

Rola suplementacji wapnia i witaminy D₃ u chorych ze złamaniami kości

The Role of Calcium and Vitamin D₃ Supplementation in Patients with Fracture of Bones

Grzegorz Szczęsny

Klinika Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska
Department of Orthopedics and Traumatology of the Musculoskeletal System, Medical University of Warsaw, Poland

Zrost kostny jest procesem biologicznym, którego celem jest przywrócenie ciągłości tkanki kostnej poprzez wytworzenie między odłamami kostniny remodelowanej w dalszych fazach gojenia do dojrzałej tkanki kostnej.

Z ortopedycznego punktu widzenia celem gojenia jest przywrócenie właściwości mechanicznych kości utraconych wskutek złamania. Brak ruchomości patologicznej, zdolność przenoszenia obciążeń mechanicznych oraz ustępowanie dolegliwości bólowych, a co za tym idzie – powrót funkcji podporowej kończyny, są podstawowymi wskaźnikami postępu procesów gojenia, dla których narastanie kostniny w obrębie szpary przełomu obserwowane w obrazie rentgenowskim jest elementem dodatkowym. Ponieważ za właściwości mechaniczne odpowiedzialna jest jej macierz zewnątrzkomórkowa – jej elementy nieorganiczne (związki wapniowo-fosforanowe, hydroksyapatyt) i białka (gł. kolageny) – odkładanie białek macierzy między odłamami i jej mineralizacja są najważniejszymi procesami w przywracaniu funkcji podporowej kości.

Macierz kostna stanowi łącznie ok. 95% masy kości, w tym elementy nieorganiczne (związki wapniowo-fosforanowe tworzące hydroksyapatyt) ok. 70%, a organiczne (białka, głównie kolagen) pozostałe 25%. Paradoksalnie, pomimo ogromnego znaczenia klinicznego, przebieg procesu mineralizacji szpary przełomu, tj. odkładania w jej obrębie hydroksyapatytu, jest relatywnie mało poznany i nie budzi większego zainteresowania lekarzy praktyków. Proces ten postępuje dzięki zasiedleniu szpary przełomu przez populację komórkową zdolną do odkładania organicznych (białkowych, głównie kolagen typu I-go) i nieorganicznych składowych macierzy zewnątrzkomórkowej [1,2]. Białka kości odgrywają ważną rolę w jej fizjologii i mechanice stanowiąc z jednej strony rusztowanie dla odkładania elementów nieorganicznych macierzy, z drugiej – zwiększając elastyczność kości [3]. Przebiegający w trakcie życia osobniczego proces przebudowy enzymatycznej

białek macierzy zewnątrzkomórkowej wyznacza kierunek tworzenia beleczek kostnych, optymalizując ich przestrzenne umiejscowienie względem sił mechanicznych oddziałujących na kość, a tym samym optymalizując jej właściwości mechaniczne.

Proces mineralizacji jest procesem zależnym od działania układów enzymatycznych wytwarzanych przez komórki kości – osteocyty, będące komórkami linii osteoblastycznej. Powstają one z komórek prekursorowych, napływających z okalających szparę złamania tkanek miękkich (w tym z warstw rozrodzonych okostnej i śródkostnej, a także z tkanki mięśniowej i tłuszczowej) oraz napływających drogą naczyń krwionośnych z krążenia centralnego. Dojrzejąc, uwalniają białka macierzy, które wraz z postępującą mineralizacją unieruchamiają osteoblasty, powodując ich transformację do osteocytów, osiadłych komórek kości. Osteocyty, łącząc się wypustkami cytoplazmatycznymi, tworzą sieć komórkową odpowiedzialną za modelowanie tkanki kostnej w odpowiedzi na obciążenia mechaniczne. Mechaniczna deformacja błony komórkowej osteocytu już rzędu 0,2-0,4% jego średnicy wywołuje jego aktywację, prowadząc do zwiększenia syntezy białek macierzy [4], a zdolność do hamowania tej stymulacji przez inhibitory cyklooksygenazy uwidacznia rolę prostaglandyn w tym procesie [5,6].

Co prawda komórki kości stanowią jedynie ok 5% masy kości (w tym osteocyty 90%, pozostałe komórki – włączając w to osteoblasty i osteoklasty – 10%) [7], jednak znamieną rolę, jaką odgrywają one w procesach fizjologicznych i patologiach powoduje, że są one *de facto* odpowiedzialne za biologiczne właściwości kości. Zależne są od nich zarówno procesy osteogenezy (tj. kościotworzenia – zależne od osteoblastów), jak i degradacji tkanki kostnej (osteolizy – zależne od osteoklastów). Oba procesy, wzajemnie od siebie zależne, umożliwiają trwającą całe życie osobnicze przebudowę (remodelowanie) kości,

optymalizując jej budowę anatomiczną i mikroarchitekturę dla spełniania funkcji podporowej.

Obie populacje komórkowe pochodzą z odmiennych linii komórkowych (osteoblasty z mezenchymalnych komórek progenitorowych, osteoklasty – ze szpikowej linii komórek hemopoetycznych) i regulują wzajemnie swoją aktywność. Dojrzewające komórki linii osteoblastycznej stymulują osteoklastogenezę, syntetyzując i uwalniając M-CSF (macrophage colony stimulating factor) i RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), a dojrzałe – hamują funkcję osteoklastów poprzez OPG (osteoprotegeryna). Z kolei osteoklasty, uwalniając w trakcie osteolizy zdeponowane w macierzy kostnej czynniki molekularne, stymulują napływanie (chemotaksję) komórek prekursorowych, ich proliferację i różnicowanie w kierunku komórek linii osteoblastycznej.

