przez krótki okres prób, obniżono śmiertelność o 7%. (2)

Lappe ostatnio donosił w pierwszym RCT o roli witaminy D w hamowaniu rozwoju raka narządów wewnętrznych i odkrył jego 60 procentową redukcję przez podwyższenie poziomu 25(OH)D z 29 ng/mL do 38 ng/mL stosując dawkę 1 100 IU (28 mcg) dziennie. (5) Punkt wyjściowy i wywołany leczeniem poziom 25(OH)D w krwi stanowiły mocne i niezależnie wskaźniki ryzyka raka. Lappe pozostawił otwartą kwestię możliwości, że większe dawki i w ten sposób wyższy poziom 25(OH)D mogą chronić przed nawet większą ilością przypadków raka.

poziom 25(OH)D podaje się w literaturze zarówno w ng/mL jak nmol/L; 1 ng/mL to 2.5 nmol/L.

Poza rakiem, witamina D ma związek chorobami sercowonaczyniowymi, nadciśnieniem, wylewami, cukrzycą, stwardnieniem rozsianym, stanami zapalnymi jelit, osteoporozą, chorobami przyzębia, zębów,

zwyrodnieniem plamki żółtej, chorobami psychicznymi, reumatoidalnym zapaleniem stawów, skłonnością do upadków, chronicznymi bólami. (6-10) Ostatnie badania ujawniły znaczące dowody, że epidemie grypy, a może nawet zwykłe przeziębienie, jest spowodowane sezonowym deficytem witaminy D, która pośrednio przyczynia się do produkcji katelicyny. (11) Odkryto, że dawka 2 000 IU witaminy D dziennie niemalże kompletnie eliminuje występowanie przeziębienia i grypy. (12) Nawet potrójna epidemia wśród dzieci – autyzmu, astmy i cukrzycy typu I - która wybuchła po powszechnym doradzaniu unikania promieni słonecznych, może być tragicznym następstwem deficytu witaminy D dziecka w okresie niemowlęctwa lub matki w okresie ciąży.

Twierdzenie, że witamina D może pomóc ochronić się przed takim szerokim spektrum chorób może zdawać się niedorzeczne, dopóki nie uświadomimy sobie, że witamina D nie jest witaminą. Jest to raczej hormon o cechach sekosteroidalnych (molekuł spokrewnionych ze steroidami), który to hormon posiada potężne zdolności naprawczo-homeostaticzne oraz plejotropowe (wpływające na więcej niż jedną cechę ustroju naraz). Wcześniej często sądzono, że główną aktywnością witaminy D jest jej funkcja endokrynalna – regulacja poziomu wapnia w surowicy - i w ten sposób jest zaangażowana w metabolizm kości. Faktycznie, klasyczna praca witaminy D zaczyna się kiedy nerki utleniają 25(OH)D do 1,25[(OH).sub.2]D, która z kolei w sposób bezpośredni i pośredni utrzymuje poziom wapnia w surowicy.

Jednakże w przeciągu ostatnich 10 lat stało się jasne, że witamina D obejmuje swoim działaniem więcej niż sterowanie gospodarką wapniową. (16) Enzym, który następnie hydroksyluje 25(OH)D do 1,25[(OH).sub.2]D (aktywowana witamina D, hormon steroidowy) jest obecny w wielu różnych ludzkich tkankach innych niż nerki. 1,25[(OH).sub.2]D jest w nich produkowany i bezpośrednio oddziałuje na wiele komórek przez ich funkcje autowydzielnicze i przypuszczalnie parakrynowe. (17) Większość organów posiada receptory dla witaminy 1,25[(OH).sub.2]D. (18) Podobnie jak wszystkie hormony steroidowe, 1,25[(OH).sub.2]D działa jak molekularny przełącznik, aktywując docelowo ponad 200 genów, a w konsekwencji regulując ich działanie. W ten sposób produkowana w określonym miejscu 1,25[(OH).sub.2]D znajduje się w większości tkanek ciała, jest pod kontrolą autonomicznej kontroli autowydzielniczej i ma tyle mechanizmów działania ile genów namierzy. To wyjaśnia dlaczego ta sama substancja może pełnić rolę w ochronną przed rakiem, grypą, astmą, stwardnieniem rozsianym i schorzeniami sercowo-naczyniowymi, a nie jedynie leczyć krzywicę i osteomalację.

Twierdzenia te wzbudziły zrozumiały sceptycyzm i wiele pytań. Czy witamina D jest lekiem na wszystko? Kiedy powinno się zalecić jej stosowanie? W jakiej ilości? Jakiego rodzaju witaminę powinno się stosować? Jakie ilości powinny stosować dzieci, a jakie kobiety ciężarne i karmiące? Czy właściwe jest stosowanie wyższych dawek witaminy D jako towarzyszącego leczenia dla którejkolwiek z powyższych chorób? Jak interpretować wyniki badania witaminy D i jakiego rodzaju test jest dobry? Jakie jest ryzyko toksyczności?

Innym sposobem postawienia wielu z tych pytań jest "jaki jest idealny poziom 25(OH)D?" **Poziom pozwalający na optymalną przyswajalność wapnia w jelitach to 34 ng/mL**(19) i jest on niższy niż potrzebny do **zoptymalizowania działania układu nerwowo-mięśniowego - 38 ng/mL.**(20) Ostatnie analizy określiły **poziom 52 ng/mL jako zmniejszający o 50 % ryzyko zachorowania na raka piersi.** (21) Niektórzy specjaliści określają dopuszczalny prawidłowy dolny poziom 25(OH)D na okolice 30 ng/mL,(22,23) inni uważają, że taką granicą jest 40 ng/mL(24,25); pod tym względem wśród naukowców nie ma zgody.

Idealny poziom jest nieznanym, ale prawdopodobnie bliski poziomowi obecnemu, kiedy ludzki genom pojawił się w podzwrotnikowej Afryce. Naturalny poziom taki, jaki został znaleziony przy końcu lata u 30-tu młodych osób, które spędziły lato pracując na dworze to około 50 ng/mL; (26) taki poziom uzyskuje niewielki odsetek osób. (27) Ponadto, jest to poziom letni, a na końcu zimy poziom witaminy D u połowy tych samych osób spadł poniżej 30 ng/mL, wskazując, że 50 ng/mL osiągnięte w lecie nie pozwala utrzymać podobnego poziomu w zimie.

Innym sposobem zadania pytania o idealny poziom witaminy D jest zrozumienie jej unikalnej farmakokinetyki. Im więcej jest trawionej witaminy D, tym więcej zmienia się w 25(OH)D, a następnie

w 1,25[(OH).sub.2]D w tkankach. Reakcja zdaje się być niekontrolowana; dziwna, całkowicie wyjątkowa i potencjalnie niebezpieczna dla steroidowego systemu hormonalnego. Wyobraźmy sobie sytuację w której poziom kortyzolu, testosteronu, progesteronu lub estradiolu byłby całkowicie zależny od przyjmowania jego substratu – cholesterolu.

