

# Witamina D i jej znaczenie u krytycznie chorych

## Vitamin D in critically ill patients

Katarzyna Matysiak-Luśnia

*II Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, SPSK Nr 1 we Wrocławiu  
Poradnia Żywienia Pozajelitowego i Dojelitowego WCS KJ w Jeleniej Górze  
(Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kotliny Jeleniogórskiej)*

### Abstract

Vitamin D deficiency is a commonly observed global phenomenon, both in the general population and in hospitalized patients, including critically ill patients. Vitamin D deficiency is associated with multiple adverse health outcomes, including increased morbidity and mortality in the general population and in critically ill patients. Vitamin D is a fat-soluble vitamin that plays an important role in bone metabolism. However, Vitamin D is also a steroid hormone that exerts multiple pleiotropic effects. Vitamin D regulates immunity, inflammation, cell proliferation, differentiation, apoptosis, and angiogenesis. There is growing evidence of a close relationship between vitamin D insufficiency and various systemic disorders, i.e., type II diabetes, certain types of cancer, obesity, and cardiovascular morbidities. The purpose of this article is to present the current knowledge on the relationship between vitamin D status and critical illness.

**Key words:** vitamin D, critical illness, intensive care, critically ill

**Słowa kluczowe:** witamina D, intensywna terapia, krytycznie chory

Anestezjologia Intensywna Terapia 2016, tom 48, nr 3, 209–216

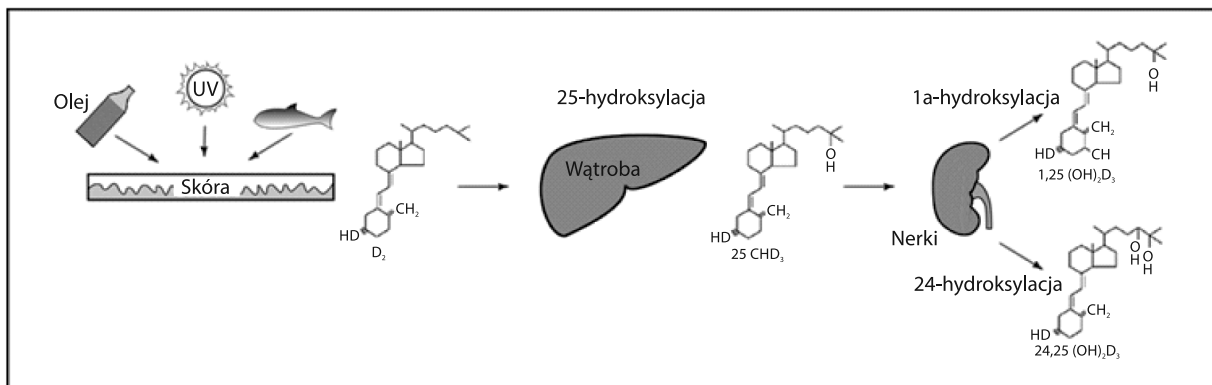
W ostatnich latach pojawiała się coraz większa liczba dowodów świadczących o dużym znaczeniu stężenia witaminy D w surowicy krwi, jako czynnika stanowiącego o przebiegu i rokowaniu w odniesieniu do wielu chorób. Coraz większa jest wiedza o molekularnych podstawach działania witaminy D, jej pozakostnych działaniach i znaczeniu w prewencji chorób i leczeniu schorzeń przewlekłych, szczególnie zapalnych. W pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy o witaminie D ze szczególnym uwzględnieniem aspektów dotyczących chorego w stanie ciężkim, leczonego na oddziale intensywnej terapii (OIT).

### POWSTAWIANIE I METABOLIZM WITAMINY D

Witamina D należy do grupy steroidowych związków chemicznych o ogólnym wzorze  $C_{28}H_{43}OH$ . W jej skład

wchodzi: witamina D1 (występująca w tranie mieszanina cholekalciferolu i lumisterolu — związku o podobnej budowie, ale bez aktywności witaminy D), witamina D2 (ergokalciferol) oraz witamina D3 (cholekalciferol). Witamina D2 występuje w roślinach, zaś witamina D3 powstaje w skórze ludzi i zwierząt, głównie w keratynocytach warstwy rozrodczej naskórka, pod wpływem promieniowania UVB (promieniowanie ultrafioletowe). Związki te ulegają aktywacji w wątrobie poprzez hydroksylację do 25-hydroksypochodnych, a następnie, w innych narządach, do 1,25-dihydroksypochodnych. Ta druga przemiana odbywa się głównie w nerkach pod wpływem parathormonu (PTH). Kalcitriol (1,25-dihydroksycholekalciferol) jest aktywną postacią witaminy D3, substancją o działaniu hormonalnym, która pełni funkcje regulacyjne w wielu narządach i tkankach.

Należy cytować angielską wersję: *Matysiak-Luśnia K: Vitamin D in critically ill patients. Anaesthesiol Intensive Ther 2016; 48: 201–207. doi 10.5603/AIT.a2016.0034.*



Rycina 1. Metabolizm witaminy D3

Istotne znaczenie ma fakt, że chociaż efekty metaboliczne witaminy D2 i witaminy D3 są podobne, to związki te wiążą się z różnymi typami białek osocza. W efekcie witamina D3 działa dłużej i jest 2–10 razy skuteczniejsza niż witamina D2.

Witamina D3 jest jedną z niewielu, które organizm może wytworzyć endogennie, nie spełnia więc definicji witaminy. Do jej wytworzenia przez organizm potrzebne jest promieniowanie ultrafioletowe, a konkretnie jego frakcja UVB (o długości fali 280–315 nm), która umożliwia przemianę zawartego w skórze 7-dehydrocholesterolu, czyli prowitaminy D3, w cholekalcyferol — właściwą witaminę D3. Schemat przemian metabolicznych witaminy D3 przedstawiono na rycinie 1.

Witamina D3 może pochodzić także z pokarmów, takich jak: mleko, masło, ryby i niektóre grzyby.