Osteoklasty zdolne są, dzięki syntetyzowanym i uwalnianym enzymom proteolitycznym (m. in. z grupy metaloproteinaz macierzy) do trawienia białkowych i mineralnych składników macierzy, a dzięki zdolności do silnego zakwaszenia środowiska w obrębie rąbka szczoteczki (anhydraza węglanowa) – do rozpuszczania mineralnych składników macierzy kostnej. Są one komórkami pochodzenia szpikowego, powstającymi w wyniku różnicowania hemopoetycznych komórek pnia (HSC – hematopoietic stem cells), różnicujących kolejno do multipotencjalnych komórek progenitorowych (MPP – multipotent progenitor stem cells), progenitorów linii myeloidalnej (CMP – common myeloid progenitors), progenitorów linii granulocytarno-makrofagalnej (GMP – granulocyte/macrophage progenitors), monocytów i ostatecznie dojrzałych osteoklastów. Ich różnicowanie zależy od odpowiedniej stymulacji molekularnej – silnymi aktywatorami różnicowania hemopoetycznych komórek pnia w kierunku komórek linii osteoblastycznej są m.in. TNF- α , IL-1 i IL-6, RANKL i sterydy kory nadnerczy, natomiast antagonistą – osteoprotegeryna, blokująca ligand receptora RANK (RANKL). Uwalniając RANKL i M-CSF niedojrzałe komórki linii osteoblastycznej stymulują osteoklastogenezę, a poprzez OPG uwalnianą przez dojrzałe osteoblasty – hamują dojrzewanie osteoklastów [8].

Proces regulacji osteoblastów i osteoklastów wymaga współdziałania szeregu innych elementów komórkowych. Najsilniej wyrażoną funkcję spełniają komórki zaliczane do układu odpornościowego (granulocyty, makrofagi i limfocyty), nerwowego i endokrynologicznego (regulacja neuroendokrynną), regulujące prawidłowy przebieg poszczególnych faz gojenia, w tym rekrutację, różnicowanie i prawidłowe działanie progenitorów [9].

Proces mineralizacji macierzy kostnej

Proces odkładania nieorganicznych elementów macierzy zewnątrzkomórkowej kości jest procesem enzymatycznym, polegającym na odkładaniu wytrąconych enzymatycznie jonów wapnia i grup fosforanowych z surowicy krwi z precypitacją nierozpuszczalnych w wodzie związków nieorganicznych z nich zbudowanych – hydroksyapatytu – $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Proces ten zachodzi w pęcherzykach macierzy (matrix vesicles) – strukturach będących wytworami osteoblastów o średnicy ok. 20-200 nm, tworzonych w osteoidzie, w bezpośrednim sąsiedztwie osteoblastów, a w zasadzie ich postaci dojrzałych – osteocytów [10]. Pęcherzyki macierzy zawierają szereg substancji biorących udział w procesie mineralizacji, w tym annexyny (m. in. annexynę V), fosfatazę alkaliczną, calbindinę – D9K, pirofosfatazy, anhydrazę węglanową, AMP-azy, BSP-1, osteonektynę i osteokalcynę. Zawierają również czynnik wzrostu [11,12]. Pęcherzyki macierzy wiążąc się z obecnymi w tkance chrzęstnej włóknami kolagenu typu II-go, IX-go i X-go oraz, poprzez fosfatazę alkaliczną i annexyny, z włóknami kolagenu typu I-go, ulegają w kości eksternalizacji.

Koncentrację jonów wapniowych wewnątrz pęcherzyków macierzy umożliwia ich transport poprzez kanały tworzone przez annexynę, a fosforanowych, uwalnianych ze związków organicznych przez fosfatazę alkaliczną, przez kotransportery jonowe Na/Pi – NPT3/Pit1. Skoncentrowanie wewnątrz pęcherzyków jonów wapniowych i fosforanowych powoduje wytrącanie amorficznych kryształów wapniowo-fosforanowych (proces ten przyspieszany jest przez fosfatydylserynę) jako kryształy octa-Ca/Pi, będących prekursorami hydroksyapatytu. Stopniowe narastanie odkładanych związków wapniowo-fosforanowych powoduje rozrastanie się owych amorficznych kryształów. Wydzielane z pęcherzyków macierzy poprzez działanie osteonektyny, osteokalcyny i kostnej sialoproteiny (BSP-1), ulegają one przekształceniu w hydroksyapatyt, odkładany wokół rusztowania tworzonego w przestrzeni pozakomórkowej przez włókna kolagenu [13,14].

W procesie formowania kształtu beleczek kostnych odgrywają rolę metaloproteiny – enzymy zdolne do przebudowy białek macierzy zewnątrzkomórkowej [15].

Reasumując, proces mineralizacji macierzy kostnej, w głównym stopniu odpowiedzialnej za właściwości mechaniczne kości, jest procesem przebiegającym dzięki obecności jonów wapnia i fosforanów, ulegających precypitacji w obecności odpowiednich enzymów [16]. Odpowiednie środowisko dla owego procesu tworzą komórki linii osteoblastycznej, wytwarzające zarówno enzymy biorące udział w procesie mineralizacji, jak i pęcherzyki macierzy, w obrębie

których indukowana jest mineralizacja. Olbrzymią rolę odgrywają w procesach mineralizacji białka macierzy zewnątrzkomórkowej (głównie kolagen typu II-go, IX-go i X-go, a w kości również typu I-go), tworzące optymalne środowisko dla jej przebiegu [17].