Hollis z zespołem ostatnio wyjaśnił tę zagadkę i wywnioskował, że niewiele osób posiada wystarczający poziom witaminy D, nawet jeśli przyjmują kilka tysięcy jednostek dziennie. (29) Badał farmakokinetykę związku macierzystego witaminy D i jej pierwszego produktu przemiany, 25(OH)D, w dwu grupach; Hawajczyków ze znaczącą ilością ekspozycji na słońce i karmiących kobiet otrzymujących dzienną dawkę 6 400 witaminy D. Odkryli, że poziom 25(OH)D musi przekroczyć minimum 40 ng/ mL, a często 50 ng/mL, żeby można było wykryć związek macierzysty w krwi i zacząć normalizować farmakokinetykę produkcji 25(OH)D. Innymi słowy kiedy poziom 25(OH)D jest wyższy niż 40 ng/mL związek macierzysty zaczyna być wykrywalny we krwi, a reakcje stają się nasycalne i kontrolowane (podobnie jak innych hormonów steroidowych), zatem poziom powyżej 40 ng/mL zdaje się być najniższym limitem 'normalnego' poziomu 25(OH) D.

To oznacza, że dosłownie każdy ma chroniczny niedobór 25(OH)D, przynajmniej w zimie, a nieobecność związku macierzystego witaminy D (cholecalciferol) w krwi oznacza, że cała dostępna witamina D jest zużywana na potrzeby metabolizmu i nic nie jest magazynowane. Z tego też powodu większość osób ma chroniczny głód substratu, funkcjonalny deficyt witaminy D, a w konsekwencji wyższe ryzyko zachorowalności na tzw. 'choroby cywilizacyjne'

W kręgach naukowych nadal trwa debata nad idealnym poziomem 25(OH)D, a zgoda wymaga zgromadzenia dalszych wyników badań. Ale czy będziemy czekać z zależnym od pory roku poziomem 25(OH)D, odzwierciedlającym niedostatek światła słonecznego, aż zakończą swoją pracę, poziomem na którym farmakokinetyka steroidowa witaminy D jest nieprawidłowa, czy może jest bezpieczniej czekać z poziomem normalnie osiąganym przez osoby w nasłonecznionym środowisku, poziomem przy którym farmakokinetyka steroidowa jest prawidłowa (>40 ng/mL)?

Kiedy lekarz czuje się komfortowo z idealnym poziomem 25(OH)D rozpoczynającym się od 40 ng/mL, odpowiedzi na pytania postawione wyżej stają się całkiem proste. Zdrowe osoby powinny uzupełnić poziom odpowiednimi dawkami witaminy D lub promieniowaniem ultrafioletowym B (UVB), żeby osiągnąć naturalny poziom 25(OH)D (40-70 ng/mL) przez cały rok, niezależnie od tego czy są to dzieci, kobiety ciężarne, karmiące, młode zdrowe jednostki, czy osoby starsze.

Jaka jest rola witaminy D w leczeniu –bardziej niż zapobieganiu—chorobom – nie wiadomo, ale genetyczny mechanizm działania witaminy D może mieć znaczącą rolę. Witamina D na przykład zmniejsza podział komórek, powoduje ich różnicowanie, śmierć i zapobiega rozwojowi naczyń krwionośnych. Są to pożądane cechy w leczeniu raka. Prosta analiza zysków i strat sugeruje, że pacjenci z potencjalnie złośliwą postacią raka mogą sądzić, że mądrze jest utrzymać poziom 25(OH)D na maksymalnie wysokim poziomie (55-70 ng/mL), zakres który zapewnia, że farmakokinetyka steroidowa jest prawidłowa. Podczas gdy potrzebne do wyjaśnienia badania RCT są przeprowadzane, istnieją silne przesłanki dla prowadzenia stosownej diagnostyki i agresywnego leczenia niedoboru witaminy D. (22,25,30)

Występowanie deficytu witaminy D

Deficyt witaminy D u dorosłych osób w krajach uprzemysłowionych jest raczej regułą niż wyjątkiem. Duża liczba skądinąd zdrowych dzieci i młodzieży również ma deficyt. Krzywica, choroba rewolucji przemysłowej, jest obecnie częściej diagnozowana, szczególnie u dzieci karmionych piersią. Alarmujące dane zgromadzone z badań przeprowadzonych na zwierzętach poświadczają, że deficyt witaminy D u brzemiennych ssaków powoduje subtelne, ale nieodwracalne zmiany w mózgu u potomstwa, (38,39) duży niedobór jest powszechny wśród niemowląt i brzemiennych kobiet, szczególnie pochodzenia afroamerykańskiego. (40) Badania przeprowadzone na populacji 2 972 amerykańskich kobiet w wieku rozrodczym stwierdziły, że u 42% z nich poziom 25(OH)D jest niższy niż 15 ng/mL, a 12% miało poziom poniżej 10 ng/mL. (41)

Ponadto definicja deficytu witaminy D zmienia się niemalże co rok, w miarę jak badacze dostrzegają, że minimalny idealny poziom 25(OH)D jest wyższy niż uprzednio sądzili. Poprzednio wspomniane powszechnie dostępne badania stosowały nieaktualne najniższe wartości 25(OH) D i z tego powodu lekceważyły wypadki deficytu witaminy D. Oczywiście im wyższy jest najniższy poziom witamin D tym większy procent populacji ma deficyt. Jedynie 10% osób w przeprowadzonym powyżej badaniu miało poziom 25(OH) D powyżej 40 ng/mL.

Metabolizm witaminy D i fizjologia

Czynnikami, które mogą mieć wpływ na produkcję witaminy D przez skórę są szerokość geograficzna, pora roku, dnia, zanieczyszczenie powietrza, zachmurzenie, zawartość melaniny w skórze, użycie filtrów przeciwsłonecznych, wiek, powierzchnia zasłoniętego ciała przez ubranie. Kiedy słońce znajduje się nisko nad horyzontem, ozon, chmury i cząsteczki zanieczyszczeń znajdujące się w powietrzu odbijają promieniowanie UVB. Z tego powodu produkcja witaminy w skórze nie zachodzi na początku i końcu dnia oraz przez cały dzień przez kilka miesięcy zimowych na szerokościach geograficznych powyżej 35 stopnia, a upośledzona jest zawsze, kiedy niebo jest zachmurzone, bądź atmosfera zanieczyszczona..

W północnej Europie i Kanadzie zimowy okres dla witaminy D może trwać nawet do 6 miesięcy. Ponadto właściwie stosowane filtry słoneczne, powszechnie występujące okna w mieszkaniach i samochodach oraz ubrania, skutecznie blokują promieniowanie UVB –nawet w lecie. Ci, którzy unikają słońca – na każdej szerokości geograficznej – ryzykują deficyt witaminy D niezależnie od pory roku. Na przykład zadziwiająco duża ilość przypadków niedoboru witaminy D występuje w Miami na Florydzie, pomimo panującej tam słonecznej pogody i jej podzwrotnikowego położenia. (45)

Afroamerykanie, osoby starsze i otyłe są dodatkowo zagrożone. Ponieważ melatonina w skórze działa jak filtr przeciwsłoneczny, osoby o ciemnej karnacji potrzebują o wiele dłuższej ekspozycji na promienie ultrafioletowe, żeby wytworzyć taką samą ilość zapasów 25(OH)D, niż osoby o jasnej karnacji. (46) Osoby starsze wytwarzają o wiele mniej witaminy D, niż 20 latkowie po takiej samej ilości czasu przebywania na słońcu. (47) Tłuszcz absorbuje witaminę D, dlatego też otyłość stanowi duży czynnik ryzyka deficytu, a wśród Afroamerykanów szczególnie wysoki. (48) U każdego kto pracuje wewnątrz budynków, żyje na wyżej położonych szerokościach geograficznych, zakrywa ubraniami większą powierzchnię ciała, stosuje filtry przeciwsłoneczne, ma ciemną karnację, jest otyły lub w podeszłym wieku albo świadomie unika słońca, występuje ryzyko deficytu witaminy D.

