

Niedobór witaminy D u dorosłych: kiedy badać i jak leczyć?

Kurt A. Kennel, MD

Matthew T. Drake, MD, PhD

Daniel L. Hurley, MD

Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism, and Nutrition, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

Vitamin D Deficiency in Adults: When to Test and How to Treat

Mayo Clin Proc 2010;85(8):752-758

Tłum. dr n. med. Izabela Czajka-Oraniec

W SKRÓCIE

Zainteresowanie witaminą D odżyło po niedawnych odkryciach dotyczących działania tego hormonu poza układem kostnym oraz częstego występowania jego niedoboru. Witamina D jest wytwarzana w skórze pod wpływem promieniowania ultrafioletowego B (UVB) lub dostarczana w produktach żywnościowych i suplementach diety. Czynniki ryzyka jej niedoboru są najczęściej niewystarczająca ekspozycja na światło słoneczne, zbyt mała jej zawartość w diecie lub jej nieprawidłowe wchłanianie z przewodu pokarmowego. Parametrem, który najlepiej odzwierciedla zasoby witaminy D w organizmie, jest stężenie 25-hydroksywitaminy D we krwi. Średnie dzienne spożycie witaminy D w populacji jest zwykle niewystarczające dla zapewnienia optymalnego stężenia. Lekarze mogą zalecać suplementację, jednak często nie są pewni, jak ustalić optymalną dawkę i wybrać rodzaj preparatu oraz w jaki sposób monitorować terapię. W artykule przedstawiono strategię zapobiegania niedoborowi witaminy D u dorosłych, rozpoznawania go i leczenia.

Rola witaminy D w gospodarce wapniowej i jej znaczenie dla prawidłowej struktury i metabolizmu kości były doceniane od czasu jej odkrycia w 1921 roku.¹ Mimo to jej niedobór rozpoznaje się u 25-50% pacjentów spotykanych w codziennej praktyce, a nawet częściej. Zainteresowanie tym hormonem odżyło dzięki niedawnym postępom w badaniach biochemicznych, opracowaniu docelowych dziennych dawek przyjmowanych z pożywieniem niezbędnych dla prawidłowego metabolizmu kostnego oraz dzięki odkryciu związków między niedoborem witaminy D a chorobami pozakostnymi.

Pod nazwą witamina D kryją się dwie równoważne biologicznie formy: witamina D₂, zwana również ergokalciferolem, pochodząca z roślinnych źródeł pokarmowych i podawana w postaci doustnych suplementów, oraz witamina D₃, znana również jako cholekalciferol, która powstaje na skutek ekspozycji skóry na działanie promieniowania ultrafioletowego B (UVB) pochodzącego ze światła słonecznego i dostarczana jest w takich pokarmach, jak tłuste ryby, produkty wzbogacane witaminą D (mleko, soki, margaryny, jogurty, produkty zbożowe, soja) oraz w doustnych suplementach. Zawartość witaminy D w większości produktów żywnościowych mieści się między 50 a 200 j.m. w porcji, z wyjątkiem jej bogatego źródła, jakim są tłuste ryby, przy czym istotnie różni się w poszczególnych regionach świata, w zależności od stosowanego wzbogacania pokarmów, które wyraźnie poprawia jej dostępność w diecie. Zarówno witamina D₂, jak i D₃ są nieaktywne biologicznie. Po wchłonięciu z przewodu pokarmowego są metabolizowane w wątrobie do 25-hydroksywitaminy D [25(OH)D], zwanej również kalcydiolem, składającej się z 25(OH)D₂ i 25(OH)D₃. Kalcydiol jest przekształcany

w nerkach i niektórych innych tkankach przy udziale 1 α -hydroksylazy do 1,25-dihydroksywitaminy D [1,25(OH)₂D], zwanej kalcytriolem. Główne biologiczne efekty witaminy D są wynikiem endokrynnego i autokrynnego działania kalcytriolu, który aktywuje komórkowe receptory dla witaminy D.

Oznaczanie stężenia witaminy D i interpretacja wyników

Jak często występuje niedobór witaminy D i kto znajduje się w grupie ryzyka?

Na całym świecie naturalne pokarmowe źródła witaminy D są ograniczone, a wzbogacanie pożywienia jest stosowane wybiórczo, niekonsekwentnie, w zbyt małym zakresie lub nie jest stosowane w ogóle. Dlatego dla większości ludzi głównym źródłem tej witaminy jest synteza skórna pod wpływem ekspozycji na światło słoneczne. Jednak na wielkość dawki UVB, która dociera do skóry, i na jej skuteczność wpływa wiele czynników, m.in. pora dnia, pora roku, szerokość geograficzna, wysokość nad poziomem morza, ubiór, stosowanie kosmetyków z filtrami przeciwsłonecznymi, pigmentacja skóry i wiek. W Minnesocie w 2008 r. w południe dawka promieniowania słonecznego UVB wystarczająca do skórnej syntezy witaminy D występowała podczas mniej niż połowy dni.² Okazuje się, że nawet ludzie zamieszkujący słoneczne strefy klimatyczne często mają niedobór witaminy D, co najprawdopodobniej jest spowodowane noszeniem ubioru osłaniającego ciało, wynikającym z uwarunkowań kulturowych lub preferencji.³ U starszych ludzi nawet przy regularnej ekspozycji na światło słoneczne wytwarza się o 75% mniej witaminy D₃ w skórze niż u młodych.⁴ Do zmniejszenia

skórnego wytwarzania witaminy D przyczyniają się również społeczne kampanie prozdrowotne promujące używanie kosmetyków z filtrami przeciwsłonecznymi, popierane np. przez American Academy of Dermatology (<http://www.aad.org/forms/policies/ps.aspx>, stan na dzień 24.12.2009). Przy zmniejszonej ekspozycji na światło słoneczne powszechnie zalecane dzienne spożycie witaminy D jest niestety niewystarczające.⁵

Niedobór witaminy D występuje znacznie częściej niż dotychczas uważano. Według danych Centers for Disease Control and Prevention odsetek dorosłych z prawidłowym stężeniem witaminy D, określonym jako stężenie $25(\text{OH})\text{D} \geq 30 \text{ ng/ml}$ (aby przeliczyć na nmol/l , należy pomnożyć przez 2,496), zmniejszył się z około 60% w latach 1988-1994 do około 30% w latach 2001-2004 wśród osób rasy białej i z około 10% do około 5% u Afroamerykanów. Co więcej, u większego odsetka stwierdzono ciężki niedobór witaminy D [$25(\text{OH})\text{D} < 10 \text{ ng/ml}$].⁶ Nawet stosując ostrożną definicję niedoboru witaminy D, u wielu pacjentów rutynowo badanych rozpoznaje się niedobór witaminy D, co przedstawiono w tabeli 1.