Złamanie kości i proces jego gojenia

Do złamania kości dochodzi wskutek zadziałań sił o amplitudzie przewyższającej wytrzymałość mechaniczną kości. Z oczywistych powodów stan uwapnienia kośćca, osobniczo zależny od wieku, płci, rasy, masy ciała, aktywności ruchowej, stanu odżywienia, schorzeń przewlekłych i ich leczenia, uzależnia rodzaj i rozległość uszkodzeń kości powstałych w wyniku zadziałań urazu. O ile u młodych, wysportowanych i prawidłowo odżywionych osób urazy o nieraz znacznej energii nie są w stanie doprowadzić do złamania kości, to u osób starszych, z zaawansowaną osteoporozą, do złamania może dojść przy nawet niewielkim urazie (najczęściej takim jak upadek z własnej wysokości). Z tego też powodu do rozległych uszkodzeń kośćca mogą doprowadzić procesy patologiczne upośledzające mechaniczną wytrzymałość kości: ogólnoustrojowe, spośród których najczęstszą jest osteoporoza, i miejscowe (guzy nowotworowe i nienowotworowe, torbiele, zmiany zapalne i wiele innych) [18]. Rosnąca liczba urazów narządu ruchu (ocenia się, że w Polsce jest ich ok. kilkaset tysięcy rocznie), wraz z rosnącymi kosztami ich leczenia, wymuszają podjęcie działań dla zmniejszenia ryzyka powstania urazów narządu ruchu. Mają one na celu zarówno ograniczenie podejmowania czynności niosących ryzyko doznania urazu, jak również doprowadzenie do zwiększenia mineralizacji kośćca, zmniejszającego ryzyko powstania rozległych uszkodzeń kośćca wskutek zadziałań urazu.

Zaburzenia zrostu kostnego

Zaburzenia zrostu kostnego wnikają aż 5-10% złamań [19]. W zależności od nasilenia zmian patologicznych, prowadzą one do spowolnienia zrostu kostnego (zrost powolny, zrost opóźniony), a w skrajnych przypadkach – do jego całkowitego zahamowania z powstaniem stawu rzekomego. O powstaniu braku zrostu i w konsekwencji stawu rzekomego możemy mówić w sytuacji, gdy nie doszło do wytworzenia zrostu między odłami, a ustały wszelkie procesy regeneracyjne w szparze złamania. Mogą one być skutkiem braku, uszkodzenia lub zaburzeń napływania komórek prekursorowych, braku lub nieprawidłowej regulacji molekularnej odpowiedzialnej za ich proliferację i różnicowanie w kierunku dojrzałych komórek linii osteoblastycznej, wreszcie funkcjonalnych zaburzeń mineralizacji macierzy kostnej, będącej przyczyną niedoborów substratów (głównie wapnia i fos-

foranów) niezbędnych dla wytworzenia kostniny, tj. do wygojenia złamania.

Niedożywienie

Niedożywienie i głodzenie są obecnie rzadko spotykane we współczesnych społeczeństwach, a nadwaga i otyłość stanowią większy problem zdrowotny niż niedożywienie. Niemniej jednak w pewnych sytuacjach dochodzić może do zaburzeń gojenia na tle nieprawidłowego odżywiania. Należą do nich zaburzenia odżywiania (wręcz głodzenia), czy nieracjonalne odżywianie dietą niekompletną, ubogą w witaminy, mikro- i makroelementy, u osób uzależnionych od alkoholu i narkotyków, u chorych psychicznie, nieprzytomnych oraz z demencją starczą. Do zaburzeń odżywiania dochodzi też w przypadku zaburzeń wchłaniania (ostre i przewlekłe zapalenie trzustki, niewydolność wątroby, u chorych po resekcjach jelita i z wyłoniętym odbytem brzuszny) i w chorobach wyniszczających (procesy nowotworowe, ciężkie infekcje) [20,21,22,23,24].

Negatywny wpływ na gojenie złamań wywierają używki. O ile nikotynie i środkom odurzającym jednoznacznie przypisywany jest negatywny wpływ na przebieg zrostu kostnego, to wpływ alkoholu jest dwojaki. Co prawda uzależnienie wiąże się z negatywnymi skutkami w postaci niehigienicznego trybu życia, nieracjonalnym żywieniem i znacznym pogorszeniem standardu życia oraz związanym z nim zwiększonym ryzykiem zapadalności na inne schorzenia, lecz sam alkohol wywiera pozytywny wpływ na procesy regeneracyjne [25]. Wynika to prawdopodobnie z wysokiej kaloryczności i bardzo dobrej biodostępności etanolu stanowiącego suplementację związków energetycznych dla wszelkich procesów naprawczych, w tym na zrost kostny. Jego nadmierne spożywanie prowadzi jednak do wielu wtórnych zaburzeń, których wspólnym efektem najczęściej jest upośledzenie wszelkich procesów gojenia i regeneracji, w tym złamań (w przypadku złamań najważniejszym skutkiem przewlekłego spożywania alkoholu są zaburzenia gospodarki mineralnej organizmu, wynikające z nieprawidłowego żywienia oraz zaburzeń wchłaniania wapnia, magnezu, witaminy D).

Podstawowymi składnikami żywieniowymi niezbędnymi dla zachowania prawidłowej, fizjologicznej struktury tkanki kostnej oraz prawidłowego jej gojenia jest odpowiednia podaż wapnia, fosforanów oraz witaminy D₃, przy czym substratem niezbędnym dla tworzenia kostniny są jony wapnia, podczas gdy rolą witaminy D jest m.in. umożliwienie ich wchłaniania. Spośród składników pokarmowych, mleko i jego przetwory uważane są za najbardziej zbilansowane pod względem zawartości i przyswajalności jo-

nów wapnia [26]. Bogate w wapń i fosforany są również ryby, produkty zbożowe i wiele innych. Niestety, znaczny odsetek osób z nietolerancją mleka (w tym laktozy), niskie spożycie ryb w naszym kraju, zwłaszcza w postaci niskoprzetworzonej, a także znaczna utrata jonów wapnia i innych mikroelementów oraz witamin z pożywienia poddanego zaawansowanej obróbce przemysłowej, jest przyczyną występowania znacznych niedoborów wapnia, fosforanów i witaminy D, zagrażających zaburzeniami fizjologii kości, nasiloną osteoporozą i zwiększonym ryzykiem występowania złamań [27].