Diagnostyka deficytu witaminy D

W wypadku obecności metabolicznych schorzeń kości takich jak krzywica, rozmiękczenie czy osteoporoza, większość lekarzy przyjmuje, choć może to ulec zmianie, że deficyt witaminy D nie daje żadnych objawów. Powszechnie w każdym gabinecie lekarskim skargi na niedowłady różnego rodzaju, uczucie ciężkości w nogach, zmęczenie albo łatwe męczenie się, mogą być symptomami deficytu witaminy D. (49) Tego rodzaju skargi występują często, dolegliwości się trudno leczy i są one łatwe do zlekceważenia, a mogą być znamienne dla deficytu witaminy D.

Fizykalne badanie zwykle nic nie wnosi, ale może wykazać nadmierny ból w mostku lub piszczeli, jeśli deficyt jest poważny. W większości przypadków badania nie wykazują odchyleń od normy, pomimo mogącej być objawem alarmującym, długoletniej obecności częstych infekcji, chorób autoimmunologicznych, cukrzycy, raka i innych 'chorób cywilizacyjnych' (22,25)

Pacjenci w podeszłym wieku mogący być przykuci do wózków inwalidzkich z powodu miopatii spowodowanej deficytem witaminy D, zwykle odzyskują mobilność po leczeniu. (50) Ostatnie silne powiązania deficytu witaminy D z obniżonym nastrojem i osłabieniem funkcji poznawczych u osób starszych (51) sugerują, że depresyjny nastrój i/lub osłabienie funkcji poznawczych mogą być obecnymi jej objawami. Ślepa próba wykazała, że podanie 4 000 IU witaminy D dziennie poprawiło nastrój u pacjentów endokrynologicznych, leczonych ambulatoryjnie, (52) ale nie przeprowadzono badań, jaki to odniosło skutek na funkcje poznawcze.

Nawet pomimo nieobecności fizycznych sygnałów, czy symptomów, lekarz powinien sprawdzić pacjentów znajdujących się w grupie ryzyka. Otrzymanie wyniku poziomu 25(OH)D w surowicy i właściwe jego zinterpretowanie jest jedynym sposobem na postawienie diagnozy. Poziom 25(OH)D powinien być sprawdzany przynajmniej dwa razy w roku w przypadku pacjenta u którego istnieje ryzyko – na wczesną wiosnę (najniższy poziom) i późnym latem (najwyższy poziom). (53) Zalecamy, żeby utrzymywać 25(OH)D na poziomie wyższym niż 40 ng/mL przez cały rok.

Kluczowym jest pamiętać, że poziom 1,25[(OH).sub.2]D w surowicy nie ma znaczenia w diagnostyce deficytu witaminy D. Poziom 1,25[(OH).sub.2]D ściśle kontrolują nerki i jest on często normalny lub wyższy przy równoczesnym deficycie witaminy D. Dlatego też pacjenci z normalnym lub wysokim poziomem 1,25[(OH).sub.2]D w osoczu krwi, ale niskim poziomem 25(OH)D mają deficyt witaminy D pomimo wysokiego poziomu aktywnych hormonów. Lekarze, którzy stawiają diagnozę w oparciu o poziom 1,25[(OH).sub.2]D w surowicy rutynowo ponoszą porażkę. (25)

Leczenie deficytu witaminy D

Istnieją trzy możliwości leczenia deficytu witaminy D: światło słoneczne, sztuczne promienie UVB i suplementacja witaminą D. Ekspozycja w południe na światło słoneczne lub sztuczne promienie UVB (łóżka opalające) całego ciała przez 10-15 minut wprowadza do obiegu 10 000 IU witaminy D w przypadku większości osób dorosłych o jasnej karnacji skóry. Jedna lub dwie ekspozycje tygodniowo powinny utrzymać poziom witaminy D na idealnym poziomie, ale powinno się to potwierdzić sprawdzeniem poziomu 25(OH)D w krwi. Ci, którzy wybierają promienie UVB do nasycenia się witaminą D, zarówno ze światła słonecznego, jak i sztucznych źródeł, powinni unikać oparzeń mogących wywołać czerniaka. Ponadto powinni rozumieć, że regularna ekspozycja na promienie UV postarza skórę i zwiększa ryzyko czerniaka.

Leczenie oznacza ustne przyjmowanie cholekalciferolu, znanego jako witamina D i stanowi większe wyzwanie niż ekspozycja na światło słoneczne z kilku względów. Po pierwsze, żeby osiągnąć odpowiedni poziom 25(OH)D zwykle są potrzebne duże dawki witaminy D. Jednym z problemów jest archaiczna metoda stosowana do określenia ilości – IU (ang. international units) jednostki międzynarodowe. Tysiąc IU witaminy D wydaje się dużą ilością, a faktycznie jest to tylko .025 mg lub 25 mikrogramy. 1 mcg to 40 IU. Po drugie ilość potrzebnej witaminy D jest zależna od wagi ciała, tłuszczu, wieku, koloru skóry, pory roku, tego gdzie się żyje i tego ile się przebywa na słońcu. Po trzecie, w przeciwieństwie do ekspozycji na słońce, chociaż jest to niezwykle rzadkie, w wypadku suplementacji doustnej istnieje możliwość przedawkowania.

Cholekalciferol jest dostępny bez recepty, a przez Internet można dostać kapsułki 400, 1 000, 2 000 a (ostatnio) 5 000, 10 000 i nawet 50 000 IU. Suplementacja przez okres 3-4 miesięcy 1 000 IU dziennie, daje efekt w postaci podniesienia poziomu o około 10-ng/mL. Dlatego też zdrowa dorosła osoba o normalnej wadze, o mająca poziom witaminy D₃ wynoszący 10 ng/mL będzie potrzebowała około 2 000 IU dziennie, żeby osiągnąć poziom 30 ng/mL w okresie, w którym skóra nie będzie wystawiana na promienie UVB. Nie jest to jednak zależność liniowa; 1 000 IU dziennie podniesie w sposób istotny niski poziom, ale podobna dawka nie spowoduje dalszego podniesienia poziomu u osób z wyższym poziomem witaminy D₃ (2 000 IU dziennie może nie podnieść poziomu z 30 ng/mL do 50 ng/mL). **W wypadku braku istotnej ekspozycji na słońce pozyskiwanie z diety i suplementacji może się okazać potrzebne w ilości około 1000 IU (25 mcg) dziennie na każde 15 kg masy ciała** np. otyły dorosły (150 kg) może potrzebować do 10 000 IU dziennie, żeby osiągnąć poziom 50 ng/mL. Pacjenci z poważnymi schorzeniami mogą potrzebować więcej, jeśli występuje podwyższony metabolizm 25(OH)D.

