

REKOMENDACJE

ZASADY SUPLEMENTACJI I LECZENIA WITAMINĄ D – NOWELIZACJA 2018 r.

VITAMIN D SUPPLEMENTATION GUIDELINES FOR POLAND – A 2018 UPDATE

AGNIESZKA RUSIŃSKA^{1†}, PAWEŁ PŁUDOWSKI^{2, M}, MIECZYŚLAW WALCZAK^{3, A, G},
MARIA K. BORSZEWSKA-KORNACKA^{4, I}, ARTUR BOSSOWSKI⁵, DANUTA CHLEBNA-SOKÓŁ^{1, K},
JUSTYNA CZECH-KOWALSKA⁶, ANNA DOBRZAŃSKA⁶, EDWARD FRANEK⁷, EWA HELWICH^{8, D},
TERESA JACKOWSKA^{9, C}, MARIA KALINA¹⁰, JERZY KONSTANTYNOWICZ¹¹, JANUSZ KSIĄŻYK^{12, L},
ANDRZEJ LEWIŃSKI^{13, B}, JACEK ŁUKASZKIEWICZ¹⁴, EWA MARCINOWSKA-SUCHOWIERSKA¹⁵,
ARTUR MAZUR¹⁶, IZABELA MICHAŁUS¹, JAROSŁAW PEREGUD-POGORZELSKI^{17, J},
HANNA ROMANOWSKA³, MAREK RUCHAŁA^{18, H}, PIOTR SOCHA¹⁹, MIECZYŚLAW SZALECKI^{20, 21},
MIROŚLAW WIELGOŚ^{22, F, Ł}, DANUTA ZWOLIŃSKA^{23, E}, ARKADIUSZ ZYGMUNT¹³



Paweł Płudowski
Zakład Biochemii, Radioimmunologii
i Medycyny Doświadczalnej,
Instytut „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka”,
Al. Dzieci Polskich 20,
04-730, Warszawa
Tel.: 22 8151789
p.pludowski@ipczd.pl

doi: 10.31350/postepyneonologii/2018/1/
PN2018001

Tekst stanowi tłumaczenie wytycznych suplementacji i leczenia niedoboru witaminy D, które zostały opublikowane 31 maja 2018 roku w czasopiśmie *Frontiers in Endocrinology* (Rusińska A, Płudowski P, Walczak M, Borszevska-Kornacka MK, Bossowski A, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, Dobrzańska A, Franek E, Helwich E, Jackowska T, Kalina MA, Konstantynowicz J, Książyk J, Lewiński A, Łukaszkiwicz J, Marcinowska-Suchowierska E, Mazur A, Michałus I, Peregud-Pogorzelski J, Romanowska H, Ruchała M, Socha P, Szalecki M, Wielgoś M, Zwolińska D, Zygmont A. Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland – Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies – 2018 Update. *Front Endocrinol* 9:246, doi: 10.3389/fendo.2018.00246). Rozpowszechniany na podstawie licencji „Uznanie autorstwa 4.0 Międzynarodowe (CC BY 4.0)”

Copyright ©2018 Rusińska, Płudowski, Walczak, Borszevska-Kornacka, Bossowski, Chlebna-Sokół, Czech-Kowalska, Dobrzańska, Franek, Helwich, Jackowska, Kalina, Konstantynowicz, Książyk, Lewiński, Łukaszkiwicz, Marcinowska-Suchowierska, Mazur, Michałus, Peregud-Pogorzelski, Romanowska, Ruchała, Socha, Szalecki, Wielgoś, Zwolińska i Zygmont

† Autor zmarł

- 1 Klinika Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
- 2 Zakład Biochemii, Radioimmunologii i Medycyny Doświadczalnej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie
- 3 Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieku Rozwojowego, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
- 4 Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka, Warszawski Uniwersytet Medyczny
- 5 Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
- 6 Klinika Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie
- 7 Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk, Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie
- 8 Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie
- 9 Klinika Pediatrii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
- 10 Klinika Pediatrii i Endokrynologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
- 11 Klinika Pediatrii, Reumatologii, Immunologii i Chorób Metabolicznych Kości, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
- 12 Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie
- 13 Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi
- 14 Katedra Biochemii i Chemii Klinicznej Wydziału Farmaceutycznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny
- 15 Klinika Geriatrii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
- 16 II Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Uniwersytet Rzeszowski
- 17 Klinika Onkologii Dziecięcej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
- 18 Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
- 19 Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie
- 20 Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie
- 21 Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
- 22 I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
- 23 Klinika Nefrologii Pediatricznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
- A Konsultant Krajowy w Dziedzinie Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej
- B Konsultant Krajowy w Dziedzinie Endokrynologii
- C Konsultant Krajowy w Dziedzinie Pediatrii
- D Konsultant Krajowy w Dziedzinie Neonatologii
- E Konsultant Krajowy w Dziedzinie Nefrologii Dziecięcej
- F Konsultant Krajowy w Dziedzinie Perinatologii
- G Prezes Polskiego Towarzystwa Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej
- H Prezes Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego
- I Prezes Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego
- J Prezes Polskiego Towarzystwa Pediatricznego
- K Przewodnicząca Sekcji Chorób Metabolicznych Kości Dzieci i Młodzieży przy Polskim Towarzystwie Pediatricznym
- L Prezes Polskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego Dzieci
- Ł Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników
- M Prezes Europejskiego Towarzystwa Witaminy D – EVIDAS

STRESZCZENIE:

Wprowadzenie: Niedobór witaminy D jest ważnym i powszechnym problemem zdrowotnym w Polsce. Niezależnie od wieku, niedobór witaminy D jest wiązany ze znacznym wzrostem ryzyka rozwoju wielu chorób oraz wielu negatywnych skutków zdrowotnych. Celem niniejszego dokumentu zawierającego wytyczne oparte na dowodach jest dostarczenie pracownikom służby zdrowia w Polsce oraz populacji ogólnej aktualnych rekomendacji dotyczących zapobiegania, diagnozowania i leczenia niedoboru witaminy D. **Metody:** Przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa dotyczącego zapobiegania i leczenia niedoboru witaminy D. Zaktualizowane zalecenia opracowano przy użyciu systemu klasyfikacji zaleceń (GRADE) opisującego siłę zalecenia i jakość dowodów potwierdzających. Zespół ekspertów ocenił dowody dotyczące zagadnienia niedoboru witaminy D, sformułował cele tego dokumentu i opracował wytyczne postępowania w populacji ogólnej i w grupach ryzyka. **Wyniki:** Zaktualizowane zalecenia określają kryteria diagnostyczne oceny stanu zaopatrzenia w witaminę D oraz opisują strategie zapobiegania i leczenia jej niedoboru w populacji ogólnej, a także w grupach o podwyższonym ryzyku wystąpienia niedoboru. Opracowano zalecenia dotyczące zapobiegania, suplementacji i leczenia niedoboru witaminy D oraz omówiono szczegółowe wytyczne dotyczące postępowania w podstawowej i specjalistycznej opiece zdrowotnej. **Wniosek:** Niedobór witaminy D jest bardzo rozpowszechniony w Polsce i dotyczy wszystkich grup wiekowych. Istnieje potrzeba wdrożenia regularnej suplementacji zalecanymi dawkami oraz opracowania skutecznej strategii łagodzenia skutków niedoboru witaminy D w populacji polskiej. Zaktualizowane zalecenia są skierowane do pracowników służby zdrowia i władz zajmujących się kompleksową polityką zdrowotną w Polsce. Opracowane wytyczne powinny być uwzględnione w programach zdrowia publicznego mających na celu zapobieganie szerokiemu spektrum chorób przewlekłych.

SŁOWA KLUCZOWE: rekomendacje, witamina D, niedobór witaminy D

ABSTRACT:

Introduction: Vitamin D deficiency is an important public health problem worldwide. Vitamin D deficiency confers a significant risk for both skeletal and non-skeletal disorders and a number of lifelong negative health outcomes. The objectives of this evidence-based guidelines document are to provide health care professionals in Poland an updated recommendation for the prevention, diagnosis, and treatment of vitamin D deficiency. **Methods:** A systematic literature search examining the prevention and treatment strategies for vitamin D deficiency was conducted. Updated recommendations were developed using the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system describing the strength of the recommendation and the quality of supporting evidence. Twenty-seven contributors representing different areas of expertise and medical specialties, including pediatricians, geriatricians, endocrinologists, epidemiologists, nephrologists, gynecologists and obstetricians evaluated available published evidence related to vitamin D, formulated the goals of this document, and developed a common consolidated position. The consensus group, representing 6 national specialist consultants and 8 Polish and international scientific organizations/societies, participated in the process of grading evidence and drawing up the general and specific recommendations. **Results:** The updated recommendations define the diagnostic criteria for the evaluation of vitamin D status and describe the prevention and treatment strategies of vitamin D deficiency in the general population and in groups at increased risk of the deficiency. Age- and weight-specific recommendations for prevention, supplementation and treatment of vitamin D deficiency are presented, and detailed practice guidance is discussed regarding the management in primary and specialized health care. **Conclusion:** Vitamin D deficiency remains still highly prevalent in Poland, in all age groups. Currently, there is a great necessity to implement a regular supplementation with recommended doses, and to develop an effective strategy to alleviate vitamin D deficiency in the population. These updated recommendations are addressed to health professionals and the authorities pursuing comprehensive health policies, and should be also included in public health programs aimed at preventing a broad spectrum of chronic diseases.

KEY WORDS: vitamin D, supplementation, guidelines, vitamin D deficiency

WPROWADZENIE

Kalcytriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$), aktywna (hormonalna) postać witaminy D, ze względu na swoje działanie należy do szerokiej rodziny hormonów będących czynnikami transkrypcyjnymi genów białek docelowych. W odróżnieniu od innych hormonów z tej rodziny (np. androgeny,

estrogeny, glikokortykosteroidy, mineralokortykosteroidy, progesteron) synteza kalcytriolu jest ograniczana dostępnością substratu – 25-hydroksywitaminy D, dominującego ilościowo metabolitu witaminy D, którego stężenie w surowicy określa stan zaopatrzenia w witaminę D. Witamina D jest zatem prohormonem, a sam termin „witamina D” odnosić należy zarówno do ergokalcyferolu (witamina D_2), jak

i cholekalcyferolu (witamina D_3), jako produktów przemian ergosterolu i 7-dehydrocholesterolu (7-DHC). Działanie biologiczne kalcytriolu mediowane jest przez wewnątrzkomórkowy, wysoko swoisty receptor witaminy D (VDR), który stanowi modulowany ligandem czynnik transkrypcyjny, należący do rodziny receptorów genomowych dla steroidów, hormonów tarczycy i retinoidów.

Dostępne dane wskazują, że niedobór witaminy D jest problemem dotyczącym populacji ogólnej i chorych, występującym niezależnie od szerokości geograficznej miejsca zamieszkania, wieku, płci i rasy [1–3]. W Polsce niedobór witaminy D o różnym nasileniu stwierdzono u 90% osób dorosłych, dzieci i młodzieży [4–7]. Badania naukowe dowodzą, że skutki tego niedoboru mogą dotyczyć zarówno znanego od wielu lat jej działania kalcemicznego, jak i badanego intensywnie w ostatnich dziesięcioleciach działania plejotropowego. Dlatego problem niedoboru, odpowiedniego zaopatrzenia i suplementacji witaminy D stanowi ważne zagadnienie zdrowia publicznego i praktyki klinicznej.

Wytyczne co do zasad prowadzenia suplementacji witaminy D, z uwagi na nowe odkrycia i związane z nimi zmiany paradygmatów, co kilka lat ulegają zmianie. W 2016 roku zostały opublikowane globalnie uzgodnione wytyczne zapobiegania i leczenia krzywicy niedoborowej [8], które ze względu na rozbieżności z rekomendacjami dla Europy Środkowej [9] i wcześniejszymi polskimi ustaleniami [10] wywołały polemiczną dyskusję i dylematy wśród lekarzy wielu specjalności, zwłaszcza zaś w środowisku endokrynologów i diabetologów dziecięcych. Dlatego też w 2017 roku Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej wystąpił z inicjatywą weryfikacji i ewentualnego uaktualnienia obowiązujących zaleceń profilaktyki i leczenia niedoboru witaminy D, zarówno dla populacji ogólnej, jak i grup ryzyka. We współpracy z Europejskim Towarzystwem Witaminy D – EVIDAS oraz z innymi towarzystwami naukowymi i konsultantami krajowymi został powołany Zespół Ekspertów, który na podstawie przeglądu aktualnego piśmiennictwa, własnych doświadczeń klinicznych i krytycznej dyskusji opracował aktualne wytyczne suplementacji i leczenia witaminą D.

REKOMENDACJE – NOWELIZACJA 2018 ROK

Grupa Ekspertów z udziałem konsultantów krajowych i prezesów towarzystw naukowych na podstawie przeglądu literatury i oceny siły oraz jakości dowodów opracowała aktualne rekomendacje profilaktyki i leczenia niedoboru witaminy D dla populacji ogólnej i w grupach ryzyka.

Dla każdego z poniższych punktów przypisano rekomendację i poziom dowodowości (siłę dowodów),

z następującą modyfikacją stopniowania dowodów: 1 – silna rekomendacja (ma zastosowanie do populacji ogólnej i wszystkich pacjentów w większości okoliczności, korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko), oraz 2 – słaba rekomendacja (uzgodniona opinia grupy roboczej lub do rozważenia; najlepsze działanie może zależeć od okoliczności, korzyści i ryzyka ściśle wyważonego lub niepewnego). Jakość dowodów została natomiast oznaczona wg następującego klucza: $\oplus\oplus\oplus$ wysoka jakość (badania prospektywne kohortowe lub RCT, z niskim ryzykiem tendencyjności); $\oplus\oplus$ umiarkowana jakość (badania obserwacyjne lub badania kliniczne z wadami metodologicznymi, niespójne lub pośrednie dowody); \oplus niska jakość (opisy przypadków, serie przypadków lub niesystematyczne obserwacje kliniczne).

ZALECENIA OGÓLNE

1. Profilaktyczne dawkowanie witaminy D w populacji ogólnej powinno być zindywidualizowane w zależności od wieku, masy ciała, nasłonecznienia (pory roku), diety i trybu życia ($1\oplus\oplus$).
2. Profilaktyczne dawkowanie witaminy D w grupach ryzyka powinno być prowadzone według ustaleń dotyczących populacji ogólnej, jeśli nie są dostępne wytyczne szczegółowe, zaleca się zastosowanie dawek maksymalnych dla danej grupy wiekowej populacji ogólnej ($2\oplus\oplus$).
3. W populacji ogólnej dawkowanie witaminy D w przypadku potwierdzonego laboratoryjnie jej niedoboru wymaga stosowania dawek zależnych od stężenia $25(OH)D$ i wieku, z uwzględnieniem masy ciała ($1\oplus\oplus$).
4. W grupach ryzyka dawkowanie witaminy D w przypadku potwierdzonego laboratoryjnie jej niedoboru wymaga stosowania dawek zależnych od stężenia $25(OH)D$ i wieku, z uwzględnieniem charakterystyki schorzenia, stosowanych leków i masy ciała ($1\oplus\oplus$).
5. W populacji ogólnej nie ma istotnych wskazań do oznaczeń $25(OH)D$ ($1\oplus\oplus$).
6. W grupach ryzyka wskazana jest ocena zaopatrzenia w witaminę D na podstawie oznaczeń $25(OH)D$ ($1\oplus\oplus$).

WYKAZ SKRÓTÓW:

$1,25(OH)_2D$ – 1,25-dihydroksycholekalcyferol; UVB – promieniowanie ultrafioletowe B; DBP – białko wiążące witaminę D; MED – dawka rumieniowa; 7-DHC – 7-dehydrocholesterol; D_3 – witamina D_3 , cholekalcyferol; D_2 – witamina D_2 , ergokalcyferol; DXA – dwuenergetyczna absorpcjometria rentgenowska; $25(OH)D$ – 25-hydroksywitamina D, kalcydiol, kalcyfediol; FGF-23 – czynnik wzrostowy fibroblastów-23; fosfatonina-23; RANK – receptor aktywujący jądrowy czynnik NF- κ B; RANKL – ligand RANK; RCT – randomizowane badanie kontrolowane; PTH – parathormon; VDR – receptor witaminy D; FA – aktywność fosfatazy alkalicznej; PO_4 – fosforany; Ca – wapń

ZALECENIA SUPLEMENTACJI WITAMINĄ D W POPULACJI OGÓLNEJ

NOWORODKI DONOSZONE I NIEMOWLĘTA

- 0–6 miesięcy: 400 IU/dobę od pierwszych dni życia niezależnie od sposobu karmienia (1⊕⊕⊕);
- 6–12 miesięcy: 400–600 IU/dobę zależnie od dobowej ilości witaminy D przyjętej z pokarmem (1⊕⊕⊕).

DZIECI (1–10 LAT)

- u dzieci zdrowych przebywających na słońcu z odkrytymi przedramionami i podudziami przez co najmniej 15 minut w godzinach od 10.00 do 15.00 bez kremów z filtrem w okresie od maja do września suplementacja nie jest konieczna, choć wciąż zalecana i bezpieczna (1⊕⊕⊕);
- jeżeli powyższe warunki nie są spełnione, zalecana jest suplementacja w dawce 600–1000 IU/dobę, w zależności od masy ciała i podaży witaminy D w diecie, przez cały rok (1⊕⊕⊕).

MŁODZIEŻ (11–18 LAT)

- u zdrowych nastolatków przebywających na słońcu z odkrytymi przedramionami i podudziami przez co najmniej 15 minut w godzinach od 10.00 do 15.00 bez kremów z filtrem w okresie od maja do września suplementacja nie jest konieczna, choć wciąż zalecana i bezpieczna (1⊕⊕⊕);
- jeżeli powyższe warunki nie są spełnione, zalecana jest suplementacja w dawce 800–2000 IU/dobę, w zależności od masy ciała i podaży witaminy D w diecie, przez cały rok (1⊕⊕⊕).

DOROŚLI (19–65 LAT)

- u osób zdrowych przebywających na słońcu z odkrytymi przedramionami i podudziami przez co najmniej 15 minut w godzinach od 10.00 do 15.00 bez kremów z filtrem w okresie od maja do września suplementacja nie jest konieczna, choć wciąż zalecana i bezpieczna (1⊕⊕⊕);
- jeżeli powyższe warunki nie są spełnione, zalecana jest suplementacja w dawce 800–2000 IU/dobę, w zależności od masy ciała i podaży witaminy D w diecie, przez cały rok (1⊕⊕⊕).

SENIORZY (>65–75 LAT) ORAZ OSOBY Z CIEMNĄ KARNACJĄ SKÓRY

- z uwagi na zmniejszoną skuteczność syntezy skórnej suplementacja przez cały rok w dawce 800–2000 IU/dobę, w zależności od masy ciała i podaży witaminy D w diecie (1⊕⊕⊕).

SENIORZY (>75 LAT)

- z uwagi na zmniejszoną skuteczność syntezy skórnej oraz potencjalnie obniżoną absorpcję z przewodu pokarmowego i zmieniony metabolizm witaminy D suplementacja przez cały rok w dawce 2000–4000 IU/dobę, w zależności od masy ciała i podaży witaminy D w diecie (2⊕⊕).

KOBIETY W CZASIE CIĄŻY I LAKTACJI

- kobiety w okresie prokreacji i planujące ciążę powinny mieć zagwarantowaną odpowiednią podaż witaminy D, taką jak w ogólnej populacji osób dorosłych, jeżeli to możliwe pod kontrolą 25(OH)D w surowicy (1⊕⊕⊕);
- po potwierdzeniu ciąży suplementacja powinna być prowadzona pod kontrolą 25(OH)D w surowicy, tak aby utrzymać stężenie optymalne w granicach >30–50 ng/ml (1⊕⊕⊕);
- jeżeli oznaczenie witaminy 25(OH)D nie jest możliwe, zalecane jest stosowanie witaminy D w dawce 2000 IU/dobę, przez cały okres ciąży i laktacji (1⊕⊕⊕).

NOWORODKI URODZONE PRZEDWCZEŚNIE

NOWORODKI URODZONE ≤32. TYGODNIA CIĄŻY

- zaleca się rozpoczęcie suplementacji w dawce 800 IU/d od pierwszych dni życia (jeśli jest możliwe żywienie enteralne), niezależnie od sposobu karmienia (1⊕⊕⊕);
- suplementacja powinna być prowadzona pod kontrolą 25(OH)D w surowicy zarówno w okresie pobytu w szpitalu (pierwsza kontrola po 4 tygodniach suplementacji), jak i w powypisowej opiece ambulatoryjnej (1⊕⊕);
- po osiągnięciu łącznej podaży witaminy D z suplementów oraz diety >1000 IU/d istnieje ryzyko przedawkowania witaminy D, szczególnie u noworodków z masą urodzeniową <1000 g (1⊕⊕⊕).