Rola wapnia i witaminy D w biologii i procesach naprawczych kości

Wapń jest jednym z siedmiu (obok fosforu, potasu, siarki, sodu, chloru i magnezu) najważniejszych czynników żywieniowych człowieka. Jego wyjątkowa rola wynika z faktu, że bierze on udział w wielu procesach biologicznych zarówno na poziomie molekularnym, komórkowym, jak i ogólnoustrojowym, będąc składową substancji molekularnych (enzymów) jako aktywator enzymatyczny i aktywator kinaz białkowych (wtórny przekaźnik), aktywator układu krzepnięcia, skurczu tkanki mięśniowej, ważny element przewodnictwa nerwowego, regulator wydzielania i aktywator szeregu hormonów, regulator procesów zapalenia, proliferacji i gojenia tkanek oraz jako budulec szkieletu pełniące funkcję podporową i osłonową dla pozostałych tkanek i narządów. Dzięki różnorodnym funkcjom pełnionym w wielu procesach metabolicznych, wapń odgrywa znaczną rolę w procesach homeo- i hemostazy, w ogólnoustrojowej regulacji neuroendokrynej, w procesach obronnych i naprawczych (układ odpornościowy).

Ilość wapnia w organizmie człowieka ocenia się na 1,5-1,7% masy ciała, z czego 99% stanowi element budulcowy tkanki kostnej i zębów, w postaci hydroksyapatytu (jako nierozpuszczalne w wodzie sole wapniowo-fosforanowe; wapń niezjonizowany), a jedynie 1% wapnia bierze udział w procesach metabolicznych jako składowa białek (wapń zjonizowany). Ważna rola, jaką jony wapnia odgrywają w procesach metabolicznych powoduje, że stężenie wapnia w surowicy krwi podlega bardzo ścisłej regulacji, przy czym niedobory są uzupełniane z depozytów kostnych na drodze osteolizy, stając się przyczyną stopniowo postępującej demineralizacji kości, a występując w okresie wzmożonego kościotworzenia (okres wzrostu, gojenie złamań) – upośledzenia mineralizacji. Znaczne niedobory jonów wapnia, skutkując hipokalcemią w surowicy krwi, powodują zaburzenia funkcji tkanki mięśniowej i nerwowej (drżenia mięśni – tężyczka).

Istnienie mechanizmów regulujących prawidłowe stężenie jonów wapnia w surowicy krwi jest przyczyną długotrwałego utrzymywania się ich prawidłowych wartości, nawet przy znacznych i długotrwałych niedoborach żywieniowych tego pierwiastka lub zaburzeniach jego wchłaniania. Prowadzi to jednak do znacznej utraty mineralnej składowej tkanki kostnej, zmniejszając wytrzymałość mechaniczną kości i predysponując je do złamań [28]. Nadmiar jonów wapnia podlega usuwaniu wraz z moczem (w mniejszym stopniu z żółcią), stając się przyczyną m.in. kamicy moczowej i żółciowej.

Zalecane zapotrzebowanie (całkowite – pożywienie, suplementy) na wapń u zdrowego człowieka dorosłego oceniane jest na 1,5 g/dobę, ulegając zwiększeniu w przypadku procesów zapalnych, gojenia i regeneracji tkanki kostnej (np. pourazowej, poopercyjnej), w ciąży i laktacji do 2,0 g/d i więcej. Prawidłowo zbilansowana dieta pozwala na zapewnienie odpowiedniej podaży wapnia. Problem jednak w tym, że uprzemysłowienie upraw rolnych i hodowli zwierząt, oparte na technikach biogenicznych i z użyciem pasz niekompletnych, prowadzi do produkcji żywności niepełnowartościowej, ubogiej w mikro- i makroelementy. Analogiczne w skutkach są wielkoprzemysłowe technologie przetwarzania żywności, powodujące utratę wielu czynników odżywczych. Co prawda system nadzoru rynku rolno-spożywczego wymusza wzbogacanie podstawowych produktów żywnościowych w witaminy, mikro- i makroelementy, jednak wytwarzane przemysłowo są one niejednokrotnie nieprzyswajalne lub po prostu nieaktywne. Z ich obecnością mamy do czynienia na co dzień – wystarczy zapoznać się z informacją na opakowaniu soków, „masła”, jogurtów czy kefirów [29].

W naszym kraju jednym z najważniejszych źródeł jonów wapnia jest mleko i jego przetwory oraz niskoprzetworzone produkty zbożowe. Uboga i stale obniżająca się podaż ryb zmniejsza ich znaczenie jako ważnego źródła jonów wapnia. Dominacja produktów wysokoprzetworzonych, zubożonych w procesie produkcji o naturalne składniki odżywcze, w tym w wapń i witaminy, zagraża niewystarczającej podaży wapnia z pożywieniem. Proces ten jest potęgowany przez powszechne stosowanie fosforanów w przemyśle spożywczym. Substancje te łącząc się w świetle jelita z jonami metali (głównie wapnia, magnezu i żelaza) prowadzą do powstawania trudno wchłanianych soli, które ulegają wydaleniu z organizmu wraz z kałem, jak i zwiększona utrata wapnia z moczem przy nadmiarze białka i sodu w diecie [30,31]. Prowadzi to, wraz z ograniczoną podażą wapnia, do znacznych niedoborów tego pierwiastka. Konieczność zapewnienia prawidłowego stężenia zjonizowanego wapnia w surowicy krwi zmusza organizm do jego uwalniania z depo-

zytów kostnych, prowadząc tym samym do postępującej demineralizacji kośćca (osteopenia, osteoporoza) zwiększającej podatność na złamania.