Jedynym rodzajem witaminy D dostępnym w USA jest ergokalcyferol (witamina [D.sub.2]), dostępny w kapsułkach 50 000 IU (1.25 mg). Niestety ergokalcyferol normalnie nie występuje u ludzi, a jego spożycie wiąże się z powstaniem produktów ubocznych normalnie nie występujących w organizmie ludzkim (54) Jest również mniej skuteczny w podnoszeniu poziomu 25(OH) D. (55,56)

Ostatnio dostępne stały się kapsułki z witaminą D wielkości 50 000 IU. Grey leczył 21 pacjentów z

deficytem witaminy D 50 000 IU tygodniowo przez okres 4 tygodni, następnie 50 000 IU miesięcznie przez okres jednego roku. (57) Jej poziom w krwi wzrósł z 11 ng/ mL do 30 ng/mL po sześciu miesiącach i do 31 ng/ mL w przeciągu roku, wskazując, że miesięczne dawki 50 000 IU witaminy D nie skutkują osiągnięciem naturalnego poziomu 25(OH)D. Poziom też nie rośnie dalej po sześciu miesiącach kuracji. Jeśli takie okresowo wysokie dawki cholekalcyferolu są stosowane, należy prawdopodobnie w większości przypadków u dorosłych stosować dawkę 50 000 IU co 1-2 tygodnie, chociaż badania nad stosowaniem takiej suplementacji nie zostały przeprowadzone.

Tran zawiera różną ilość witaminy D i zwykle duże ilości witaminy A. Spożywanie przetworzonych retinoli, nawet w ilościach znajdujących się w multiwitaminach, może powodować małą procentowo, ale rozległą toksyczność kości. (58) Witamina A przeciwdziała działaniu witaminy D, (59) a przyjmowanie dużych dawek retinoli niweczy ochronne działanie witaminy D w przypadku raka gruczołowego jelita grubego. (60) Autorzy nie zalecają stosowania tranu.

Ani regularne przyjmowanie oficjalnie zalecanych ilości witaminy D (400 IU), ani regularne spożywanie potraw zawierających ją (mleko zawiera 100 IU w szklance), nie chroni skutecznie przed deficytem witaminy D. (61,62) Ponadto, 2 000 IU dziennie przez rok nie pozwala na osiągnięcie poziomu 32 ng/mL 25(OH)D u 40 procent badanych Afroamerykanek. (63) Zaaplikowanie 4 000 IU dziennie przez więcej niż sześć miesięcy, u pacjentów w średnim wieku leczonych endokrynologicznie, dało rezultat w postaci 44 ng/mL i nie przyniosło żadnych skutków ubocznych poza poprawieniem nastroju. (52) Heaney ustalił, że dawka 3 000 IU dziennie jest potrzebna do uzyskania pewności, że 97 procent Amerykanów osiągnie poziom wyższy niż 35 ng/mL. (23) Zdrowy człowiek, jeśli jest dostępna, przetwarza do 5 000 IU witaminy D dziennie. (64)

Ogólnie, im więcej pacjent waży, tym większe ma zapotrzebowanie na witaminę D, a dodatkowo zwiększa na nią zapotrzebowanie duża ilość tłuszczu. Osoby otyłe nie tylko mają niższy najniższy poziom witaminy D, ale żeby go podnieść potrzebują większych dawek w ustnej suplementacji lub większych dawek promieniowania UV, niż szczupłe osobniki. (65) Zaawansowany wiek upośledza zdolność skóry do wytwarzania witaminy D, więc osoby starsze generalnie potrzebują wyższych dawek suplementacyjnych. Dlatego też osoby o ciemnej karnacji, duże, otyłe, lub starsze często wymagają większych dawek podtrzymujących niż osoby o jasnej karnacji, szczupłe, niskie lub młode. Dawka wstępna 50 000 IU cholekalcyferolu dziennie przez tydzień, do maksymalnie dwu tygodni, przez rozpoczęciem terapii podtrzymującej, jest bezpieczna.

Enzymy Cytochrome P-450 są odpowiedzialne zarówno za metabolizm jak i katabolizm witaminy D. Dlatego też leki zależne od enzymów cytochrome P-450 –a jest ich wiele-- mogą mieć wpływ na metabolizm witaminy D. Czy wchodzi w znaczące klinicznie interakcje z witaminą D i jak wpływają na metabolizm -- włączając w to leki na serce, erytromycyny, leki psychotropowe, a nawet sok grejpfrutowy-- wymaga to przeprowadzenia dalszych badań. Jeśli chodzi o badania przeprowadzone już na interakcjach między witaminą D a lekami – leki przeciwdrgawkowe, kortykosteroidy, cimetidine (Tagamet), przeciwgruźlicze, teofilina i orlistat mogą obniżać poziom 25(OH)D, a tiazydowe leki moczopędne i statyny podnoszą poziom 25(OH)D. (66,67) Pacjenci przyjmujący jakiegokolwiek leki powinni mieć częściej sprawdzany poziom 25(OH)D jeśli są leczeni dawkami wyższymi niż 2 000 IU dziennie.

Autorzy zalecają, żeby rodzice karmiący piersią suplementowali dzieci w ilości przynajmniej 800 IU witaminy D dziennie, a karmione odżywkami 400 IU dziennie. Niemowlęta i małe dzieci mogą być w niebezpieczeństwie deficytu podczas odstawiania od piersi. Około 2-18 miesiąca wiele dzieci przestaje pić preparaty z witaminą D i zaczyna pić nieprzetworzone soki, co jest – interesujące-- również okresem, kiedy u wielu dzieci autystycznych objawy autyzmu zaostrzają się gwałtownie. Małe i trochę starsze dzieci, które nie przebywają regularnie na słońcu powinny przez cały rok przyjmować dzienną dawkę 1 000-2 000 IU, zależnie od wagi ciała, mając na uwadze, że aktualne zalecenia Food and Nutrition Board uznaje dawkę do 2 000 IU dziennie za bezpieczną dla dzieci w wieku powyżej roku. W lecie dzieci, które spędzają czas na słońcu bez ochrony przed nim, nie będą potrzebowały żadnej suplementacji albo nikłą. Dla łatwiejszego podania rodzice mogą otworzyć kapsułkę z 1 000 IU

witaminy D i i rozpuścić jej zawartość w podawanym soku lub pożywieniu.

Podczas ciąży deficyt witaminy D staje się coraz większą epidemią, (68) a gromadzone dowody z badań na zwierzętach dowodzą, że deficyt witaminy D matki trwale uszkadza mózg płodu. (38,39,69) Kobieta ciężarna lub kobieta myśląca o zajściu w ciążę powinna mieć sprawdzany poziom 25(OH)D co 3 miesiące i stosownie do wyników być leczona, często dawkami 5 000 IU lub więcej dziennie, jak o tym wspomniano wyżej. (70) Karmiące matki wymagają nawet więcej, do 7 000 IU dziennie, żeby mieć pewność, że ich pokarm jest bogatym źródłem witaminy D. (71) Niemowlęta karmione przez matki, dodatkowo suplementowane, nie będą wymagały stosownej suplementacji podczas karmienia piersią i w czasie odstawiania.

Leczenie schorzeń

Najpowszechniejszą powodem leczenia witaminą D jest osteoporoza, ale dawkowanie nadal jest kontrowersyjne, ponieważ najniższa skuteczna dawka (800 IU/ dziennie) jest znana, ale idealna dawka nie jest. (72) Obecnie dosłownie wszystkie dowody na to, że witamina D jest skutecznym środkiem wspomagającym w leczeniu innych poważnych schorzeń nie są potwierdzone, wynikają z badań epidemiologicznych, otwartych prób lub zostały wywnioskowane z mechanizmu działania witaminy D. Istnieją na przykład niepotwierdzone raporty, że farmakologiczne dawki witaminy D są skuteczne w leczeniu – nie tylko zapobieganiu—wirusowym schorzeniom górnych dróg oddechowych. (73) Dawki 2 000 IU/na kilogram wagi ciała stosowane przez 3 dni (200 000 IU dziennie przez 3 dni dla dorosłego ważącego ok. 100 kg) mogą się zdawać mocno przesadzone dla tych, którzy nie są zaznajomieni z farmakologią i toksycznością witaminy D. W rzeczywistości dawki takie są dość powszechne w wielu częściach świata w celu ochrony lub uzupełnienia deficytu witaminy D.