NOWORODKI URODZONE W 33–36. TYGODNIU CIĄŻY

- 400 IU/d od pierwszych dni życia, niezależnie od sposobu karmienia (1⊕⊕⊕);
- nie ma wskazań do rutynowego oznaczania stężenia 25(OH)D (1⊕⊕⊕);
- suplementację pod kontrolą stężenia 25(OH)D należy rozważyć u dzieci z grup ryzyka (żywienie pozajelitowe >2 tygodni, ketokonazol >2 tygodni, leczenie przeciwdrgawkowe, cholestaza, masa urodzeniowa <1500 g) (2⊕⊕).

SUPLEMENTACJA W GRUPACH RYZYKA DEFICYTÓW WITAMINY D

- szczególną grupę ryzyka stanowią osoby z otyłością, które wymagają podwójonej dawki witaminy D względem dawki rekomendowanej rówieśnikom o prawidłowej masie ciała (1⊕⊕⊕);
- w grupach ryzyka deficytów witaminy D (tabela 1) suplementacja powinna być prowadzona pod kontrolą 25(OH)D, tak aby utrzymać stężenie optymalne w granicach >30–50 ng/ml (2⊕⊕);
- jeżeli oznaczenie 25(OH)D nie jest możliwe, dawkowanie powinno być prowadzone według ustaleń takich jak w populacji ogólnej, w maksymalnych zalecanych dawkach dla danej grupy wiekowej (2⊕⊕).

SUPLEMENTACJA W GRUPACH RYZYKA NADWRAŻLIWOŚCI NA WITAMINĘ D

- przed rozpoczęciem suplementacji, jeśli to tylko możliwe, w każdej grupie wiekowej, jak również w grupach ryzyka deficytu witaminy D, należy ocenić prawdopodobieństwo obecności stanu nadwrażliwości na witaminę D (hiperkalcemia, hiperkalciuria,

nefrokalcynoza, kamica nerkowa, mutacja genu *CYP24A1*, mutacja genu *SLC34A1* lub inne postaci nadwrażliwości na witaminę D w wywiadzie u pacjenta lub u członków rodziny) (1⊕⊕);

- w grupach ryzyka nadwrażliwości na witaminę D suplementacja powinna być prowadzona indywidualnie, pod kontrolą wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej, w tym zwłaszcza kalcemii, kalciurii, PTH, 25(OH)D i 1,25(OH)2D (1⊕⊕).

ZASADY SUPLEMENTACJI I LECZENIA WITAMINĄ D W ZALEŻNOŚCI OD STĘŻENIA 25(OH)D

1. Podaż jednorazowych dawek uderzeniowych witaminy D w warunkach polskich nie jest zalecana (2⊕⊕);
2. Dawkowanie witaminy D powinno być zależne od stężenia 25(OH)D oraz od wcześniejszego postępowania profilaktycznego (2⊕⊕);
3. Standardem diagnostycznym są metody umożliwiające równoczesne oznaczenia 25(OH)D₂ i 25(OH)D₃ (25(OH)D CAŁKOWITA – TOTAL), z błędem wewnątrzseryjnym <5% i międzyseryjnym <10%, podlegające kontroli w systemie certyfikującym DEQAS (2⊕⊕).

Tab. 1. Wskazania do oznaczenia 25(OH)D w surowicy – grupy ryzyka niedoboru witaminy D.

Grupy zaburzeń	Przykładowe rozpoznania
Zaburzenia narządów ruchu	Krzywica, osteomalacja, osteoporoza, bóle kostne, deformacje kostne, wady postawy, nawracające złamaniaiskoenergetyczne, jatowe martwice kości
Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej	Zaburzenia kalcemii, kalciurii, fosfatemii, fosfaturii, hipofosfatazja i hiperfosfatazja
Przewlekłe leczenie niektórymi lekami	Przewlekła kortykosteroidoterapia, leczenie ketokonazolem, lekami antyretrowirusowymi i przeciwdrgawkowymi
Zaburzenia trawienia i wchłaniania	Zespoły zaburzeń trawienia i wchłaniania, mukowiscydoza, przewlekłe choroby zapalne jelit
Choroby wątroby	Niewydolność wątroby, cholestaza, stan po przeszczepie wątroby, niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NAFLD)
Choroby nerek	Niewydolność nerek, stan po przeszczepie nerki, kamica nerkowa, nefrokalcynoza
Choroby gruczołów wydzielania wewnętrznego	Nadczynność i niedoczynność przytarczyc, nadczynność i niedoczynność tarczycy, cukrzyca typu 1, somatotropinowa niedoczynność przysadki, anoreksja nervosa, autoimmunizacyjne zespoły wielogrzuczołowe
Zaburzenia rozwoju somatycznego	Niskorosłość, wysokorosłość, otyłość, kacheksja
Opóźnienie rozwojowe	Opóźnienie rozwoju psychoruchowego, upośledzenie umysłowe
Choroby układu nerwowego	Mózgowe porażenie dziecięce, przewlekłe unieruchomienie, stwardnienie rozsiane, autyzm, padaczka, drgawki o nieustalonej etiologii, miopatia, dystrofia mięśniowa
Choroby alergiczne	Astma oskrzelowa, atopowe zapalenie skóry
Choroby autoimmunizacyjne	Kolagenozy, reumatoidalne zapalenie stawów, autoimmunizacyjne choroby skóry, cukrzyca typu 1, choroba Hashimoto
Zaburzenia odporności	Nawracające infekcje układu oddechowego, nawracające i przewlekłe stany zapalne w innych lokalizacjach
Choroby nowotworowe	Choroby nowotworowe krwi, układu chłonnego i innych narządów, guzy nowotworowe i stan po leczeniu nowotworów
Choroby układu krążenia	Nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca
Choroby metaboliczne	Cukrzyca typu 2, zaburzenia gospodarki lipidowej, otyłość, zespół metaboliczny

STĘŻENIE TOKSYCZNE >100 ng/ml (1⊕⊕⊕)

- należy bezwzględnie przerwać suplementację witaminy D, ocenić kalcemię i kalciurię oraz monitorować 25(OH)D w odstępach miesięcznych aż do uzyskania stężenia 25(OH)D \leq 50 ng/ml (2⊕⊕);
- zatrucie witaminą D zdefiniowano jako stan, w którym stężeniu 25(OH)D >100 ng/ml współtowarzyszy hiperkalcemia, hiperkalciuria i supresja PTH (1⊕⊕⊕);
- w przypadku wystąpienia objawów zatrucia witaminą D należy rozpocząć ich leczenie (1⊕⊕⊕);
- należy upewnić się co do prawidłowości prowadzonej uprzednio suplementacji i dokonać korekty postępowania (regularność stosowania, dawka, dobór preparatu, sposób podaży witaminy) (2⊕⊕);
- ponowna suplementacja witaminy D przy użyciu dawek rekomendowanych populacji ogólnej jest możliwa po uzyskaniu normokalcemii, normokalciurii i stężenia 25(OH)D \leq 50 ng/ml oraz po wykluczeniu stanu nadwrażliwości na witaminę D (2⊕⊕).

STĘŻENIE WYSOKIE >50–100 ng/ml (1⊕⊕⊕)

- należy upewnić się co do prawidłowości prowadzonej suplementacji i dokonać korekty postępowania (regularność stosowania, dawka, dobór preparatu, sposób podaży witaminy) (2⊕⊕).

STĘŻENIE >75–100 ng/ml (2⊕⊕)

- należy zalecić wstrzymanie podaży preparatów witaminy D na okres 1–2 miesięcy;
- u noworodków, niemowląt i małych dzieci ocenić kalcemię, kalciurię, wykluczyć stan nadwrażliwości na witaminę D i wykonać kontrolne oznaczenie 25(OH)D (2⊕⊕);
- ponowna podaż preparatów witaminy D przy użyciu minimalnych dawek rekomendowanych populacji ogólnej jest możliwa po 1–2 miesiącach lub w przypadku noworodków, niemowląt i małych dzieci po uzyskaniu stężenia 25(OH)D \leq 50 ng/ml (2⊕⊕).

STĘŻENIE >50–75 ng/ml (2⊕)

- jeżeli suplementacja była prowadzona odpowiednio, zalecane jest zmniejszenie dawki o 50% i rozważenie wykonania kontrolnego oznaczenia 25(OH)D za 3 miesiące (2⊕⊕);
- jeżeli stosowano suplementację preparatami witaminy D przy użyciu dawek wyższych od rekomendowanych, zalecane jest wstrzymanie podaży preparatów witaminy D na okres 1 miesiąca, a następnie

stosowanie dawek rekomendowanych populacji ogólnej (2⊕⊕).

STĘŻENIE OPTYMALNE >30–50 ng/ml (1⊕⊕⊕)

- zalecane jest kontynuowanie dotychczasowego postępowania (1⊕⊕⊕).

STĘŻENIE SUBOPTYMALNE >20–30 ng/ml (1⊕⊕⊕)

- należy upewnić się co do prawidłowości prowadzonej suplementacji i ewentualnie dokonać korekty postępowania (regularność stosowania, dawka, dobór preparatu, sposób podaży witaminy) (2⊕⊕);
- jeżeli suplementacja była prowadzona odpowiednio, zalecane jest zwiększenie dawki o 50% i rozważenie wykonania kontrolnego oznaczenia 25(OH)D za 6 miesięcy (2⊕⊕);
- jeżeli suplementacja nie była wcześniej prowadzona, zalecane jest rozpoczęcie podaży witaminy D w dawkach profilaktycznych (2⊕⊕).

NIEDOBÓR ZNACZNY >10–20 ng/ml (1⊕⊕⊕)

- należy upewnić się co do prawidłowości prowadzonej suplementacji i dokonać korekty postępowania (regularność stosowania, dawka, dobór preparatu, sposób podaży witaminy) (2⊕⊕);
- jeżeli suplementacja była prowadzona odpowiednio, zalecane jest zwiększenie dawki o 100% i wykonanie kontrolnego oznaczenia 25(OH)D za 3 miesiące (2⊕⊕);
- jeżeli suplementacja nie była wcześniej prowadzona, zalecane jest rozpoczęcie podaży witaminy D w maksymalnych dla wieku dawkach profilaktycznych i wykonanie kontrolnego oznaczenia 25(OH)D za 3 miesiące (2⊕⊕);
- u pacjentów z objawami ze strony układu szkieletowego (deformacje, bóle kostne, złamania w wywiadzie) wskazana jest ocena wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej (Ca, PO₄, FA, PTH, wskaźnik Ca/kreatynina w porcji moczu,) oraz (jeśli dostępne) badanie gęstości mineralnej kości metodą DXA (2⊕⊕).

NIEDOBÓR CIĘŻKI 0–10 ng/ml (1⊕⊕⊕)

- należy upewnić się co do prawidłowości prowadzonej suplementacji i dokonać korekty postępowania (regularność stosowania, dawka, dobór preparatu, sposób podaży witaminy) (2⊕⊕);
- należy wdrożyć dawki lecznicze uzależnione od wieku i masy ciała oraz wykonać badanie

kontrolne stężenia 25(OH)D po 1–3 miesiącach terapii (1⊕⊕⊕):

- od urodzenia do 12. miesiąca życia: 2000 IU/dobę (1⊕⊕⊕),
- 1–10 lat: 3000–6000 IU/dobę (1⊕⊕⊕),
- >10 lat: 6000 IU/dobę (1⊕⊕⊕);
- leczenie niedoboru ciężkiego powinno być prowadzone przez 3 miesiące lub do uzyskania stężenia 25(OH)D >30–50 ng/ml, następnie wskazane jest stosowanie dawki podtrzymującej – dawki profilaktycznej według wieku i masy ciała (1⊕⊕⊕);
- u pacjentów z objawami ze strony układu szkieletowego (deformacje, bóle kostne, złamania w wywiadzie) konieczna jest ocena i monitorowanie wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej (Ca, PO₄, FA, PTH, wskaźnik Ca/kreatynina w porcji moczu) oraz (jeśli dostępne) badanie gęstości mineralnej kośćca metodą DXA (2⊕⊕).

ZASADY PODAŻY WAPNIA W CZASIE SUPLEMENTACJI I LECZENIA WITAMINĄ D

- w czasie suplementacji i leczenia witaminą D powinna być zapewniona odpowiednia podaż wapnia w diecie (tabela 2) (2⊕⊕);
- w przypadku braku takiej możliwości wskazana jest uzupełniająca suplementacja farmakologiczna solami wapnia, najlepiej w kilku dawkach podzielonych, które należy przyjmować w czasie posiłków (2⊕⊕).

INFORMACJE PODSTAWOWE I PRZEGLĄD AKTUALNEGO STANU WIEDZY

ŹRÓDŁA WITAMINY D

SYNTEZA SKÓRNA WITAMINY D

Większość witaminy D jest wytwarzana w organizmie człowieka w skórze, w keratynocytach warstwy rozrodczej naskórka z 7-DHC, po ekspozycji na promieniowanie światła słonecznego o długości fali 280–315 nm – promieniowania ultrafioletowego (UVB). Pod wpływem zaabsorbowanej energii 7-DHC ulega transformacji do prewitaminy D₃, która w efekcie termokonwersji przekształca się w witaminę D₃, ta zaś trafia do krwi, gdzie łączy się z białkiem wiążącym witaminę D – DBP. Szacuje się, że synteza skórna może być naturalnym źródłem 80–100% dziennego zapotrzebowania na witaminę D. W Polsce synteza witaminy D w skórze może być efektywna w okresie wiosenno-letnim (od maja do września), pomiędzy godziną 10.00 a 15.00,

kiedy kąt padania promieni słonecznych jest odpowiedni, temperatura powietrza sprzyja kąpielom słonecznym, a pokrywa chmur nie przysłania słońca [11, 12]. W takich warunkach ekspozycja co najmniej 18% powierzchni ciała (czyli nieosłonięte przedramiona, podudzia) przez około 15 minut powinna stanowić połowę minimalnej dawki rumieniowej (ang. minimal erythremal dose – MED) i prowadzić do naturalnej syntezy witaminy D w ilości odpowiadającej ok. 2000–4000 IU/dobę [11–13]. Dla porównania, ekspozycja prawie 100% powierzchni ciała osoby dorosłej może prowadzić do wytworzenia 10000 IU/dobę. Nie opublikowano dotychczas badań ujawniających ryzyko powstawania toksycznych ilości witaminy D (przynajmniej u osób uznawanych za zdrowe) w wyniku nadmiernej ekspozycji na światło słoneczne, ponieważ jej ewentualny nadmiar jest rozkładany do nieaktywnych metabolitów – tachysterolu, lunisterolu, suprasteroli oraz 5,6 transwitaminy D₃. W okresie od października do marca w regionach powyżej 35° szerokości geograficznej północnej (w tym w Polsce, która jest położona pomiędzy 49°N a 54°N) synteza skórna nie jest efektywna [11–14].

Czynniki, takie jak zachmurzenie, zanieczyszczenie powietrza, zwiększona pigmentacja skóry, zaawansowany wiek, nadmierne stosowanie kremów z filtrem (SPF; ang. sun protection factor) powyżej 15, znacząco wydłużają czas ekspozycji konieczny do wytworzenia odpowiedniej ilości witaminy lub uniemożliwiają uzyskanie odpowiedniego zapotrzebowania w witaminę D drogą syntezy skórnej, nawet przy odpowiednim czasie przebywania na słońcu w okresie wiosenno-letnim. Są również osoby, które tej ekspozycji, pomimo zaleceń, nie stosują lub nie mogą jej stosować z uwagi na przeciwwskazania. Ekspozycja bywa bardzo ograniczona w przypadku dzieci i młodzieży ze względu na zajęcia dodatkowe odbywające się zazwyczaj w pomieszczeniach

Tab. 2. Źródła wapnia w diecie będące odpowiednikami jednej szklanki mleka (240 mg wapnia).

Podstawowe źródło wapnia	Odpowiedniki
1 średnia szklanka mleka = 240 mg wapnia	1 mały kubek jogurtu (150 g)
	1 szklanka kefiru
	1 szklanka maślanki
	35 dag sera białego
	2 małe trójkątki sera topionego
	2 plasterki sera żółtego
	2 opakowania twarogu ziarnistego
	100 g sardynki
	100 g migdałów
	130 g orzechów laskowych
	150 g fasoli (suche ziarno)
	260 g szpinaku
	350 g kapusty

Tab. 3. Zawartość witaminy D w niektórych produktach żywnościowych w Polsce [9, 171].

Nazwa produktu	Zawartość witaminy D (40 IU = 1 µg)
węgorz świeży	1200 IU/100 g
łosoś świeży dziki	600–1000 IU/100 g
śledź w oleju	808 IU/100 g
śledź marynowany	480 IU/100 g
łosoś (gotowany/pieczony)	540 IU/100 g
łosoś świeży hodowlany	100–250 IU/100g
ryby z puszki (tuńczyk, sardynki)	200 j.m./100 g
makrela (gotowana/pieczona)	152 j.m./100 g
dorsz świeży	40 IU/100 g
grzyby shiitake (twardnik japoński/ twardziak jadalny świeży)	100 IU/100 g
żółtko jajka	54 IU/żółtko
ser żółty	7,6–28 IU/100 g
pokarm kobiecy	1,5–8 IU/100 ml
pokarm kobiecy przy stosowaniu suplementacji witaminą D	~20 IU/100 ml
mleko krowie	0,4–1,2 IU/100 ml
mleko modyfikowane początkowe (0–6. mż.)	40–60 IU/100 ml
mleko modyfikowane następne (7–12. mż.)	56–76 IU/100 ml
mleko modyfikowane junior (2–3. rż.)	70–80 IU/100 ml

zamkniętych, a w przypadku dorosłych z uwagi na rodzaj pracy. U noworodków, niemowląt i małych dzieci do 3. roku życia bezpośrednia ekspozycja skóry na słońce nie jest zalecana. Innym powodem mogą być schorzenia przewlekłe uniemożliwiające opuszczanie pomieszczeń czy obawa przed nowotworem lub starzeniem skóry [6, 13, 14].

UROZMAICONA DIETA

Drugim źródłem witaminy D dla człowieka jest dieta, ale w warunkach naturalnych jest ona źródłem znacznie mniej efektywnym, w porównaniu do syntezy w skórze – pokrywa maksymalnie do 20% dziennego zapotrzebowania. Witamina D występuje w dwóch formach. Witamina D pochodzenia zwierzęcego to cholekalcyferol (witamina D₃), a pochodzenia roślinnego i z grzybów to ergokalcyferol (witamina D₂). Naturalnym źródłem witaminy D są głównie ryby, takie jak węgorz, łosoś dziki, śledź, w znacznie mniejszym stopniu żółtko jaja, ser żółty, mleko, niektóre grzyby (tabela 3). Badania składu diety w różnych populacjach wykazały, że w przypadku braku zapewnienia dodatkowego źródła, jakim jest synteza skórna, nawet urozmaicona dieta nie może być traktowana jako źródło w pełni pokrywające dzienne zapotrzebowanie na witaminę D, dlatego tak istotną rolę odgrywa jej odpowiednia suplementacja [3, 5, 15].

W zakresie profilaktyki niedoboru witaminy D na poziomie populacyjnym ponownie jest rozważana obowiązkowa fortifikacja wybranych produktów żywnościowych, które są dodatkowo wzbogacane witaminą D (mleko i jego przetwory, płatki śniadaniowe, sok pomarańczowy, margaryna, makaron) [16]. Zakres fortifikacji żywności różni się

zależnie od regionu świata, dotychczas wzbogacanie żywności w witaminę D nie jest powszechnie praktykowane w ujęciu globalnym i lokalnym, w tym w Polsce, co skutkuje pandemią niedoboru witaminy D [1–3]. Wyjątkiem jest mleko modyfikowane stosowane w żywieniu niemowląt i małych dzieci, które obowiązkowo wzbogacane jest w stosowne ilości witaminy D (tabela 3). W przypadku kiedy dziecko wypija około 1 litr mleka modyfikowanego na dobę, pokrycie zapotrzebowania na witaminę D z diety należy uznać za wystarczające, przynajmniej w kontekście profilaktyki niedoboru i krzywicy niedoborowej. Należy podkreślić potrzebę suplementacji witaminy D w grupie dzieci karmionych piersią; w mleku kobiecym zawartość witaminy D jest mała (ok. 40 IU/litr) i zdecydowanie niewystarczająca dla szybko wzrastającego dziecka, nawet jeśli matka karmiąca piersią stosuje suplementację witaminy D według dawek rekomendowanych populacji ogólnej [17, 18].