Kogo należy badać w kierunku niedoboru witaminy D?

Pomimo częstego występowania niedoboru witaminy D nie jest zasadne powszechne wykonywanie oznaczenia stężenia $25(\text{OH})\text{D}$ w surowicy jako badania przesiewowego, gdyż jest ono drogie. Takie badanie może być jednak korzystne u osób z grupy wysokiego ryzyka ciężkiego niedoboru (tab. 2) lub z nieprawidłowościami związanymi z niedoborem witaminy D stwierdzonymi w badaniach laboratoryjnych lub radiograficznych (tab. 3). U tych pacjentów na podstawie stężenia $25(\text{OH})\text{D}$ we krwi można dokładnie określić zasoby witaminy D w organizmie oraz podjąć decyzję o włączeniu leczenia i ustalić skuteczną dawkę suplementacyjną. Empiryczna suplementacja witaminy D, bez oznaczania jej stężenia we krwi, może być uzasadniona u pacjentów bez jawnych czynników ryzyka i dowodów świadczących o jej niedoborze, eksponowanych jednak na niewystarczającą dawkę promieniowania słonecznego lub stosujących diety ubogą w witaminę D.

Niedobór witaminy D może przyczyniać się do utraty masy kostnej na skutek zmniejszonego wchłaniania wapnia z przewodu pokarmowego i wynikającej z tego wtórnej nadczynności przytarczyc. Uzupełnienie niedoborów witaminy D może poprawić siłę mięśniową i zmniejszyć ryzyko upadków o około 50%.⁷ Dlatego należy badać w kierunku niedoboru witaminy D osoby z niską gęstością mineralną kości lub złamaniamiiskoenergetycznymi w wywiadzie oraz te, u których występuje zwiększone ryzyko upadków. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wszystkich rodzajów złamań.^{8,9}

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek obserwuje się zmniejszoną konwersję $25(\text{OH})\text{D}$ do $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ z powodu nieprawidłowej aktywności nerkowej $1-\alpha$ hydroksylazy. To z kolei przyczynia się do wtórnej nadczynności przytarczyc i choroby metabolicznej kości. Nakładające się na to niedobory pokarmo-

we mogą nasilać wtórną nadczynność przytarczyc, zarówno bezpośrednio (na skutek niskiego stężenia witaminy D), jak i pośrednio (na skutek nieprawidłowego zależności od witaminy D wchłaniania wapnia z przewodu pokarmowego). Pacjenci w stadium I-III przewlekłej choroby nerek, poza kontrolą spożycia wapnia i fosforanów, powinni być badani w kierunku niedoboru witaminy D i przyjmować odpowiednią suplementację w celu osiągnięcia optymalnego stężenia $25(\text{OH})\text{D}$. Najnowsze odkrycia pomagają zrozumieć zmiany dotyczące kości i układu krążenia, do jakich dochodzi w stadium IV i V przewlekłej choroby nerek. Według wytycznych w przewlekłych chorobach nerek należy stosować witaminę D, kalcytriol lub analogi witaminy D pod kontrolą nefrologa.

Proponuje się rutynowe badanie w kierunku niedoboru witaminy D u pacjentów z dolegliwościami ze strony układu kostno-mięśniowego: bólem kości i mięśni oraz ogólnym osłabieniem. Objawy te, często związane z niedoborem witaminy D, mogą być błędnie interpretowane jako objawy fibromialgii, przewlekłego zmęczenia, osłabienia związanego z wiekiem czy nawet depresji.¹⁰ Według niektórych badań i licznych jednostkowych obserwacji niedobór witaminy D występuje nawet u 80-90% dzieci i dorosłych z bólami kostno-mięśniowymi i osłabieniem.¹¹ Jednak związek przyczynowy między niedoborem witaminy D a występowaniem bólu potwierdza jedynie kilka wiarygodnych badań interwencyjnych. Stężenie witaminy D może również odzwierciedlać tylko stan odżywienia i świadczyć o występującym w tych populacjach niedożywieniu i braku ruchu na świeżym powietrzu związanym z przewlekłymi chorobami. W badaniu z randomizacją i kontrolą placebo prowadzonym metodą ślepej próby wykazano, że nie ma korzyści ze stosowania suplementacji witaminą D w zakresie wymienionych objawów kostno-mięśniowych.¹² Znaczenie oznaczania stężenia witaminy D u kobiet ciężarnych i karmiących w celu ewentualnej korekty nieprawidłowości pozwolił ustalić trwające obecnie badania interwencyjne.

Które badanie najlepiej odzwierciedla zasoby witaminy D?

