



Stanowisko Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego **w zakresie stosowania preparatów D-Vitum forte**

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w składzie:

- **prof. Przemysław Oszukowski**
– Łódź
- **prof. dr hab. Marek Spaczyński**
– Poznań
- **prof. dr hab. Ewa Nowak-Markwitz**
– Poznań
- **prof. dr hab. Agata Karowicz-Bilińska**
– Łódź
- **prof. dr hab. Tomasz Opala**
– Poznań
- **prof. dr hab. Mirosław Wielgoś**
– Warszawa

na posiedzeniu dnia 17 października 2014 roku przeanalizował dostępną literaturę przedmiotu poświęconą zapotrzebowaniu na witaminę D₃ u kobiet w czasie ciąży oraz w okresie okołomenopauzalnym, a także informacje o produktach D-Vitum forte 1000 j.m. i D-Vitum forte 2000 j.m.

Stanowisko przedstawia stan wiedzy na w/w temat na dzień przeprowadzenia analizy. Zespół ekspertów zastrzega sobie prawo do aktualizacji niniejszego stanowiska w przypadku pojawienia się nowych istotnych doniesień naukowych.

Witamina D

Witamina D należy do grupy witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Mechanizm jej działania w organizmie człowieka, jak również zapotrzebowanie na nią budzą ostatnio coraz większe zainteresowanie. Rozróżnia się dwie formy witaminy D: witaminę D₂ – ergokalcyferol-pochodzenia roślinnego oraz witaminę D₃ – cholekalcyferol, o nieco wyższej od witaminy D₂ aktywności biologicznej. Organizm człowieka zapotrzebowanie na witaminę D pokrywa częściowo przez jej podaż z diety, a częściowo przez produkcję w skórze.

Witamina D jest wytwarzana z 7-dehydrocholesterolu w czasie ekspozycji skóry na promienie ultrafioletowe o długości fali 290-315 nm. 7-dehydrocholesterol jest przekształcany do prewitaminy D₃, która pod wpływem ciepła, ulega izomeryzacji do witaminy D₃.

Witamina D₃ powstająca w skórze oraz wchłaniania z pokarmu w jelitach wiąże się we krwi z białkiem wiążącym witaminę D₃, a następnie w tej formie transportowana jest do wątroby. W wątrobie ulega reakcji hydrolizy tworząc 25-(OH)D₃ hydroksywitaminę D.

Formą aktywną biologicznie jest 1,25 hydroksywitamina D [1,25(OH)₂D₃] – kalcytriol, który powstaje dzięki reakcji ponownej hydroksylacji w obrębie kanalików proksymalnych nerek, pod wpływem parathormonu, prolaktyny, estradiolu, testosteronu, prostaglandyn oraz aktualnej podaży wapnia i witaminy D.

Receptory witaminy D zostały stwierdzone w 2776 miejscach genomowych i prawdopodobnie modulują ekspresję ponad dwustu genów w obrębie tkanek, stąd też prawidłowa dystrybucja witaminy D w ustroju może mieć wpływ na wiele procesów fizjologicznych.

Wiążąc się z receptorami tkanek efektorowych, witamina D₃ może mieć wpływ na funkcję genów kodujących cytokiny. Dzięki temu działa immunomodulująco powodując aktywację genów kodujących peptydy przeciwbakteryjne oraz działa przeciwzapalnie hamując produkcję cytokin. Działanie antyproliferacyjne witaminy D w ustroju polega na regulacji procesów transkrypcji w ponad 200 genach, dzięki czemu zmniejsza się ryzyko zachorowania na niektóre nowotwory, między innymi na raka piersi czy jelita grubego.

Podkreśla się również jej rolę w procesie stymulowania różnicowania komórek w układzie krwiotwórczym oraz w regulacji genów wpływających na prawidłowe funkcjonowanie komórek β-trzustki.