Badania z ostatnich lat uwidoczniły znaczne niedobory zarówno wapnia, jak i witaminy D w populacjach współczesnych społeczeństw i to nie tylko w grupach osób starszych, ale już nawet w grupach osób młodych i dorastających [32,33,34]. W populacji polskiej podaż wapnia w diecie ocenia się na jedynie na 65-75% dziennego zapotrzebowania, prowadząc do znacznych jego niedoborów [35], co przy przewlekłych niedoborach witaminy D (umożliwia wchłanianie wapnia z jelit) prowadzi do znacznego zwiększenia ryzyka złamań [36,37]. Stąd też powszechnie postuluje się zwiększoną podaż zarówno wapnia, jak i witaminy D₃, w celu powstrzymania narastającej z wiekiem utraty masy kostnej [38].

Profilaktyka zaburzeń mineralizacji kości (krzywicy w wieku rozwojowym i osteomalacji w wieku dojrzałym) opiera się na zapewnieniu prawidłowej podaży wapnia, fosforanów w diecie oraz zapewnieniu prawidłowych wartości witaminy D₃ (nasłonecznienie skóry – ekspozycja odkrytej skóry twarzy i rąk przez minimum jedną godzinę dziennie; ekspozycja całej skóry na promieniowanie słoneczne powoduje wytworzenie endogennej witaminy D₃ w dawce ok 10000 jednostek dziennie). W pewnych sytuacjach (nieodpowiednia ekspozycja na promieniowanie słoneczne w zimie, niedobory pokarmowe, niewydolność wątroby lub nerek) istnieje konieczność suplementacji witaminy D₃. Zgodnie z wytycznymi suplementacja osób dorosłych witaminą D to do 2 000 j.m. Okresowe niedobory witaminy D suplementowane są wzbogacaniem pokarmów w witaminę D₃ i wapń (m.in. przetwory mleczne, margaryna, soki, pokarmy zbożowe) [39,40].

Obecnie coraz większa liczba laboratoriów analitycznych wykonuje badania stężenia witaminy D₃ w surowicy krwi – za poziom prawidłowy u osób dorosłych przyjmuje się wartości 30-50 ng/ml, a wartości znacznie to przekraczające (powyżej 200 ng/ml) uważa się za toksyczne, choć brak danych klinicznych jednoznacznie potwierdzających negatywne skutki hiperwitaminozy D u osób dorosłych. Mogą być nimi objawy wywołane wtórną hiperkalcemią – bóle głowy, zaparcia, nudności, wymioty, zaburzenia łaknienia. Obserwuje się natomiast znaczne rozpowszech-

nienie krytycznych niedoborów witaminy D sięgających wartości poniżej 5 ng/ml, występujących zwłaszcza u osób starszych. Wiązane jest to z nieodpowiednią dietą, niedostateczną ekspozycją skóry na promieniowanie słoneczne oraz wyższą częstością niewielkiego lub średniego stopnia niewydolności nerek w tej grupie wiekowej. Obserwacje kliniczne wskazują, że niedobory te korelują z podwyższoną częstością występowania zaburzeń mineralizacji tkanki kostnej (osteoporozy), zwiększoną częstością występowania złamań i następującą po nich zwiększoną częstością zaburzeń zrostu kostnego [41,42].

Dużym zagrożeniem dla prawidłowego stężenia witaminy D jest przemysł kosmetyczny, który oferuje szereg kremów z filtrem UV, uniemożliwiających penetrację skóry przez promieniowanie ultrafioletowe pomimo jej ekspozycji na światło słoneczne i poprzez to zaburzających tworzenie prowitaminy D [43]¹.

Farmakologiczna suplementacja wapnia i witaminy D

Znaczne rozpowszechnienie niedoborów witaminy D₃ i wapnia we współczesnych społeczeństwach (ocenia się odsetek populacji w podeszłym wieku z krytycznymi niedoborami witaminy D₃ nawet na 90%) wymusza ich farmakologiczną suplementację [44]. Zalecane jest stałe lub okresowe podawanie preparatów wapniowo-witaminowych uzupełniających niedobory wapnia i witaminy D₃, przede wszystkim u osób starszych, z zaburzeniami wchłaniania, u osób żyjących w rejonach o małym nasłonecznieniu, jak również u wszystkich osób w okresach zwiększonego zapotrzebowania na wapń i witaminę D (ciąża i laktacja, okres wzrostu, procesy patologiczne – np. w trakcie gojenia złamań). Wykazano ich wysoką skuteczność [45] oraz kosztoskuteczność [46]. Stwierdzono, że suplementacja wapnia w wieku rozwojowym prowadzi do wyższych wartości szczytowej masy kostnej, opóźniając tym samym powstawanie w późniejszym okresie osteoporozy [47], a osoby dorosłe, otrzymujące suplementację w trakcie gojenia złamań, wykazują mniejszą skłonność do zaburzeń ich gojenia.