PREPARATY FARMAKOLOGICZNE WITAMINY D

W suplementacji i leczeniu niedoboru witaminy D w Polsce i Europie najczęściej stosowany jest cholekalcyferol (D₃), w odróżnieniu od rynku amerykańskiego, gdzie popularny jest również ergokalcyferol (D₂). W Polsce witamina D₃ jest dostępna bez recepty w dawkach dobowych 400, 500, 800, 1000, 2000, 4000 IU. Witamina D₃ jest również dostępna w preparatach multiwitaminowych, w suplementach wapnia, w oleju z wątroby dorsza oraz w znacznie mniejszej ilości w niektórych produktach żywnościowych wzbogaconych tą witaminą. Podawanie witaminy D w produktach skojarzonych zawierających wapń lub witaminę K2 (MK7) lub

łącznie nie jest obecnie zalecane. W przypadku suplementacji wapnia istnieje wymóg kilkukrotnej podaży wapnia w ciągu doby, natomiast efektywność jednoczesnej (z witaminą D) podaży witaminy K2 jako czynnika zapobiegającego kalcyfikacji naczyń i tkanek miękkich oraz wspierającego mineralizację tkanki kostnej nie została udokumentowana. Witaminy D nie należy podawać z wysokobłonnikowymi płatkami zbożowymi (płatkami owsianymi i otrębowymi), z żywicami wiążącymi steroidy (cholestyramina) i środkami zmiękczającymi stolec.

Istotnym preparatem, który poprawia zaopatrzenie organizmu w witaminę D, jest kalcyfediol – 25(OH)₂D₃, przy czym lek ten jest głównie stosowany u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu wątrobowego witaminy D towarzyszącym przewlekłym chorobom wątroby, cholestazie, przewlekłemu leczeniu glikokortykosteroidami lub lekami przeciwdrgawkowymi [9].

Aktywne metabolity i analogi witaminy D, takie jak alfakalcydol (1αOHD₃), kalcytrol (1α,25(OH)₂D₃), parikalcytol (19nor1α,25(OH)₂D₂), nie mogą być traktowane jako alternatywny sposób suplementacji witaminy D, natomiast monitorowanie terapii z użyciem metabolitów aktywnych lub analogów na podstawie oceny zmian stężenia 25(OH)D jest bezcelowe. Alfakalcydol stosowany jest najczęściej w zaburzeniach metabolizmu nerkowego witaminy D i chorobach przebiegających ze zmniejszeniem aktywności 1α-hydroksylazy, takimi jak niewydolność nerek, zespół nerczycowy, przewlekła choroba nerek, krzywica hipofosfatemiczna i inne krzywice odporne na witaminę D oraz w niedoczynności przytarczyc. Podobne zastosowanie znajduje kalcytrol, ale jest on rzadziej stosowany i trudniej dostępny w Polsce. Parikalcytol to nowy analog witaminy D stosowany w zapobieganiu i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc w związku z przewlekłą niewydolnością nerek [19–21]. Należy ponownie podkreślić, że stosowanie analogów aktywnych metabolitów witaminy D nie prowadzi do zmian stężenia 25(OH)D, nie jest alternatywą dla suplementacji klasyczną witaminą D (lub w szczególnych przypadkach kalcyfediolem) i nie zwalnia pacjenta z konieczności jej równoległego przyjmowania, przynajmniej w kontekście troski o plejotropowe korzyści zdrowotne.

METABOLIZM WITAMINY D

Cholekalciferol wyprodukowany w skórze oraz cholekalciferol (i ergokalciferol) wchłonięty w jelicie cienkim z diety i suplementów farmakologicznych jest transportowany w połączeniu z DBP do wątroby, gdzie zachodzi pierwszy etap biosyntezy aktywnej postaci witaminy D. Po enzymatycznej hydroksylacji przy węglu C-25 powstaje 25-hydroksywitamina D – 25(OH)D. Reakcję tę katalizuje 25-hydroksylaza, którą stanowi zespół hydroksylaz wchodzących w skład cytochromu P450 (CYP27A1, CYP3A4 oraz CYP2R1) [22,

23]. Stężenie metabolitu wątrobowego 25(OH)D w surowicy jest najlepszym wskaźnikiem zaopatrzenia organizmu w witaminę D, głównie ze względu na jego większą stabilność, dłuższy czas półtrwania 25(OH)D (2–3 tygodnie) oraz stosunkowo wysokie wartości stężeń (wyrażone w ng/ml lub nmol/l) w porównaniu do podlegającego wieloczynnikowej regulacji metabolitu nerkowego 1,25(OH)₂D (czas półtrwania 4–6 godzin, stężenie wyrażone w pg/ml lub pmol/l).

Następnie 25(OH)D transportowana jest, także w połączeniu z DBP, z wątroby do nerek (jak również do wielu innych tkanek, np. skóry oraz komórek odpornościowych), gdzie przez działanie kolejnego kluczowego enzymu – 1α-hydroksylazy (CYP27B1) dochodzi do powstawania aktywnej formy witaminy D – 1α,25(OH)₂D. Aktywność 1α-hydroksylazy (CYP27B1) podlega regulacji przez wiele czynników, między innymi przez stężenie wapnia, PTH, FGF-23 i Klotho oraz, na zasadzie pętli ujemnego sprzężenia zwrotnego, przez 1α,25(OH)₂D [23, 24]. Obie aktywne formy witaminy D (1α,25(OH)₂D₂ i 1α,25(OH)₂D₃) charakteryzują się podobnymi własnościami. Ze względu na rozpowszechnienie w przyrodzie i dostępność preparatów farmaceutycznych w Polsce stosowana jest niemal wyłącznie witamina D₃ – cholekalciferol i dlatego też najczęściej powstającym aktywnym metabolitem jest 1α,25-dihydroksycholekalciferol (1,25(OH)₂D₃), czyli kalcytrol.

Stężenia 25(OH)D i 1,25(OH)₂D w organizmie podlegają ścisłej regulacji przez rozkład enzymatyczny w reakcji 24-hydroksylazy (CYP24A1), która katalizuje hydroksylację kalcydolu i kalcytrolu do metabolitów o niewielkiej aktywności biologicznej, finalnie przekształcanych odpowiednio do 24,25(OH)₂D i kwasu kalcytrońskiego. Czynnikiem indukującym ekspresję 24-hydroksylazy, obecnej praktycznie we wszystkich komórkach, na które działa witamina D, jest kalcytrol. To system sprzężenia zwrotnego regulujący stężenie aktywnego metabolitu witaminy i zapobiegający narażeniu organizmu na hiperwitaminozę D [24]. Powyższy mechanizm może być zaburzony w przypadku upośledzonego katabolizmu 25(OH)D i 1,25(OH)₂D (mutacje w genie CYP24A1 kodującym 24-hydroksylazę) [24] lub nadmiernej syntezy 1,25(OH)₂D wynikającej pośrednio z mutacji w genie SLC34A1 kodującym kotransporter sodowo-fosforanowy (NaPi-IIA) w nerce [25]. W obydwu przypadkach ryzyko hiperwitaminozy D jest zwiększone nawet przy zastosowaniu profilaktycznych dawek witaminy D.

DZIAŁANIE KALCEMICZNE WITAMINY D

Klasyczne i znane od dziesięcioleci działanie witaminy D polega na jej kluczowej roli, obok PTH i kalcytoniny, w regulacji homeostazy wapnia i fosforanów. Nazywane jest ono działaniem kalcemicznym. Trzy główne narządy efektorowe związane z tą funkcją, na które działają aktywne metabolity witaminy D, to jelita, kości oraz nerki. Pod

wpływem $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ w jelitach dochodzi do zwiększenia syntezy białka wiążącego wapń i zwiększenia wchłaniania wapnia, w kościach – do uwalniania wapnia i fosforanów (przy hipokalcemii), a w nerkach, przy współdziałaniu PTH, do reabsorpcji wapnia. Głównym działaniem prokalcemicznym kalcytriolu jest hamowanie wydzielania PTH przez przytarczycę w sposób pośredni (podwyższenie stężenia jonów wapnia) i bezpośredni (hamowanie wydzielania PTH w drodze sprzężenia zwrotnego przez kalcytriol). W efekcie tego działania zwiększa się stężenie wapnia i fosforanów w surowicy [26].

We wpływie witaminy D na metabolizm kostny pośredniczy również odpowiedzialny za osteoklastogenezę układ RANK/RANKL, kalcytriol zwiększa bowiem w osteoblastach ekspresję RANKL, co z kolei aktywuje receptory RANK w prekursorach osteoklastów, a to następnie prowadzi do powstania dojrzałego osteoklasta, który przez działanie resorpcyjne powoduje uwalnianie wapnia i fosforanów z kości [27].

Witamina D w związku z działaniem regulującym gospodarkę wapniowo-fosforanową ma istotne znaczenie przede wszystkim dla tkanek i narządów bogatych w te minerały, czyli kości i zębów. Niedobór witaminy D u dzieci prowadzi do krzywicy, objawiającej się najczęściej deformacjami kostnymi o różnym stopniu zaawansowania, a także do zaburzenia mineralizacji i zmniejszenia masy kostnej, natomiast u dorosłych i młodzieży po zarośnięciu chrząstek wzrostowych wywołuje osteomalację i osteoporozę. We wszystkich grupach wiekowych niedobór witaminy D może wywoływać bóle kostne o różnym stopniu nasilenia i różnej lokalizacji (najczęściej podudzi i stóp) oraz zwiększać predyspozycję do złamań kości. Krzywica i osteomalacja w zaawansowanych przypadkach może być stanem zagrożającym życiu i objawiać się, poza deformacjami kostnymi, również drgawkami hipokalcemicznymi [28, 29], tężyczkowymi kurczakami różnych grup mięśniowych [30, 31], ciężkimi bólami kostnymi i znacznym osłabieniem mięśniowym [32, 33], kardiomiopatią hipokalcemiczną skutkującą nawet niewydolnością krążenia [34–37], a u dzieci także zaburzeniami rozwoju psychoruchowego i somatycznego [38], w tym niskorosłością [4, 39].

Opisano kilkietapowy mechanizm regulacyjny w przypadku postępującego niedoboru witaminy D. Początkowo w celu utrzymania normokalcemii kompensacyjnie wzrasta wydzielanie PTH. Jednak hormon ten wykazuje również zdolność samoregulacji i może dojść do względnej oporności na PTH z obniżeniem stężenia wapnia i hiperfosfatemią (podobnie jak w oporności na PTH w rzekomej niedoczynności przytarczyc). W tym okresie mogą się pojawić typowe objawy hipokalcemii, z drgawkami tężyczkowymi włącznie. W radiogramach najczęściej widoczna jest osteopenia, bez typowych zmian krzywicznych. W kolejnym etapie, przy utrzymywaniu się i pogłębianiu niedoboru witaminy D

i dalszej stymulacji wydzielania PTH, dochodzi do przewyciężenia oporności na ten hormon, poprawy kalcemii kosztem hipofosfatemii, z klinicznym i radiologicznym ujawnieniem się cech krzywicznych. Aktywność fosfatazy zasadowej ulega wówczas podwyższeniu, natomiast stężenie $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ jest odpowiednie lub podwyższone. W ostatniej fazie pogłębiający się niedobór witaminy D jest już na tyle istotny, że nie jest dłużej możliwe utrzymanie prawidłowej syntezy aktywnego metabolitu $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Jego stężenie ulega wówczas zmniejszeniu i w konsekwencji dochodzi do upośledzenia wchłaniania zarówno wapnia, jak i fosforu, przy utrzymującym się podwyższonym stężeniu PTH i podwyższonej aktywności fosfatazy zasadowej [40].

Powyższy patomechanizm wskazuje, że wyniki badań biochemicznych mogą wykazywać zmienne wartości w zależności od fazy niedoboru witaminy D. W związku z tym izolowane oznaczenie stężenia $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ może wprowadzać w błąd, ponieważ w umiarkowanym niedoborze witaminy D, a także w trakcie leczenia, stężenia kalcytriolu mogą być właściwe lub wysokie, w przypadku zaś przedawkowania witaminy D mogą pozostawać w normie lub być obniżone [41]. Powyższe zmienności dokumentują niewielką przydatność oznaczania $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ jako metabolitu mało stabilnego i podlegającego wieloczynnikowej regulacji, w tym regulacji hormonalnej.

DZIAŁANIE PLEJOTROPOWE WITAMINY D

Rozwój badań molekularnych i odkrycie prawie 40 lat temu VDR w wielu tkankach, które nie biorą udziału w gospodarce wapniowo-fosforanowej, rozpoczął trwającą nadal erę intensywnych badań nad innymi nieklasycznymi funkcjami witaminy D w organizmie [42–45].

Aktywność witaminy D w tkankach efektorowych wywierana jest poprzez działania genomowe i niegenomowe. Aktywna forma witaminy D w wielu tkankach i komórkach łączy się z VDR w jądrze komórkowym, a następnie tworzy heterodimer z receptorem kwasu 9-cis retinowego (RXR) o własnościach czynnika transkrypcyjnego, przez co zapoczątkowuje działania genomowe. Szacuje się, że kalcytriol uczestniczy w ten sposób w regulacji kilkuset genów w ludzkim genomie [46, 47]. Działania niegenomowe mediowane są przez zlokalizowany w błonie komórkowej receptor, który jest odmienny od receptora jądrowego i uruchamia wewnątrzkomórkowe szlaki metaboliczne modulujące działania wynikające z ekspresji genowej [48, 49].

Wykazano, że kalcytriol uczestniczy w licznych procesach fizjologicznych, między innymi wspomaga proliferację i różnicowanie komórek należących do układu immunologicznego [50], indukuje apoptozę komórek nowotworowych i spowalnia ich namnażanie [51, 52], nasila produkcję katelicydyny i beta-defensyny [50, 53–55], moduluje aktywność limfocytów [50], stosunek limfocytów Th1 do Th2 [50, 56],

zmniejsza stężenie prozapalnych cytokin (IL-1, TNF α) przy jednoczesnym zwiększeniu stężenia cytokin przeciwzapalnych (IL-4, IL-5, IL-10) [50, 57], zmniejsza wydzielanie reniny i w ten sposób redukuje aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron [58, 59], hamuje angiogenezę [60–62] i korzystnie wpływa na procesy zwapnienia w naczyniach krwionośnych [63–66], stymuluje syntezę czynników neurotroficznych [67, 68], hamuje procesy zwłóknienia w nerwach [69, 70], a niedobór witaminy D zmniejsza sekrecję insuliny [71]. Witamina D wykazuje silne działanie immunomodulacyjne [57, 72]. Duża zawartość VDR w komórkach układu immunokompetentnego, a zwłaszcza w makrofagach, komórkach dendrytycznych oraz limfocytach T i B dowodzi słuszności koncepcji o zasadniczej roli tej witaminy w procesach odporności przeciwzakaźnej, w przebiegu ostrych i przewlekłych procesów zapalnych, jak również w chorobach z autoagresji [44, 45, 57, 72].

Aspekt działania plejotropowego witaminy D testowano w licznych badaniach obserwacyjnych, które sugerują istnienie związku między niskim stężeniem 25(OH)D w surowicy a zwiększonym ryzykiem nowotworów (między innymi okrężnicy, piersi, jajnika, prostaty, trzustki, skóry, guzów mózgu, nerek, szpiczaka mnogiego, białaczki) [73–77], chorób o podłożu immunologicznym (stwardnienie rozsiane [78–81], astma oskrzelowa [82, 83], nieswoiste choroby zapalne jelit [84, 85], toczeń rumieniowaty układowy [86, 87], w tym autoimmunizacyjnych zaburzeń endokrynych (cukrzyca typu 1 [88, 89], choroba Addisona [90, 91], choroba Hashimoto [92, 93], choroba Gravesa-Basedowa [94, 95], autoimmunologiczne zespoły niedoczynności wielogruzołowej [96]), zaburzeń odporności i nawracających infekcji [97] (między innymi gruźlicy i grypy), chorób cywilizacyjnych (w tym nadciśnienia tętniczego i chorób układu sercowo-naczyniowego, miażdżycy, choroby niedokrwiennej serca, cukrzycy typu 2, otyłości) [98–104], a także zaburzeń psychiatrycznych (depresji [105], schizofrenii [106, 107]) oraz chorób neurodegeneracyjnych (demencji 108–110), choroby Alzheimera [111, 112], obniżenia funkcji poznawczych [108, 109, 113]. Niedobór witaminy D wiązany jest również ze zwiększeniem ogólnej umieralności [114–116], a także śmiertelności wśród chorych hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii [117–119] oraz pacjentów z chorobami nowotworowymi [120], a poprawa zaopatrzenia w witaminę D może zmniejszyć inwazyjność choroby nowotworowej oraz mikroprzerzutów, a tym samym poprawiać prognozę choroby i ograniczyć ryzyko nawrotu [121]. Wyniki badań RCT, jak do tej pory, nie wykazały tak jednoznacznych rezultatów, co może wynikać z krótkiego okresu obserwacji, schematu podaży i wielkości dawki suplementacyjnej [122, 123], pomimo to w wielu z nich wykazano korzyści zdrowotne suplementacji tej witaminy. Obecnie nie można jednoznacznie stwierdzić w przypadku wielu chorób, zaburzeń i ich konsekwencji,

że niedobór witaminy D jest bezpośrednią ich przyczyną, natomiast hipoteza odwrotnej przyczynowości (ang. reverse causality) zyskuje na znaczeniu w świetle wyników systematycznych przeglądów metaanaliz i RCTs [124, 125]. Jednak biorąc pod uwagę wciąż publikowane badania prezentujące potencjalne korzyści zdrowotne oraz znikome ryzyko zdrowotne wynikające z suplementacji i utrzymania optymalnego i bezpiecznego stężenia 25(OH)D, wskazane jest przy niedostatecznej z różnych względów syntezie skórnej rekomendowanie profilaktycznego podawania witaminy D populacji ogólnej.

BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA WITAMINY D

Stężenie 25(OH)D w surowicy do 100 ng/ml jest w pełni bezpieczne dla populacji ogólnej dzieci i dorosłych, choć w przypadku szczególnej grupy, jaką są noworodki urodzone przedwcześnie, ujawniono zwiększone ryzyko hiperkalcemii towarzyszącej wartościom >80 ng/ml [126]. W dostępnym piśmiennictwie, jak do tej pory, nie opisano przekroczenia tej wartości przy odpowiednim dawkowaniu witaminy D. Objawy toksyczności witaminy D obserwowane są bardzo rzadko. Związane są one z hiperkalcemią oraz hiperkalciurią i mogą wystąpić przy niekontrolowanej, nadmiernej podaży witaminy prowadzącej do osiągnięcia stężeń 25(OH)D powyżej 150–200 ng/ml [41, 127]. Wyjątek stanowią pacjenci z nadwrażliwością na witaminę D, w tym z idiopatyczną hiperkalcemią niemowląt [23–25], zespołem Williamsa-Beurena [128], z chorobami ziarninakowymi [129] i niektórymi chłoniakami. Nadwrażliwość na witaminę D może wynikać z upośledzenia katabolizmu kalcydiolu i kalcytriolu lub nadmiernej – niekontrolowanej przez sprzężenie zwrotne – syntezy kalcytriolu (lokalnej lub systemowej) [23]. Potwierdzono związek mutacji w genie *CYP24A1* z dziedziczną w sposób autosomalny recesywny samoistną hiperkalcemią niemowląt (ang. Idiopathic Infantile Hypercalcemia; IIH) [24]. Wykazano, że kolejne odkryte mutacje *CYP24A1* mogą również prowadzić do utraty funkcji 24-hydroksylazy i klinicznie manifestować się dopiero w wieku dojrzałym [130, 131]. Hiperwitaminoza D może wynikać również z nadmiernej syntezy 1,25(OH)₂D w przypadku mutacji w genie *SLC34A1* kodującym nerkowy kotransporter sodowo-fosforanowy (NaPi-IIA) [25]. Wiadomo, że w szlaku endokrynnym (nerkowym) proces syntezy kalcytriolu z udziałem *CYP27B1* i proces jego degradacji z udziałem *CYP24A1* regulowane są również przez FGF-23. Zaburzenia homeostazy fosforanowej w efekcie mutacji *SLC34A1* wpływają na obniżenie aktywności FGF-23, który w warunkach fizjologii ogranicza aktywność 1 α -hydroksylazy (*CYP27B1*) i stymuluje aktywność 24-hydroksylazy (*CYP24A1*). W efekcie utrata fosforanów z moczem i spadek stężenia fosforanów w surowicy pośrednio

stymulują syntezę $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, co może skutkować hiperkalcemią, hiperkalciurią i nefrokalcynozą [132]. W przypadku rozpoznania nadwrażliwości na witaminę D, przy uzupełnianiu niedoboru witaminy D, sugeruje się utrzymywanie stężenia $25(\text{OH})\text{D}$ w granicach wartości niższych – tj. 20–25 ng/ml, niż w zakresie wartości uznanych za optymalne, tj. 30–50 ng/ml [133].