Witamina D wpływa również na geny kodujące białka wiążące wapń, regulując w ten sposób stężenie wapnia i fosforu w osoczu, co w efekcie pozwala na utrzymanie prawidłowej gęstości mineralnej kości. W kościach witamina D₃ wpływa bezpośrednio na ich strukturę, biorąc udział w procesie jej przebudowy, oraz działa pośrednio przez dostarczanie wapnia i fosforanów do tworzenia hydroksyapatytu. Aktywna witamina D stymuluje osteoblasty do produkcji kolagenu oraz osteokalcyny, wpływając na proces resorpcji przez osteoklasty. 24,25-hydroksycholekalcyferol ma działanie antyresorpcyjne – hamuje procesy demineralizacji kości.

Receptory witaminy D₃ zlokalizowane są również w jajnikach, gdzie aktywna biologicznie forma witaminy D₃ stymuluje produkcję estradiolu, estronu i progesteronu, stąd też jest również zalecana u kobiet z zaburzeniami owulacji.

Odzwierciedleniem stanu zaopatrzenia organizmu w witaminę D₃ jest stężenie 25-(OH)D – 25 hydroksywitaminy D, w surowicy krwi, której okres półtrwania wynosi około 20-30 dni.

Stężenie 25(OH)D w surowicy niższe od 10 ng/ml świadczy o znacznym deficycie witaminy D, natomiast stężenie poniżej 20 ng/ml o jej niedoborze. Optymalne stężenie 25(OH)D w surowicy wynosić powinno 30-40 ng/ml, co wpływa na gęstość mineralną kości oraz obniża ryzyko złamań. Stężenie powyżej 100 ng/ml uznawane jest za poziom, przy którym dochodzi do hiperkalcemii i wzmożonego wchłaniania wapnia w jelitach.

Niedobór witaminy D

Czynnikami ryzyka niedoboru witaminy D₃ jest jej niedobór w diecie oraz zaburzona synteza w skórze przez niedostateczną ekspozycję na promieniowanie ultrafioletowe, zwiększoną ilość melatoniny w skórze, stosowanie kremów z filtrami UVB, wiek oraz zbyt krótki czas ekspozycji na promieniowanie słoneczne.

Średnia zawartość witaminy D₃ w diecie w krajach europejskich wynosi około 2,5-4,0 µg/dobę, co zapewnia około 3-5% dziennego zapotrzebowania. Osoby na diecie wegetariańskiej stanowią grupę ryzyka występowania niedoborów witaminy D, która spożywana jest głównie w postaci ergokalcyferolu – witaminy D₂, wykazującej niższą aktywność biologiczną. Wysoka zawartość błonnika i fitynianów w diecie również obniża jej wchłanianie. Źródłem witaminy D₃ w diecie jest głównie masło, mleko, mleko sojowe, a także ryby: łosoś, makrela, tuńczyk czy sardynki.

Synteza witaminy D₃ w skórze zależy od wielu czynników zewnętrznych, jak pora roku, szerokość geograficzna (poza okresem letnim powyżej i poniżej 35°N i 35°S szerokości geograficznej synteza witaminy D₃ w skórze jest niedostateczna), warunki atmosferyczne, strój czy kremy z filtrem UV.

Obecnie uważa się, że u 10 do 60% populacji osób dorosłych stężenie witaminy D₃ w surowicy wynosi poniżej 20 ng/ml wskazując na jej niedobór.

Niedobór witaminy D₃ zaburza funkcje wielu szlaków metabolicznych organizmu, a także zwiększa ryzyko wystąpienia osteopenii i osteoporozy, jak również chorób autoimmunologicznych, nowotworów, chorób układu krążenia, skłonności do zakażeń, przewlekłych zespołów bólowych oraz zaburzeń psychologicznych.

Potwierdzono również, że suplementacja witaminą D₃ obniża ryzyko wystąpienia bakteryjnego zapalenia pochwy, będącego przyczyną niektórych powikłań ciąży.