W dalszej części artykułu, w celu uproszczenia, zamiast „witamina D3” zastosowano określenie „witamina D”, odnoszące się do grupy związków.

Na możliwość wytworzenia przez organizm wystarczającej ilości witaminy D mają wpływ czynniki geograficzne i środowiskowe. Należą do nich szerokość geograficzna, pora roku, warunki atmosferyczne, wysokość słońca nad horyzontem, przezierność atmosfery, zachmurzenie, czas spędzany w ciągu doby w pomieszczeniach zamkniętych oraz rodzaj ubrania, ograniczający ilość promieni słonecznych docierających do powierzchni skóry. Istotne znaczenie ma również procentowy udział promieniowania rozproszonego w całości promieniowania słonecznego. Dodatkowo jakiegokolwiek zmiany w ilości docierających do skóry fotonów UVB mogą mieć istotny wpływ na wytwarzanie w niej witaminy D. Zimą, wcześniej rano i po południu, kąt padania promieni słonecznych jest ostry, niekorzystny z punktu widzenia syntezy witaminy D. Fotony UVB są absorbowane przez ozon w atmosferze i wytwarzanie witaminy D w skórze jest ograniczone. Wyniki badań Webba i wsp. [1] wykazały, że intensywność syntezy witaminy D w skórze w okresie

zimy, jak również powyżej 35°N i poniżej 35°S szerokości geograficznej, jest prawie niewykrywalna.

Do istotnych czynników wpływających na syntezę witaminy D w skórze należy zaliczyć wiek, gdyż stwierdzono, że zawartość 7-dehydrocholesterolu w skórze ujemnie koreluje z wiekiem [2]. Zawartość melaniny w skórze także odgrywa istotną rolę w skórnej syntezie witaminy D — zwiększona pigmentacja skóry może ją zmniejszać od 5 do 10 razy. Zbyt mała powierzchnia skóry wystawiona na działanie promieni UVB, a także stosowanie kremów z filtrami przeciwsłonecznymi, zmniejszają skórą syntezę witaminy D. Krem ochronny z filtrem SPF 8 (SPF, *sun protection factor*) zmniejsza tę zdolność do syntezy witaminy D aż o 95% [3].

W Polsce najczęściej notowane wartości bezpośredniego promieniowania słonecznego mieszczą się w granicach 600–800 W m<sup>-2</sup>. W najgorętszych okresach letnich wartość nasłonecznienia wynosi nawet do 1200 W m<sup>-2</sup>. Na sześć miesięcy sezonu wiosenno-letniego (od początku kwietnia do końca września) przypada 80% całkowitej rocznej sumy nasłonecznienia.

Niedobór witaminy D jest powszechny w polskiej strefie klimatycznej oraz w Europie. Mimo wytycznych dotyczących suplementacji witaminy D, opracowanych przez wiele towarzystw naukowych z różnych krajów, deficyt tej witaminy jest wciąż powszechny we wszystkich przedziałach wiekowych i w różnych populacjach [4–6]. W 2013 roku zespół ekspertów opracował i opublikował „Wytyczne suplementacji witaminy D dla Europy Środkowej — rekomendowane dawki witaminy D dla populacji zdrowej oraz dla grup ryzyka niedoboru witaminy D” [7]. Wytyczne zawierają rekomendacje dla wszystkich grup wiekowych oraz niektórych specyficznych populacji, na przykład dla kobiet w ciąży i karmiących piersią oraz kryteria stosowania witaminy D i zalecenia dotyczące maksymalnych bezpiecznych dawek dla osób zdrowych (tab. 1, 2) oraz dawek stosowanych w leczeniu (tab. 3) i suplementacji (tab. 4).

**Tabela 1.** Kryteria diagnostyczne zaopatrzenia w witaminę D dla osób dorosłych [7]

	Stężenie 25(OH)D w surowicy		Działanie do rozważenia
	nmol l <sup>-1</sup>	ng ml <sup>-1</sup>	
Niedobór	0–50	0–20	Leczenie niedoboru
Stężenie suboptymalne	> 50–75	> 20–30	Zwiększenie/utrzymanie suplementacji witaminy D
Stężenie optymalne	> 75–125	> 30–50	Utrzymanie suplementacji witaminy D
Stężenie duże	> 125–250	> 50–100	Utrzymanie/zmniejszenie dawek witaminy D
Stężenie potencjalnie toksyczne	> 250	> 100	Powstrzymanie się od przyjmowania witaminy D do momentu uzyskania stężenia 25(OH)D w zakresie optymalnym
Stężenie toksyczne	> 500	> 200	Leczenie potencjalnych efektów toksycznych

**Tabela 2.** Maksymalne dobowe dawki witaminy D rekomendowane przez *European Food Safety Authority* [7]

Noworodki i niemowlęta	1000 jm. d <sup>-1</sup> (25 µg d <sup>-1</sup> )
Dzieci w wieku 1–10 lat	2000 jm. d <sup>-1</sup> (50 µg d <sup>-1</sup> )
Dzieci i młodzież w wieku 11–18 lat	4000 jm. d <sup>-1</sup> (100 µg d <sup>-1</sup> )
Dorośli i osoby starsze z prawidłową masą ciała	4000 jm. d <sup>-1</sup> (100 µg d <sup>-1</sup> )
Otyli dorośli oraz otyłe osoby starsze	10000 jm. d <sup>-1</sup> (250 µg d <sup>-1</sup> )
Kobiety ciężarne i karmiące piersią	4000 jm. d <sup>-1</sup> (100 µg d <sup>-1</sup> )

**Tabela 3.** Zalecane dawki terapeutyczne witaminy D [7]

Deficyt witaminy D: 25(OH)D < 20 ng ml <sup>-1</sup> lub < 50 nmol l <sup>-1</sup>	
Dawki zalecane w terapii (1–3 mies.):	
• Noworodki:	1000 jm. d <sup>-1</sup>
• Niemowlęta w wieku 1–12 mies.:	1000-3000 jm. d <sup>-1</sup>
• Dzieci i młodzież w wieku 1–19 lat:	3000-5000 jm. d <sup>-1</sup>
• Dorośli:	7000–10 000 jm. d <sup>-1</sup> zależnie od wagi ciała lub 50 000 jm. tydzień <sup>-1</sup>