Jednocześnie należy podkreślić, że w ujęciu populacyjnym suplementacja witaminy D z użyciem dawek rekomendowanych według wieku i masy ciała jest równie bezpieczna co niezbędna, częstość występowania przypadków nadwrażliwości na witaminę D wydaje się zaś niska, a przynajmniej wymaga uściślenia. Dodatkowo w celu ograniczenia niekontrolowanego stosowania witaminy D ustalone zostały górne (dobrze tolerowane, nietoksyczne) dopuszczalne wartości podaży w zdrowej populacji ogólnej (UL – upper tolerable limits), których nie należy mylić z dawkami rekomendowanymi w nadzorowanym procesie leczenia niedoboru witaminy D. Górne dopuszczalne dobowe dawki witaminy D (UL), które nie stanowią zagrożenia dla zdrowej populacji, są powszechnie przyjęte i akceptowane przez wszystkie towarzystwa naukowe o oddziaływaniu globalnym i lokalnym (np. Institutes of Medicine (USA) [134], The Endocrine Society (USA) [135], European Food Safety Authority (Unia Europejska) [136]). W okresie noworodkowym i niemowlęcym UL wynosi 1000 IU, w okresie od 1. do 10. roku życia 2000 IU, od 11. do 18. roku życia oraz u dorosłych 4000 IU.

W przypadkach pełnoobjawowego zatrucia witaminą D w wyniku jej przedawkowania ogólne postępowanie terapeutyczne obejmuje hydratację solą fizjologiczną, a następnie zastosowanie diuretyków pętlowych, stosowanie zaś glukokortykoidów, bisfosfonianów, kalcytoniny lub ketokonazolu jest często traktowane jako leczenie drugiego rzutu. Skuteczną terapię zapewniają również antykonwulsanty. Antykonwulsanty znane są jako silne induktory aktywności cytochromów P450, a w szczególności jego izoformy CYP3A4. Indukcja tego zlokalizowanego w wątrobie i jelitach enzymu przyczynia się do zwiększenia klirensu metabolicznego istotnych metabolitów witaminy D takich jak $25(\text{OH})\text{D}$ i $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [137]. Powstające w drodze dodatkowych hydroksylacji polarne produkty katabolizmu witaminy D są następnie szybko wydalane z organizmu [137, 138]. Przy normalnym stanie zaopatrzenia w witaminę D skutkuje to jej niedoborami i związanymi z tym zaburzeniami w gospodarce mineralnej [137–139]. Na podstawie powyższego zjawiska przeprowadzone zostały jak dotąd dwie uwięzione sukcesem i opublikowane próby skutecznego i szybkiego usunięcia nadmiaru witaminy D z organizmów niemowląt (7 i 1,5 miesiąca), będących ofiarami jej omyłkowego przedawkowania [127, 140]. W obu przypadkach, oprócz innych rodzajów leczenia, włączono antykonwulsanty (fenytoina 5 mg/kg/d przez 17 dni, fenobarbital 5 mg/kg/d przez 133 dni, a w drugim przypadku fenobarbital 3 mg/kg/d

przez 4 miesiące). W obu przypadkach pod koniec okresu leczenia osiągnięto spadki stężeń $25(\text{OH})\text{D}$ w surowicy krwi odpowiednio z około 400 ng/ml do 40 ng/ml i ze 160 ng/ml do wartości znajdujących się w granicach normy. Próba wcześniejszego przerwania podawania fenobarbitalu (po 44 dniach na 14 dni) spowodowała powrót objawów zatrucia [127]. W obu przypadkach stwierdzono powrót monitorowanych parametrów gospodarki mineralnej do wartości prawidłowych.

NAZEWNICTWO

Zespół Ekspertów zaproponował uporządkowanie nazewnictwa. Termin „niedobór witaminy D” może być stosowany wymiennie z pojęciem „deficyt” i żaden z nich nie nosi znamion większej ciężkości.

Zdaniem Zespołu stosowanie terminu „hipowitaminoza D” wyłącznie na podstawie stężenia $25(\text{OH})\text{D}$ w przedziale wartości wskazujących na niedobór witaminy D jest nieuzasadnione. Zaobserwowano, że objawy kliniczne mogą występować lub nie być obecne zarówno w wyższym (niedobór znaczny), jak i w niższym (niedobór ciężki) przedziale stężeń $25(\text{OH})\text{D}$ (<10–20 ng/ml i 0–10 ng/ml, odpowiednio), co może być uwarunkowane indywidualną wrażliwością osobniczą na niedobór tej witaminy, czasem trwania tego niedoboru, jak również stanem gospodarki mineralnej ustroju, w tym podażą wapnia [8]. Stosowanie terminów „objawowy niedobór witaminy D lub hipowitaminoza D” oraz „bezobjawowy (subkliniczny) niedobór witaminy D” powinno być uzależnione od obecności lub braku objawów klinicznych, biochemicznych lub radiologicznych i nie ograniczać się jedynie do statusu zaopatrzenia w witaminę D (wartości stężenia $25(\text{OH})\text{D}$), mimo że objawy kliniczne zazwyczaj są częściej notowane lub nasilają się wraz z obniżaniem się progu stężenia $25(\text{OH})\text{D}$. Zatem klinicznie jawny, objawowy niedobór witaminy D, zwany także hipowitaminozą D, to stan, w którym objawom klinicznym współtowarzyszy niskie stężenie $25(\text{OH})\text{D}$. „Objawowa hiperwitaminoza D” lub „zatrucie witaminą D” są rozpoznawane wtedy, gdy wyraźnie podwyższonemu stężeniu $25(\text{OH})\text{D}$ (zwykle >150 ng/ml) towarzyszy hiperkalciuria, hiperkalcemia, supresja PTH oraz normalne lub nieznacznie zwiększone stężenie $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Objawy kliniczne zatrucia witaminą D są związane z hiperkalcemią i obejmują: zmęczenie, osłabienie, dezorientację, trudności w koncentracji, senność, apatię, wymioty, zaparcia, wielomocz, polidypsję, nieprawidłowości w elektrokardiogramie (zmniejszony odstęp Q-T) i inne.

PRZEGLĄD REKOMENDACJI GLOBALNYCH I LOKALNYCH

W dostępnej literaturze fachowej najczęściej cytowane i poddane dyskusji są wytyczne amerykańskie opracowane

w roku 2010 przez Institutes of Medicine (IOM) [134] oraz w roku 2011 przez The Endocrine Society [135].

Na podstawie analizy dostępnych wówczas dowodów IOM skoncentrowało się na metabolizmie wapnia i fosforanów z uwzględnieniem korzyści ograniczonych do tkanki kostnej. W efekcie IOM za wartość docelową suplementacji witaminy D w populacji ogólnej uznało stężenie 25(OH)D >20 ng/ml [134]. W odpowiedzi na propozycje IOM, The Endocrine Society, uwzględniając w swoim opracowaniu populację ogólną i chorych oraz klasyczne i plejotropowe działania witaminy D, przyjęło wartość minimalną docelową stężenia 25(OH)D wynoszącą 30 ng/ml, a wartości <30 ng/ml i <20 ng/ml uznało za niedostateczne (ang. insufficiency) lub wskazujące na niedobór (ang. deficiency), odpowiednio [135].

Wytyczne dotyczące optymalnych stężeń 25(OH)D i suplementacji witaminy D są zróżnicowane w krajach europejskich. Kraje skandynawskie (Dania, Finlandia, Islandia, Norwegia i Szwecja) ustaliły docelowe stężenie 25(OH)D w surowicy jako ≥ 20 ng/ml [141], podobny próg dla stężenia 25(OH)D przyjęto w Niemczech, Austrii i Szwajcarii [142].

W Europie najbardziej zbliżone do rekomendacji amerykańskiego The Endocrine Society są rekomendacje suplementacji witaminy D przygotowane dla populacji ogólnej Europy Środkowej [9]. Punktem wyjścia w ustalaniu powyższych wytycznych były opublikowane w 2012 roku dokumenty Europejskiego Urzędu do spraw Bezpieczeństwa Żywności (EFSA – European Food Safety Authority) oraz globalna dyskusja gremiów naukowych nad zasadnością propozycji IOM i The Endocrine Society. W wytycznych dla Europy Środkowej za optymalne w celu zapewnienia wszystkich potencjalnych korzyści zdrowotnych uznano stężenie 25(OH)D wynoszące 30–50 ng/ml [9].

Jeśli przyjmiemy, że celem suplementacji witaminy D jest uzyskanie i utrzymanie optymalnego stężenia 25(OH)D, jako substratu dla nerkowej i pozanerkowej 1 α -hydroksylacji (CYP27B1), i w efekcie syntezy kalcytriolu, to rekomendacje uwzględniające zarówno działania endokrynne, jak i parakrynne oraz autokrynne 1,25(OH)₂D wydają się odzwierciedlać holistyczne spojrzenie na problematykę niedoboru witaminy D i zdrowia człowieka. Za utrzymaniem zalecanego stężenia optymalnego 25(OH)D (>30–50 ng/ml) przemawiają wyniki licznych badań przekrojowych i epidemiologicznych, jak również badań prospektywnych, które wskazują, że takie stężenia są bezpieczne, nie powodują hiperkalcemii i hiperkalciurii. Kolejnym argumentem przemawiającym za uznaniem stężenia >30–50 ng/ml za optymalne jest kinetyka 25-hydroksylazy, która przy stężeniu 40 ng/ml wykazuje już 50% swojej aktywności [144, 145]. Bardzo ważnym dowodem są również wyniki pracy Priemela i wsp. którzy wykonali sekcyjne badania histomorfometryczne biopsji kości talerza biodrowego u 675 osób i stwierdzili cechy osteomalacji u 26% osób, w tym u 21% badanych

ze stężeniem 25(OH)D w granicach 21–29 ng/ml, natomiast gdy stężenie to wynosiło >30 ng/ml, cech osteomalacji nie obserwowano [146]. Ponadto badania prowadzone u kobiet ciężarnych udokumentowały, iż również w tym okresie, biorąc pod uwagę efekty zdrowotne dotyczące matki i dziecka, korzystne jest uzyskanie i utrzymanie stężenia 25(OH)D ok. 40 ng/ml [147–149].

W 2016 roku ukazały się rekomendacje o oddziaływaniu globalnym [8], w których za stężenie optymalne uznano wartości 25(OH)D >20ng/ml, a w schemacie suplementacji niemal dla wszystkich grup wiekowych zaproponowano znacząco niższe dawki witaminy D w stosunku do zaleceń The Endocrine Society [135] i dla Europy Środkowej [9]. W efekcie, również w Polsce, lekarze praktycy zostali narażeni na konieczność wyboru między rekomendacjami globalnymi a lokalnymi. Należy jednak zaznaczyć, że wytyczne globalne dotyczą suplementacji witaminą D jedynie w kontekście prewencji i leczenia krzywicy niedoborowej (ang. nutritional rickets), nie odnoszą się do innych szeroko dokumentowanych korzyści zdrowotnych wiązanych z działaniem witaminy D, na co zwracają uwagę sami autorzy tego opracowania [8]. Co ciekawe, w postępowaniu z potwierdzonym laboratoryjnie niedoborem witaminy D rekomendowane w zaleceniach globalnych dawki witaminy D są w większości zbliżone do tych zalecanych dla regionu Europy Środkowej, a dla noworodków są nawet wyższe (w zaleceniach środkowoeuropejskich rekomendowana dawka wynosi do 1000 IU/dobę, a w zaleceniach światowych 2000 IU/dobę – tabela 4). Prowokuje natomiast zalecenie globalne dotyczące stosowania pojedynczych dużych dawek witaminy D (od 50000 do 300000 IU jednorazowo) w leczeniu niedoborów powyżej 3. miesiąca życia. Czy jest to powrót do rekomendowania dawek uderzeniowych? Absolutnie nie. Stosowanie dawek uderzeniowych należy uznać za postępowanie uzasadnione jedynie w szczególnych sytuacjach, kiedy codzienna regularna suplementacja witaminy D nie jest możliwa ze względów socjoekonomicznych lub ograniczeń systemu ochrony zdrowia i infrastruktury umożliwiającej dystrybucję suplementów witaminy D. W przypadku stosowania dawek uderzeniowych należy każdorazowo liczyć się z ryzykiem hiperkalcemii, którą stwierdzono u 6,5% dzieci leczonych pojedynczymi dużymi dawkami witaminy D [8].

W zaleceniach globalnych dodatkowo zwraca uwagę stosunkowo niska rekomendowana zawartość wapnia w diecie uznana za niezbędną w profilaktyce krzywicy niedoborowej. U dzieci do 6. miesiąca życia zalecono podaż wapnia w dawce 200 mg/dobę, w wieku 6–12 miesięcy 260 mg/dobę, a po 12. miesiącu życia 500 mg/dobę. Rekomendacje dla Europy Środkowej z roku 2013 nie podnosiły kwestii podaży wapnia, ale były one uwzględnione w polskich zaleceniach z 2009 roku [10] i wówczas zalecane dawki były zdecydowanie wyższe, zwłaszcza w starszych grupach wiekowych

Tab. 4. Porównanie rekomendacji suplementacji witaminą D dla Polski [10], Europy Środkowej 2013 [9] i rekomendacji globalnych profilaktyki i leczenia krzywicy niedoborowej 2016 [8].

	Rekomendacje dla Polski 2009	Rekomendacje dla Europy Środkowej 2013	Rekomendacje globalne 2016
Definicja zaopatrzenia organizmu w witaminę D w zależności od stężenia 25OHD w surowicy (1 ng/ml = 2,5 nmol/l)			
Stężenie optymalne (sufficiency)	Dzieci i młodzież: 20–60 ng/ml Dorośli i seniorzy: 30–80 ng/ml	>30–50 ng/ml	>20 ng/ml
Stężenie suboptymalne (insufficiency)	Nie zdefiniowano	>20–30 ng/ml	12–20 ng/ml
Deficyt (deficiency)	< 10 ng/ml	0–20 ng/ml	<12 ng/ml
Stężenie toksyczne (toxicity)	Nie zdefiniowano	>100 ng/ml	>100 ng/ml
Zalecane dawki witaminy D – suplementacja (40 IU = 1 µg)			
0–6. miesiąc życia	400 IU/dzień	400 IU/dzień	400 IU/dzień
6–12. miesiąc życia	400 IU/dzień	400–600 IU/dzień	400 IU/dzień
2–18 lat	400 IU/dzień	600–1000 IU/dzień	600 IU/dzień
>18 lat	800–1000 IU/dzień	800–2000 IU/dzień	600 IU/dzień
Ciąża i laktacja	800–1000 IU/dzień	1500–2000 IU/dzień	600 IU/dzień
Zalecane dawki witaminy D – leczenie niedoborów (40 IU = 1 µg)			
<1. miesiąca życia	1000 IU/dzień	1000 IU/dzień	–
< 3. miesiąca życia	–	–	2000 IU/dzień
1–12. miesiąc życia	1000–3000 IU/dzień	1000–3000 IU/dzień	–
3–12. miesiąc życia	–	–	2000 IU/dzień
2–19 lat	do 5000 IU/dzień	3000–5000 IU/dzień	–
2–12 lat	–	–	3000–6000 IU/dzień
>19 lat	do 7000 IU/dzień	7000–10000 IU/dzień	–
>12 lat	–	–	6000 IU/dzień
Pojedyncze duże dawki witaminy D w leczeniu niedoborów (40 IU = 1 µg)			
<3. miesiąca życia	Niezalecane	Niezalecane	Niezalecane
3–12. miesiąc życia	Niezalecane	Niezalecane	50 000 IU/3 miesiące
2–12 lat	Niezalecane	Niezalecane	150 000 IU/3 miesiące
>12 lat	Niezalecane	Niezalecane	300 000 IU/3 miesiące
Zalecane dawki wapnia elementarnego			
<1. miesiąca życia	300 mg/dzień	–	200 mg/dzień
<3. miesiąca życia	400 mg/dzień	–	260 mg/dzień
1–12. miesiąc życia	500 mg/dzień	–	
3–12. miesiąc życia	700 mg/dzień	–	
2–19 lat	800 mg/dzień	–	
2–12 lat	1300 mg/dzień	–	
>19 lat	1000 mg/dzień	–	>500 mg/dzień
>12 lat	1300 mg/dzień	–	
Ciąża i laktacja			
< 19 lat	1300 mg/dzień	–	
> 19 lat	1000 mg/dzień	–	

i zwiększały się z wiekiem w zakresie od 500 mg/dobę do 1300 mg/dobę (tabela 2). Podobne wytyczne obowiązują nadal w ostatnich zaleceniach amerykańskiego Institute of Medicine, gdzie dla dzieci w wieku 1–18 lat rekomendowano podaż wapnia w diecie wynoszącą 700–1300 mg/dobę, zależnie od wieku dziecka [134].

DYSKUSJA

Zalecenia suplementacji witaminy D zmieniały się na przestrzeni lat i podążały za najnowszymi odkryciami naukowymi i obserwacjami klinicznymi. Ale nawet współcześnie rekomendowane dawki przez różne towarzystwa

naukowe różnią się znacznie między sobą i wynoszą od 200 do 2000 IU/dobę [150]. Wynika to przede wszystkim z rozbieżności dotyczących minimalnego pożądanego stężenia 25(OH)D w surowicy, które zależnie od sposobu postrzegania działania witaminy D przez różne grupy ekspertów określone zostało jako wartość mieszcząca się w granicach od 10 do 40 ng/ml [134–136]. Większość towarzystw endokrynologicznych, w tym The Endocrine Society (USA), a nawet tych zajmujących się tkanką kostną, jak International Osteoporosis Foundation (IOF), uważa za najbardziej bezpieczną wartość powyżej 30 ng/ml, również taka dolna granica optymalnego stężenia 25(OH)D została ustalona w rekomendacjach dla Europy Środkowej z 2013 roku i utrzymana nadal w obecnych zaleceniach [9, 133–136, 151].

Zespół Ekspertów zdecydował o utrzymaniu obowiązujących od roku 2013 dawek dobowych rekomendowanych populacji ogólnej, z wyłączeniem grupy młodzieży w wieku od 11. do 18. roku życia, dla której zwiększono zalecane dawki dobowe witaminy D. Zespół Ekspertów zdecydował również o dodaniu kolejnej grupy docelowej dla suplementacji witaminy D, jaką stanowią starsi seniorzy w wieku >75 lat, oraz o modyfikacji dotychczasowych wytycznych w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie.

Zwiększenie rekomendowanych dawek dobowych w grupie wiekowej 11–18 lat wynika z faktu, że w tym przedziale wiekowym zwykle rozpoczyna się i kończy pokwitanie, a w konsekwencji istotnie i dynamicznie zwiększa się masa ciała, następuje przyspieszone wzrastanie szkieletu i wzrost masy mięśni oraz innych komponent budujących ciało dojrzewającego człowieka. Jednocześnie ta grupa wiekowa jest w stopniu wysokim narażona na ryzyko niedoboru witaminy D ze wszystkimi jego konsekwencjami, co wynika z trybu życia nastolatków i sposobu ich odżywiania się. W badaniu RCT grupy 110 dzieci i młodzieży o właściwej masie ciała w wieku 14–18 lat w Wielkiej Brytanii ocenie poddano efektywność suplementacji witaminy D w dawkach 0 IU/d, 400 IU/d i 800 IU/d podawanych od października do marca (20 tygodni) w celu ustalenia rozkładu wymagań żywieniowych dla utrzymania stężenia 25(OH)D w zakresie >10 ng/ml i >20 ng/ml. Na podstawie przeprowadzonych analiz stwierdzono, że w badanej grupie dzieci rasy białej utrzymanie stężenia 25(OH)D (u 97,5% badanych) w zakresie >10 ng/ml i >20 ng/ml wymaga dawek wynoszących 400 IU/d i 1200 IU/d, przy czym żaden z uczestników nie osiągnął stężenia 25(OH)D wynoszącego 40 ng/ml [152]. W badaniu RCT grupy 96 dzieci i młodzieży w wieku 8–14 lat z USA (Pittsburgh) stwierdzono, że utrzymanie stężenia 25(OH)D >20 ng/ml od października do kwietnia u 90% badanych wymaga suplementacji witaminą D w dawce 1543 IU/d, szacunkowa zaś dawka 2098 IU/d zapewni utrzymanie tego stężenia u 97,5% badanych [153]. W innym badaniu RCT, porównującym skuteczność suplementacji witaminy D podawanej przez 6 miesięcy w dawkach

600 IU/d, 1000 IU/d oraz 2000 IU/d grupie 685 dzieci w wieku szkolnym najlepsze efekty suplementacji wyrażone stężeniem 25(OH)D ≥ 30 ng/ml odnotowano w grupie otrzymującej 2000 IU/d, w której uzyskano średnie stężenie 25(OH)D wynoszące 33,1 ng/ml oraz sięgający 60% odsetek dzieci ze stężeniem 25(OH)D ≥ 30 ng/ml już po 3 miesiącach suplementacji [154]. Ostatnie badania 1007 dzieci polskich hospitalizowanych z powodu objawów klinicznych sugerujących zaburzenia w układzie kostnym ujawniły, iż w okresie pokwitania i młodzieńczym znacznie częściej niż w młodszych grupach wiekowych obserwowano niedobór witaminy D, w tym niedobór ciężki <10 ng/ml, pomimo obowiązujących dotychczas zaleceń suplementacji [6].