Przykładowo iniekcja 600 000 IU (15 mg) witaminy D podnosi poziom 25(OH)D z 2 ng/ mL do 22 ng/mL w czasie do dwóch tygodni i do 27 ng/mL w czasie do 6 tygodni u 10 starszych osób bez objawów toksyczności. (74) Faktycznie pojedyncza iniekcja 600 000 IU witaminy D jest nie tylko bezpieczna; dawki takie zostały ostatnio zalecone na jesień dla starszych osób w celu zapobieżenia zimowemu deficytowi witaminy D. (75) Podobnie nie ma dowodów zatrucia u osób przyjmujących dawki 50 000 IU dziennie przez 6 tygodni (dawki takie mogą okazać się toksyczne, jeśli są przyjmowane przez dłuższy okres czasu). (76) U 32 pacjentów z dużym deficytem witaminy D 50 000 IU/dziennie przez 10 dni nie wywołało symptomów zatrucia, a jedynie podniosło poziom 25(OH)D przeciętnie o 5 ng/mL w 3 miesiące po zaaplikowaniu. U żadnego pacjenta poziom nie podniósł się powyżej 11 ng/mL w przeciągu trzech miesięcy. (77)

Leczenie przeziębień i grypy farmakologicznymi dawkami witaminy D może być tylko szczytem góry lodowej chorób zakaźnych. Jak Aloia i Li-Ng wykazali, (12) intrygujące jest to, że wrażliwe na witaminę D [peptydy antybakteryjne](#) (AMP) blokują wirus HIV i są dowody na to, że jakąś rolę odgrywa w tym witamina D. (78) Inwazyjne choroby pneumokokowe, meningokokowe, i z grup A streptokokowych są bardziej powszechne w okresie, kiedy poziom witaminy D jest najniższy (zima) (79-81) a wszystkie te trzy bakterie są wrażliwe na AMP, (82,84) zwiększając prawdopodobieństwo, że farmakologiczne dawki witaminy D będą skutecznym leczeniem. W rzeczywistości, dramatycznie zwiększona produkcja przez witaminę D AMP i szerokie spektrum działania AMP czyni zasadną hipotezę, że farmakologiczne dawki witaminy D są skutecznym środkiem pomocniczym w leczeniu dużej liczby infekcji.

W ostatnim raporcie, 12 pacjentów w ostrym rzucie stwardnienia rozsianego, było leczonych stopniowo wzrastającą tygodniową dawką witaminy D [D.sub.3] (rozpoczęto od 4 000 IU dziennie i podnoszono do 40 000 IU dziennie) i wapnia. (85) Średnie koncentracja 25(OH)D w serum początkowo to 31 ng/mL i wzrastała do średniej 154 ng/mL a na końcu 28 tygodnia bez żadnym anomali wykrytych w poziomie wapnia w moczu i serum u wszystkich 12 badanych. Liczba uszkodzeń w mózgu pacjentów zaobserwowanych na skanach mózgu obniżyła się ze średniej na początku 1.75 do średniej 0.83 (p=0.03) na końcu badania. Jednakże dawki 40 000 IU dziennie mogą spowodować zatrucie, jeśli są podawane przez dłuższy czas. Z pewnością są one na granicy toksyczności. Dawki 10 000 IU dziennie mogą równie dobrze osiągnąć ten sam skutek bez ryzyka zatrucia.

Zarówno epidemiologiczne dowody, jak i mechanizmy działania witaminy D sugerują, że może ona mieć działanie lecznicze we fazie wczesnej raka. Badania na przeżywalności bez nawrotów we wczesnym etapie niedrobnokomórkowego raka płuca pacjentów odkryto, że ci z najwyższym poziomem witaminy D dwa razy częściej przeżywali pięć lat bez nawrotów i mieli o wiele lepszy wynik ogólnego przeżycia niż ci z najniższym. (86) To silnie sugeruje, że leczenie witaminą D działa, czyli nieleczony deficyt witaminy D stanowi czynnik ryzyka wcześniejszej śmierci u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc.

Pora roku w której przeprowadza się diagnozę ma również wpływ na przeżywalność w wypadku wielu rodzajów raka; pacjenci z postawioną diagnozą w lecie żyją dłużej, niż pacjenci zdiagnozowani w zimie. (87,88) Chociaż nikt nie udowodnił, że działanie witaminy D ma jakiś związek z porą roku, to antyrakowy mechanizm działania witaminy stanowi podstawę dla wszystkich rodzajów raka. Jest więc rozsądne postawienie hipotezy o jej ogólnym leczniczym działaniu, przynajmniej na wczesnym etapie raka, kiedy zaatakowane komórki są bardziej prawdopodobne zachować zarówno receptory witaminy D, jak i enzymy potrzebne do jej aktywacji.

Lekarze leczący chorych na cukrzycę typu II lub osoby z niedociśnieniem fizjologicznymi dawkami witaminy D powinny być przygotowani na możliwość zarówno hipoglikemii jak i niedociśnienia tętniczego, szczególnie po kilku miesiącach leczenia. Teoretycznie takie dawki witaminy D powinny obniżyć zarówno poziom cukru w krwi jak i ciśnienie, chociaż poziom cukru może się początkowo pogorszyć po kilku tygodniach od rozpoczęcia czy podwyższenia dawki witaminy D. Również gdy pojawią się objawy hipoglikemii i niedociśnienia, powinno się zmniejszyć dawkowanie leków, a nie witaminy D.

Chociaż współczesna wiedza wie mało lub nic o zużyciu witaminy D w różnych stanach chorobowych, rozsądnie jest założyć, że jest ona używana szybciej w niektórych stanach chorobowych. Na przykład pacjenci z cukrzycą, HIV lub rakiem mogą szybciej zużywać 25(OH)D jako substrat do wytworzenia dużych ilości 1,25[(OH).sub.2]D do walki z chorobą. Dlatego też pacjent z rakiem może potrzebować znacząco wyższych dawek witaminy D do utrzymania 25 (OH)D na poziomie 55-70 ng/ mL, niż zdrowa osoba dorosła o podobnej wadze i poziomie tłuszczu. Lekarze powinni suplementować takich pacjentów (zakładając, że nie mają hiperkalcemii) do wysokiego naturalnego poziomu, nawet jeśli to oznacza przyjmowanie 10 000 IU dziennie lub więcej. Powinno się często monitorować poziom 25(OH)D i wapnia celem ustalenia dawki u pacjentów z rakiem oraz innymi poważnymi schorzeniami. Leczenie takie nigdy nie powinno zastępować standardowego leczenia.