**Tabela 4.** Dawki witaminy D zalecane w populacji zdrowych dorosłych [7]

Dorośli > 18 lat i osoby starsze
800–2000 jm. d <sup>-1</sup> zależnie od masy ciała od września do kwietnia
800–2000 jm. d <sup>-1</sup> zależnie od masy ciała, przez cały rok, jeśli nie jest zapewniona skuteczna synteza skórna witaminy D w miesiącach letnich
Osoby starsze (65+) 800–2000 jm. d <sup>-1</sup> zależnie od masy ciała, przez cały rok ze względu na zmniejszoną skuteczność skórnej syntezy witaminy D

## PLEJOTROPOWE DZIAŁANIE WITAMINY D

W ostatnich latach zwrócono uwagę na o wiele szerszy, niż dotyczący wyłącznie układu kostnego, zakres działania witaminy D. Chodzi o tak zwane działanie plejotropowe, czyli wywoływanie wielu różnych efektów, niekiedy odległych od siebie i trudnych do powiązania. Aktywna biologicznie forma witaminy D w organizmie, czyli kalcytriol, należy do superrodziny hormonów i bezpośrednio moduluje aktywność wielu genów. Kalcytriol wiąże się z jądrowym receptorem VDR (VDR, *vitamin D receptor*), a potem bezpośrednio z DNA i reguluje aktywność około 5% ludzkiego genomu (500 genów), co wskazuje na jego działanie plejotropowe.

W odróżnieniu od innych hormonów z tej superrodziny, takich jak glikokortykosteroidy, mineralokortykosteroidy, progesteron, androgeny czy estrogeny, synteza kalcytriolu jest bezpośrednio ograniczona dostępnością substratu, czyli 25(OH)D (kalcydiolu). Kalcydiol jest metabolitem produkowanym w wątrobie z natywnej witaminy D. Istotę właściwej substytucji witaminy D stanowi zapewnienie optymalnej ilości substratu — 25(OH)D — do syntezy aktywnej hormonalnie formy 1,25(OH)<sub>2</sub>D we wszystkich tkankach docelowych [8].

Jądrowe receptory dla witaminy D mogą być w pewnych okolicznościach przemieszczane do mitochondriów niektó-

rych komórek, wpływając w ten sposób bezpośrednio na aktywność łańcucha tlenowego i metabolizm energetyczny komórki. Dotyczy to na przykład płytek krwi, megakariocytów oraz keratynocytów i makrofagów. U podstaw wielu chorób (cukrzyca typu 2, otyłość, zespół metaboliczny, choroby nowotworowe, choroby układu sercowo-naczyniowego), których cechą charakterystyczną jest utrzymywanie się przewlekłego stanu zapalnego, leży dysfunkcja mitochondriów i zaburzenie funkcji energetycznej komórki. Niedobór witaminy D wiąże się z zaburzeniami wewnątrzkomórkowej homeostazy wapnia i regulacji fosforylacji oksydacyjnej. Witamina D, łącząc się z receptorem VDR translokowanym do mitochondrium, może modulować napływ jonów wapnia do mitochondriów lub bezpośrednio wpływać na aktywację genów zależnych od witaminy D [9]. U podstaw działania przeciwzapalnego witaminy D leży prawdopodobnie osłabianie aktywacji białka p38, blokowanie aktywacji NF- $\kappa$ B, zmniejszenie stężenia metaloproteinaz macierzy.

Obecność receptorów dla kalcytriolu stwierdzono nie tylko w narządach biorących udział w utrzymaniu homeostazy mineralnej, takich jak jelito, kość, nerka, przytarczyce. Występują one również w innych tkankach i narządach, takich jak komórki układu immunologicznego, komórki  $\beta$  trzustki, komórki układu mięśniowego. W obrębie układu immunologicznego witamina D wywiera działanie wielokierunkowe, wpływając pobudzająco na funkcję makrofagów, limfocytów T, aktywowanych limfocytów B, dojrzewanie komórek dendrytycznych, modulację ekspresji czynnika martwicy nowotworów TNF (*tumor necrosis factor*) i wytwarzanie naturalnych peptydów przeciwbakteryjnych. Peptydy te to katelicydyny i  $\beta$ -defensyny. Katelicydyny wytwarzane są konstytutywnie przez wiele komórek zaangażowanych w mechanizmy odporności wrodzonej, takich jak neutrofile, komórki NK, komórki tuczne, a także wiele komórek nabłonkowych [10], szczególnie nabłonka dróg oddechowych, dziąseł, pęcherza moczowego i układu pokarmowego, a więc komórek pozostających w bezpośredniej ciągłej styczności z patogenami zewnętrznymi. Syntezę katelicydyn wykazano także w komórkach dendrytycznych, monocytach/makrofagach oraz limfocytach. W keratynocytach i monocytach/makrofagach ekspresja genu kodującego katelicydyny pozostaje pod kontrolą aktywnego biologicznie metabolitu witaminy D (kalcytriolu), będącego ligandem jądrowego receptora VDR. Synteza katelicydyn jest stymulowana przez infekcję bakteryjną i silne cytokiny prozapalne (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, interferon  $\gamma$ ). Katelicydyny rekrutują leukocyty, indukują chemotaksję komórek immunokompetentnych do miejsc infekcji, powodują rozpad ścian obcych immunologicznie komórek oraz biofilmu oraz wiążą pozostałości lipopolisacharydu. Wpływają również na hamowanie zależnej od lipopolisacharydu aktywacji śródbłonna i wazodylatacji. Witamina D była stosowana w erze przedantybiotykowej

w leczeniu gruźlicy, a jej metabolity są aktywne *in vitro* wobec *Mycobacterium* [11]. Istnieją również dowody na istnienie związku pomiędzy małym stężeniem witaminy D przed hospitalizacją a częstością występowania infekcji *Clostridium difficile* i zakażeń łożyska krwi w trakcie leczenia szpitalnego [12, 13]. W populacji pozaszpitalnej małe stężenie witaminy D koreluje pozytywnie z częstością i ciężkością infekcji układu oddechowego [14]. W niektórych wirusowych chorobach zakaźnych (np. w grypie) małe stężenie witaminy D może być czynnikiem ryzyka wystąpienia zakażenia bądź też jego cięższego przebiegu [15].