W przypadku grupy najstarszych seniorów w wieku >75 lat witaminę D, zdaniem Zespołu Ekspertów, należy podawać nie tylko przez cały rok, ale także w zwiększonej dawce wynoszącej 2000–4000 IU/d. Zalecana dla najstarszych seniorów dawka do 4000 IU/d powinna być wystarczająco efektywna do osiągnięcia docelowego stężenia 25(OH)D >30–50 ng/ml u przynajmniej 90% starszych osób w Polsce. Niewątpliwie grupa najstarszych seniorów jest szczególnie narażona na niedobór witaminy D, upadki i złamania. Dostępne badania RCT i meta-analizy dowodzą, że suplementacja witaminy D w grupach seniorów i najstarszych seniorów prowadząca do uzyskania i utrzymania stężenia 25(OH)D w zakresie >24–50 ng/ml wiąże się z istotnym obniżeniem ryzyka upadków (o 19%) [155], istotnym obniżeniem ryzyka złamań bliższego końca kości udowej (o 37%) [156] i innych złamań (o 31%). Jednocześnie, choć w większości analizowanych badań stosowano dawki >800 IU/d, wciąż około połowa pacjentów w grupach suplementowanych witaminą D nie osiągała stężeń 25(OH)D uznawanych za optymalne. W związku z tym Zespół Ekspertów zalecił pełne wyrównanie niedoboru witaminy D przy użyciu dawki 2000–4000 IU/d w celu uzyskania i utrzymania optymalnego stężenia 25(OH)D i zapewnienia również tej grupie potencjalnych korzyści wynikających z plejotropowego działania witaminy D. Powyższe zalecenie jest zgodne z rekomendacją wydaną przez Amerykańskie Towarzystwo Geriatryczne [157].

Zespół Ekspertów, na podstawie przeglądu literatury i badań RCT, zdecydował o modyfikacji dotychczasowych zaleceń dla grupy dzieci urodzonych przedwcześnie. Opublikowane w ostatnich 5 latach badania RCT wyraźnie podkreślają zalety stosowania witaminy D w dawkach 800–1000 IU/d u noworodków urodzonych ≤ 32 . tygodnia ciąży lub z bardzo małą masą urodzeniową (<1500 g) w zakresie wyrównania stężenia 25(OH)D [158–160]. W badaniu porównującym efekty suplementacji witaminy D (1000 IU/d vs. 800 IU/d vs. 400 IU/d) odsetek wcześniaków z jej niedoborem w 36. tygodniu wieku postkonceptyjnego wynosił odpowiednio 2,5%, 9,8%, 22,5% [160]. Podobnie w grupie wcześniaków bardziej niedojrzałych (urodzonych

≤28. tygodnia ciąży) po 4 tygodniach suplementacji witaminy D (800 IU/d vs. 200 IU/d vs. placebo) odsetek wcześniaków z niedoborem witaminy D wynosił odpowiednio: 0%, 16%, 41% [159]. W grupie, której podawano 800 IU/d, większość dzieci osiągnęła stężenia 25OHD >60 ng/ml, chociaż 67% dzieci miało niedobór po urodzeniu. Również w badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w grupie 66 wcześniaków (średnia masa urodzeniowa 970 g, 27 tygodni ciąży) wykazano, iż suplementacja witaminą D w dawce 800 IU/d pozwala w wieku 36 tygodni wieku postkonceptyjnego zredukować odsetek ciężkiego niedoboru witaminy D z 41% do zera oraz zwiększyć odsetek dzieci ze stężeniem 25OHD >30 ng/ml z 10% do 72% [161]. Problem niedoboru witaminy D u noworodków urodzonych przedwcześnie niestety jest powszechny również w Polsce [162]. Zwiększone ryzyko niedoboru witaminy D po urodzeniu wzrasta wraz ze skróceniem czasu trwania ciąży, co pozostaje w bezpośrednim związku ze wzrastającym ryzykiem porodu przedwczesnego wraz ze stopniem ciężkości niedoboru witaminy D u kobiet w ciąży [147–149]. Zastosowanie rekomendowanych przez Zespół Ekspertów dawek witaminy D po urodzeniu umożliwia szybkie wyrównanie niedoboru u noworodków urodzonych przedwcześnie, jednak po miesiącu suplementacji wskazane jest oznaczenie stężenia 25(OH)D i ewentualna modyfikacja dawki. Ze względu na obawy o możliwość przedawkowania witaminy D prowadzono również badania z użyciem niższych dawek witaminy D (200 IU/d) u wcześniaków urodzonych ≤32. tygodnia ciąży. W 36. tygodniu wieku postkonceptyjnego aż u 40% dzieci urodzonych <28. tygodnia ciąży i u 30% dzieci urodzonych w 28.–32. tygodniu ciąży stwierdzono niedobór witaminy D przy tak niskim dawkowaniu [163]. W przypadku bardziej dojrzałych wcześniaków, u których ryzyko niedoboru witaminy D po urodzeniu nie jest tak wysokie, witamina D w dawce 400 IU/d zalecanej noworodkom urodzonym o czasie powinna zapewnić właściwe zasoby witaminy D [164].

Zespół Ekspertów uważa, że nadal nie ma uzasadnienia do screeningu populacyjnego 25(OH)D, istnieje jednak coraz więcej sytuacji klinicznych, w których wskazane jest oznaczenie stężenia 25(OH)D w surowicy i jego optymalizacja, w celu złagodzenia przebiegu czy zminimalizowania powikłań choroby podstawowej (tabela 4). Autorzy przychylają się do rekomendacji The Endocrine Society, że podaż witaminy D w grupach ryzyka jej niedoboru, w tym u kobiet w ciąży i planujących prokreację, matek karmiących piersią oraz noworodków urodzonych przedwcześnie (<32 Hbd) powinna być prowadzona pod kontrolą 25(OH)D [135]. Jeżeli nie jest możliwe oznaczenie stężenia 25(OH)D u kobiety w ciąży, zalecana jest podaż witaminy D w dawce 2000 IU/dobę, choć dawka 4000 IU/d wskazywana jest ostatnio jako bardziej efektywna [147–149], badania przeprowadzone zaś w Polsce i Kanadzie (Calgary, 51°N) dokumentują niską efektywność suplementacji witaminy D

w dawkach 600–800 IU/dobę [165, 166]. Biorąc pod uwagę bezpieczeństwo suplementacji witaminy D w okresie ciąży (w mniejszym stopniu w okresie karmienia piersią) oraz wysokie prawdopodobieństwo stosowania w tym okresie suplementów wieloskładnikowych zawierających zwykle witaminę D, Zespół Ekspertów zaleca stosowanie dawki 2000 IU/d dla populacji ogólnej kobiet w ciąży i karmiących piersią, u których nieznane jest aktualne stężenie 25(OH)D. Ponieważ część kobiet ciężarnych może wymagać zastosowania wyższych dawek witaminy D celem osiągnięcia optymalnego stężenia 25(OH)D, suplementacja powinna być prowadzona pod kontrolą stężenia 25(OH)D. Jednocześnie Zespół Ekspertów podkreśla, że niedobór witaminy D w okresie ciąży wiąże się z istotnie zwiększonym ryzykiem porodu przedwczesnego, małej urodzeniowej masy ciała oraz wystąpieniem stanu przedrzucawkowego, a jego wyrównanie znacząco ogranicza ryzyko wystąpienia wymienionych powikłań [167, 168].

Biorąc pod uwagę doniesienia, że w populacji polskiej istnieje grupa pacjentów predysponowanych genetycznie (głównie obciążonych mutacją genu *CYP24A1* lub *SLC34A1*, skutkującą odpowiednio zmniejszeniem katabolizmu lub nadmiernym wytwarzaniem aktywnej postaci witaminy D), u których podaż witaminy D może spowodować wystąpienie pełnoobjawowej hiperkalcemii [25], Zespół Ekspertów proponuje, aby przed wdrożeniem suplementacji tej witaminy, zwłaszcza przy użyciu dawek wyższych od rekomendowanych w populacji ogólnej, przeprowadzać ukierunkowany wywiad w celu zmniejszenia ryzyka jej podania osobie z nadwrażliwością. Jeżeli ustalone będzie rozpoznanie hiperkalcemii, hiperkalciurii, kamicy nerkowej, nefrokalcynozy, mutacji genu *CYP24A1*, *SLC34A1* lub innych postaci nadwrażliwości na witaminę D u pacjenta lub członków rodziny, wówczas suplementacja powinna być prowadzona indywidualnie, pod kontrolą wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej, w tym zwłaszcza kalcemii, PTH, kalciurii, 25(OH)D i 1,25(OH)₂D.

W zakresie terapeutycznego podawania witaminy D Zespół Ekspertów stoi na stanowisku, iż pojedyncze, duże dawki uderzeniowe witaminy D podawane w odstępach trzymiesięcznych w warunkach polskich nie powinny być rekomendowane. Zostały one zaproponowane w zaleceniach globalnych z 2016 roku, przygotowanych w odniesieniu do krzywicy niedoborowej, dla wszystkich regionów świata, wyłącznie jako alternatywa w sytuacji, gdy regularna, codzienna podaż witaminy D, z różnych względów nie jest możliwa [8]. Biorąc pod uwagę opisywane zwiększone ryzyko hiperkalcemii przy takim schemacie leczenia [8], jak również wcześniejsze polskie i europejskie doświadczenia z dawkami uderzeniowymi [41] oraz również stosunkowo łatwy, ciągły dostęp do suplementów witaminy D i opieki zdrowotnej w naszym kraju, wprowadzenie takich zaleceń w niniejszych rekomendacjach nie byłoby zasadne.

Ostatnio promowane jest stosowanie schematu suplementacji witaminy D z użyciem jednorazowej dawki wynoszącej 30 000 IU witaminy D₃ dostępnej na receptę, ze wskazaniem do stosowania 1 raz w miesiącu u dorosłych, osób w podeszłym wieku i młodzieży od 12. roku życia. Zdaniem Zespołu Ekspertów podaż witaminy D w dawce 30 000 IU, niezależnie od schematu (1 raz w miesiącu według charakterystyki produktu leczniczego lub częściej według opinii [169]), nie może być traktowana jako postępowanie właściwe i w pełni bezpieczne bez uprzedniej oceny stężenia 25(OH)D i czynników ryzyka nadwrażliwości na witaminę D. W aspekcie profilaktyki niedoboru witaminy D na poziomie populacji ogólnej, uznawanej za zdrową, a nawet w grupach zwiększonego ryzyka niedoboru, suplementacja witaminy D w dawce skumulowanej, odpowiadającej 15 lub 30 dawkom dobowym (2000 IU/d lub 1000 IU/d, odpowiednio) budzi obawy dotyczące bezpieczeństwa. W skrajnym schemacie suplementacji dawką skumulowaną, w przypadku starszych nastolatków z otyłością i dorosłych z otyłością, zalecanie dawki stanowiącej 2–3-krotność dawki rekomendowanej rówieśnikom z prawidłową masą ciała (w tych konkretnych grupach 60 000–90 000 IU, odpowiednio) nawet dwa razy w miesiącu [169], należy uznać za nieuzasadnione i ryzykowne. Zdaniem Zespołu Ekspertów, podaż 30 000 IU witaminy D odbiegająca od dawkowania opisanego w charakterystyce produktu leczniczego (1 raz na miesiąc) może być niekorzystna nawet w przypadku wspomaganego leczenia osteoporozy. W badaniu z randomizacją grupy 200 osób w wieku >75 lat udokumentowano zwiększone ryzyko upadków w wyniku stosowania 24000 IU wraz z 300 µg kalcyfediolu raz w miesiącu oraz zwiększone ryzyko upadków w wyniku podawania 60 000 IU raz w miesiącu [170].

W zaktualizowanych polskich zaleceniach, jak również w innych rekomendacjach (poprzednie zalecenia Towarzystwa Endokrynologicznego z USA [135] lub wytyczne dla Europy Środkowej [9]) nieprawidłową masę ciała uznaje się jako istotną zmienną wpływającą na status zaopatrzenia w witaminę D. W związku z tym zaleca się osobom otyłym z populacji ogólnej istotne zwiększenie dobowej podaży (dawki) witaminy D. Wykazano słabe, ale istotne ujemne korelacje pomiędzy stężeniem 25(OH)D a masą ciała oraz BMI (kg/m²) w Polsce [7]. Wykazano, że niedobór witaminy D występuje częściej u osób otyłych, niezależnie od wieku [172]. Opracowane wytyczne zalecają 2-krotnie wyższą dawkę dobową dla osób otyłych w stosunku do dawki rekomendowanej rówieśnikom o odpowiedniej masie ciała. Ponadto zalecane do stosowania w populacji ogólnej dawki witaminy D, które wyrażono w formie przedziałów (400–600 IU/d, 600–1000 IU/d, 800–2000 IU/d lub 2000–4000 IU/d), zależnie od wieku, ułatwiają dobór odpowiedniej dawki witaminy D również dla osób z obniżoną masą ciała. Zaproponowane rozwiązania są zgodne z zaleceniami Towarzystwa Endokrynologicznego z USA [135]

i są poparte wynikami dużych badań, które podkreśliły konieczność 2–3-krotnego zwiększenia podaży witaminy D u osób otyłych, 1,5-krotnego zwiększenia dawki w przypadku osób z nadwagą i wskazywały, że osoby z niedowagą mogą wymagać niższej dawki witaminy D (dolny zakres rekomendowanej dawki dobowej) do osiągnięcia docelowego stężenia 25(OH)D w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała [173–175].

Zespół Ekspertów rekomenduje, aby postępowanie w przypadku stwierdzenia niedoboru witaminy D było uzależnione od stopnia tego niedoboru wyrażonego stężeniem 25(OH)D oraz od wcześniejszego postępowania profilaktycznego. Związane jest to z obserwacją, iż nadal często zdarza się, że zalecenia suplementacji nie są wprowadzane lub nie jest ona prowadzona prawidłowo, ogromnym problemem praktycznym jest nieprzestrzeganie zaleceń [5, 6]. Wówczas należy rozpocząć od korekty postępowania dotyczącego regularności stosowania witaminy D, dawki, doboru preparatu, sposobu podaży witaminy (z pokarmami tłustymi lub bez tłuszczu – zależnie od rodzaju preparatu), często takie postępowanie jest wystarczające. Jeżeli natomiast suplementacja przebiegała właściwie, należy zwiększyć dawkę o 50%, 100% lub zastosować dawki lecznicze – w zależności od stopnia niedoboru. Jeżeli suplementacja nie była stosowana, należy ją pilnie wdrożyć, jeżeli zaś niedobór witaminy D jest ciężki (25(OH)D <10 ng/ml) należy rozpocząć leczenie. Termin kontrolnego oznaczenia 25(OH)D w surowicy i zakres innych badań dodatkowych powinien być uzależniony od stopnia niedoboru witaminy D.

Zespół Ekspertów podkreśla znaczenie odpowiedniej podaży wapnia w diecie w czasie suplementacji i leczenia witaminą D, a w przypadku braku takiej możliwości zaleca uzupełniającą suplementację farmakologiczną solami wapnia, najlepiej w kilku dawkach podzielonych w ciągu doby, z uwagi na lepsze wchłanianie tej samej dawki dobowej i mniejsze ryzyko okresowej hiperkalciurii. Na obecnym etapie wiedzy, w przypadku populacji ogólnej, proponowane jest utrzymanie dotychczas zalecanej podaży wapnia, zależnie od wieku [10].

PODSUMOWANIE

Niedobór witaminy D jest powszechny w populacji polskiej, a postępująca zmiana trybu życia i niska podaż witaminy D w diecie pogłębiają ten problem [4–7]. Konieczne jest wdrożenie i realizowanie zaleceń dotyczących profilaktyki i leczenia niedoborów witaminy D we wszystkich grupach wiekowych, a zadanie to powinno stać się priorytetem dla lekarzy wszystkich specjalności, przede wszystkim lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, jak również osób kształtujących politykę zdrowotną w naszym kraju. Jest to istotne zwłaszcza wobec faktu, że w obecnym stanie wiedzy istnieją dowody naukowe na działanie witaminy

Ryc. 1. Podsumowanie wytycznych dotyczących suplementacji i leczenia witaminą D w nawiasach siła rekomendacji (1 – silne zalecenie, 2 – słabe zalecenie) i jakoś dowodów naukowych (⊕⊕⊕ – wysoka jakość, ⊕⊕ – umiarkowana jakość, ⊕ – niska jakość).
 Na podstawie: Rusińska A, Płudowski P, Walczak M i wsp. Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland – Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies – 2018 Update. Front Endocrinol 2018;9:246. DOI: 10.3389/fendo.2018.00246

Suplementacja witaminą D w populacji ogólnej i w grupach ryzyka niedoborów witaminy D