Witamina D pochodząca z pożywienia i syntezy skórnej jest szybko przekształcana do $25(\text{OH})\text{D}$, jednak tylko część z tej substancji krążącej w surowicy jest przekształcana do $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, będącej aktywnym metabolitem. Dlatego oznaczenie całkowitego stężenia $25(\text{OH})\text{D}$ jest najlepszym testem oceniającym zasoby witaminy D w organizmie. Badanie to umożliwi rozpoznanie i monitorowanie niedoboru witaminy D, podczas gdy oznaczenie stężenia frakcji $25(\text{OH})\text{D}_2$ i $25(\text{OH})\text{D}_3$ może ułatwić monitorowanie leczenia. Przykładowo, brak poprawy klinicznej i odpowiedniego wzrostu stężenia $25(\text{OH})\text{D}_2$ lub $25(\text{OH})\text{D}_3$ i całkowitego $25(\text{OH})\text{D}$ u pacjentów przyjmujących suplementację witaminy D_2 lub D_3 może wskazywać na niedostateczną dawkę suplementacyjną, nieprzestrzeganie zaleceń lub zaburzenia wchłaniania. Niektóre testy laboratoryjne nie pozwalają na rozróżnienie pomiędzy $25(\text{OH})\text{D}_2$ a $25(\text{OH})\text{D}_3$, i wskazują tylko

Tabela 1. Częstość występowania niedoboru witaminy D w populacjach pacjentów powszechnie spotykanych w praktyce klinicznej

Pensjonariusze domów opieki lub pacjenci przebywający na stałe w domach; średni wiek 81 lat	25-50%
Starsze pacjentki leczone ambulatoryjnie w wieku >80 lat	44%
Kobiety z osteoporozą między 70. a 79. r.ż.	30%
Pacjenci ze złamaniem kości udowej; średni wiek 77 lat	23%
Afroamerykanki w wieku między 15. a 49. r.ż.	42%
Dorośli pacjenci leczeni szpitalnie; średni wiek 62 lata	57%

całkowite stężenie 25(OH)D. W innych natomiast stężenie metabolitów D₂ może być niedoszacowane, przez co suplementacja D₂ wydaje się nieskuteczna.

U osób bez chorób nerek lub kości prawidłowe stężenie wapnia i fosforanów w surowicy jest utrzymywane głównie dzięki współdziałaniu dwóch hormonów: parathormonu (PTH) i kalcytriolu. Przy niedoborze witaminy D wtórna nadczynność przytarczyc powoduje uwolnienie wapnia z rezerw kostnych i jego nerkową resorpcję, co pozwala zachować prawidłowe stężenie wapnia i fosforanu w surowicy. Z tego względu wykrywa się więc prawidłowe stężenie wapnia i fosforanów w surowicy, stężenie PTH w górnym zakresie normy lub zwiększone, prawidłowe lub zwiększone stężenie całkowitej fosfatazy zasadowej, niski wskaźnik wydalania wapnia w dobowej zbiorce moczu i niskie stężenie całkowitej 25(OH)D. Pacjenci z ciężkim i długotrwałym niedoborem witaminy D mogą mieć jawną hipokalcemię lub hipofosfatemię, ale jest to bardzo rzadkie. Nie należy oznaczać stężenia 1,25(OH)₂D w celu rozpoznania niedoboru witaminy D, gdyż jest ono często prawidłowe lub nawet podwyższone w wyniku zwiększonego stężenia PTH, co może prowadzić do mylnych interpretacji.

Jakie jest optymalne stężenie 25(OH)D?

Zakres podawanych optymalnych stężeń 25(OH)D jest szeroki (25-80 ng/ml), a zdania na temat wartości, które wyznaczają niedobór witaminy D, są podzielone (niektórzy uważają, że niedobór zaczyna się od <30 ng/ml, inni, że od <20 ng/ml). Łagodny i średni niedobór może wiązać się z występowaniem osteoporozy lub wtórnej nadczynności przytarczyc. Ciężki niedobór może prowadzić do nieprawidłowej mineralizacji powstającego osteoidu, powodując krzywicę u dzieci i osteomalację u dorosłych. Większość komórek posiada receptory dla witaminy D. Skutki jej niedoboru w tkankach innych niż kostna nie są jeszcze w pełni poznane, ale uważa się, że mogą obejmować upośledzenie odporności, zwiększone ryzyko reakcji autoimmunologicznych, miopatię, cukrzycę oraz choroby nowotworowe, m.in. raka jelita grubego, piersi i gruczołu krokowego.¹³ Zaobserwowano również korelację między wyższym stężeniem witaminy D a długowiecznością.^{14,15} Dlatego przyjęcie granic „optymalnego” stężenia witaminy D może zależeć od oczekiwanych skutków. Podane w tabeli 4 stężenia witaminy D według Mayo Medical

Laboratories odnoszą się do kobiet i mężczyzn w każdym wieku i wskazują wartości, którymi należy się posługiwać przy podejmowaniu decyzji klinicznych dotyczących suplementacji, a nie są jedynie zakresem normy wyznaczanym w populacji referencyjnej.

Populacyjny zakres normy dla witaminy D może znacznie różnić się w zależności od grupy etnicznej, wieku, lokalizacji geograficznej i pory roku, w której pobierano próbki krwi. W szczególności w północnych szerokościach geograficznych w okresie zimowym nawet u 73% populacji stężenie witaminy D wynosi <20 ng/ml.¹⁶ Istotna jest świadomość wpływu sezonowej i geograficznej zmienności stężeń witaminy D. Osoba z optymalnym stężeniem witaminy D latem, nie zmieniając diety, może cierpieć na jej niedobór zimą z powodu zmiany w ekspozycji na światło słoneczne.

Jak zapobiegać niedoborowi witaminy D i korygować go?

Wielu pacjentów i lekarzy błędnie zakłada, że sama dieta może dostarczyć odpowiedniej ilości witaminy D. Zawartość tej substancji w większości produktów spożywczych (z wyjątkiem tłustych ryb), również wzbogacanych w nią produktów mlecznych, jest niska lub śladowa. Część produktów mlecznych w Stanach Zjednoczonych nie jest wzbogacana, dlatego należy uważnie czytać informacje podane na opakowaniu.