Wykazano brak różnic we wchłanianiu jonów wapnia pochodzących z różnych związków chemicznych, przecząc tym samym materiałom reklamowym producentów tych preparatów [48]. Niemniej jednak stosowanie pewnych związków wapnia może napo-

¹ Dostarczane z pokarmem chole- i ergokalciferol (których obfitym źródłem są ryby, żółtko jaj, ser żółty, mleko) wchłaniane w jelicie oraz tworzona w skórze z 7-dehydrocholesterolu prowitamina D₃ powstała wskutek jej napromieniowania promieniowaniem słonecznym o długości fali 290-315 nm są transportowane do wątroby, gdzie ulegają hydroksylacji w pozycji 25, a następnie wraz z krwiobiegiem do nerek, gdzie następuje ich hydroksylacja w pozycji 1. W ich wyniku tworzona jest aktywna postać witaminy D – 1,25-(OH)₂ – witamina D₃ (dihydrokalciferol). W warunkach fizjologicznych większość (ok. 80-85%) prowitaminy D pochodzi ze skóry, podczas gdy pożywienie dostarcza jedynie 15-20%. O ile możliwe jest przedawkowanie prowitamin podawanych z pokarmem, nie istnieje ryzyko przedawkowania nadmiarem tworzony prowitaminy w skórze – jej nadmiar ulega bowiem naturalnemu rozkładowi.

tykać problemy związane z ich specyficznym oddziaływaniem w przewodzie pokarmowym. Węglan wapnia, jeden z najtańszych i najprostszych, jak również jeden z najlepiej wchłanialnych związków wapnia, zmniejsza kwasowość soku żołądkowego, co często jest wykorzystywane w leczeniu zarówno choroby wrzodowej, jak i w uzupełnianiu niedoborów wapnia. Węglan wapnia jest w kwaśnym środowisku żołądka przekształcany do chlorku wapnia – najlepiej przyswajalnej formy. Inne postaci, w tym mleczan i glukonian, z uwagi na niską zawartość wapnia elementarnego, są w suplementacji rzadziej stosowane [49].

Naturalne źródła związków wapnia, pochodzących z muszelek bezkręgowców morskich (chemicznie stanowiących głównie węglan wapnia), uważane są przez wielu badaczy za najbardziej optymalne (z żywieniowego punktu widzenia) źródło wapnia, z powodu optymalnego wchłaniania oraz braku lub występujących w śladowych ilościach zanieczyszczeń tych preparatów solami innych metali, w tym groźnych dla organizmów żywych glinu, rtęci, kadmu i ołowiu [50,51,52]. Przyjmuje się, że najbezpieczniejszym źródłem wapnia do jego suplementacji są preparaty otrzymywane z naturalnych substratów z obszarów kuli ziemskiej w minimalnym stopniu narażonych na zanieczyszczenie środowiska naturalnego [53].

W warunkach fizjologicznych u osób dorosłych zaleca się suplementację farmakologiczną (pozażywniową) wapnia w dawce 600 mg/d, a u osób z przewlekłymi niedoborami (osteoporoza) czy ze zwiększonym zapotrzebowaniem organizmu na wapń (gojenie złamań, ciąża i karmienie piersią, obecność przewlekłych stanów zapalnych itp.) – 1000-1500 mg/d uznając, że w tych dawkach jest ona wystarczająca do pokrycia dobowego zapotrzebowania organizmu wraz z jonami wapnia wchłanianymi z pożywienia. Wykazano jedocześnie, że zwiększona podaż wapnia nie jest wskazana, gdyż prowadzi do zahamowania jego wchłaniania z przewodu pokarmowego. Oprócz tego nadmierne wchłanianie wapnia, zwłaszcza przy niewydolności nerek, może prowadzić do hiperkalcemii, zagrażając m.in. odkładaniem jonów wapnia w niepożądanych lokalizacjach (powstawanie kamicy moczowej i żółciowej, odkładanie złogów wapniowych w ogniskach ektopowych itp.) [54].

Wykazano, że 90% populacji ma niedobory witaminy D₃ i wymaga suplementacji. Suplementacja wymaga zwiększenia dawki u osób ze zmniejszoną ekspozycją skóry na promieniowanie słoneczne. Optymalna suplementacja witaminy D wymaga podawania tej witaminy osobom dorosłym (od października do kwietnia) do 2 000 (u otyłych 4 000) j.m./dobę).

W przypadku osób powyżej 65 r.ż.– do 2 tys. j.m. przez cały rok. W znacznych, przewlekłych jej niedoborach suplementacja wymaga podawania większej dawki witaminy, maksymalnie 10 000 j.m./d, jednak przy tak dużej dawce należy okresowo monitorować stężenie witaminy D w surowicy krwi [55,56].

PODSUMOWANIE

W warunkach populacji polskiej, u chorych dorosłych, w trakcie gojenia złamań kości, optymalnym postępowaniem jest zatem suplementacja wapnia i witaminy D w dawkach odpowiednio 1200 mg/d (u osób z masą ciała powyżej 100 kg w dawce większej, nawet 1500 mg/d) oraz 2 000 (u otyłych 4 000, a w znacznych, przewlekłych niedoborach zdiagnozowanych oznaczeniem stężenia witaminy D w surowicy krwi (<20 ng/ml), nawet do 10 000 j.m./d), przy czym powinna być ona zalecana wraz z odpowiednią dietą (produkty mleczne, nabiał, ryby) i powstrzymaniem się od stosowania używek (picie mocnej kawy, herbaty i czekolady, palenie tytoniu i picie alkoholu), optymalnie z zachowaniem umiarkowanego wysiłku fizycznego i ekspozycją skóry na promieniowanie słoneczne [57,58]. Zalecenia te, stosowane przez cały okres gojenia złamania wraz z przebudową tkanki kostnej, wynoszącym minimum 6 miesięcy (do 2 lat) po złamaniu, pozwolą na pełne pokrycie zapotrzebowania organizmu na wapń i witaminę D w okresie tworzenia zrostu kostnego i następnie jego remodelowania. Takie postępowanie umożliwi dostarczenie odpowiednich substratów dla tworzonego zrostu kostnego, zwiększając masę tworzonej kostniny, jej wytrzymałość mechaniczną oraz redukując ryzyko zaburzeń zrostu kostnego, przynosząc tym samym wymierne korzyści pacjentowi [59,60]. Warto jednocześnie zwrócić uwagę na fakt, że warunki geograficzne Polski (niskie nasłonecznienie przez 6 miesięcy w roku), cywilizacyjne (noszenie ubrań i rozpowszechnienie kosmetyków ograniczających kontakt skóry z promieniowaniem słonecznym, zwłaszcza tych z filtrem UV), żywieniowe (spożywanie wysokoprzetworzonej, niepełnowartościowej z punktu widzenia całkowitego pokrycia zapotrzebowania organizmu na wapń i witaminę D żywności) i szeroko rozpowszechnione stosowanie używek (palenie tytoniu, picie alkoholu, jak również mocnej kawy, herbaty i czekolady), uzasadniają stosowanie suplementacji wapnia i witaminy D₃, w odpowiednio niższych dawkach (1000-1500 mg/d i do 2000 j.m./d), przez całe życie.