Grupa wiekowa	Seniorzy > 75 lat	Seniorzy 65-75 lat	Dorośli (19-65 lat)	Młodzież (11-18 lat)	Dzieci (1-10 lat)	Novorodki donoszone i niemowlęta	Novorodki urodzone przedwcześnie, między 33-36 t.c.	Novorodki urodzone przedwcześnie, ≤ 32 t.c.	Ciąża i laktacja
Seniorzy > 75 lat	1. Z uwagi na zmniejszoną skuteczność syntezy skórnej oraz potencjalnie obniżoną absorpcję z przewodu pokarmowego i zmniejszony metabolizm witaminy D, zalecana jest suplementacja witaminy D przez cały rok w dawce 2000-4000 IU/dobę , w zależności od masy ciała i podażu witaminy D w diecie (2⊕⊕); 2. U starszych seniorów na jest suplementacja w dawce 4000-8000 IU/dobę , w zależności od stopnia otyłości (2⊕⊕).	1. Z uwagi na zmniejszoną skuteczność syntezy skórnej, zalecana jest suplementacja witaminy D przez cały rok w dawce 800-2000 IU/dobę , w zależności od masy ciała i podażu witaminy D w diecie (1⊕⊕⊕); 2. Seniorzy z otyłością wymagana jest suplementacja w dawce 1600-4000 IU/dobę , w zależności od stopnia otyłości (1⊕⊕⊕).	1. W okresie od maja do września, jeżeli wytyczne dotyczące przebywania na słońcu są spełnione*, suplementacja witaminą D nie jest konieczna, chociaż jest wciąż zalecana i bezpieczna (1⊕⊕⊕); 2. Jeżeli powyższe warunki nie są spełnione, zalecana jest suplementacja w dawce 800-2000 IU/dobę , w zależności od masy ciała i podażu witaminy D w diecie, przez cały rok (1⊕⊕⊕); 3. U dorosłych z otyłością wymagana jest suplementacja w dawce 1600-4000 IU/dobę , w zależności od stopnia otyłości (1⊕⊕⊕).	1. W okresie od maja do września, jeżeli wytyczne dotyczące przebywania na słońcu są spełnione*, suplementacja witaminą D nie jest konieczna, chociaż jest wciąż zalecana i bezpieczna (1⊕⊕⊕); 2. Jeżeli powyższe warunki nie są spełnione, zalecana jest suplementacja w dawce 800-2000 IU/dobę , w zależności od masy ciała i podażu witaminy D w diecie, przez cały rok (1⊕⊕⊕); 3. U nastolatków z otyłością wymagana jest suplementacja w dawce 1600-4000 IU/dobę , w zależności od stopnia otyłości (1⊕⊕⊕).	1. W okresie od maja do września, jeżeli wytyczne dotyczące przebywania na słońcu są spełnione*, suplementacja witaminą D nie jest konieczna, chociaż jest wciąż zalecana i bezpieczna (1⊕⊕⊕); 2. Jeżeli powyższe warunki nie są spełnione, zalecana jest suplementacja w dawce 600-1000 IU/dobę , w zależności od masy ciała i podażu witaminy D w diecie, przez cały rok (1⊕⊕⊕); 3. U dzieci z otyłością wymagana jest suplementacja w dawce 1600-4000 IU/dobę , w zależności od stopnia otyłości (1⊕⊕⊕). 1 µg = 40 IU	1. 0-6 miesięcy: 400 IU/dobę od pierwszych dni życia niezależnie od sposobu karmienia (1⊕⊕⊕); 2. 6-12 miesięcy: 400 – 600 IU/dobę zależnie od dobowej ilości witaminy D przyjętej z pokarmem (1⊕⊕⊕).	1. 400 IU/dobę od pierwszych dni życia, niezależnie od sposobu karmienia (1⊕⊕⊕); 2. Nie ma wskazań do rutynowego oznaczania stężenia 25(OH)D (1⊕⊕⊕); Suplementację pod kontrolą stężenia 25(OH)D należy rozważyć u dzieci z grup ryzyka (żywienie pozajelitowe > 2 tyg., ketokonazol > 2 tyg., leczenie p/drgawkowe, cholestatyza, masa urodzeniowa < 1500 g (2⊕⊕)).	1. Zalecane jest rozpoczęcie suplementacji od dawki 800 IU/dobę od pierwszych dni życia (jeżeli możliwe jest żywienie enteralne), niezależnie od sposobu karmienia (1⊕⊕⊕); 2. Suplementacja powinna być prowadzona pod kontrolą stężenia 25(OH)D w surowicy zarówno w trakcie pobytu w szpitalu (pierwsza kontrola po 4 tyg. suplementacji), jak i w opiece ambulatoryjnej (1⊕⊕); 3. Przy łącznej podażu witaminy D z suplementów oraz diety wynoszącej >1000 IU/dobę, istnieje ryzyko przedawkowania witaminy D, szczególnie u noworodków z masą urodzeniową < 1000 g (1⊕⊕⊕).	1. Kobiety planujące ciążę powinny otrzymywać odpowiednią ilość witaminy D, taką jak w ogólnej populacji osób dorosłych, jeżeli to możliwe pod kontrolą stężenia 25(OH)D w surowicy (1⊕⊕⊕); 2. Po potwierdzeniu ciąży suplementacja powinna być prowadzona pod kontrolą stężenia 25(OH)D w surowicy, w celu utrzymania optymalnego stężenia w granicach >30-50 ng/ml (1⊕⊕⊕); 3. Jeżeli oznaczenie witaminy 25(OH)D nie jest możliwe, zalecane jest stosowanie witaminy D w dawce 2000 IU/dobę przez okres ciąży i laktacji (1⊕⊕⊕).
Seniorzy > 75 lat	1. Z uwagi na zmniejszoną skuteczność syntezy skórnej, zalecana jest suplementacja witaminy D przez cały rok w dawce 2000-4000 IU/dobę , w zależności od masy ciała i podażu witaminy D w diecie (2⊕⊕); 2. U starszych seniorów na jest suplementacja w dawce 4000-8000 IU/dobę , w zależności od stopnia otyłości (2⊕⊕).	1. Z uwagi na zmniejszoną skuteczność syntezy skórnej, zalecana jest suplementacja witaminy D przez cały rok w dawce 800-2000 IU/dobę , w zależności od masy ciała i podażu witaminy D w diecie (1⊕⊕⊕); 2. Seniorzy z otyłością wymagana jest suplementacja w dawce 1600-4000 IU/dobę , w zależności od stopnia otyłości (1⊕⊕⊕).	1. W okresie od maja do września, jeżeli wytyczne dotyczące przebywania na słońcu są spełnione*, suplementacja witaminą D nie jest konieczna, chociaż jest wciąż zalecana i bezpieczna (1⊕⊕⊕); 2. Jeżeli powyższe warunki nie są spełnione, zalecana jest suplementacja w dawce 800-2000 IU/dobę , w zależności od masy ciała i podażu witaminy D w diecie, przez cały rok (1⊕⊕⊕); 3. U dorosłych z otyłością wymagana jest suplementacja w dawce 1600-4000 IU/dobę , w zależności od stopnia otyłości (1⊕⊕⊕).	1. W okresie od maja do września, jeżeli wytyczne dotyczące przebywania na słońcu są spełnione*, suplementacja witaminą D nie jest konieczna, chociaż jest wciąż zalecana i bezpieczna (1⊕⊕⊕); 2. Jeżeli powyższe warunki nie są spełnione, zalecana jest suplementacja w dawce 800-2000 IU/dobę , w zależności od masy ciała i podażu witaminy D w diecie, przez cały rok (1⊕⊕⊕); 3. U nastolatków z otyłością wymagana jest suplementacja w dawce 1600-4000 IU/dobę , w zależności od stopnia otyłości (1⊕⊕⊕).	1. W okresie od maja do września, jeżeli wytyczne dotyczące przebywania na słońcu są spełnione*, suplementacja witaminą D nie jest konieczna, chociaż jest wciąż zalecana i bezpieczna (1⊕⊕⊕); 2. Jeżeli powyższe warunki nie są spełnione, zalecana jest suplementacja w dawce 600-1000 IU/dobę , w zależności od masy ciała i podażu witaminy D w diecie, przez cały rok (1⊕⊕⊕); 3. U dzieci z otyłością wymagana jest suplementacja w dawce 1600-4000 IU/dobę , w zależności od stopnia otyłości (1⊕⊕⊕). 1 µg = 40 IU	1. 0-6 miesięcy: 400 IU/dobę od pierwszych dni życia niezależnie od sposobu karmienia (1⊕⊕⊕); 2. 6-12 miesięcy: 400 – 600 IU/dobę zależnie od dobowej ilości witaminy D przyjętej z pokarmem (1⊕⊕⊕).	1. 400 IU/dobę od pierwszych dni życia, niezależnie od sposobu karmienia (1⊕⊕⊕); 2. Nie ma wskazań do rutynowego oznaczania stężenia 25(OH)D (1⊕⊕⊕); Suplementację pod kontrolą stężenia 25(OH)D należy rozważyć u dzieci z grup ryzyka (żywienie pozajelitowe > 2 tyg., ketokonazol > 2 tyg., leczenie p/drgawkowe, cholestatyza, masa urodzeniowa < 1500 g (2⊕⊕)).	1. Zalecane jest rozpoczęcie suplementacji od dawki 800 IU/dobę od pierwszych dni życia (jeżeli możliwe jest żywienie enteralne), niezależnie od sposobu karmienia (1⊕⊕⊕); 2. Suplementacja powinna być prowadzona pod kontrolą stężenia 25(OH)D w surowicy zarówno w trakcie pobytu w szpitalu (pierwsza kontrola po 4 tyg. suplementacji), jak i w opiece ambulatoryjnej (1⊕⊕); 3. Przy łącznej podażu witaminy D z suplementów oraz diety wynoszącej >1000 IU/dobę, istnieje ryzyko przedawkowania witaminy D, szczególnie u noworodków z masą urodzeniową < 1000 g (1⊕⊕⊕).	1. Kobiety planujące ciążę powinny otrzymywać odpowiednią ilość witaminy D, taką jak w ogólnej populacji osób dorosłych, jeżeli to możliwe pod kontrolą stężenia 25(OH)D w surowicy (1⊕⊕⊕); 2. Po potwierdzeniu ciąży suplementacja powinna być prowadzona pod kontrolą stężenia 25(OH)D w surowicy, w celu utrzymania optymalnego stężenia w granicach >30-50 ng/ml (1⊕⊕⊕); 3. Jeżeli oznaczenie witaminy 25(OH)D nie jest możliwe, zalecane jest stosowanie witaminy D w dawce 2000 IU/dobę przez okres ciąży i laktacji (1⊕⊕⊕).
Seniorzy > 75 lat	1. Z uwagi na zmniejszoną skuteczność syntezy skórnej, zalecana jest suplementacja witaminy D przez cały rok w dawce 2000-4000 IU/dobę , w zależności od masy ciała i podażu witaminy D w diecie (2⊕⊕); 2. U starszych seniorów na jest suplementacja w dawce 4000-8000 IU/dobę , w zależności od stopnia otyłości (2⊕⊕).	1. Z uwagi na zmniejszoną skuteczność syntezy skórnej, zalecana jest suplementacja witaminy D przez cały rok w dawce 800-2000 IU/dobę , w zależności od masy ciała i podażu witaminy D w diecie (1⊕⊕⊕); 2. Seniorzy z otyłością wymagana jest suplementacja w dawce 1600-4000 IU/dobę , w zależności od stopnia otyłości (1⊕⊕⊕).	1. W okresie od maja do września, jeżeli wytyczne dotyczące przebywania na słońcu są spełnione*, suplementacja witaminą D nie jest konieczna, chociaż jest wciąż zalecana i bezpieczna (1⊕⊕⊕); 2. Jeżeli powyższe warunki nie są spełnione, zalecana jest suplementacja w dawce 800-2000 IU/dobę , w zależności od masy ciała i podażu witaminy D w diecie, przez cały rok (1⊕⊕⊕); 3. U dorosłych z otyłością wymagana jest suplementacja w dawce 1600-4000 IU/dobę , w zależności od stopnia otyłości (1⊕⊕⊕).	1. W okresie od maja do września, jeżeli wytyczne dotyczące przebywania na słońcu są spełnione*, suplementacja witaminą D nie jest konieczna, chociaż jest wciąż zalecana i bezpieczna (1⊕⊕⊕); 2. Jeżeli powyższe warunki nie są spełnione, zalecana jest suplementacja w dawce 800-2000 IU/dobę , w zależności od masy ciała i podażu witaminy D w diecie, przez cały rok (1⊕⊕⊕); 3. U nastolatków z otyłością wymagana jest suplementacja w dawce 1600-4000 IU/dobę , w zależności od stopnia otyłości (1⊕⊕⊕).	1. W okresie od maja do września, jeżeli wytyczne dotyczące przebywania na słońcu są spełnione*, suplementacja witaminą D nie jest konieczna, chociaż jest wciąż zalecana i bezpieczna (1⊕⊕⊕); 2. Jeżeli powyższe warunki nie są spełnione, zalecana jest suplementacja w dawce 600-1000 IU/dobę , w zależności od masy ciała i podażu witaminy D w diecie, przez cały rok (1⊕⊕⊕); 3. U dzieci z otyłością wymagana jest suplementacja w dawce 1600-4000 IU/dobę , w zależności od stopnia otyłości (1⊕⊕⊕). 1 µg = 40 IU	1. 0-6 miesięcy: 400 IU/dobę od pierwszych dni życia niezależnie od sposobu karmienia (1⊕⊕⊕); 2. 6-12 miesięcy: 400 – 600 IU/dobę zależnie od dobowej ilości witaminy D przyjętej z pokarmem (1⊕⊕⊕).	1. 400 IU/dobę od pierwszych dni życia, niezależnie od sposobu karmienia (1⊕⊕⊕); 2. Nie ma wskazań do rutynowego oznaczania stężenia 25(OH)D (1⊕⊕⊕); Suplementację pod kontrolą stężenia 25(OH)D należy rozważyć u dzieci z grup ryzyka (żywienie pozajelitowe > 2 tyg., ketokonazol > 2 tyg., leczenie p/drgawkowe, cholestatyza, masa urodzeniowa < 1500 g (2⊕⊕)).	1. Zalecane jest rozpoczęcie suplementacji od dawki 800 IU/dobę od pierwszych dni życia (jeżeli możliwe jest żywienie enteralne), niezależnie od sposobu karmienia (1⊕⊕⊕); 2. Suplementacja powinna być prowadzona pod kontrolą stężenia 25(OH)D w surowicy zarówno w trakcie pobytu w szpitalu (pierwsza kontrola po 4 tyg. suplementacji), jak i w opiece ambulatoryjnej (1⊕⊕); 3. Przy łącznej podażu witaminy D z suplementów oraz diety wynoszącej >1000 IU/dobę, istnieje ryzyko przedawkowania witaminy D, szczególnie u noworodków z masą urodzeniową < 1000 g (1⊕⊕⊕).	1. Kobiety planujące ciążę powinny otrzymywać odpowiednią ilość witaminy D, taką jak w ogólnej populacji osób dorosłych, jeżeli to możliwe pod kontrolą stężenia 25(OH)D w surowicy (1⊕⊕⊕); 2. Po potwierdzeniu ciąży suplementacja powinna być prowadzona pod kontrolą stężenia 25(OH)D w surowicy, w celu utrzymania optymalnego stężenia w granicach >30-50 ng/ml (1⊕⊕⊕); 3. Jeżeli oznaczenie witaminy 25(OH)D nie jest możliwe, zalecane jest stosowanie witaminy D w dawce 2000 IU/dobę przez okres ciąży i laktacji (1⊕⊕⊕).

Suplementacja w grupach ryzyka nadwrażliwości na witaminę D

Przed rozpoczęciem stosowania suplementacji, jeśli to możliwe, należy ocenić prawdopodobieństwo obecności stanu nadwrażliwości na witaminę D (hiperkalcemia, hiperkalcemia, nefrokalcynoz, kamica nerkowa, mutacja genu CYP24A1, mutacja genu SLC34A1 lub inne postaci nadwrażliwości na witaminę D w wywiadzie u pacjenta lub u członków jego rodziny). Zalecenie dotyczy wszystkich grup wiekowych, a także osób z grup ryzyka niedoborów witaminy D (1⊕⊕⊕).
 W grupach ryzyka nadwrażliwości na witaminę D suplementacja powinna być zindywidualizowana oraz prowadzona ostrożnie, najlepiej pod kontrolą wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej, szczególnie kalciemii, kalcturii, PTH, 25(OH)D i 1,25(OH)2D (1⊕⊕).

Suplementacja i leczenie witaminą D w zależności od stężenia 25(OH)D

Ciężki niedobór 0-10 ng/ml (1⊕⊕⊕)

1. Dawki lecznicze uzależnione od wieku i masy ciała. Należy wykonać badanie kontrolne stężenia 25(OH)D po 1-3 miesiącach terapii (1⊕⊕⊕);
2. Rekomendowane dawki lecznicze:
 - 0-12 m.ż.: 2000 IU/dobę (1⊕⊕⊕),
 - 1-10 lat: 3000-6000 IU/dobę (1⊕⊕⊕),
 - > 10 lat: 6000 IU/dobę (1⊕⊕⊕);
3. Leczenie powinno być prowadzone przez 3 miesiące lub do uzyskania stężenia 25(OH)D >30-50 ng/ml, następnie wskazane jest stosowanie dawki podtrzymującej – dawki profilaktycznej zalecanej dla danej grupy wiekowej i masy ciała (1⊕⊕⊕);
4. U pacjentów z objawami ze strony układu szkieletowego (deformacje, bóle kostne, złamania w wywiadzie) wskazane jest ocena i monitorowanie wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej (Ca, P₀₄, FA, PTH, wskaźnik moczowy) oraz, jeśli dostępne, badanie gęstości mineralnej kośćca metodą DXA (2⊕⊕).

Znaczny niedobór >10-20 ng/ml (1⊕⊕⊕)

1. Należy upewnić się czy dotychczas prowadzona suplementacja była odpowiednia i dokonać korekty postępowania (regularność stosowania, dawka, dobór preparatu, sposób podażu witaminy D) (2⊕⊕);
2. Jeżeli suplementacja była prowadzona prawidłowo zalecane jest **zwiększenie dawki o 100%** i wykonanie oznaczenia stężenia 25(OH)D za 3 miesiące (2⊕⊕);
3. Jeżeli suplementacja nie była wcześniej prowadzona, zalecane jest rozpoczęcie podażu witaminy D w maksymalnych dawkach zalecanych w ogólnej populacji dla danej grupy wiekowej i wykonanie kontrolnego oznaczenia 25(OH)D za 3 miesiące (2⊕⊕);
4. U pacjentów z objawami ze strony układu szkieletowego (deformacje, bóle kostne, złamania w wywiadzie) wskazane jest ocena wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej (Ca, P₀₄, FA, PTH, wskaźnik moczowy) oraz, jeśli dostępne, badanie gęstości mineralnej kośćca metodą DXA (2⊕⊕).

Stężenie suboptymalne >20-30 ng/ml (1⊕⊕⊕)

1. Należy upewnić się czy dotychczas prowadzona suplementacja była odpowiednia i dokonać korekty postępowania (regularność stosowania, dawka, dobór preparatu, sposób podażu witaminy D) (2⊕⊕);
2. Jeżeli suplementacja była prowadzona prawidłowo zalecane jest **zwiększenie dawki o 50%** i rozważyć oznaczenie stężenia 25(OH)D za 6 miesięcy (2⊕⊕);
3. Jeżeli suplementacja nie była wcześniej prowadzona, zalecane jest rozpoczęcie podażu witaminy D w dawkach zalecanych w ogólnej populacji dla danej grupy wiekowej (2⊕⊕);
4. U pacjentów z objawami ze strony układu szkieletowego (deformacje, bóle kostne, złamania w wywiadzie) wskazane jest ocena wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej (Ca, P₀₄, FA, PTH, wskaźnik moczowy) oraz, jeśli dostępne, badanie gęstości mineralnej kośćca metodą DXA (2⊕⊕).

Stężenie optymalne > 30-50 ng/ml (1⊕⊕⊕)

- Zalecane jest **kontynuowanie dotychczasowego postępowania** (1⊕⊕⊕).
- Zalecenia ogólne
1. Profilaktyczne dawkowanie witaminy D w populacji ogólnej powinno być zindywidualizowane w zależności od wieku, masy ciała, nasłonecznienia (pory roku), ekspozycji na słońce, diety i trybu życia (1⊕⊕);
 2. Profilaktyczne dawkowanie witaminy D w grupach ryzyka powinno być prowadzone według ustaleń dotyczących populacji ogólnej, jeśli nie są dostępne wyliczone szczegółowe zalecenia stosowanie dawek maksymalnych dla danej grupy wiekowej i populacji ogólnej (2⊕⊕);
 3. W populacji ogólnej dawkowanie witaminy D w przypadku potwierdzonego laboratoryjnie jej niedoboru wymaga stosowania dawek zależnych od stężenia 25(OH)D i wieku, z uwzględnieniem masy ciała (2⊕⊕);
 4. W grupach ryzyka dawkowanie witaminy D w przypadku potwierdzonego laboratoryjnie niedoboru wymaga stosowania dawek zależnych od stężenia 25(OH)D i wieku, z uwzględnieniem charakterystyki schorzenia, stosowanych leków i masy ciała (1⊕⊕);
 5. W populacji ogólnej nie ma istotnych wskazań do oznaczenia 25(OH)D i nie są one rekomendowane (1⊕⊕);
 6. W grupach ryzyka wskazane jest ocena zoopatrzona w witaminę D na podstawie oznaczenia 25(OH)D (1⊕⊕);

Wysokie stężenie >50-75 ng/ml (1⊕⊕⊕)

1. Należy upewnić się czy dotychczas prowadzona suplementacja była odpowiednia i dokonać korekty postępowania (regularność stosowania, dawka, dobór preparatu, sposób podażu witaminy D) (2⊕⊕);
2. Jeżeli suplementacja była prowadzona prawidłowo zalecane jest **zmniejszenie dawki o 50%** i rozważenie wykonania kontrolnego oznaczenia 25(OH)D za 3 miesiące (2⊕⊕);
3. Jeżeli stosowano suplementację preparatami witaminy D przy użyciu dawek wyższych od rekomendowanych zalecane jest wstrzymanie podażu preparatów witaminy D na 1 miesiąc a następnie stosowanie dawek rekomendowanych w populacji ogólnej (2⊕⊕).

Wysokie stężenie >75-100 ng/ml (1⊕⊕⊕)

1. Należy upewnić się czy dotychczas prowadzona suplementacja była odpowiednia i dokonać korekty postępowania (regularność stosowania, dawka, dobór preparatu, sposób podażu witaminy D) (2⊕⊕);
2. Należy **wstrzymać podaż** witaminy D
3. U noworodków, niemowląt i małych dzieci należy ocenić kalcemię, kalciurię, wykluczyć stan nadwrażliwości na witaminę D i wykonać kontrolne oznaczenie 25(OH)D (2⊕⊕);
4. Ponowna podaż preparatów witaminy D przy użyciu minimalnych dawek rekomendowanych w populacji ogólnej jest możliwa po 1-2 miesiącach lub w przypadku noworodków, niemowląt i małych dzieci, po uzyskaniu stężenia 25(OH)D ≤ 50 ng/ml (2⊕⊕).