Suplementacja witaminy D jest bezpieczna¹⁷ i tania, ale jej niedobór często nie jest rozpoznany lub dostatecznie leczony. Przyczyny takiego stanu rzeczy są prawdopodobnie następujące: (1) zależne od wieku zalecane dzienne spożycie witaminy D było ustalone przed ukazaniem się wyników badań wykazujących, że do utrzymania prawidłowego stężenia PTH niezbędne jest stężenie 25(OH)D >30 ng/ml; (2) zalecana dzienna podaż witaminy D może być osiągnięta z łatwością za pomocą diety lub codziennego przyjmowania dawki preparatu multiwitaminowego,¹⁸ jednak u wielu osób, szczególnie z grup ryzyka, może to być niewystarczające dla zapewnienia optymalnego stężenia witaminy D w surowicy; (3) lekarze mogą mieć obawy przed zalecaniem większych dawek witaminy D. Biorąc pod uwagę znikomą liczbę doniesień o toksyczności witaminy D w porównaniu z obszerną literaturą dotyczącą szkodliwych następstw jej niedoboru, strach przed przedawkowaniem jest nieuzasadniony. Rzadkie

Tabela 2. Czynniki ryzyka niedoboru witaminy D

Zmniejszona podaż
Niedostateczne spożycie
Niedożywienie
Niedostateczna ekspozycja na światło słoneczne
Choroby przewodu pokarmowego
Zaburzenia wchłaniania (np. zespół krótkiego jelita, zapalenie trzustki, choroba zapalna jelit, amyloidoza, celiakia, stan po operacjach bariatrycznych upośledzających wchłanianie)
Zaburzenia czynności wątroby
Zażywanie niektórych leków przeciwpadaczkowych (zwiększenie aktywności 24-hydroksylazy)
Ciężkie choroby wątroby lub niewydolność tego narządu (zmniejszenie aktywności 25-hydroksylazy)
Przyczyny nerkowe
Starzenie się (zmniejszenie aktywności 1- α hydroksylazy)
Niewydolność nerek, współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) <60% (zmniejszenie aktywności 1- α hydroksylazy)
Zespół nerczycowy (zmniejszone stężenie białka wiążącego witaminę D)

występowanie zatruc witaminą D wynika po części ze zdolności nerek do regulacji i ograniczenia wytwarzania jej aktywnego metabolitu – kalcytriolu. Wzrost stężenia kalcytriolu powoduje zahamowanie wydzielania PTH, zarówno bezpośrednio, ze względu na obecność w genie PTH fragmentu regulowanego przez witaminę D, jak i pośrednio, w wyniku zwiększania jelitowego wchłaniania wapnia. W konsekwencji dochodzi do zmniejszenia syntezy kalcytriolu przez nerki. Dostępność kalcytriolu jest ograniczona również poprzez zwiększenie aktywności nerkowej 24-hydroksylazy, powodującej powstanie nieaktywnych metabolitów kalcytriolu (1,24,25-trihydroksywitamina D) i kalcydiolu (24,25-dihydroksywitamina D). Transkrypcja genu 24-hydroksylazy znajduje się pod kontrolą kalcytriolu, co zapewnia dokładną regulację przez ujemne sprzężenie zwrotne.

Suplementy witaminy D₂ v. D₃: jaka jest odpowiednia dawka?

Zarówno witamina D₂ (ergokalcyferol), jak i D₃ (cholekalcyferol) są dostępne jako suplementy diety. Kwestia, która z nich jest skuteczniejsza, pozostaje dyskusyjna. Obie wydają się skuteczne w zapobieganiu i leczeniu niedoboru witaminy D pod warunkiem uzyskania odpowiedniego stężenia całkowitej 25(OH)D we krwi. Odmienności wynikają głównie z różnic w czasie półtrwania w surowicy, które są istotne dla ustalenia odpowiedniego dawkowania i częstości monitorowania leczenia. Pojedyncza dawka 50 000 j.m. D₂ lub D₃ powoduje podobny wzrost stężenia całkowitej 25(OH)D, jednak ze względu na istotnie dłuższy czas półtrwa-

nia D₃ wystarczy rzadsze jej dawkowanie.¹⁹ Nie wykazano różnic w stężeniu witaminy D we krwi [25(OH)D₂, 25(OH)D₃ lub całkowitej 25(OH)D] przy stosowaniu dziennej dawki 1000 j.m. witaminy D₂ v. D₃.²⁰ W badaniu porównującym podawanie 1600 j.m. D₂ raz dziennie v. 1600 j.m. D₃ raz dziennie v. 50 000 j.m. D₂ raz w miesiącu v. 50 000 j.m. D₃ raz w miesiącu wykazano jednak po roku nieco wyższe stężenia 25(OH)D₃ po podawaniu witaminy D₃, co wskazuje na jej przewagę. Istotną wadą tego badania był fakt, że średnie całkowite stężenie 25(OH)D u pacjentów na początku badania mieściło się w zakresie normy (33 ng/ml), a osoby z niedoborem witaminy D mogą w inny sposób reagować na leczenie.²¹ My zalecamy podawanie preparatów D₃, w szczególności przy rzadkim dawkowaniu (tj. rzadszym niż raz w tygodniu). Preparaty zawierające witaminę D₂ należy preferować tylko u osób stosujących dietę wegetariańską lub wegańską. Aby zapewnić maksymalne wchłanianie, zaleca się przyjmowanie preparatów D₂ i D₃ z posiłkami zawierającymi tłuszcz.

Od 1997 r. Food and Nutrition Board zaleca dzienne spożycie witaminy D w dawce 200-600 j.m.¹⁸ Uważa się, że pokrywa ona zapotrzebowanie u każdego, jednak brak danych lub niepewność co do ich wiarygodności nie pozwalają na przekonujące określenie zalecanej dziennej dawki. Wielkość zalecanego dziennego spożycia ustala się na podstawie stężenia całkowitej 25(OH)D w surowicy, które powinno być utrzymane na poziomie co najmniej 11 ng/ml.¹⁸ Mimo iż powyższe zalecenia są nadal stosowane przy wzbogacaniu pożywienia w witaminę D oraz ustalaniu dawek wielu suplementów diety, powszechnie uważa się, że są one przestarzałe.²² W 2010 r. spodziewana jest rewizja zaleceń dietetycznych dotyczących witaminy D przygotowana przez Institute of Medicine [informacje na temat nowych zaleceń podano w komentarzu do artykułu – przyp. red.].