$\beta$ -defensyna 4 pobudza wrodzoną odporność poprzez bezpośrednią aktywność przeciwbakteryjną w fagosomach i fagolizosomach. Poprzez aktywację receptorów *Toll-like* 2/1 na monocytach dochodzi do wytworzenia zależnej od witaminy D aktywności skierowanej przeciwko patogenom wewnątrzkomórkowym [16].

W ostatnich latach zwrócono również uwagę na prawdopodobne działanie przeciwnowotworowe witaminy D. Jest ono związane z jej aktywnością biologiczną i zdolnością do hamowania proliferacji oraz regulacji różnicowania się komórek. Przeciwnowotworowe działanie 1,25(OH) $_2$ -cholekalcyferolu odbywa się prawdopodobnie za pośrednictwem receptora VDR, poprzez wpływ na ekspresję genów [17]. Połączenie aktywnej witaminy D z jej naturalnym ligandem, czyli receptorem VDR, nasila apoptozę komórek nowotworowych, a także, jako czynnik transkrypcyjny, reguluje aktywność ponad 60 genów odpowiedzialnych za procesy różnicowania komórek oraz efekty antyproliferacyjne i hamowanie angiogenezy. W licznych badaniach epidemiologicznych ustalono, że występowanie najczęstszych form raka, takich jak rak piersi, jelita grubego, odbytnicy, macicy, jajników, prostaty i białaczka limfatyczna, wykazuje negatywną korelację ze stężeniem witaminy D w surowicy krwi. Witamina D ma również znaczenie w rozwoju zespołu metabolicznego, cukrzycy typu I, nadciśnienia tętniczego, reumatoidalnego zapalenia stawów, stwardnienia rozsianego. Stężenie 25(OH)D $_3$  w granicach 80 nmol l $^{-1}$  lub większe działa zapobiegawczo w stosunku do wymienionych chorób. Z metaanalizy opublikowanej w 2011 roku wynika, że wraz ze zwiększaniem się osocznego stężenia witaminy D $_3$  średnio o 10 ng ml $^{-1}$ , ryzyko wystąpienia raka jelita grubego maleje o 15% [18]. Substytucja witaminy D jest zalecana w przypadku wczesnego raka piersi [19].

Kinetyka aktywności enzymu 1- $\alpha$  hydroksylazy syntetyzującej kalcytriol sugeruje pośrednio, że optymalne stężenie 25(OH)D w surowicy krwi powinno wynosić 40 ng ml $^{-1}$  (100 nmol l $^{-1}$ ). Szybkość reakcji syntezy 1,25(OH) $_2$ D osiąga połowę swej wartości maksymalnej przy stężeniu 25(OH)D wynoszącym 40 ng ml $^{-1}$  (100 nmol $^{-1}$ ). Działanie kalcytriolu na enterocyty, polegające na zwiększeniu absorpcji wapnia z przewodu pokarmowego, jest najbardziej skuteczne przy

stężeniu 25(OH)D przekraczającym 30 ng ml<sup>-1</sup>. Korzystne efekty kliniczne, takie jak zwiększenie odporności organizmu, zmniejszenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, autoimmunologicznych, nowotworowych, obserwowane są przy stężeniu 25(OH)D w surowicy 30–50 ng ml<sup>-1</sup>, co zapewnia warunki do odpowiedniej syntezy hormonu 1,25(OH)<sub>2</sub> witaminy D we wszystkich kompartmentach organizmu.

### ZNACZENIE WITAMINY D U CHORYCH LECZONYCH NA ODDZIALE INTENSYWNEJ TERAPII

Niedobór witaminy D jest powszechny zarówno w populacji ogólnej, jak i u pacjentów leczonych na OIT. Wiąże się z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz metabolizmu kości i prowadzi do wtórnej nadczynności przytarczyc, której następstwem jest mobilizacja wapnia z kośćca w celu utrzymania jego stężenia w prawidłowych granicach w surowicy krwi. Chorzy na OIT, szczególnie leczeni długotrwale, są narażeni na współistnienie wielu przyczyn niedoboru witaminy D, takich jak wcześniej istniejący niedobór, unieruchomienie, brak wystarczającej ekspozycji na promieniowanie słoneczne, niedożywienie, zwiększona konwersja 25(OH) witaminy D do 1,25(OH)<sub>2</sub> witaminy D, stan zapalny, niewydolność wątroby czy nerek. Plejotropowy wpływ witaminy D na układ immunologiczny, nabłonki, metabolizm glukozy, homeostazę wapnia jest szczególnie istotny w grupie chorych krytycznie. Często spotykane, szczególnie wśród chorych długo leczonych na OIT, są: osteoporoza, dysfunkcja immunologiczna, zmiana składu ciała (utrata masy mięśniowej, przyrost tkanki tłuszczowej) i zaburzenia neurohumoralne, które w istotny sposób utrudniają rehabilitację i powrót do zdrowia.

Hipokalcemia wśród chorych na OIT występuje powszechnie, mimo bardzo ścisłej kontroli hormonalnej, mającej na celu utrzymanie stężenia wapnia w surowicy w wąskich granicach fizjologicznych. Obok rzadszych przyczyn hipokalcemii, takich jak masywne transfuzje, niedoczynność przytarczyc po tyroidektomii, ostre zapalenie trzustki, alkalozja czy niektóre leki, niedobór witaminy D jest prawdopodobną, częstą i niedocenianą jej przyczyną. Hipokalcemia dodatkowo koreluje z częstością powikłań u chorych na OIT, punktacją APACHE II oraz śmiertelnością [20]. Uzupełnianie wapnia wydawało się korzystną opcją terapeutyczną na OIT. Systematyczny przegląd Cochrane nie uzasadnia jednak podtrzymywania tej praktyki [21]. W tej sytuacji substytucja witaminy D może być jedną z opcji terapeutycznych. Niestety, niedobór witaminy D jest rzadko stwierdzany, a jeszcze rzadziej leczony na OIT. Stanowi niedoceniany problem.