Stężenie toksyczne > 100 ng/ml (1⊕⊕⊕)

1. Należy **bezwzględnie przerwać suplementację** witaminy D. Należy ocenić kalcemię i kalciurię oraz monitorować 25(OH)D w odstępach miesięcznych aż do uzyskania stężenia 25(OH)D ≤ 50 ng/ml (2⊕⊕);
2. Zatrucie witaminą D zdefiniowano jako stan, w którym stężeniu 25(OH)D >100 ng/ml współtowarzyszy hiperkalcaemia, hiperkalciuria i supresja PTH (1⊕⊕⊕);
3. W przypadku wystąpienia objawów klinicznych zatrucia witaminą D należy natychmiast rozpocząć leczenie (1⊕⊕⊕);
4. Należy upewnić się co do prawidłowości prowadzonej uprzednio suplementacji i dokonać korekty postępowania (regularność stosowania, dawka, dobór preparatu, sposób podażu witaminy D) (2⊕⊕);
5. Ponowna suplementacja witaminy D przy użyciu dawek rekomendowanych w populacji ogólnej jest możliwa po uzyskaniu normalkalcemii, normokalciurii i stężenia 25(OH)D ≤ 50 ng/ml oraz po wykluczeniu stanu nadwrażliwości na witaminę D (2⊕⊕).

*przebywanie na słońcu od maja do września z odkrytymi przedramionami i podudziami przez > 15 min w godzinach od 10.00 do 15.00, bez kremów z filtrem

D nie tylko kalcemiczne, ale również plejotropowe. Lista dowodów klasycznego i nieklasycznego – plejotropowego działania witaminy D i związanych z nimi korzyści zdrowotnych stale się wydłuża. Optymalne stężenie 25(OH)D dla zróżnicowanych szlaków endokrynych, autokrynych i parakrynych wskazywane jest jako istotny czynnik w profilaktyce osteoporozy i złamań, krzywicy i osteomalacji, jak również chorób autoimmunizacyjnych, w tym stwardnienia rozsianego, cukrzycy typu 1 czy układowego tocznia rumieniowatego, chorób zakaźnych, w tym gruźlicy i grypy, chorób układu sercowo-naczyniowego, zaburzeń neuropoznawczych, w tym choroby Alzheimera, autyzmu, powikłań ciąży, cukrzycy typu 2, a także zmniejszenia zapadalności oraz poprawy przeżywalności i jakości życia w przebiegu chorób nowotworowych i śmiertelności całkowitej. Mimo wątpliwości dotyczących związku przyczynowo-skutkowego między niedoborem witaminy D a daną chorobą lub ryzykiem jej rozwoju, także wobec skali problemu niedoboru tej witaminy w populacji ogólnej i u chorych, Zespół Ekspertów rekomenduje wdrożenie opracowanego schematu profilaktyki i leczenia niedoboru witaminy D do codziennej praktyki lekarzy i dietetyków klinicznych.

PIŚMIENNICTWO

- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18(2):153–165 [doi: 10.1007/s11154-017-9424-1].
- Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J i wsp. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 2016;103(4):1033–1044 [doi: 10.3945/ajcn.115.120873].
- Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: an overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull* 2014;39:322–350 [doi: 10.1111/nbu.12108].
- Sewerynek E, Cieślak K, Janik M, Gowin E, Stuss M. Evaluation of vitamin D concentration in a population of young, healthy women – the effects of vitamin D supplementation. *Endokrynol Pol* 2017;68(5):533–540 [doi: 10.5603/EP.a2017.0042].
- Łupińska A, Chlebna-Sokół D. Czynniki wpływające na stężenie witaminy D w surowicy dzieci łódzkich w wieku wczesnoszkolnym z nadmiarem masy ciała. *Post N Med* 2016;29(10):709–715 [doi: 10.5604/08606196.1222456].
- Chlebna-Sokół D, Michałus I, Rusińska A, Łupińska A, Fijałkowski B i wsp. Ocena stężenia witaminy D w surowicy u dzieci hospitalizowanych z powodu objawów klinicznych sugerujących zaburzenia w układzie kostnym. *Endokrynol Pediatr* 2016;15(4):23–32 [doi: 10.18544/EP-01.15.04.1653].
- Płudowski P, Ducki C, Konstantynowicz J, Jaworski M. Vitamin D status in Poland. *Pol Arch Med Wewn* 2016;126(7–8):530–539 [doi: 10.20452/pamw.3479].
- Munns CF, Shaw N, Kieley M, Specker BL, Thacher TD i wsp. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(2):394–415 [doi: 10.1210/jc.2015-2175].
- Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D 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(4):319–327.
- Charzewska J, Chlebna-Sokół D, Chybicka A, Czech-Kowalska J, Dobrzańska A i wsp. Prophylaxis of vitamin D deficiency – Polish recommendation 2009. *Ginekolog* 2010;81(2):149–153.
- Krzyściński JW, Guzikowski J, Rajewska-Więch B. Optimal vitamin D₃ daily intake of 2000 IU inferred from modeled solar exposure of ancestral humans in Northern Tanzania. *J Photochem Photobiol B* 2016;159:101–105 [doi: 10.1016/j.jphotobiol.2016.03.029].
- Krzyściński JW, Jarostawski J, Sobolewski PS. A mathematical model for seasonal variability of vitamin D due to solar radiation. *J Photochem Photobiol B* 2011;105(1):106–112 [doi: 10.1016/j.jphotobiol.2011.07.008].
- Łukaszewicz J. Vitamin D – skin synthesis revisited. Nowe spojrzenie na syntezę skórną witaminy D. *Post N Med* 2016;29(10): 747–749.
- Bogaczewicz J, Karczmarewicz E, Płudowski P, Zabek J, Wozniacka A. Requirement for vitamin D supplementation in patients using photoprotection: variations in vitamin D levels and bone formation markers. *Int J Dermatol* 2016;55(4):176–183 [doi: 10.1111/ijd.13024].
- Aghajafari F, Field CJ, Kaplan BJ, Rabi DM, Maggioro JA i wsp. The current recommended vitamin D intake guideline for diet and supplements during pregnancy is not adequate to achieve vitamin D sufficiency for most pregnant women. *PLoS One* 2016;11(7):e0157262 [doi: 10.1371/journal.pone.0157262].
- Cashman KD, van den Heuvel EG, Schoemaker RJ, Prévéraud DP, Macdonald HM, Arcot J. 25-Hydroxyvitamin D as a Biomarker of Vitamin D Status and Its Modeling to Inform Strategies for Prevention of Vitamin D Deficiency within the Population. *Adv Nutr* 2017;8(6):947–957 [doi: 10.3945/an.117.015578].
- Kalina M, Małacka-Tendera E. Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej. W: *Endokrynologia kliniczna*. Wydawnictwo Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, Wrocław 2012, 279–296.
- Czech-Kowalska J, Latka-Grot J, Bułsiewicz D, Jaworski M, Płudowski P i wsp. Impact of vitamin D supplementation during lactation on vitamin D status and body composition of mother-infant pairs: a MAVID randomized controlled trial. *PLoS One* 2014;9(9):e107708 [doi: 10.1371/journal.pone.0107708].
- Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;14(4):CD000227 [doi: 10.1002/14651858.CD000227.pub4].
- Lu RJ, Zhu SM, Tang FL, Zhu XS, Fan ZD, Wang GL, Jiang YF, Zhang Y. Effects of vitamin D or its analogues on the mortality of patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71(6):683–693 [doi: 10.1038/ejcn.2017.59].
- Mazzaferro S, Goldsmith D, Larsson TE, Massy ZA, Cozzolino M. Vitamin D metabolites and/or analogs: which D for which patient? *Curr Vasc Pharmacol* 2014;12(2):339–349.
- Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci* 2004;29(12):664–673 [doi: 10.1016/j.tibs.2004.10.005].
- Jones G, Kottler ML, Schlingmann KP. Genetic Diseases of Vitamin D Metabolizing Enzymes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46(4):1095–1117 [doi: 10.1016/j.jecl.2017.07.011].
- Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C i wsp. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med* 2011;365(5):410–421 [doi: 10.1056/NEJMoa1103864].
- Pronicka E, Ciara E, Halat P, Janiec A, Wójcik M i wsp. Biallelic mutations in CYP24A1 or SLC34A1 as a cause of infantile idiopathic hypercalcemia (IIH) with vitamin D hypersensitivity: molecular study of 11 historical IIH cases. *J Appl Genet* 2017;58(3):349–353 [doi: 10.1007/s13353-017-0397-2].
- Anderson PH. Vitamin D Activity and Metabolism in Bone. *Curr Osteoporos Rep* 2017;15(5):443–449 [doi: 10.1007/s11914-017-0394-8].
- Piri F, Khosravi A, Moayeri A, Moradipour A, Derakhshan S. The Effects of Dietary Supplements of Calcium, Vitamin D and Estrogen Hormone on Serum Levels of OPG and RANKL Cytokines and their Relationship with Increased Bone Density in Rats. *J Clin Diagn Res* 2016;10(9):AF01-AF04 [doi: 10.7860/JCDR/2016/18648.8433].
- Basatemur E, Sutcliffe A. Incidence of hypocalcemic seizures due to vitamin D deficiency in children in the United Kingdom and Ireland. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(1):E91–95 [doi: 10.1210/jc.2014-2773].

29. Vuletić B, Marković S, Igrutinović Z, Vladimir R, Rasković Z, Simović A. Case report of an infant with severe vitamin D deficiency rickets manifested as hypocalcemic seizures. *Srp Arh Celok Lek* 2016;144(1-2):90-93.
30. Pedrosa C, Ferraria N, Limbert C, Lopes L. Hypovitaminosis D and severe hypocalcaemia: the rebirth of an old disease. *BMJ Case Rep* 2013;2013. pii: bcr2012007406 [doi: 10.1136/bcr-2012-007406].
31. Ariganjoye R. Pediatric Hypovitaminosis D: Molecular Perspectives and Clinical Implications. *Glob Pediatr Health* 2017;4:2333794X16685504 [doi: 10.1177/2333794X16685504].
32. Bhattoa HP, Konstantynowicz J, Laszcz N, Wojcik M, Pludowski P. Vitamin D: Musculoskeletal health. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18(3):363-371 [doi: 10.1007/s11154-016-9404-x].
33. Dawson-Hughes B. Vitamin D and muscle function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;173:313-316 [doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.03.018].
34. Glackin S, Mayne P, Kenny D, McMahon CJ, Cody D. Dilated cardiomyopathy secondary to vitamin D deficiency and hypocalcaemia in the Irish paediatric population: A case report. *Ir Med J* 2017;110(3):535.
35. Bansal B, Bansal M, Bajpai P, Garewal HK. Hypocalcemic cardiomyopathy-different mechanisms in adult and pediatric cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(8):2627-2632 [doi: 10.1210/jc.2013-3352].
36. Högl W. Complications of vitamin D deficiency from the foetus to the infant: One cause, one prevention, but who's responsibility? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29(3):385-398 [doi: 10.1016/j.beem.2015.03.003].
37. Marshall Brinkley D, Ali OM, Zalawadiya SK, Wang TJ. Vitamin D and Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep* 2017;14(1):410-420 [doi: 10.1007/s11897-017-0355-7].
38. Grant WB, Wimalawansa SJ, Holick MF, Cannell JJ, Pludowski P, Lappe JM, Pittaway M, May P. Emphasizing the health benefits of vitamin D for those with neurodevelopmental disorders and intellectual disabilities. *Nutrients* 2015;27(7):1538-1564 [doi: 10.3390/nu7031538].
39. Shroff R, Knott C, Gullett A, Wells D, Marks SD, Rees L. Vitamin D deficiency is associated with short stature and may influence blood pressure control in paediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2011;26(12):2227-2233 [doi: 10.1007/s00467-011-1920-z].
40. Kalina M, Małecka-Tendera E. Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej. W: *Endokrynologia kliniczna*. Wydawnictwo Polska Towarzystwo Endokrynologiczne, Wrocław 2012, 279-296.
41. Marciniowska-Suchowierska A, Ptudowski P. Vitamin D toxicity. *Zatrucie witaminą D*. *Post N Med* 2016;29(10):756-759.
42. Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney Int* 2010;78(2):140-145 [doi: 10.1038/ki.2010.17].
43. Deschasaux M, Souberbielle JC, Partula V, Lécuyer L, Gonzalez R i wsp. What do people know and believe about Vitamin D? *Nutrients* 2016;8(11):E718 [10.3390/nu8110718].
44. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y i wsp. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev* 2010;9(11):709-715 [doi: 10.1016/j.autrev.2010.06.009].
45. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW 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* 2013;12(10):976-989 [doi: 10.1016/j.autrev.2013.02.004].
46. Carlberg C. Molecular endocrinology of vitamin D on the epigenome level. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;15;453:14-21 [doi: 10.1016/j.mce.2017.03.016].
47. Carlberg C, Haq A. The concept of the personal vitamin D response index. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;175:12-17 [doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.011].
48. Wu W, Beithartz G, Roy Y, Richard CL, Curtin M i wsp. Nuclear translocation of the 1,25D3-MARRS (membrane associated rapid response to steroids) receptor protein and NFkappaB in differentiating NB4 leukemia cells. *Exp Cell Res* 2010;15;316(7):1101-1108 [doi: 10.1016/j.yexcr.2010.01.010].
49. Khanal R, Nemere I. Membrane receptors for vitamin D metabolites. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2007;17(1):31-47.
50. Chun RF, Liu PT, Modlin RL, Adams JS, Hewison M. Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. *Front Physiol* 2014;21;5:151 [doi: 10.3389/fphys.2014.00151].
51. Díaz L, Díaz-Muñoz M, García-Gaytán AC, Méndez I. Mechanistic Effects of Calcitriol in Cancer Biology. *Nutrients* 2015;7(6):5020-5050 [doi: 10.3390/nu7065020].
52. Abu El Maaty MA, Wölfl S. Vitamin D as a novel regulator of tumor metabolism: Insights on Potential Mechanisms and Implications for Anti-Cancer Therapy. *Int J Mol Sci* 2017;18(10):E2184 [doi: 10.3390/ijms18102184].
53. Rode AKO, Kongsbak M, Hansen MM, Lopez DV, Levring TB i wsp. Vitamin D Counteracts Mycobacterium tuberculosis-induced cathelicidin downregulation in dendritic cells and allows Th1 differentiation and IFN γ secretion. *Front Immunol* 2017;8:656 [doi: 10.3389/fimmu.2017.00656].
54. Han JE, Alvarez JA, Jones JL, Tangpricha V, Brown MA i wsp. Impact of high-dose vitamin D $_3$ on plasma free 25-hydroxyvitamin D concentrations and antimicrobial peptides in critically ill mechanically ventilated adults. *Nutrition* 2017;38:102-108 [doi: 10.1016/j.nut.2017.02.002].
55. Stukes TM, Shary JR, Wei W, Ebeling MD, Deysi KB i wsp. Circulating cathelicidin concentrations in a cohort of healthy children: influence of age, body composition, gender and vitamin D status. *PLoS One* 2016;11(5):e0152711 [doi: 10.1371/journal.pone.0152711].
56. Grant WB, Karras SN, Bischoff-Ferrari HA, Annweiler C, Boucher BJ i wsp. Do studies reporting „U“-shaped serum 25-hydroxyvitamin D-health outcome relationships reflect adverse effects? *Dermatoendocrinol* 2016;16;8(1):e1187349 [doi: 10.1080/19381980.2016.1187349].
57. Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, Jensen M, Griffiths AP i wsp. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;5(9):CD011511 [doi: 10.1002/14651858.CD011511.pub2].
58. Carrara D, Bruno RM, Bacca A, Taddei S, Duranti E, Ghiadoni L, Bernini G. Cholecalciferol treatment downregulates renin-angiotensin system and improves endothelial function in essential hypertensive patients with hypovitaminosis D. *J Hypertens* 2016;34(11):2199-2205 [doi: 10.1097/HJH.0000000000001072].
59. Grübler MR, Gaksch M, Kienreich K, Verheyen N, Schmid J i wsp. Effects of vitamin D supplementation on plasma aldosterone and renin-arandomized placebo-controlled trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016;18(7):608-613 [doi: 10.1111/jch.12825].
60. Santoro D, Pellicano V, Cernaro V, Lacava V, Lacquaniti A, Atteritano M, Buemi M. Role of vitamin D in vascular complications and vascular access outcome in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Chem* 2016;23(17):1698-1707.
61. Chiang KC, Chen TC. The anti-cancer actions of vitamin D. *Anticancer Agents Med Chem* 2013;13(1):126-139.
62. Bandera Merchan B, Morcillo S, Martín-Nuñez G, Tinahones FJ, Macias-González M. The role of vitamin D and VDR in carcinogenesis: Through epidemiology and basic sciences. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;167:203-218 [doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.11.020].
63. Wong MS, Leisegang MS, Kruse C, Vogel J, Schürmann C, Dehne N, Weigert A, Herrmann E, Brüne B, Shah AM, Steinhilber D, Offermanns S, Carmeliet G, Badenhop K, Schröder K, Brandes RP. Vitamin D promotes vascular regeneration. *Circulation*. 2014;130(12):976-86 [doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010650].
64. Lim K, Lu TS, Molostvov G, Lee C, Lam FT, Zehnder D, Hsiao LL. Vascular Klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23. *Circulation* 2012;125(18):2243-2255 [doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.053405].
65. Cianciolo G, Capelli I, Angelini ML, Valentini C, Baraldi O, Scolarì MP, Stefani S. Importance of vascular calcification in kidney transplant recipients. *Am J Nephrol* 2014;39(5):418-426 [doi: 10.1159/000362492].
66. Hou YC, Liu WC, Zheng CM, Zheng JQ, Yen TH, Lu KC. Role of vitamin D in uremic vascular calcification. *Biomed Res Int* 2017;2017:2803579 [doi: 10.1155/2017/2803579].
67. Annweiler C, Beauchet O. Vitamin D-mentia: randomized clinical trials should be the next step. *Neuroepidemiology* 2011;37(3-4):249-258 [doi: 10.1159/000334177].