Jaka dawka witaminy D jest potrzebna, aby skorygować jej ciężki niedobór (<10 ng/ml)? Powszechnie stosowanym postępowaniem, choć niezwyfikowanym w badaniach klinicznych, jest podawanie dawek wysycających (np. 50 000 j.m. witaminy D doustnie raz w tygodniu przez 2-3 miesiące lub 3 razy w tygodniu przez miesiąc). Przegląd różnych schematów podawania dawek wysycających wskazuje, że minimalna całkowita dawka zapewniająca osiągnięcie po zakończeniu terapii stężenia 25(OH)D >30 ng/ml wynosi 600 000 j.m.²³ Ważne jest, że u żadnego pacjenta nie doszło do hiperkalcemii w trakcie takiego leczenia. W przypadku łagodnego lub średniego niedoboru witaminy D (11-25 ng/ml) mogą wystarczyć mniejsze dawki i krótszy czas terapii. Często popełnianym błędem w leczeniu niedoboru witaminy D jest przerwanie terapii lub podawanie niewystarczającej dawki po osiągnięciu optymalnego stężenia 25(OH)D. Niezależnie od początkowej terapii wysycającej, zakładając, że nie zmienia się dieta i tryb życia pacjenta, należy stosować dawkę 800-2000 j.m./24 h lub większą, by utrzymać prawidłowe stężenie witaminy D i zapobiec nawrotowi niedoboru (tab. 3).²⁴ Dawka podtrzymująca, wynosząca średnio 2000 j.m./24 h, mieści się w bezpiecznych

granicach według aktualnie ustalonych wytycznych i znajduje się poniżej bezpiecznej górnej granicy normy podawanej przez różnych badaczy.¹⁷

Pacjenci z zespołem złego wchłaniania, karmieni przez sondę lub żywieni pozajelitowo powinni być traktowani szczególnie. Pacjenci żywieni przez sondę (jednak bez zaburzeń wchłaniania) mają podobne zapotrzebowanie na witaminę D jak osoby odżywiające się doustnie. Nie można u nich stosować kapsułek ergokalcyferolu (witamina D₂), gdyż jest on rozpuszczony w oleju, który może zatykać sondę, można natomiast stosować kapsułki i tabletki zawierające cholekalcyferol (witamina D₃) w formie proszku. U pacjentów z zespołem złego wchłaniania często konieczna jest większa dawka podtrzymująca. Na przykład pacjenci po operacjach wyłączających żołądek mogą potrzebować 50 000 j.m. witaminy D₂ lub D₃ raz w tygodniu lub nawet codziennie, aby utrzymać stałe odpowiednie stężenie witaminy D. Standardowe doustne preparaty multiwitaminowe do żywienia pozajelitowego zawierają tylko 200 j.m., dawkę, która pomaga utrzymać prawidłowe stężenie 25(OH)D przez krótki czas, ale może nie być wystarczająca, aby wyrównać niedobór witaminy D. W skrajnych przypadkach złego wchłaniania, jeśli duże doustne dawki witaminy D są niewystarczające, skuteczną może być ekspozycja na UVB (np. światło słoneczne lub fototerapia).²⁵ W Stanach Zjednoczonych nie jest dostępna witamina D w postaci domięśniowej, choć zdarza się, że preparaty takie są przygotowywane w wyspecjalizowanych aptekach do ograniczonego użytku.²⁶

Tabela 3. Wyniki badań laboratoryjnych i obrazowych sugerujące niedobór witaminy D

Badania laboratoryjne
Małe wydalanie wapnia w dobowej zbiórce moczu (jeśli pacjent nie przyjmuje tiazydowych leków moczopędnych)
Zwiększone stężenie parathormonu
Zwiększone stężenie całkowitej fosfatazy zasadowej i jej frakcji kostnej
Zmniejszone stężenie wapnia lub fosforanów w surowicy
Badania obrazowe
Zmniejszona gęstość mineralna kości (osteopenia lub osteoporoza)
Niskoenergetyczne złamania kości
Pseudozłamania

Znaczenie toksyczności witaminy D i wapnia

Jaką rolę odgrywa spożycie wapnia?

Za utrzymanie prawidłowego stężenia wapnia w surowicy odpowiada wiele powiązanych ze sobą procesów, w tym wchłanianie jelitowe wapnia, pobieranie i uwalnianie go z kości oraz regulacja wydalania przez nerki. Jak już wspomniano, witamina D odgrywa istotną rolę w każdym z tych procesów. Jej niedobór upośledza wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego, prowadzi do wtórnej nadczynności przytarczyc i zwiększa ryzyko utraty masy kostnej. Heaney i wsp.²⁷ stwierdzili, że maksymalne wchłanianie wapnia u mężczyzny odbywa się przy stężeniu 25(OH)D 30-40 ng/ml, odpo-

Tabela 4. Zakresy norm dla całkowitego stężenia 25-hydroksywitminy D [25(OH)D] w surowicy według Mayo Medical Laboratories^a

Ciężki niedobór ^b	<10 ng/ml
Łagodny-średni niedobór ^c	10-24 ng/ml
Optymalne stężenie ^d	25-80 ng/ml
Prawdopodobieństwo zatrucia	>80 ng/ml

^a Przelicznik SI: aby przeliczyć stężenie 25(OH)D na nmol/l, należy pomnożyć przez 2,496.

^b Może wiązać się z rozwojem osteomalacji lub krzywicy.

^c Może wiązać się z wtórną nadczynnością przytarczyc lub osteoporozą.

^d Stężenie w zdrowej populacji.

wiadającemu stężeniu witminy D niezbędnemu do hamowania nadmiernego wydzielania PTH. Jednak nawet przy prawidłowym stężeniu witminy D w organizmie niewystarczające spożycie wapnia może prowadzić do wtórnej nadczynności przytarczyc. Wytyczne National Osteoporosis Foundation zalecają mężczyznom i kobietom poniżej 50. r.ż. spożycie 1000 mg/24 h wapnia elementarnego, a od 50. r.ż. 1200 mg/24 h (http://www.nof.org/prevention/calcium_and_VitaminD.htm, stan na dzień 24.12.2009). Należy pamiętać o kilku ważnych kwestiach dotyczących suplementacji wapnia.