Minimalne pożądane stężenie witaminy D u chorych na OIT mieści się prawdopodobnie w przedziale pomiędzy 20 a 30 ng dl<sup>-1</sup> [22]. Częstość występowania niedoboru witaminy D w populacji pacjentów krytycznie chorych ocenia się różnie: od 17% do 79% [23–25].

Ze względu na wszechobecność receptora VDR, jak również powszechną ekspresję enzymu 1- $\alpha$  hydroksylazy w tkankach oraz wpływ na apoptozę i różnicowanie komórek, witamina D wywiera prawdopodobnie istotny kliniczny wpływ na miażdżycę oraz choroby sercowo-naczyniowe, niewydolność krążenia, oddychania, sepsę czy inne zaburzenia typowe dla krytycznie chorych [26]. Logiczną wydaje się więc hipoteza zakładająca, że niedobór witaminy D stanowi potencjalnie modyfikowalny czynnik ryzyka u pacjentów krytycznie chorych.

W przeciwieństwie do populacji pozaszpitalnej, w której najniższe stężenia witaminy D są związane ze zwiększoną ogólną śmiertelnością [27], w populacji pacjentów chorych krytycznie dane dotyczące związku pomiędzy stężeniem 25(OH)D a rokowaniem nie są tak jednoznaczne. Analizę przyczynowo-skutkową niewątpliwie utrudnia fakt powszechnego niedoboru witaminy D w wielu populacjach, w tym także w bardzo zróżnicowanej populacji chorych krytycznie oraz to, że chorzy z niewydolnością wielonarządową i z sepsą mają mniejsze stężenia białka wiążącego witaminę D (DBP, *vitamin D binding protein*), co może być jedną z istotnych przyczyn hipowitaminozy D w tej grupie chorych. Polimorfizm białka DBP, jak również enzymów odpowiedzialnych za aktywację i degradację witaminy D i jej metabolitów, także ma wpływ na stężenie 25(OH)D w surowicy [28].

Wyniki badań wskazują jednak na istnienie powiązania pomiędzy małym stężeniem 25(OH)D a śmiertelnością chorych na OIT, zarówno krótko-, jak i długoterminową (w 30., 90. i 365. dniu) oraz ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia sepsy [29, 30], niewydolności serca, miopatii stanu krytycznego, hiperglikemii i zaburzeń mikrokrążenia [31]. W badaniu Amrein i wsp. [32] zdecydowana większość (87%) pacjentów OIT miała małe lub bardzo małe stężenie witaminy D, co pozytywnie korelowało ze śmiertelnością. W badaniu Venkatram i wsp. [33] wykazano korelację pomiędzy stężeniem 25(OH)D u pacjentów wielospecjalistycznego OIT a śmiertelnością szpitalną. Skrajnie małe stężenie witaminy D stwierdzono aż u 77% badanych pacjentów. Azim i wsp. [34] nie wykazali kolei korelacji pomiędzy stężeniem witaminy D a śmiertelnością. W opublikowanym w 2015 roku badaniu z 10 holenderskich ogólnomedycznych oddziałów intensywnej terapii, obejmującym prawie 1400 pacjentów, niedobór witaminy D przy przyjęciu stwierdzono w niespełna 38% przypadków. Niedobór witaminy D wiązał się z większą częstością występowania sepsy przy przyjęciu, z większą wartością w punktacji APACHE II oraz dłuższym pobytem w szpitalu, ale bez wyraźnej korelacji ze śmiertelnością [35]. W badaniu van der Berghe i wsp. [36] dożylna suplementacja witaminy D u pacjentów długotrwale hospitalizowanych na OIT albo nie prowadziła do zwiększenia stężenia witaminy D w surowicy, albo też powodowała jego zwiększenie, ale nie

miało to wpływu na stan pacjenta. W niektórych badaniach podaż witaminy D powodowała korzystny efekt u chorych krytycznie [37].

Najsilniejszy znany obecnie związek pomiędzy metabolitami witaminy D a układem odpornościowym wynika z działania, jakie wywiera witamina D na produkcję katelicydyn. W modelach zwierzęcych niedobór katelicydyn wiąże się z większą podatnością na infekcje bakteryjne, a nadekspresja — z osłoną przeciwbakteryjną [38, 39]. U ludzi jedyną znaną katelicydyną o potencjale przeciwbakteryjnym jest białko hCAP18. Zarówno 25 (OH) witamina D, jak i 1,25 (OH)<sub>2</sub> witamina D indukuje powstawanie hCAP18 *in vitro* w komórkach układu immunologicznego (neutrofile, monocyty, makrofagi), ale także w wielu innych rodzajach komórek, na przykład nabłonkowych i keratynocytach [40, 41]. Wychodząc z założenia, że witamina D ma istotne działanie immunomodulacyjne oraz przeciwbakteryjne Leaf i wsp. [42] podawali chorym z ciężką sepsą i we wstrząsie septycznym jednorazowo kalcytriol w dawce 2 µg *i.v.* placebo. Nie stwierdzili istotnych statystycznie zmian w stężeniu katelicydyn ani markerów stanu zapalnego (IL-10, IL-6, TNF-α, IL-1β, IL-2). Mniejsze stężenie 25(OH) witaminy D w pierwszym dniu leczenia na OIT korelowało jednak z małym stężeniem białka hCAP18 oraz z większym ryzykiem zgonu w 90. dniu. Badanie obejmowało niewielką grupę pacjentów, a autorzy zwrócili uwagę na konieczność przeprowadzenia wieloosrodkowych badań z randomizacją [43].