Autorzy są przekonani, że ci, którzy twierdzą, że brak RCTs (randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych) ukazujących skuteczność witaminy D, jako środka pomocniczego w leczeniu raka oznacza, że nie powinna być w ten sposób stosowana, pomijają pewne sprawy. Przykładowo ostatnie badania wskazują w sposób istotny, że u leczonych chorych na raka występuje istotny deficyt witaminy D. (89) Nawet na końcu lata 48 procent pacjentów w Bostonie miało jej poziom poniżej 20 ng/mL. (89) W innym badaniu 72 procent z 60 chorych pacjentów miało poziom 25(OH)D niższy niż 30 ng/mL, a dosłownie żaden nie miał naturalnego jej poziomu. (90) Przeprowadzone w 1998 badania na pacjentach w Massachusetts General Hospital odkryto, że 57 procent miało poziom 25(OH)D niższy niż 15 ng/mL. (91)

Tak więc pytanie nie powinno brzmieć "czy pacjenci chorzy na raka (stwardnienie rozsiane, posocznice, choroby serca, HIV, zapalenie wątroby typu B) powinni być leczeni witaminą D?" Lepszym pytaniem jest "Czy lekarze powinni rutynowo sprawdzać i agresywnie leczyć deficyt witaminy D u pacjentów z poważnymi i potencjalnie śmiertelnymi chorobami lub czy tacy pacjenci pokonają swoją chorobę z niedoborem witaminy D?" Jak powiedziano powyżej przeważająca większość takich pacjentów prawdopodobnie doświadcza poważnego niedoboru witaminy D.

Toksyczność witaminy D

Toksyczność witaminy D jest niezwykle rzadka i znikoma ilość lekarzy się z nią zetknęła (92) chociaż może się to zmienić wraz z dostępnością kapsułek zawierających 50 000 IU. Toksyczność jest tu wtórna

konsekwencją spowodowaną hiperkalcemią. Kiedy zostanie przekroczony poziom 25(OH)D powyżej 150 ng/mL zaczyna stopniowo wzrastać poziom wapnia w moczu, a następnie poziom wapnia w osoczu krwi. Poziom taki musi być związany z hiperkalcemią w celu zneutralizowania witaminy D. Toksyczność witaminy D jest groźna, jeśli hiperkalcemia nie zostaje wykryta i następuje zwapnienie organów wewnętrznych, szczególnie nerek. Żeby spowodować hiperkalcemię większość dorosłych osób musiałaby przyjmować ponad 10 000 IU dziennie przez wiele miesięcy, a nawet lat. Większość pacjentów z toksycznym poziomem witaminy D zdrowieje całkowicie zaprzestając zażywania witaminy D i unikając słońca.

Wiarygodne źródła zatrucia witaminą D u osób stale ją zażywających w dawkach 10 000 IU dziennie w postaci cholekalcyferolu nie istnieją w literaturze medycznej. Literatura zawiera kilka przypadków toksyczności cholekalcyferolu po jego zażyciu, ale dosłownie wszystkie zarejestrowane przypadki hiperkalcemii zostały spowodowane błędami w produkcji przemysłowej, błędami na etykietach, dawkach, czy leczeniu pacjentów farmakologicznymi dawkami ergokalcyferolu.

Obecne zalecane dawkowanie i górny limit dawki dopuszczalny do stosowania bez nadzoru lekarza dla dzieci i dorosłych, został ustalony przez Amerykański Instytut Medycyny (Institute of Medicine's Food and Nutrition Board (FNB) w 1997 roku. (W listopadzie 2010 ustalono nowe – wyższe. Górny limit to obecnie 4 000 UI. przypis tłum.) Zalecenia te nie mają zastosowania przy leczeniu pod nadzorem lekarza. Zdziwiająco, że FNB twierdzi, że taka sama dawka 200 IU dziennie, jest zalecana zarówno małym dzieciom jak i ciężarnym kobietom. Podobnie, zalecany przez nich górny limit taki sam zarówno dla jednorocznego dziecka jak 40-latkę 2 000 IU oparto na starej, zawierającej błędy literaturze. (93) Obecne oficjalne zalecenia są nielogiczne; jak może bowiem dzienna dawka 200 IU być odpowiednia zarówno dla 3 kilogramowego dziecka jak 60 kilogramowej ciężarnej kobiety, a dawka wynosząca 2 000 IU zaspakajając potrzeby (będąca górnym limitem) zarówno 10 kilogramowego dziecka jak i 150 kilogramowego dorosłego?

Chociaż górny limit 2 000 IU jest prawdopodobnie odpowiedni dla małych i trochę starszych dzieci, to taki limit dla подростков, młodzieży i dorosłych ma ograniczający wpływ na skuteczność leczenia deficytu witaminy D i upośledza badania nad jej prawidłowymi interwencyjnymi dawkami. Jednakże obecny górny limit dziennej dawki witaminy D wynoszący 2 000 IU dziennie nie uniemożliwia lekarzom leczenia deficytu witaminy D większymi dawkami, jak to jest również w leczeniu hipokalcemii, gdzie stosuje się wyższe dawki wapnia, niż wynosi górny limit, jeśli została postawiona diagnoza hipokalcemii.

Lekarze stosujący dawki wyższe niż 2 000 IU dziennie powinni okresowo monitorować poziom 25(OH)D szczególnie, jeśli pacjenci zażywają inne leki. Okresowa kontrola nauczy również lekarza nie tylko bezpiecznego poziomu suplementacji, ale również tego jak zaskakująco duże dawki są wymagane do osiągnięcia i utrzymania odpowiedniego poziomu 25(OH)D, szczególnie jesienią i zimą.

Przeciwwskazania

Jedynym absolutnym przeciwwskazaniem do suplementacji witaminą D jest zatrucie lub alergia na witaminę D, chociaż nie znaleziono żadnych sprawozdań w literaturze na temat ostrych alergii na przyjmowaną witaminę D. W przeciwieństwie do światła słonecznego i sztucznych promieni UV dla których stosowania są pewne przeciwwskazania dermatologiczne (porfiria, skóra pergaminowata barwnikowa, albinizm), jak również różnego rodzaju substancje uczulające na światło (sulfonamidy, fenotiazyny, tetracykliny, psoraleny). Przebyty rak skóry, szczególnie czerniak złośliwy stanowią przeciwwskazania dla intensywnej ekspozycji na światło słoneczne, chociaż ostatnie badania odkryły obniżoną śmiertelność u osób z czerniakiem, które kontynuowały ekspozycję na promienie słoneczne. (94) Niemniej jednak ustna suplementacja jest wskazana dla pacjentów którzy mieli jakikolwiek typ raka skóry.

Chociaż wątroba początkowo metabolizuje witaminę D, choroby wątroby nie stanowią przeciwwskazania do leczenia jej deficytu. Wątroba zachowuje zdolność do hydroksylowania witaminy D pomimo zaawansowanej choroby. (95)

Nadwrażliwość na witaminę D – często mylona z zatruciem witaminą – ma miejsce kiedy pozanerkowe tkanki produkują w sposób nieuregulowany 1,25[(OH).sub.2]D , powodują hiperkalcemię. (97) Diagnostykę stawia się przez zmierzenie poziomu wapnia w serum (podniesiony), 25(OH)D (normalny lub obniżony), i 1,25[(OH).sub.2]D (podniesiony). Nadwrażliwość na witaminę D może pojawić się w niektórych ziarniniakowatych schorzeniach (szczególnie w sarkoidozie oraz gruźlicy) i niektórych rakach (szczególnie chłoniakach nieziarnicznych i raku owsianokomórkowym płuc). Schorzenia te mogą zostać odkryte leczeniem witaminą D: sarkoidoza może ujawnić się klinicznie po ekspozycji na słońce.