Po pierwsze, jednorazowo skutecznie może wchłoniąć się nie więcej niż 500-600 mg wapnia elementarnego, jego nadmiar jest wydalany z kałem.

Po drugie, do wchłaniania wapnia niezbędne jest kwaśne środowisko w żołądku. Jednak nawet u osób z bezkwaśnością wapiń wchłanianie się w wystarczającym stopniu, jeśli jest przyjmowany z pokarmami. Jeśli bezkwaśność jest spowodowana częściowym wycięciem żołądka, operacjami bariatrycznymi lub leczeniem zmniejszającym wydzielanie kwasu solnego, np. inhibitorami pompy protonowej, preferuje się suplementację preparatami bardziej kwaśnego cytrynianu wapnia [w Polsce niedostępne – przyp. red.] zamiast węglanu wapnia. Cytrynian nie powinien być jednak podawany przez sondy do żywienia pozajelitowego, gdyż może je zatykać.

Po trzecie, jeśli nie ma niedoboru witminy D, w organizmie wchłania się około 30% wapnia przyjmowanego z pożywieniem i w postaci suplementów diety.²⁷ W przypadku dziennego spożycia 1000 mg wapnia 30% (300 mg) jest wchłonięte, z czego 50 mg jest konieczne dla zdrowego rozwoju kości, zaś pozostałe 250 mg jest wydalane przez nerki (prawidłowe dobowe wydalanie wapnia z moczem wynosi około 100-250 mg/24 h). Przy niedoborze witminy D tylko około 10% spożytego wapnia może zostać wchłonięte. Z tego powodu zmniejsza się wydalanie wapnia z moczem (tylko 50 mg na każdy 1000 mg spożytego wapnia). Mimo iż ocena dobowego wydalania wapnia z moczem jest badaniem uciążliwym, stanowi wiarygodny test oceniający spożycie zarówno wapnia, jak i witminy D. Należy pamiętać, że tiazydowe leki moczopędne, lit i dieta niskosodowa zmniejszają wydalanie wapnia z moczem, nadmiar sodu w diecie natomiast zwiększa je.

Po czwarte, jak już wcześniej wspomniano, niskie stężenie 25(OH)D może wiązać się z wtórną nadczynnością przytarczyc i nieprawidłową mineralizacją kości. Dlatego zwiększone stężenie PTH oraz fosfatazy zasadowej (całkowitej lub frakcji kostnej) i niskie dobowe wydalanie wapnia w moczu powinny nasunąć podejrzenie niedoboru witminy D. Przykładowo, niedobór witminy D można podejrzewać u zdrowej osoby z podwyższonym stężeniem fosfatazy, szczególnie jeśli stężenia innych enzymów wątrobowych są prawidłowe.

Co z toksycznością witminy D?

Zatrucia witaminą D nie należy rozpoznawać wyłącznie na podstawie podwyższonego stężenia 25(OH)D, lecz tylko w przypadku wystąpienia zespołu klinicznego charakteryzującego się podwyższonym stężeniem witminy D i wapnia w surowicy, któremu często (choć nie zawsze) towarzyszy hiperfosfatemia i zwiększone wydalanie wapnia z moczem. Przy zatruciu mogą wystąpić objawy hiperkalcemii (np. nudności, odwodnienie, zaparcia), oraz hiperkalciurii (np. częstomocz, kamica nerkowa). Stwierdzenie wyłącznie podwyższonego stężenia witminy D, bez hiperkalcemii, powinno skłonić do dalszej diagnostyki, w przeciwieństwie do stanu hiperkalcemii nie wymaga jednak pilnego leczenia. Mimo że nadmierna suplementacja witaminą D może prowadzić do hiperkalcemii, zatrucie zdarza się bardzo rzadko i występuje niemal wyłącznie po długotrwałym przyjmowaniu dużych dawek (>10 000 j.m./24 h) u pacjentów z prawidłowym wchłanianiem jelitowym lub spożywających dodatkowo nadmierne ilości wapnia. Stężenie 25(OH)D 80 ng/ml było najniższym, jakie odnotowano w przypadku zatrucia u pacjentów bez pierwotnej nadczynności przytarczyc, z prawidłową funkcją nerek. U większości pacjentów ze stwierdzonym toksycznym działaniem witminy D jej stężenie przekracza 150 ng/ml.²⁸ Według ostatnio opublikowanej pracy Binkleya i wsp.²¹ suplementacja witminy D w dawce 1600 j.m./24 h lub 50 000 j.m. raz w miesiącu nie łączyła się z wystąpieniem żadnych laboratoryjnych parametrów toksyczności (np. zwiększonego stężenia 25(OH)D, PTH, kostnej frakcji fosfatazy zasadowej i dobowego wydalania wapnia), a nawet u 19% badanych nie była wystarczająca, aby zwiększyć stężenie 25(OH)D do >30 ng/ml.

Podsumowanie

Witamina D jest istotna dla struktury i metabolizmu kości i prawidłowego funkcjonowania innych tkanek. Wiadomo, że u wielu osób jej stężenie jest niższe niż zalecane dla utrzymania optymalnego zdrowia. Na całym świecie najważniejszym źródłem witminy D jest skórna synteza pod wpływem ekspozycji na promieniowanie UVB pochodzące ze światła słonecznego. Na wytwarzanie witminy D wpływają: szerokość geograficzna, zwyczajnie dotyczące ubioru, pora roku, unikanie słońca i stosowanie kosmetyków z filtrami słonecznymi. Do powstawania jej niedoboru

mogą przyczynić się choroby przewodu pokarmowego, wątroby i nerek, najczęściej jednak jest on spowodowany niewystarczającą podażą w diecie. Niedobór witaminy D wynikający z braku ekspozycji na UVB nie daje się łatwo skorygować za pomocą samej diety, bez zastosowania preparatów suplementacyjnych. Wzbogacanie produktów spożywczych w witaminę D opiera się na przestarzałych zaleceniach dotyczących dziennego spożycia. Suplementacja witaminy D w dawce 800-1000 j.m./24 h lub 50 000 j.m. raz w miesiącu jest bezpieczna u większości osób i może zapewnić uzyskanie prawidłowego stężenia witaminy D. Wartości te

mieszczą się w zakresie aktualnie ustalonej bezpiecznej i tolerowanej górnej granicy dawki witaminy D dla wszystkich osób od 1. r.ż., wynoszącej 2000 j.m./24 h. W 2010 r. planowane jest opublikowanie zrewidowanych zaleceń dotyczących dziennego spożycia witaminy D [patrz komentarz do artykułu – przyp. red.].