Zwiększona śmiertelność wśród populacji ciężko chorych z niedoborem witaminy D może mieć związek z zaburzeniami metabolizmu wapnia oraz glukozy, a także dysfunkcją immunologiczną śródbłonna [44]. Dysfunkcja śródbłonna stanowi prawdopodobną przyczynę zespołu niewydolności wielonarządowej; możliwe jest również, że niedobór witaminy D, wzmacniając zaburzenia metaboliczne i immunologiczne, przyczynia się do pogorszenia rokowania u krytycznie chorych, szczególnie w przypadku sepsy. Zaburzenia te to z jednej strony na przykład immunosupresja, upośledzenie chemotaksji, fagocytozy, a z drugiej — zwiększenie wytwarzania przeciwbakteryjnych katelicydyn.

Tarcin i wsp. [45], porównując wybrane parametry w grupie osób z bezobjawowym niedoborem witaminy D z danymi pozyskanymi u osób z prawidłowym jej stężeniem, udowodnili, że niedobór witaminy D wiązał się ze zwiększoną peroksydacją lipidów oraz z dysfunkcją śródbłonna. Suplementacja witaminy D korzystnie wpływała na badane parametry funkcji śródbłonna.

W nielicznych badaniach interwencyjnych przeprowadzonych w grupie chorych na OIT stosowano różne dawki witaminy D (200 j.m. do 540 000 j.m.) z lub bez dawki nasycającej, różne jej formy (cholekalcyferol, kalcytriol) i drogi podażi (dojelitowa, pozajelitowa) oraz różny czas leczenia.

Towarzystwa naukowe nie odnoszą się w swoich rekomendacjach w sposób szczególny do grupy chorych na OIT [46, 47]. Konieczne może być rozważenie dawki początkowej w zakresie od 50 000 do 60 000 j.m. w zależności od wyjściowego stanu chorego oraz jego masy ciała [48]. Biorąc jednak pod uwagę możliwość wystąpienia poważnych powikłań po bardzo dużych dawkach witaminy D, takich jak hiperkalcemia, hiperkalciuria, zwapnienia pozakostne czy zwapnienie nerek, dawki takie nie mogą być standardowo rekomendowane u chorych krytycznie bez przeprowadzenia dalszych badań [49].

Obecnie o najbardziej obiecujących wynikach leczenia niedoborów witaminy D w populacji chorych krytycznie donosi Amrein i wsp. [50]. Jednoosrodkowe badanie VITdAL z podwójnie ślełą próbą, placebo i randomizacją, objęło prawie 500 osób. Mimo, że odnotowano negatywny wynik w pierwotnym punkcie końcowym (długość pobytu w szpitalu), wykazano korzyść (większą szansę przeżycia, NNT 6 [number needed to treat]) dla pacjentów o bardzo małej zawartości witaminy 25(OH)D ( $\leq 12$  ng ml<sup>-1</sup>), którzy otrzymali 540 000 j.m. cholekalcyferolu, a następnie 90 000 j.m. na miesiąc przez kolejne 5 miesięcy. Grupa pacjentów z tak znacznym niedoborem witaminy D obejmowała 200 osób, czyli 42% badanej populacji. Dawki witaminy D zastosowane we wspomnianym badaniu były z pewnością farmakologiczne, a nie fizjologiczne [50].

Nie tylko wielkość dawki początkowej i dawek następnych, ale również droga podania budzą wątpliwości. Większość pacjentów OIT ma przeciwwskazania do iniekcji domięśniowych. Niedostępne są dożylnie preparaty zawierające duże dawki witaminy D3. Przy zastosowaniu postaci dojelitowych należy z kolei wziąć pod uwagę niepewność absorpcji jelitowej, zaburzenia perystaltyki oraz wydolność krążenia w obrębie jelita. Istotne jest również współistnienie sepsy i niewydolności wielonarządowej.

W witaminowych preparatach dożylnych powszechnie stosowanych do substytucji zawarte są małe dawki witaminy D. Odpowiadają one dawniej zalecanym dziennym dawkom dla ludzi zdrowych. W zakresie niektórych witamin (C, D, B1) dawki te nie są wystarczające dla pokrycia zapotrzebowania pacjentów w stanie ciężkim. W preparacie Cernevit® Baxter znajduje się na przykład 220 j.m. witaminy D3, a w preparacie Vitalipid N Adult® FreseniusKabi 200 j.m. witaminy D2, co obecnie nie odpowiada już zaleceniom dla populacji ludzi zdrowych. W dietach dojelitowych zawartość witaminy D jest standardowa i może nie pokrywać zapotrzebowania przy małych stężeniach witaminy D w surowicy, szczególnie przy powszechnych wśród chorych na OIT zaburzeniach wchłaniania i problemach z tolerancją żywienia dojelitowego.

Zalecenia dotyczące substytucji witaminy D u ludzi zdrowych ze stwierdzonym jej niedoborem powinny prawdopo-

dobnie zakładać jej podaż w dawce pomiędzy 1000 a 10 000 jm. dziennie. Takie dawki powinny umożliwić osiągnięcie stężenia docelowego w ciągu 2–3 miesięcy.

Niektóre grupy wymagają szczególnej uwagi, polegającej na monitorowaniu stężenia witaminy D w surowicy i na tej podstawie dostosowania dawki substytucyjnej. Są to chorzy z dysfunkcją nerek, z zespołami złego wchłaniania, przyjmujący leki przeciwdrgawkowe, otyli. Inne podejście wymagane jest w celu optymalizacji stężenia witaminy D w surowicy u chorych krytycznie. Standardowe sposoby substytucji nie pozwalają na skuteczne leczenie hipowitaminozy/awitaminozy D w tej grupie. Należy rozważyć zastosowanie dużej dawki nasycającej od 50 000 jm. do 600 000 jm. w zależności od wyjściowego stężenia witaminy D i masy ciała. Niezbędne są jednak dalsze badania, zaprojektowane na szerszą skalę, które potwierdzą skuteczność takiej terapii i brak działań niepożądanych.