PISMIENNICTWO

1. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone biology. Part I: structure, blood supply, cells, matrix and mineralisation. *J Bone Joint Surg* 1995; 77-A: 1256-75.
2. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone biology. Part II: formation, form, remodelling and regulation of cell function. *J Bone Joint Surg* 1995; 77-A: 1276-89.
3. Bala Y, Depalle B, Douillard T, et al. Respective roles of organic and mineral components of human cortical bone matrix in micromechanical behavior: An instrumented indentation study. *J Mech Behav Biomed Mater* 2011; 4 (7): 1473-82.
4. Rubin CT, Lanyon LE. Limb mechanics as a function of speed and gait: a study of functional strains in the radius and tibia of horse and dog. *J Exp Biol* 1982; 101: 187-211.
5. Frost A, Jonsson KB, Nilsson O, Ljunggren O. Inflammatory cytokines regulate proliferation of cultured human osteoblasts. *Acta Orthop Scand* 1997; 68 (2): 91-6.
6. Zhang X, Schwarz EM, Young DA, Puzas JE, Rosier RN, O'Keefe RJ. Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair. *J Clin Invest* 2002; 109(11): 1405-15.
7. Revell PA. Pathology of bone. New York: Springer; 1986.
8. Yin T, Li L. The stem cell niches in bone. *J Clin Invest* 2006; 116: 1195-201.
9. Rundle CH, Wang H, Yu H, et al. Microarray analysis of gene expression during the inflammation and endochondral bone formation stages of rat femur fracture repair. *Bone* 2006; 38(4): 521-9.
10. Golub EE. Role of matrix vesicles in biomineralization. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790: 1592-8.
11. Mahamid J, Sharir A, Gur D, Zelzer E, Addadi L, Weiner S. Bone mineralization proceeds through intracellular calcium phosphate loaded vesicles: A cryo-electron microscopy study. *J Structural Biol* 2011; 174 (3): 527-35.
12. Nahar NN, Missana LR, Garimella R, Tague SE, Anderson HC. Matrix vesicles are carriers of bone morphogenetic proteins (BMPs), vascular endothelial growth factor (VEGF), and noncollagenous matrix proteins. *J Bone Min Metabolism* 2008; 26(5): 514-9.
13. Wuthier RE, Lipscomb GF. Matrix vesicles: structure, composition, formation and function in calcification. *Front Biosci* 2011; 17: 2812-902.
14. Balcerzak M, Hamade E, Zhang L, et al. The roles of annexins and alkaline phosphatase in mineralization process. *Acta Biochim Pol* 2003; 50(4): 1019-38.
15. Gollub EE. Role of Matrix Vesicles in Biomineralization. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790(12): 1592-8.
16. Wuthier RE. Mechanism of de novo mineral formation by matrix vesicles. *Connect Tissue Res* 1989; 22(1-4): 27-33.
17. Nudelman F, Pieterse K, George A, et al. The role of collagen in bone apatite formation in the presence of hydroxyapatite nucleation inhibitors. *Nat Mater* 2010; 9(12): 1004-9.
18. Dadoniene J, Miglinas M, Miltiniene D, et al. Tumour-induced osteomalacia: a literature review and a case report. *World J Surg Oncol* 2016; 14(1): 4.
19. Bostrom MP, Camacho NP. Potential role of bone morphogenetic proteins in fracture healing. *Clin Orthop Rel Res* 1998; 355(suppl): 274-82.
20. Einhorn TA, Bonnarens F, Burstein AH. The contributions of dietary protein and mineral to the healing of experimental fractures. A biomechanical study. *J Bone Joint Surg Am* 1986; 68(9): 1389-95.
21. Day SM, DeHeer DH. Reversal of the detrimental effects of chronic protein malnutrition on long bone fracture healing. *J Orthop Trauma* 2001; 15(1): 47-53.
22. Porter SE, Hanley EN Jr. The musculoskeletal effects of smoking. *J Am Acad Orthop Surg* 2001; 9(1): 9-17.
23. Chakkalakal DA, Novak JR, Fritz ED, et al. Chronic ethanol consumption results in deficient bone repair in rats. *Alcohol* 2002; 37(1): 13-20.
24. Szczęsny T, Słotwiński R, Szczęsny G. Zaburzenia odporności u chorych operowanych z powodu raka przełyku. *Pol Merk Lek* 2005; 18: 478-82.
25. Jugdaohsingh R, O'Connell MA, Sripanyakorn S, Powell JJ. Moderate alcohol consumption and increased bone mineral density: potential ethanol and non-ethanol mechanisms. *Proc Nutr Soc* 2006; 65(3): 291-310.
26. Rozenberg S, Body JJ, Bruyère O, et al. Effects of Dairy Products Consumption on Health: Benefits and Beliefs-A Commentary from the Belgian Bone Club and the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. *Calcif Tissue Int* 2016; 98(1): 1-17.
27. Suchy FJ, Brannon PM, Carpenter TO et al. NIH consensus development conference statement: Lactose intolerance and health. *NIH Consens State Sci Statements* 2010; 27(2): 1-27.
28. Bogoch ER, Elliot-Gibson V, Wang RY, Josse RG. Secondary causes of osteoporosis in fracture patients. *J Orthop Trauma* 2012; 26(9): 145-52.
29. Berasategi I, Cuervo M, de Las Heras AR, et al. The inclusion of functional foods enriched in fibre, calcium, iodine, fat-soluble vitamins and n-3 fatty acids in a conventional diet improves the nutrient profile according to the Spanish reference intake. *Public Health Nutr* 2011; 14(3): 451-8.
30. Dolińska B, Woźniak D, Ryszka F. Wchłanianie wapnia w jelitach. *Farmak Przegl Nauk* 2009; 10: 35-8.
31. McCarty MF, DiNicolantonio JJ. Bioavailable dietary phosphate, a mediator of cardiovascular disease, may be decreased with plant-based diets, phosphate binders, niacin, and avoidance of phosphate additives. *Nutrition* 2014; 30(7-8): 739-47.
32. Stephens JR, Williams C, Edwards E, Ossman P, DeWalt DA. Getting hip to vitamin D: a hospitalist project for improving the assessment and treatment of vitamin D deficiency in elderly patients with hip fracture. *J Hosp Med* 2014; 9(11): 714-9.