Adres do korespondencji: Daniel L. Hurley, MD, Division of Endocrinology, Mayo Clinic, 200 First St SW, Rochester, MN 55905, USA. E-mail: hurley.daniel@mayo.edu

Translated and reproduced with permission from Mayo Clinic Proceedings.

Piśmiennictwo:

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.
- Plotnikoff GA. Weather or not: the importance of vitamin D status monitoring and supplementation. *Minn Med* 2009;92(11):43-46.
- Khoja SO, Khan JA, Berry JL, et al. Nutritional influences on bone in Saudi Arabian women: widespread vitamin D deficiency. Presented at the 6th International Symposium on Nutritional Aspects of Osteoporosis; Lausanne, Switzerland; May 4-6, 2006.
- Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001;22:477-501.
- Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Intern Med* 2000;247:260-268.
- Ginde AA, Liu MC, Camargo CA Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med* 2009;169:626-632.
- Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18:343-351.
- Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637-1642.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-2264.
- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353-373.
- Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1463-1470.
- Arnold DS, Odean MJ, Dornfeld MP, et al. Correlation of symptoms with vitamin D deficiency and symptom response to cholecalciferol treatment: a randomized controlled trial. *Endocr Pract* 2009;15:203-212.
- DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1689S-1696S.
- Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1730-1737.
- Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, et al. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. Adults. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1595-1603.
- Reusch J, Ackermann H, Badenhop K. Cyclic changes of vitamin D and PTH are primarily regulated by solar radiation: 5-year analysis of a German (50 degrees N) population. *Horm Metab Res* 2009;41:402-407.
- Hathcock JN, Shao A, Vieth R, et al. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007;85:6-18.
- Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC: National Academy Press; 1999:71-145.
- Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D₂ is much less effective than vitamin D₃ in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5387-5391.
- Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, et al. Vitamin D₂ is as effective as vitamin D₃ in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:677-681.
- Binkley N, Gemar D, Engelke J, et al. Dosing with ergocalciferol or cholecalciferol, 1,600 j.m. daily or 50,000 j.m. monthly, is safe but does not assure vitamin D adequacy. *J Bone Miner Res* 2009;24 (suppl 1).
- Yetley EA, Brule D, Cheney MC, et al. Dietary reference intakes for vitamin D: justification for a review of the 1997 values. *Am J Clin Nutr* 2009;89:719-727.
- Pepper KJ, Judd SE, Nanes MS, et al. Evaluation of vitamin D repletion regimens to correct vitamin D status in adults. *Endocr Pract* 2009;15:95-103.
- Heaney RP. The Vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:13-19.
- Chandra P, Wolfenden LL, Ziegler TR, et al. Treatment of vitamin D deficiency with UV light in patients with malabsorption syndromes: a case series. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007;23:179-185.
- Bertino JS, Reed MD, Lambert PW, et al. Stability of an extemporaneous formulation of injectable cholecalciferol. *Am J Hosp Pharm* 1981;38:1932-1933.
- Heaney RP, Dowell MS, Bierman J, et al. Absorbability and cost effectiveness in calcium supplementation. *J Am Coll Nutr* 2001;20:239-246.
- Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008;88:582S-586S.



Komentarz:
dr n. med. Waldemar
Misiorowski
Klinika Endokrynologii CMKP,
Warszawa

Po upowszechnieniu się suplementacji witaminy D u niemowląt wydawało się, że problem krzywicy został defini-

tywnie rozwiązany i większość lekarzy przestała interesować się tematem niedoboru witaminy D. Krzywica to jednak tylko wierzchołek góry lodowej. Po opracowaniu wiarygodnych metod oznaczania 25(OH)D i wyznaczeniu nowych norm zapotrzebowania na witaminę D, opartych na podstawach fizjologicznych okazało się, że niedobory tej substancji są powszechne, i to zarówno u dzieci, jak i u dorosłych.

Niedobór witaminy D powoduje zahamowanie rozwoju i dojrzewania szkieletu, począwszy od okresu płodowego aż do zakończenia wzrastania, zaś w wieku dojrzałym nasila postęp osteoporozy. Pojęcie „witamina D” jest mylące, ponieważ wg klasycznej definicji witamina jest substancją, której niedobory w diecie mogą wywoływać stany chorobowe związane z jej brakiem. Ponieważ większość (80-90%) cholekalcyferolu jest syntetyzowana w skórze z cholesterolu pod wpływem promie-

niowania ultrafioletowego, określenie „witamina D” spełniałoby kryteria tylko w przypadku niedostatecznej syntezy skórnej. Jest ono jednak tradycyjnie powszechnie używane w odniesieniu do cholekalcyferolu (witamina D₃) i ergokalcyferolu (witamina D₂). Określenia „witamina D” nie stosuje się natomiast do analogów i metabolitów, takich jak alfadiol czy kalcytriol.

Wśród przyczyn niedoboru witaminy D wymienia się m.in.:

- zmniejszoną syntezę skórną (stosowanie kremów z filtrami UV, hiperpigmentacja, starzenie się, obecność blizn, oparzeń)
- zmniejszoną biodostępność (złe wchłanianie, choroby przewodu pokarmowego)
- upośledzenie syntezy 25(OH)D (niewydolność wątroby)
- upośledzenie syntezy 1,25(OH)₂D (niewydolność nerek)
- nasiloną eliminację (zespół nerczycowy, stosowanie leków przeciwpadaczkowych, antyretrowirusowych, nadczynność tarczycy).