Doustna lub enteralna droga podażu może być nieskuteczna u chorych na OIT z powodu zaburzeń wchłaniania spowodowanych obrzękiem w obrębie przewodu pokarmowego oraz procesem zapalnym. Nieprzewidywalny proces absorpcji, zmiany w hydroksylacji (zaburzenia funkcji nerek), transporcie witaminy D oraz degradacji jej metabolitów (zaburzenia funkcji wątroby) utrudniają leczenie drogą przewodu pokarmowego. Istotne znaczenie ma także zwiększone zapotrzebowanie na witaminę D na poziomie tkankowym, co prowadzi do nasilenia konwersji 25 (OH)D do 1,25 (OH)<sub>2</sub> D. Idealna byłaby forma dożylna witaminy D<sub>3</sub>, której zastosowanie umożliwiłoby ominięcie przewodu pokarmowego i wymienionych wyżej utrudnień. Niestety, taka postać nie istnieje.

Obecnie brakuje jednoznacznych danych uzyskanych z wieloośrodkowych badań randomizowanych, dowodzących istnienia związku niedoboru witaminy D z rokowaniem, a przede wszystkim ze śmiertelnością chorych na OIT. W zaleceniach towarzystw naukowych brak jest specyficznych rekomendacji dotyczących substytucji witaminy D w populacji chorych krytycznie. Ten pogląd podtrzymują ostatnie uaktualnienia *Canadian Clinical Practice Guidelines* (opublikowane jako „*Summary of Recommendations*” na stronie [www.criticalcarenutrition.com](http://www.criticalcarenutrition.com) 25 maja 2015 roku). Istnieje jednak wiele potencjalnych korzystnych efektów witaminy D, które mogą znaleźć w przyszłości miejsce w terapii pacjentów w stanie krytycznym. Ważne jest, aby pamiętać, że dostępne na rynku standardowe diety i preparaty wielowitaminowe zawierają witaminę D w ilości niepokrywającej często zwiększonego zapotrzebowania i niekorygującej już istniejącej hipowitaminozy.

Z powodów finansowych, jak również z powodu nieświadomości wagi problemu, stężenia witamin, w tym witaminy D, nie są wcale lub są jedynie rzadko oznaczane i ma to miejsce najczęściej w ramach diagnostyki niedokrwistości

albo osteoporozy. W dobie już istniejących danych, wskazujących na istotne pozakostne, plejotropowe działanie witaminy D, konieczne jest zwrócenie większej uwagi na jej niedobory również w populacji chorych na OIT.

## PODZIĘKOWANIA

1. Źródła finansowania — brak.
2. Konflikt interesów — brak.

## Piśmiennictwo:

1. *Webb AR, Kline L, Holick MF*: Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D<sub>3</sub>: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D<sub>3</sub> synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 373–378.
2. *MacLaughlin J, Holick MF*: Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D<sub>3</sub>. *J Clin Invest* 1985; 76: 1536–1538.
3. *Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF*: Sunscreens suppress cutaneous vitamin D<sub>3</sub> synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1165–1168.
4. *Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al.*: Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911–1930.
5. *Dobrzańska A, Zespół Ekspertów*: Polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoborów witaminy D. 2009.
6. *Charzewska J, Chlebna-Sokół D, Chybicka A et al.*: Prophylaxis of vitamin D deficiency-Polish recommendation 2009. *Endokrynol Pol* 2010; 61: 228–232.
7. *Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M et al.*: Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol* 2013; 64: 319–327.
8. *Pludowski P, Kryśkiewicz E, Karczmarewicz E*: Zasady suplementacji i standardy oceny zaopatrzenia organizmu w witaminę D w świetle jej działania plejotropowego. *Borgis — Postępy Nauk Medycznych* 2012; 3: 265–272.
9. *Calton EK, Keane KN, Soares MJ*: The potential regulatory role of vitamin D in the bioenergetics of inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18: 367–373. doi: 10.1097/MCO.0000000000000186.
10. *Witkowska D, Bartyś A, Gamian A*: Defensyny i katelicyny jako naturalne antybiotyki peptydowe. *Postępy Hig Med Dosw* 2008; 62: 694–707.
11. *Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH et al.*: High-dose vitamin D(3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 242–250.
12. *Lange N, Litonjua AA, Gibbons FK, Giovannucci E, Christopher KB*: Pre-hospital vitamin D concentration, mortality, and bloodstream infection in a hospitalized patient population. *Am J Med* 2013; 126: 640 e619–627. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.12.014.
13. *Quraishi SA, Litonjua AA, Moromizato T et al.*: Association between prehospital vitamin D status and hospital-acquired *Clostridium difficile* infections. *J Parenter Enteral Nutr* 2015; 39: 47–55 doi: 10.1177/0148607113511991.
14. *Remmelts HH, van de Garde EM, Meijvis SC et al.*: Addition of vitamin D status to prognostic scores improves the prediction of outcome in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1488–1494. doi: 10.1093/cid/cis751.
15. *Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H*: Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1255–1260. doi: 10.3945/ajcn.2009.29094.
16. *Liu PT, Schenk M, Walker VP et al.*: Convergence of IL-1b and VDR Activation Pathways in Human TLR2/1-Induced Antimicrobial