Grupę zagrożenia niedoborem witaminy D₃ stanowią osoby z ograniczoną możliwością syntezy przez skórę, kobiety ciężarne, karmiące piersią oraz osoby w okresie około- menopauzalnym i starsze, które narażone są na wzmożoną utratę wapnia z kości oraz inne powikłania wynikające z niedoboru witaminy D₃.

Suplementacja witaminy D₃

Według zaleceń Endocrine Society z 2011 roku, w grupie zagrożenia niedoborem witaminy D₃ dawka dobową witaminy D₃ powinna wynosić 800-2000 j.m., a u osób otyłych 4000 j.m. Dawka 800 j.m. jest zalecana dla prawidłowego funkcjonowania układu kostnego, a dawka 2000 j.m. konieczna jest do uzyskania stężenia 25(OH)D, wynoszącego 30 ng/ml, mającego zapobiegać efektom niedoboru witaminy D. Dawki witaminy D₃ powinny być jednak modyfikowane biorąc pod uwagę jej spodziewaną zawartość w diecie.

Najwyższa bezpieczna dobową dawką leczniczą to 10000 j.m.

Według rekomendacji Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie suplementacji witaminowej, dzienna dawka zalecana dla kobiet ciężarnych i karmiących z niedoborem witaminy D₃ w diecie lub ograniczeniem jej syntezy przez skórę, powinna wynosić 2000 j.m. na dobę.

Według ogólnych zaleceń suplementacji witaminy D dla Europy Środkowej dawka dzienna dla osób dorosłych powinna, w zależności od masy ciała, wynosić od 800 j.m. do 2000 j.m. w okresie od września do kwietnia, lub przez cały rok w przypadku istnienia czynników ryzyka niedoboru. W takiej samej dawce zalecana jest suplementacja dla osób w wieku powyżej 65. roku życia. Kobiety ciężarne powinny otrzymywać witaminę D₃ jeszcze w okresie prekonceptyjnym oraz podczas całej ciąży w dawce od 1500 j.m. do 2000 j.m. na dobę.

Maksymalna dopuszczalna dawka suplementacyjna witaminy D dla zdrowych osób dorosłych z prawidłową masą ciała oraz kobiet ciężarnych i karmiących piersią wynosi 4000 j.m. na dobę, natomiast dla otyłych osób dorosłych i otyłych seniorów wynosi do 10000 j.m. na dobę.

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego zaleca stosowanie witaminy D₃ u kobiet planujących ciążę, ciężarnych, w okresie laktacji oraz w okresie około- menopauzalnym i postmenopauzalnym w dawce 2000 j.m. na dobę.

Preparaty D-Vitum forte 1000 j.m i D-Vitum forte 2000 j.m.

D-Vitum Forte 1000 j.m. i D-Vitum forte 2000 j.m. to dietyczne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego przeznaczone dla osób dorosłych do suplementacji w niedoborach witaminy D.

Preparat D-Vitum forte 1000 j.m. zawiera 1000 jednostek międzynarodowych witaminy D w postaci cholekalcyferolu, co odpowiada 25 µg witaminy D. D-Vitum 2000 j.m. zawiera dwukrotnie wyższą dawkę witaminy D – 50 µg odpowiadającą 2000 jednostek międzynarodowych.

Obydwa preparaty występują w formie twardych, żelatynowych kapsulek o nazwie Liquid ProtectCaps®. Zaletą tej formy kapsulek jest ich ochronny wpływ na składniki aktywne zawarte wewnątrz kapsułki.

W obu preparatach witamina D₃ zawieszona jest w oleju MCT, zawierającym średnio-łańcuchowe nasycone kwasy tłuszczowe. Występuje on głównie w oleju kokosowym, charakteryzuje się innym metabolizmem niż pozostałe tłuszcze nasycone nie mając tendencji do odkładania się w tkance tłuszczowej. Do hydrolizy tego rodzaju tłuszczów nie jest konieczna lipaza i żółć, a z przewodu pokarmowego wchłaniają się one bezpośrednio do żyły wrotnej. Dzięki temu są dobrze przyswajane także przez osoby z zaburzeniami wchłaniania. Spowalniają one również przewodzenie kompleksu motorycznego, co wydłuża czas kontaktu preparatu ze śluzówką poprawiając w ten sposób jego wchłanianie. Wykazano, że jego spożywanie nie podnosi stężenia cholesterolu we krwi wpływając również na korzystny wzrost stężenia frakcji HDL z jednoczesnym spadkiem LDL.