Dlatego też hiperkalcemia jest relatywnym przeciwwskazaniem dla stosowania witaminy D, promieni słonecznych, czy sztucznego promieniowania UVB. Lekarz powinien ostrożnie ocenić każdego pacjenta z hiperkalcemią z jej powodu. Kiedy przyczyna jest jasna lekarz powinien zdecydować czy leczyć współistniejący niedobór witaminy D-- pomimo hiperkalcemii – jedynie jeśli jest ona średnia lub umiarkowana (< 12 mg/dL) i postępować dalej ostrożnie często monitorując stan pacjent, poziom wapnia w moczu i krwi, 25(OH)D, i 1,25[(OH).sub.2]D. Witamina D, szczególnie w dużych dawkach może teoretycznie spowodować pogorszenie się stanu klinicznego u takich pacjentów.

Podsumowanie

Niedobór witaminy D jest powszechny i jest związany z wieloma schorzeniami. Zrozumienie fizjologii witaminy D i posiadanie dużej ilości podejrzeń jest kluczem decydującym w postawieniu diagnozy. Poziom 25(OH)D w krwi niższy niż 40 ng/mL rzadko można znaleźć u osób żyjących w bogatych w światło słoneczne środowiskach a taki poziom jest konieczny do zapewnienia normalizacji farmakokinezy witaminy D. Leczenie światłem słonecznym lub sztucznym promieniowaniem UVB jest proste, ale zwiększa ryzyko zachorowania na niezłośliwe typy raka skóry i postarza skórę. Oparzenia zwiększają ryzyko wystąpienia złośliwego raka skóry. Odpowiednia suplementacja ustna wymaga dawek, które mogą spowodować brak komfortu u lekarza, jako że fizjologiczne dawki witaminy D, jeśli nie ma obecności światła słonecznego, prawdopodobnie wahają się między 400 IU dziennie dla niemowląt a 10 000 IU dla chorobliwie otyłych.

Leczenie niedoboru witaminy D, u skądinąd zdrowych pacjentów, musi być dostosowane do każdego z osobna z powodu wielu czynników mających wpływ na poziom 25(OH)D. Dawki powinny być odpowiednie do utrzymania poziomu 25(OH)D między 40-70 ng/mL. Pacjenci z chorobami chronicznymi związanymi z niedoborem witaminy D, szczególnie rakami organów wewnętrznych, powinni otrzymywać dawki pozwalające na uzyskanie poziomu 25(OH)D wyższego niż normalny - 55-70 ng/mL. Ostrożności wymaga każdy pacjent z hiperkalcemią. Stosowanie krótkoterminowo, farmakologicznych dawek witaminy D w celu leczenia przeziębienia czy grypy – 2 000 IU/ kg masy ciała dziennie—choć teoretycznie obiecujące, oczekują dalszych badań.

Piśmiennictwo

- (1.) Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1730-1737.
- (2.) Studer M, Briel M, Leimenstoll B, et al. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med* 2005;165:725-730.
- (3.) Perez-Castrillon JL, Vega G, Abad L, et al. Effects of Atorvastatin on vitamin D levels in patients with acute ischemic heart disease. *Amy J Cardiol* 2007;99:903-905.
- (4.) Aloia JF, Li-Ng M, Pollack S. Statins and vitamin D. *Am j Cardiol* 2007;100:1329.
- (5.) Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586-1591.
- (6.) Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353-373.
- (7.) Peterlik M, Cross HS. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. *Eur J Clin Invest* 2005;35:290-304.

- (8.) Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Amy J Clin Nutr* 2004;80:1678S-1688S.
- (9.) Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003;89:552-572.
- (10.) Peterlik M, Cross HS. Dysfunction of the vitamin D endocrine system as common cause for multiple malignant and other chronic diseases. *Anticancer Res* 2006;26:2581-2588.
- (11.) Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006;134:1129-1140.
- (12.) Aloia J, Li-Ng M. Re: epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2007;135:1095-1096; author reply 1097-1098.
- (13.) Cannell JJ. Autism and vitamin D. *Med Hypotheses* 2007; Oct 24 [Epub ahead of print]
- (14.) Litonjua AA, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1031-1035.
- (15.) Hypponen E, Laara E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-1503.
- (16.) Heaney RP. Long-latency deficiency disease: insights from calcium and vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2003;78:912-919.
- (17.) Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:4-8.
- (18.) Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:F8-F28.
- (19.) Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003;22:142-146.
- (20.) Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. *Amy J Clin Nutr* 2004;80:752-758.
- (21.) Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:708-711.
- (22.) Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.
- (23.) Heaney RP. The vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:13-19.
- (24.) Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Amy Clin Nutr* 2006;84:18-28.
- (25.) Cannell JJ, Hollis BW, Zasloff M, Heaney RP. Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:107-118.
- (26.) Barger-Lux MJ, Heaney RP. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4952-4956.
- (27.) Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:26-32.
- (28.) Vieth R. The pharmacology of vitamin D, including fortification strategies. In: Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, eds. *Vitamin D*. San Diego, CA: Elsevier; 2005:995-1015.
- (29.) Hollis BW, Wagner CL, Drezner MK, Binkley NC. Circulating vitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D in humans: an important tool to define adequate nutritional vitamin D status. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:631-634.
- (30.) Heaney RP: The case for improving vitamin D status. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:635-

641.

- (31.) Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997;7:439-443.
- (32.) Lamberg-Allardt CJ, Outila TA, Karkkainen MU, et al. Vitamin D deficiency and bone health in healthy adults in Finland: could this be a concern in other parts of Europe? *J Bone Miner Res* 2001;16:2066-2073.
- (33.) Rucker D, Allan JA, Fick GH, Hanley DA. Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians. *CMAJ* 2002;166:1517-1524.
- (34.) Roth DE, Martz P, Yeo R, et al. Are national vitamin D guidelines sufficient to maintain adequate blood levels in children? *Can J Public Health* 2005;96:443-449.
- (35.) Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:531-537.
- (36.) Weisberg P, Scanlon KS, Li R, Cogswell ME. Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1697S-1705S.
- (37.) Ladhani S, Srinivasan L, Buchanan C, Allgrove J. Presentation of vitamin D deficiency. *Arch Dis Child* 2004;89:781-784.
- (38.) Almeras L, Eyles D, Benech P, et al. Developmental vitamin D deficiency alters brain protein expression in the adult rat: implications for neuropsychiatric disorders. *Proteomics* 2007;7:769-780.
- (39.) Feron F, Burne TH, Brown J, et al. Developmental Vitamin D3 deficiency alters the adult rat brain. *Brain Res Bull* 2005;65:141-148.
- (40.) Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr* 2007;137:447-452.
- (41.) Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, et al. 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.
- (42.) Poskitt EM, Cole TJ, Lawson DE. Diet, sunlight, and 25-hydroxy vitamin D in healthy children and adults. *Br Med J* 1979;1:221-223.
- (43.) Holick MF. Photosynthesis of vitamin D in the skin: effect of environmental and life-style variables, *Fed Proc* 1987;46:1876-1882.
- (44.) Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005;135:317-322.
- (45.) Levis S, Gomez A, Jimenez C, et al. Vitamin D deficiency and seasonal variation in an adult South Florida population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1557-1562.
- (46.) Willis CM, Laing EM, Hall DB, et al. A prospective analysis of plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations in white and black prepubertal females in the southeastern United States. *Am J Clin Nutr* 2007;85:124-130.
- (47.) Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D--new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994;60:619-630.
- (48.) Yanoff LB, Parikh SJ, Spitalnik A, et al. The prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in obese Black Americans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:523-529.
- (49.) Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y, et al. High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk

factors. *Osteoporos Int* 2006;17:1133-1140.