- Responses. PLoS ONE 2009; 4(6): e5810 2009; doi: 10.1371/journal.pone.0005810.
17. Doroszko A, Gronowicz E: Cholekalcyferol a procesy wzrostu i różnicowania komórek — znaczenie w terapii onkologicznej. *Onkol Pol* 2008; 11: 15–18.
  18. Ma Y, Zhang P, Wang F, Yang J, Liu Z, Qin H: Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3775–3782. doi: 10.1200/JCO.2011.35.7566.
  19. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al.: Tailoring therapies — improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* (2015) doi: 10.1093/annonc/mdv221.
  20. Zivin JR, Gooley T, Zager RA, Ryan MJ: Hypocalcemia: a pervasive metabolic abnormality in the critically ill. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 689–698. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(01)80116-5.
  21. Forsythe RM, Wessel CB, Billiar TR, Angus DC, Rosengart MR: Parenteral calcium for intensive care unit patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD006163. doi: 10.1002/14651858.CD006163.pub2.
  22. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B: Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18–28, Review. Erratum in: *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1253.
  23. Lucidarme O, Messai E, Mazzone T, Arcade M, du Cheyron D: Incidence and risk factors of vitamin D deficiency in critically ill patients: results from a prospective observational study. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1609–1611.
  24. Lee P, Eisman JA, Center JR: Vitamin D deficiency in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1912–1914. doi: 10.1056/NEJMc0809996.
  25. McKinney JD, Bailey BA, Garrett LH, Peiris P, Manning T, Peiris AN: Relationship between vitamin D status and ICU outcomes in veterans. *J Am Med Dir Assoc* 2011; 12: 208–211. doi: 10.1016/j.jamda.2010.04.004.
  26. Zittermann A: Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 39–48.
  27. Schöttker B, Jorde R, Peasey A et al.: Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ* 2014; 348: g3656. doi: 10.1136/bmj.g3656.
  28. Ahn J, Yu K, Stolzenberg-Solomon R et al.: Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 2739–2745. doi: 10.1093/hmg/ddq155.
  29. Braun A, Chang D, Mahadevappa K et al.: Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in the critically ill. *Crit Care Med* 2011; 39: 671–677. doi: 10.1097/CCM.0b013e318206ccdf.
  30. Moromizato T, Litonjua AA, Braun AB, Gibbons FK, Giovannucci E, Christopher KB: Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and sepsis in the critically ill. *Crit Care Med* 2014; 42: 97–107. doi: 10.1097/CCM.0b013e31829eb7af.
  31. Lee P, Nair P, Eisman JA, Center JR: Vitamin D deficiency in the intensive care unit: an invisible accomplice to morbidity and mortality? *Intensive Care Med* 2009; 35: 2028–2032. doi: 10.1007/s00134-009-1642-x.
  32. Amrein K, Zajic P, Schnedl C et al.: Vitamin D status and its association with season, hospital and sepsis mortality in critical illness. *Crit Care* 2014; 18: R47. doi: 10.1186/cc13790.
  33. Venkatram S, Chilimuri S, Adrish M, Salako A, Patel M, Diaz-Fuentes G: Vitamin D deficiency is associated with mortality in the medical intensive care unit. *Crit Care* 2011; 15: R292. doi: 10.1186/cc10585.
  34. Azim A, Ahmed A, Yadav S et al.: Prevalence of vitamin D deficiency in critically ill patients and its influence on outcome: experience from a tertiary care centre in North India (an observational study). *Intensive Care* 2013; 1: 14. doi: 10.1186/2052-0492-1-14.
  35. De Haan K: Low serum 25-hydroxyvitamin D at critical care initiation is associated with sepsis and morbidity in Dutch critically ill patients. *Critical Care* 2015; 19 (Suppl 1): P365; doi: 10.1186/cc14445.
  36. Van den Berghe G, Van Roosbroeck D, Vanhove P, Wouters PJ, De Pourcq L, Bouillon R: Bone turnover in prolonged critical illness: effect of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4623–4632.
  37. Mata-Granados JM, Vargas-Vasserot J, Ferreira-Vera C, Luque de Castro MD, Pavon RG, Quesada Gomez JM: Evaluation of vitamin D endocrine system (VDES) status and response to treatment of patients in intensive care units (ICUs) using an on-line SPE-LC-MS/MS method. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121: 452–455. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.078.
  38. Nizet V, Ohtake T, Lauth X et al.: Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection. *Nature* 2001; 414: 454–457.
  39. Bals R, Weiner DJ, Moscioni AD, Meegalla RL, Wilson JM: Augmentation of innate host defense by expression of a cathelicidin antimicrobial peptide. *Infect Immun* 1999; 67: 6084–6089.
  40. Liu PT, Stenger S, Li H et al.: Toll-like receptor triggering of a vitamin D mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1770–1773.
  41. Yim S, Dhawan P, Ragunath C, Christakos S, Diamond G: Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *J Cyst Fibros* 2007; 6: 403–410.
  42. Leaf DE, Raed A, Donnino MW, Ginde AA, Waikar SS: Randomized controlled trial of calcitriol in severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 533–541. doi: 10.1164/rccm.201405-0988OC.
  43. Leaf DE, Croy HE, Abrahams SJ, Raed A, Waikar SS: Cathelicidin antimicrobial protein, vitamin D, and risk of death in critically ill patients. *Crit Care* 2015; 19: 80. doi: 10.1186/s13054-015-0812-1.
  44. Burchard KW, Gann DS, Colliton J, Forster J: Ionized calcium, parathormone, and mortality in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1990; 212: 543–549.
  45. Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B et al.: Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4023–4030. doi: 10.1210/jc.2008-1212.
  46. Kreyman KG, Berger MM, Deutz NE et al.: ESPEN Guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2006; 25: 210–223.
  47. Singer P, Berger MM, van den Berghe G et al.: ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2009; 28: 387–400. doi: 10.1016/j.clnu.2009.04.024.
  48. Munns C, Zacharin MR, Rodda CP et al.: Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. *Med J Aust* 2006; 185: 268–272.
  49. Joshi R: Hypercalcemia due to hypervitaminosis D: report of seven patients. *J Trop Pediatr* 2009; 55: 396–398. doi: 10.1093/tropej/fmp020.
  50. Amrein K, Schnedl C, Holl A et al.: Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *J Am Med Assoc* 2014; 312: 1520–1530. doi: 10.1001/jama.2014.13204.

#### Adres do korespondencji:

Katarzyna Matysiak-Luśnia  
 II Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
 Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
 ul. T. Chałubińskiego 1a, 50–368 Wrocław  
 e-mail: mi\_anest@op.pl

Otrzymano: 18.09.2015 r.

Zaakceptowano: 18.03.2016 r.