Zaden z członków panelu ekspertów nie zgłasza konfliktu interesów w związku z powstaniem niniejszego opracowania.

Stanowisko przedstawia stan wiedzy na w/w temat na dzień przeprowadzenia analizy i pozostaje ważne przed okres dwóch lat. Zespół ekspertów zastrzega sobie prawo do aktualizacji niniejszego stanowiska w przypadku pojawienia się nowych istotnych doniesień naukowych.

Piśmiennictwo

1. Płudowski P, Karczmarewicz E, Chlebna-Sokół D, [et al.]. Witamina D: Rekomendacje dawkowania w populacji osób zdrowych oraz w grupach ryzyka deficytów - wytyczne dla Europy Środkowej 2013r. *Stand Med Ped.* 2013, 10, 573-577.
2. Dobrzańska A, zespół ekspertów. Polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoborów witaminy D-2009. *Pol Merk Lek.* 2010, 28, 130-133.
3. Czech-Kowalska J, Wietrak E, Popiel M. Znaczenie witaminy D w okresie ciąży i laktacji. *Gin Pol Med Project.* 2011, 1, 48-61.
4. Grundmann M, von Versen-Höyneck F. Vitamin D – roles in women's reproductive health. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011, 9, 146.
5. Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol.* 2006, 92, 26-32.
6. Suda T, Ueno Y, Fuji K, Shinki T. Vitamin D and bone. *J Cell Biochem.* 2003, 88 (2), 259-266.
7. Dunham L, Kollar LM. Vegetarian eating for children and adolescents. *J Pediatr Health Care.* 2006, 20 (1), 27-34.
8. Outila TA, Karkkainen M, Seppanen RH, Lamberg-Allardt CJ. Dietary intake of vitamin D in premenopausal, healthy vegans was insufficient to maintain concentrations of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone within normal ranges during the winter in Finland. *J Am Diet Assoc.* 2000, 100, 434-441.
9. Lapatsanis D, Moulas A, Cholevas V, [et al.]. Vitamin D: a necessity for children and adolescents in Greece. *Calcif Tissue Int.* 2005, 77 (6), 348-355.
10. Barnes MS, Robson PJ, Bonham MP, [et al.]. Effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and bone turnover markers in young adults. *Eur J Clin Nutr.* 2006, 60 (6), 727-733.
11. Viljakainen HT, Natri AM, Karkkainen M, [et al.]. A positive dose-response effect of vitamin D supplementation on site-specific bone mineral augmentation in adolescent girls: a double-blinded randomized placebo-controlled 1-year intervention. *J Bone Miner Res.* 2006, 21, 836-844.
12. Appleby P, Roddam A, Allen N, Key T. Comparative fracture risk in vegetarians and nonvegetarians in EPIC-Oxford. *Eur J Clin Nutr.* 2007, 61 (12), 1400-1406.
13. Brzozowska M, Karowicz-Bilińska A. Rola niedoboru witaminy D w etiologii zespołu policystycznych jajników. *Ginekol Pol.* 2013, 84, 456-460.
14. Walentowicz-Sadlecka M, Sadlecki P, Walentowicz P, [et al.]. Rola witaminy D w karcinogenezie raka piersi i jajnika. *Ginekol Pol.* 2013, 84, 305-308.
15. Charzewska J, Chlebna-Sokół D, Chybicka A, i wsp. Profilaktyka niedoboru witaminy D. Polskie rekomendacje 2009. *Ginekol Pol.* 2010, 81: 149-53