(50.) Gloth FM 3rd, Lindsay JM, Zelesnick LB, Greenough WB 3rd. Can vitamin D deficiency produce an unusual pain syndrome.) *Arch Intern Med* 1991;151:1662-1664.

(51.) Wilkins CH, Sheline YI, Roe CM, et al. Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:1032-1040.

(52.) Vieth R, Kimball S, Hu A, Walfish PG. Randomized comparison of the effects of the vitamin D3 adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients. *Nutr J* 2004;3:8.

(53.) Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr* 2005;135:2739S-2748S.

(54.) Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr* 2006;84:694-697.

(55.) Trang HM, Cole DE, Rubin LA, et al. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 1998;68:854-858.

(56.) Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5387-5391.

(57.) Grey A, Lucas J, Horne A, et al. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2122-2126.

(58.) Penniston KL, Tanumihardjo SA. The acute and chronic toxic effects of vitamin A. *Am J Clin Nutr* 2006;83:191-201.

(59.) Rohde CM, DeLuca HE All-trans retinoic acid antagonizes the action of calciferol and its active metabolite, 1,25-dihydroxycholecalciferol, in rats. *J Nutr* 2005;135:1647-1652.

(60.) Oh K, Willett WC, Wu K, et al. Calcium and vitamin D intakes in relation to risk of distal colorectal adenoma in women. *Am. J Epidemiol* 2007;165:1178-1186.

(61.) Vieth R, Cole DE, Hawker GA, et al. Wintertime vitamin D insufficiency is common in young Canadian women, and their vitamin D intake does not prevent it. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:1091-1097.

(62.) Brot C, Vestergaard P, Kolthoff N, et al. Vitamin D status and its adequacy in healthy Danish perimenopausal women: relationships to dietary intake, sun exposure and serum parathyroid hormone. *Br J Nutr* 2001;86:S97-S103.

(63.) Aloia JF, Talwar SA, Pollack S, Yeh J. A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation in African American women. *Arch Intern Med* 2005;165:1618-1623.

(64.) Heaney RP, Davies KM, Chen TC, et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003;77:204-210.

(65.) Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72:690-693.

(66.) Valsamis H, Arora SK, Labban B, McFarlane S. Antiepileptic drugs and bone metabolism. *Nutr Metab (Lond)* 2006;3:36.

(67.) Epstein S, Schneider AE. Drug and hormone effects on vitamin D metabolism. In: Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, eds. *Vitamin D*. San Diego, CA: Elsevier; 2005:1253-1291.

(68.) Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D deficiency during pregnancy: an ongoing epidemic. *Am J Clin Nutr* 2006;84:273.

(69.) O'Loan J, Eyles DW, Kesby J, et al. Vitamin D deficiency during various stages of pregnancy in the rat; its impact on development and behaviour in adult offspring. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32:227-234.

- (70.) Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 2004;79:717-726.
- (71.) Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1752S-1758S.
- (72.) Vieth R. The role of vitamin D in the prevention of osteoporosis. *Ann Med* 2005;37:278-285.
- (73.) Cannell JJ. Epidemic influenza and vitamin D. *Medical News Today*, 15 Sep 2006. <http://www.medicalnewstoday.com/articles/51913.php> [Accessed November 2, 2007]
- (74.) Burns J, Paterson CR. Single dose vitamin D treatment for osteomalacia in the elderly. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:281-282.
- (75.) Diamond TH, Ho KW, Rohl PG, Meerkin M. Annual intramuscular injection of a megadose of cholecalciferol for treatment of vitamin D deficiency: efficacy and safety data. *Med J Aust* 2005;183:10-12.
- (76.) Barger-Lux MJ, Heaney RP, Dowell S, et al. Vitamin D and its major metabolites: serum levels after graded oral dosing in healthy men. *Osteoporos Int* 1998;8:222-230.
- (77.) Wu F, Staykova T, Horne A, et al. Efficacy of an oral, 10-day course of high-dose calciferol in correcting vitamin D deficiency. *N Z Med J* 2003;116:U536.
- (78.) Villamor E. A potential role for vitamin D on HIV infection? *Nutr Rev* 2006;64:226-233.
- (79.) Dowell SF, Whitney CG, Wright C, et al. Seasonal patterns of invasive pneumococcal disease. *Emerg Infect Dis* 2003;9:573-579.
- (80.) Jensen ES, Lundbye-Christensen S, Pedersen L, et al. Seasonal variation in meningococcal disease in Denmark: relation to age and meningococcal phenotype. *Scand J Infect Dis* 2003;35:226-229.
- (81.) Vlamincx BJ, van Pelt W, Schouls LM, et al. Long-term surveillance of invasive group A streptococcal disease in The Netherlands, 1994-2003. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:226-231.
- (82.) Lee HY, Andalibi A, Webster P, et al. Antimicrobial activity of innate immune molecules against *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and nontypeable *Haemophilus influenzae*. *BMC Infect Dis* 2004;4:12.
- (83.) Bergman P, Johansson L, Wan H, et al. Induction of the antimicrobial peptide CRAMP in the blood-brain barrier and meninges after meningococcal infection. *Infect Immun* 2006;74:6982-6991.
- (84.) Ryan MA, Akinbi HT, Serrano AG, et al. Antimicrobial activity of native and synthetic surfactant protein B peptides. *J Immunol* 2006;176:416-425.
- (85.) Kimball SM, Ursell MR, O'Connor P, Vieth R. Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2007;86:645-651.
- (86.) Zhou W, Suk R, Liu G, et al. Vitamin D is associated with improved survival in early-stage non-small cell lung cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2303-2309.
- (87.) Porojnicu A, Robsahm TE, Berg JP, Moan J. Season of diagnosis is a predictor of cancer survival. Sun-induced vitamin D may be involved: a possible role of sun-induced vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103:675-678.
- (88.) Lim HS, Roychoudhuri R, Peto J, et al. Cancer survival is dependent on season of diagnosis and sunlight exposure. *Int J Cancer* 2006;119:1530-1536.
- (89.) Tangpricha V, Colon NA, Kaul H, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in patients attending an outpatient cancer care clinic in Boston. *Endocr Pract* 2004;10:292-293.
- (90.) Plant AS, Tisman G. Frequency of combined deficiencies of vitamin D and holotranscobalamin in

cancer patients. *Nutr Cancer* 2006;56:143-148.

(91.) Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338:777-783.

(92.) Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999;69:842-856.

(93.) Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Amy Clin Nutr* 2007;85:6-18.

(94.) Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, et al. Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:195-199.

(95.) Davies M, Berry JL, Mee AP. Bone disorders associated with gastrointestinal and hepatobiliary disease. In: Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, eds. *Vitamin D*. San Diego, CA: Elsevier; 2005:1293-1311.

(96.) Fisher L, Fisher A. Vitamin D and parathyroid hormone in outpatients with noncholestatic chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:513-520.

(97.) Sharma OP. Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review. *Curt Opin Pulm Med* 2000;6:442-447.

John J. Cannell, MD and Bruce W. Hollis, PhD

John J. Cannell, MD--Director, Vitamin D Council Correspondence address: 9100 San Gregorio Road, Atascadero, CA 93422 Email: jjcannell@gmail.com

Bruce W. Hollis, PhD--Professor of biochemistry, molecular biology, and pediatrics, Medical University of South Carolina, Charleston, SC