Należy także pamiętać, że u osób otyłych dochodzi do sekwestracji znacznych ilości 25(OH)D w tkance tłuszczowej, co czyni ją niedostępną dla potrzeb organizmu. Podane w artykule rekomendowane dzienne dawki witaminy D (200 j.m. dla dzieci i dorosłych do 50. r.ż., 400 j.m. dla dorosłych od 51. do 70. r.ż. i 600 j.m. dla osób po 70. r.ż.) w świetle dzisiejszej wiedzy wydają się stanowczo zbyt niskie. Również formułując najnowsze zalecenia, z 2010 r.: 600 j.m. witaminy D/24 h dla dzieci i dla dorosłych od 1. do 70. r.ż. oraz 800 j.m./24 h dla osób po 70. r.ż., amerykański Institute of Medicine wykazał daleko idący konserwatyzm (<http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Report-Brief.aspx>). Większość ekspertów zgadza się, że w przypadku niedostatecznej ekspozycji na światło słoneczne zarówno dzieci, jak i dorośli wymagają dobowej podaży 800-1000 j.m. Należy przy tym pamiętać, że w szerokości geograficznej Polski, warunki, które umożliwiają ekspozycję na światło słoneczne wystarczającą do syntezy skórnej witaminy D, panują wyłącznie od maja do września. Szczególne znaczenie w zapobieganiu skutkom niedoboru witaminy D ma jej dawkowanie u matek karmiących i niemowląt. Ludzkie mleko zawiera stosunkowo mało witaminy D (około 20 j.m./l), a jeszcze mniej przy niedoborze tej witaminy u matki. Dopiero suplementacja w dobowej dawce 4000 j.m. umożliwia nie tylko osiągnięcie u matki stężenia 25(OH)D w su-

rowicy >30 ng/ml, ale także wystarczającą jej zawartość w mleku. Rekomendacje kanadyjskie, warte rozważenia ze względu na podobne do polskich warunki ekspozycji na słońce w tym kraju, zalecają stosowanie u wszystkich niemowląt i dzieci do 18. r.ż. 400 j.m. witaminy D₃ dziennie. Wobec powszechnej dostępności w Polsce preparatów witaminy D₃ (cholekalcyferolu) dla polskiego czytelnika rozważania na temat biorównoważności cholekalcyferolu (naturalnie syntetyzowanego w skórze ludzi) i ergokalcyferolu (witaminy D₂ pochodzenia roślinnego) są czysto akademickie, mają natomiast istotne znaczenie w USA, gdzie nadal podstawowymi preparatami farmakologicznymi są preparaty witaminy D₂. Należy natomiast podkreślić, że łatwo dostępne w Polsce i tanie preparaty aktywnego syntetycznego analogu witaminy D, alfakalcydolu, nie powinny być rutynowo stosowane w prewencji prostego niedoboru witaminy D, a raczej rezerwowane dla chorych z niewydolnością nerek czy innymi zaburzeniami aktywności 1 α -hydroksylazy nerkowej.

Odkrycie, że większość tkanek w organizmie posiada aktywne receptory dla witaminy D, zwiększyło zainteresowanie jej działaniami pozakostnymi. Receptory dla witaminy D znaleziono m.in. w komórkach mózgu, gruczołach piersiowych, okrężnicy, gruczołu krokowego, a także układu odpornościowego. Co więcej, w wielu komórkach i tkankach znajduje się 1 α -hydroksylaza umożliwiająca lokalną syntezę aktywnej 1,25(OH)₂D. Witamina D bezpośrednio lub pośrednio kontroluje ponad 200 genów, w tym tych odpowiedzialnych za kontrolę cyklu komórkowego: proliferację, różnicowanie i apoptozę komórek, a także za angiogenezę. Wydaje się więc, że prawidłowe zaopatrzenie w witaminę D może odgrywać niezwykle istotną rolę w przeciwdziałaniu rozwojowi wielu chorób przewlekłych, w tym nowotworów, chorób z autoagresji i chorób układu krążenia, a więc szeroko pojmowanym konsekwencjom starzenia się.

Podsumowując, należy pamiętać, że:

- Nierozpoznany niedobór witaminy D występuje często.
- Stężenie 25(OH)D w surowicy określa stan zaopatrzenia organizmu w witaminę D.
- Stężenie 25(OH)D jest nie tylko parametrem oceny struktury i metabolizmu kości, ale także niezależnym czynnikiem ryzyka chorób nowotworowych i niektórych chorób przewlekłych.

Piśmiennictwo ze str. 55:

15. Foody JM, Brown WV, Zieve F, et al. Safety and efficacy of ezetimibe/simvastatin combination versus atorvastatin alone in adults ≥ 65 years of age with hypercholesterolemia and with or at moderately high/high risk for coronary heart disease (the VYTELD study). *Am J Cardiol* 2010;106(9):1255-1263. [PMID]: 21029821.
16. McCormack T, Harvey P, Gaunt R, et al; IN-PRACTICE study. Incremental cholesterol reduction with ezetimibe/simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin in UK General Practice (IN-PRACTICE): randomised controlled trial of achievement of Joint British Societies (JBS-2) cholesterol targets. *Int J Clin Pract* 2010;64(8):1052-61.
17. Trwanie życia w 2009 r., „Informacje i Opracowania Statystyczne”, GUS, Warszawa 2010. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_I_trwanie_zycia_w_Polsce_w_2009.pdf. (dostęp 25.03.2011).
18. Pawełczyk T, Kłoszewska I. Czy statyny znajdują zastosowanie w chorobie Alzheimera? *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2005;14(3):209-216.
19. Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB, et al. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol* 2002;59(2):223-7.
20. Hajjar I, Schumpert J, Hirth V, et al. The impact of the use of statins on the prevalence of dementia and the progression of cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57(7):M414-8.
21. Sparks DL, et al. Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease: preliminary results. *Arch Neurol* 2005;62(5):753-7.
22. Feldman HH, et al. On behalf of the LEADe Investigators. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease. LEADe. *Neurology*, Published online before print March 3, 2010, doi:10.1212/WNL.0b013e3181d6476a).
23. Collaborative Group. The Study of Heart and Renal Protection (SHARP): Randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010;160:785-794.e10.