68. Mpandzou G, Ait Ben Haddou E, Regragui W, Benomar A, Yahyaoui M. Vitamin D deficiency and its role in neurological conditions: A review. *Rev Neurol (Paris)* 2016;172(2):109–122 [doi: 10.1016/j.neuro.2015.11.005].
69. Berchtold L, Ponte B, Moll S, Hadaya K, Seyde O i wsp. Phosphocalcic markers and calcification propensity for assessment of interstitial fibrosis and vascular lesions in kidney allograft recipients. *PLoS One* 2016;11(12):e0167929 [doi: 10.1371/journal.pone.0167929].
70. Arfian N, Muflikhah K, Soeyono SK, Sari DC, Tranggono U, Anggorowati N, Romi MM. Vitamin D attenuates kidney fibrosis via reducing fibroblast expansion, inflammation, and epithelial cell apoptosis. *Kobe J Med Sci* 2016;62(2):E38–44.
71. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980;209(4458):823–825 [doi: 10.1126/science.6250216].
72. Bivona G, Agnello L, Ciaccio M. Vitamin D and Immunomodulation: Is it time to change the reference values? *Ann Clin Lab Sci* 2017;47(4):508–510.
73. Dimitrakopoulou VI, Tsilidis KK, Haycock PC, Dimou NL, Al-Dabhani K i wsp. Circulating vitamin D concentration and risk of seven cancers: Mendelian randomisation study. *BMJ* 2017;359:j4761 [doi: 10.1136/bmj.j4761].
74. Garland C, Gorham E, Sharif B, Garland F. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann Epidemiol* 2009;19:468–483 [10.1016/j.annepidem.2009.03.021].
75. Moukayed M, Grant WB. The roles of UVB and vitamin D in reducing risk of cancer incidence and mortality: A review of the epidemiology, clinical trials, and mechanisms. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18(2):167–182 [doi: 10.1007/s11154-017-9415-2].
76. Giovannucci E. Vitamin D status and cancer incidence and mortality. *Adv Exp Med Biol* 2008;624:31–42 [doi: 10.1007/978-0-387-77574-6_3].
77. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB i wsp. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta-analysis. *Am J Prev Med* 2007;32(3):210–216 [doi: 10.1016/j.amepre.2006.11.004].
78. Vanherwegen AS, Gysemans C, Mathieu C. Regulation of immune function by vitamin D and its use in diseases of immunity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46(4):1061–1094 [doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.010].
79. Manousaki D, Dudding T, Haworth S, Hsu YH, Liu CT i wsp. Low-frequency synonymous coding variation in CYP2R1 has large effects on vitamin D Levels and risk of multiple sclerosis. *Am J Hum Genet* 2017;101(2):227–238 [doi: 10.1016/j.ajhg.2017.06.014].
80. Gianfrancesco MA, Stridh P, Rhead B, Shao X, Xu E i wsp. Evidence for a causal relationship between low vitamin D, high BMI, and pediatric-onset MS. *Neurology* 2017;88(17):1623–1629 [doi: 10.1212/WNL.0000000000003849].
81. Rhead B, Bäärnhielm M, Gianfrancesco M, Mok A, Shao X i wsp. Mendelian randomization shows a causal effect of low vitamin D on multiple sclerosis risk. *Neurol Genet* 2016;2(5):e97 [doi: 10.1212/NXG.0000000000000097].
82. Wolsk HM, Chawes BL, Litonjua AA, Hollis BW, Waage J i wsp. Prenatal vitamin D supplementation reduces risk of asthma/recurrent wheeze in early childhood: A combined analysis of two randomized controlled trials. *PLoS One* 2017;12(10):e0186657 [doi: 10.1371/journal.pone.0186657].
83. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Griffiths CJ, Camargo CA Jr i wsp. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2017;5(11):881–890 [doi: 10.1016/S2213-2600(17)30306-5].
84. Kabbani TA, Koutroubakis IE, Schoen RE, Ramos-Rivers C, Shah N i wsp. Association of vitamin D level with clinical status in inflammatory bowel disease: A 5-Year longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2016;111(5):712–719 [doi: 10.1038/ajg.2016.53].
85. Meckel K, Li YC, Lim J, Kocherginsky M, Weber C i wsp. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration is inversely associated with mucosal inflammation in patients with ulcerative colitis. *Am J Clin Nutr* 2016;104(1):113–120 [doi: 10.3945/ajcn.115.123786].
86. Shoenfeld Y, Giacomelli R, Azrielant S, Berardicurti O, Reynolds JA, Bruce IN. Vitamin D and systemic lupus erythematosus – The hype and the hope. *Autoimmun Rev* 2018;17(1):19–23 [doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.004].
87. Eloi M, Horvath DV, Ortega JC, Prado MS, Andrade LE, Szejnfeld VL, de Moura Castro CH. 25-hydroxyvitamin D serum concentration, not free and bioavailable vitamin D, is associated with disease activity in systemic lupus erythematosus patients. *PLoS One* 2017;12(1):e0170323. [doi: 10.1371/journal.pone.0170323].
88. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358(9292):1500–1503 [doi: 10.1016/S0140-6736(01)06580-1].
89. Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM, Stevens H, Burren OS i wsp. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes. *Diabetes* 2011;60(5):1624–1631 [doi: 10.2337/db10-1656].
90. Lopez ER, Zwermann O, Segni M, Meyer G, Reincke M i wsp. A promoter polymorphism of the CYP27B1 gene is associated with Addison's disease, Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease and type 1 diabetes mellitus in Germans. *Eur J Endocrinol* 2004;151(2):193–197.
91. Pazderska A, Fichna M, Mitchell AL, Napier CM, Gan E, Ruchała M, Santibanez-Koref M, Pearce SH. Impact of month of birth on the risk of development of autoimmune Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(11):4214–4218 [10.1210/jc.2016-2392].
92. Giovannazzo S, Vicchio TM, Certo R, Alibrandi A, Palmieri O i wsp. Vitamin D receptor gene polymorphisms/haplotypes and serum 25(OH)D3 levels in Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine* 2017;55(2):599–606 [doi: 10.1007/s12020-016-0942-5].
93. Muscogiuri G, Tirabassi G, Bizzaro G, Orio F, Paschou SA i wsp. Vitamin D and thyroid disease: to D or not to D? *Eur J Clin Nutr* 2015;69(3):291–296 [doi: 10.1038/ejcn.2014.265].
94. Ahn HY, Chung YJ, Cho BY. Serum 25-hydroxyvitamin D might be an independent prognostic factor for Graves disease recurrence. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(31):e7700. [doi: 10.1097/MD.00000000000007700].
95. Xu MY, Cao B, Yin J, Wang DF, Chen KL, Lu QB. Vitamin D and Graves' disease: a meta-analysis update. *Nutrients* 2015;7(5):3813–3827 [doi: 10.3390/nu7053813].
96. Bellastella G, Maiorino MI, Petrizzo M, De Bellis A, Capuano A, Esposito K, Giugliano D. Vitamin D and autoimmunity: what happens in autoimmune polyendocrine syndromes? *J Endocrinol Invest* 2015;38(6):629–633 [doi: 10.1007/s40618-014-0233-z].
97. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF i wsp. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583 [doi: 10.1136/bmj.i6583].
98. Pilz S, Tomaschitz A, März W, Drechsler C, Ritz E i wsp. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75(5):575–584 [doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04147.x].
99. Afzal S, Nordestgaard BG. Vitamin D, hypertension, and ischemic stroke in 116 655 individuals from the general population: agenic study. *Hypertension* 2017 Jul 31; pii: HYPERTENSIONAHA117.09411 [doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09411].
100. Juonala M, Voipio A, Pahkala K, Viikari JS, Mikkilä V i wsp. Childhood 25-OH vitamin D levels and carotid intima-media thickness in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(4):1469–1476 [doi: 10.1210/jc.2014-3944].
101. Zittermann A, Ernst JB, Prokop S, Fuchs U, Dreier J i wsp. Effect of vitamin D on all-cause mortality in heart failure (EVITA): a 3-year randomized clinical trial with 4000 IU vitamin D daily. *Eur Heart J* 2017;38(29):2279–2286 [doi: 10.1093/eurheartj/ehx235].
102. Wu F, Juonala M, Pitkanen N, Jula A, Lehtimäki T i wsp. Both youth and long-term vitamin D status is associated with risk of type 2 diabetes mellitus in adulthood: a cohort study. *Ann Med* 2018;50(1):74–82 [doi: 10.1080/07853890.2017.1399446].
103. Piantanida E, Gallo D, Veronesi G, Dazio E, Trotti E i wsp. Cardiometabolic healthy and unhealthy obesity: does vitamin D play a role? *Endocr Connect* 2017;6(8):943–951 [doi: 10.1530/EC-17-0304].
104. Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, Kimball SM. The effect of improved serum 25-hydroxyvitamin D status on glycemic control in diabetic patients: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(9):3097–3110 [doi: 10.1210/jc.2017-01024].
105. Chu F, Ohinmaa A, Klarenbach S, Wong ZW, Veugelers P. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and indicators of mental health: an analysis of the Canadian Health Measures Survey. *Nutrients* 2017;9(10):pii E1116 [doi: 10.3390/nu9101116].

106. Doğan Bulut S, Bulut S, Görkem Atalan D, Berkol T i wsp. The Relationship between Symptom Severity and Low Vitamin D Levels in Patients with Schizophrenia. *PLoS One* 2016;11(10):e0165284. [doi: 10.1371/journal.pone.0165284].
107. Endres D, Dersch R, Stich O, Buchwald A, Perlov E i wsp. Vitamin D deficiency in adult patients with schizophreniform and Autism Spectrum Syndromes: A one-year cohort study at a German tertiary care hospital. *Front Psychiatry* 2016;7:168.
108. Fearf C, Helmer C, Merte B, Herrmann FR, Annweiler C i wsp. Associations of lower vitamin D concentrations with cognitive decline and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in older adults. *Alzheimers Dement* 2017;13(11):1207–1216 [doi: 10.1016/j.jalz.2017.03.003].
109. Grant WB. Vitamin D and incident dementia and cognitive impairment. *Am J Clin Nutr* 2017;106(2):699–700 [doi: 10.3945/ajcn.117.158568].
110. Sommer I, Griebler U, Kien C, Auer S, Klerings I i wsp. Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr* 2017;17(1):16 [doi: 10.1186/s12877-016-0405-0].
111. Mokry LE, Ross S, Morris JA, Manousaki D, Forgetta V, Richards JB. Genetically decreased vitamin D and risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2016;87(24):2567–2574 [doi: 10.1212/WNL.0000000000003430].
112. Wood JM, Gupta S. Vitamin D and neurocognitive disorder due to Alzheimer's disease: A review of the literature. *Ann Clin Psychiatry* 2015;27(2):e1–7.
113. Annweiler C. Vitamin D-mentia: Is vitamin D optional or essential for preventing late-life cognitive decline? *J Am Geriatr Soc* 2017;65(10):2155–2157 [doi: 10.1111/jgs.15056].
114. Garland CF, Kim JJ, Mohr SB, Gorham ED, Grant WB i wsp. Meta-analysis of all-cause mortality according to serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Public Health* 2014 Aug;104(8):e43–50. [doi: 10.2105/AJPH.2014.302034].
115. Sun YQ, Langhammer A, Skorpen F, Chen Y, Mai XM. Serum 25-hydroxyvitamin D level, chronic diseases and all-cause mortality in a population-based prospective cohort: the HUNT Study, Norway. *BMJ Open* 2017;7(6):e017256 [doi: 10.1136/bmjopen-2017-017256].
116. Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, Joakimsen R, Schirmer H i wsp. Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS One* 2017;12(2):e0170791 [doi: 10.1371/journal.pone.0170791].
117. Quraishi SA, Bittner EA, Blum L, McCarthy CM, Bhan I, Camargo CA Jr. Prospective study of vitamin D status at initiation of care in critically ill surgical patients and risk of 90-day mortality. *Crit Care Med* 2014(42):1365–1371 [doi: 10.1097/CCM.0000000000000210].
118. McNally JD, Nama N, O'Hearn K, Sampson M, Amrein K i wsp. Vitamin D deficiency in critically ill children: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2017;21(1):287 [doi: 10.1186/s13054-017-1875-y].
119. Zapatero A, Dot I, Diaz Y, Gracia MP, Pérez-Terán P i wsp. Severe vitamin D deficiency upon admission in critically ill patients is related to acute kidney injury and a poor prognosis. *Med Intensiva* 2018;42(4):216–224 [doi: 10.1016/j.medin.2017.07.004].
120. Helde-Frankling M, Höijer J, Bergqvist J, Björkhem-Bergman L. Vitamin D supplementation to palliative cancer patients shows positive effects on pain and infections—results from a matched case-control study. *PLoS One* 2017;12(8):e0184208 [doi: 10.1371/journal.pone.0184208].
121. Bolerazska B, Rabajdova M, Spakova I, Marekova M. Current knowledge on the active form of Vitamin D synthesized in the skin and its effects on malignant melanoma. *Neoplasma* 2017;64(1):1–12 [doi: 10.4149/neo_2017_101].
122. Grant WB, Boucher BJ. Randomized controlled trials of vitamin D and cancer incidence: A modeling study. *PLoS One* 2017;12(5):e0176448 [doi: 10.1371/journal.pone.0176448].
123. Grant WB, Boucher BJ, Bhattoa HP, Lahore H. Why vitamin D clinical trials should be based on 25-hydroxyvitamin D concentrations. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;177:266–269 [doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.08.009].
124. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(1):76–89 [doi: 10.1016/S2213-8587(13)70165-7].
125. Autier P, Mullie P, Macacu A, Dragomir M, Boniol M i wsp. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(12):986–1004 [doi: 10.1016/S2213-8587(17)30357-1].
126. Czech-Kowalska J, Dobrzanska A, Pleskaczynska A, Malinowska E, Gruszfeld D i wsp. Vitamin D status in premature infants at term. *Bone* 2009;45,Suppl. 2:S107.
127. Lukaszkiwicz J, Prószyńska K, Lorenc RS, Ludwiczak H. Hepatic microsomal enzyme induction: treatment of vitamin D poisoning in a 7 month old baby. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295(6607):1173.
128. Lameris AL, Geesing CL, Hoenderop JG, Schreuder MF. Importance of dietary calcium and vitamin D in the treatment of hypercalcaemia in Williams-Beuren syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27(7–8):757–761 [doi: 10.1515/jpem-2013-0229].
129. Bosch X. Hypercalcaemia due to endogenous overproduction of active vitamin D in identical twins with cat-scratch disease. *JAMA* 1998;279(7):532–534.
130. Dinour D, Davidovits M, Aviner S, Ganon L, Michael L i wsp. Maternal and infantile hypercalcaemia caused by vitamin-D-hydroxylase mutations and vitamin D intake. *Pediatr Nephrol* 2015;30(1):145–152 [doi: 10.1007/s00467-014-2889-1].
131. Tebben PJ, Milliner DS, Horst RL, Harris PC, Singh RJ i wsp. Hypercalcaemia, hypercalciuria, and elevated calcitriol concentrations with autosomal dominant transmission due to CYP24A1 mutations: effects of ketoconazole therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(3):E423–7 [doi: 10.1210/jc.2011-1935].
132. Schlingmann KP, Ruminska J, Kaufmann M, Dursun I, Patti M i wsp. Autosomal-Recessive mutations in SLC34A1 encoding sodium-phosphate cotransporter 2A cause Idiopathic Infantile Hypercalcaemia. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(2):604–614 [doi: 10.1681/ASN.2014101025].
133. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR i wsp. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;175:125–135 [doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.021].
134. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM i wsp. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(1):53–58 [doi: 10.1210/jc.2010-2704].
135. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA i wsp. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911–1930 [doi: 10.1210/jc.2011-0385].
136. European Food Safety Authority (EFSA). Dietary reference values for vitamin D, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). *EFSA J* 2016;14:4547:1–145.
137. Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hamilton-Reeves JM. Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature. *Nutr Clin Pract* 2013;28(2):194–208 [doi: 10.1177/0884533612467824].
138. Arora E, Singh H, Gupta YK. Impact of antiepileptic drugs on bone health: Need for monitoring, treatment, and prevention strategies. *J Family Med Prim Care* 2016;5(2):248–253 [doi: 10.4103/2249-4863.192338].
139. Fan HC, Lee HS, Chang KP, Lee YY, Lai HC i wsp. The Impact of Anti-Epileptic Drugs on Growth and Bone Metabolism. *Int J Mol Sci* 2016;17(8):pii E1242 [doi: 10.3390/ijms17081242].
140. Radlović N, Leković Z, Ristić D, Radlović V, Djurić G, Dimitrijević A, Vuletić B. Case report of acute vitamin D intoxication in an infant. *Srp Arh Celok Lek* 2014;142(11–12):736–739.
141. Nordic Council of Ministers. Integrating Nutrition and Physical Activity. 5th ed. Norden, Copenhagen, Denmark: 2012. Nordic Nutrition Recommendation 2012. Available at <https://www.norden.org/en/theme/nordic-nutrition-recommendation/nordic-nutrition-recommendations-2012>.
142. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull* 2014;39(4):322–350 [doi: 10.1111/mbu.12108].
143. Henry HL. The 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase. In: Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, eds. *Vitamin D*. San Diego, CA: Elsevier Academic Press, 2005:69–83.
144. 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(2):491S–499S [doi: 10.1093/ajcn/88.2.491S].

145. 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(3–5):631–634 [doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.066].
146. Priemel M, von Demarsh C, Klatté TO, Kessler S, Schlie J 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* 2010;25(2):305–312 [doi: 10.1359/jbmr.090728].
147. Hollis BW, Wagner CL. New insights into the vitamin D requirements during pregnancy. *Bone Res* 2017;5:17030 [doi: 10.1038/boneres.201730].
148. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: Improvements in birth outcomes and complications through direct genomic alteration. *Mol Cell Endocrinol* 2017 Sep 15;453:113–130 [doi: 10.1016/j.mce.2017.01.039].
149. Wagner CL, Hollis BW, Kotsa K, Fakhoury H, Karras SN. Vitamin D administration during pregnancy as prevention for pregnancy, neonatal and postnatal complications. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18(3):307–322 [doi: 10.1007/s11154-017-9414-3].
150. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13(8):466–479 [doi: 10.1038/nrendo.2017.31].
151. Spedding S, Vanlint S, Morris H, Scragg R. Does vitamin D sufficiency equate to a single serum 25-hydroxyvitamin D level or are different levels required for non-skeletal diseases? *Nutrients* 2013;5(12):5127–5139 [doi: 10.3390/nu5125127].
152. Smith TJ, Tripkovic L, Damsgaard CT, Mølgaard C, Ritz C i wsp. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in adolescents aged 14–18 y: a dose-response, double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2016;104(5):1301–1309 [doi: 10.3945/ajcn.116.138065].
153. Rajakumar K, Moore CG, Yabes J, Olabopo F, Haralam MA i wsp. Estimations of dietary vitamin D requirements in black and white children. *Pediatr Res* 2016;80(1):14–20 [doi: 10.1038/pr.2016.46].
154. Sacheck JM, Van Rompay MI, Chomitz VR, Economos CD, Eliasziw M i wsp. Impact of three doses of vitamin D₃ on serum 25(OH) D deficiency and insufficiency in at-risk schoolchildren. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(12):4496–4505 [doi: 10.1210/jc.2017-01179].
155. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE i wsp. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692 [doi: 10.1136/bmj.b3692].
156. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ i wsp. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012;367:40–49 [doi: 10.1056/NEJMoa1109617].
157. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for prevention of falls and their consequences. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(1):147–152 [doi: 10.1111/jgs.12631].
158. Mathur NB, Saini A, Mishra TK. Assessment of adequacy of supplementation of vitamin D in very low birth weight preterm neonates: arandomized controlled trial. *J Trop Pediatr* 2016;62(6):429–435 [doi: 10.1093/tropej/fmv110].
159. Fort P, Salas AA, Nicola T, Craig CM, Carlo WA, Ambalavanan N. A comparison of 3 vitamin D dosing regimens in extremely preterm infants: arandomized controlled trial. *J Pediatr* 2016;174:132–138.e1 [doi: 10.1016/j.jpeds.2016.03.028].
160. Bozkurt O, Uras N, Sari FN, Atay FY, Sahin S, Alkan AD, Canpolat FE, Oguz SS. Multi-dose vitamin D supplementation in stable very preterm infants: Prospective randomized trial response to three different vitamin D supplementation doses. *Early Hum Dev* 2017;112:54–59 [doi: 10.1016/j.earlhumdev.2017.07.016].
161. Cho SY, Park HK, Lee HJ. Efficacy and safety of early supplementation with 800 IU of vitamin D in very preterm infants followed by underlying levels of vitamin D at birth. *Ital J Pediatr* 2017 May 4;43(1):45 [doi: 10.1186/s13052-017-0361-0].
162. Czech-Kowalska J. Vitamin D in preterm infants. In: Watson RR, Mahadevan D, editors. Handbook of nutrition and diet in therapy of bone diseases. Human health handbooks. The Netherlands: Wageningen Academic Publishers; 2016. p. 233–246.
163. Monangi N, Slaughter JL, Dawodu A, Smith C, Akinbi HT. Vitamin D status of early preterm infants and the effects of vitamin D intake during hospital stay. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99(2):F166–168 [doi: 10.1136/archdischild-2013-303999].
164. Abrams SA; Committee on Nutrition. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics* 2013;131(5):e1676–1683 [doi: 10.1542/peds.2013-0420].
165. Czech-Kowalska J, Gruszfeld D, Jaworski M, Bulsiewicz D, Latka-Grot J i wsp. Determinants of postpartum vitamin D status in the Caucasian mother-offspring pairs at a Latitude of 52°N: A cross-sectional study. *Ann Nutr Metab* 2015;67(1):33–41 [doi: 10.1159/000437099].
166. Aghajafari F, Field CJ, Kaplan BJ, Rabi DM, Maggioro JA i wsp. The current recommended vitamin D intake guideline for diet and supplements during pregnancy is not adequate to achieve vitamin D sufficiency for most pregnant women. *PLoS One* 2016 Jul 1;11(7):e0157262 [doi: 10.1371/journal.pone.0157262].
167. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9):3517–3522 [doi: 10.1210/jc.2007-0718].
168. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(1):CD008873. [doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub3].
169. Misiorowski W, Misiorowska J, Dębski R, Głuszko P, Tłustochowicz W, Zgliczyński W. Stanowisko zespołu ekspertów w sprawie stosowania wysokich dawek witaminy D w zapobieganiu i leczeniu jej niedoboru. *Medycyna Po Dyplomie* 2017(9): <https://podyplomie.pl/medycyna/28499,stanowisko-zespolu-ekspertow-w-sprawie-stosowania-wysokich-dawek-witaminy-d-w-zapobieganiu-i>
170. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Staehelin HB, Meyer OW i wsp. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: arandomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016;176(2):175–183 [doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7148].
171. Kunachowicz H, Nadolna I, Przygoda B. i wsp. Tabele składu i wartości odżywczej żywności. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa, 2005
172. Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2015;16(4):341–349 [doi: 10.1111/obr.12239].
173. Zittermann A, Ernst JB, Gummert JF, Börgermann J. Vitamin D supplementation, body weight and human serum 25-hydroxyvitamin D response: a systematic review. *Eur J Nutr* 2014;53(2):367–374 [doi: 10.1007/s00394-013-0634-3].
174. Ekwari JP, Zwicker JD, Holick MF, Giovannucci E, Veugelers PJ. The importance of body weight for the dose response relationship of oral vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers. *PLoS One* 2014;9(11):e111265 [doi: 10.1371/journal.pone.0111265].
175. Drincic A, Fuller E, Heaney RP, Armas LA. 25-Hydroxyvitamin D response to graded vitamin D₃ supplementation among obese adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(12): 4845–4851 [doi: 10.1210/jc.2012-4103].