33. Thompson RM, Dean DM, Goldberg S, Kwasny MJ, Langman CB, Janicki JA. Vitamin D Insufficiency and Fracture Risk in Urban Children. *J Pediatr Orthop* 2015.
34. Contreras JJ, Hiestand B, O'Neill JC, Schwartz R, Nadkarni M. Vitamin D deficiency in children with fractures. *Pediatr Emerg Care* 2014; 30(11): 777-81.
35. Waškiewicz A, Piotrowski W, Sygnowska E, et al. Wartość energetyczna i odżywcza diety dorosłych mieszkańców Polski. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Pol* 2008; 66(5): 507-13.
36. Kmieć P, Żmijewski M, Waszak P, Sworczak K, Lizakowska-Kmieć M. Vitamin D deficiency during winter months among an adult, predominantly urban, population in Northern Poland. *Endokrynologia Pol* 2014; 65(2): 105-13.
37. Stolarczyk A, Horvath A, Szczuchura M, Kamińska M, Dziechciarz P. High prevalence of vitamin D insufficiency in community-dwelling postmenopausal Polish women. *Prz Menopauzalny* 2014; 13(5): 289-92.
38. Buckinx F, Reginster JY, Cavalier E, et al. Determinants of vitamin D supplementation prescription in nursing homes: a survey among general practitioners. *Osteoporos Int* 2016.
39. Grygiel-Górniak B, Katarzyna Pawlak-Buś K, Leszczyński P. Sposób żywienia zapewniający optymalną podaż wapnia i witaminy D₃. *Przegl Menopauzalny* 2012; 6: 501-5.
40. Płudowski 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. *Endokrynologia Pol*. 2013;64(4):319-27.
41. Gorter EA, Hamdy NA, Appelman-Dijkstra NM, Schipper IB. The role of vitamin D in human fracture healing: a systematic review of the literature. *Bone* 2014; 64: 288-97.
42. Duplantier NL, Waldron S. Post-traumatic nonunion of the clavicle in a 4-year-old boy and the importance of vitamin D level testing. *J Pediatr Orthop B* 2016; 25(1): 78-80.
43. Mow TC, Stokes CM, Sutherland AG. Patients presenting with fractures are likely to be vitamin D deficient: are we getting enough sun? *ANZ J Surg* 2015; 85(10): 766-9.
44. Napiórkowska L, Budlewski T, Jakubas-Kwiatkowska W, Hamzy V, Gozdowski D, Franek E. Prevalence of low serum vitamin D concentration in an urban population of elderly women in Poland. *Pol Arch Med Wewn* 2009; 119(11): 699-703.
45. Schild A, Herter-Aeberli I, Fattinger K, et al. Oral Vitamin D Supplements Increase Serum 25-Hydroxyvitamin D in Postmenopausal Women and Reduce Bone Calcium Flux Measured by ⁴¹Ca Skeletal Labeling. *J Nutr* 2015; 145(10): 2333-40.
46. Ethgen O, Hilgsmann M, Burlet N, Reginster JY. Cost-effectiveness of personalized supplementation with vitamin D-rich dairy products in the prevention of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2016; 27(1): 301-8.
47. Johnston CC Jr, Miller JZ, Slemenda CW, et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992; 327(2): 82-7.
48. Weaver, CM. „29 Calcium”. In Barbara A. Bowman; Robert M. Russell. *Present Knowledge in Nutrition I* (9th ed.); 2006. ILSI Press. p. 377. ISBN 1-57881-198-8.
49. Straub DA. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. *Nutr Clin Pract* 2007; 22(3): 286-96.
50. Ahmed SA, Gibriel AA, Abdellatif AK, Ebied HM. Evaluation of food products fortified with oyster shell for the prevention and treatment of osteoporosis. *J Food Sci Technol* 2015; 52(10): 6816-20.
51. Whiting SJ. Safety of some calcium supplements questioned. *Nutr Rev* 1994; 52(3): 95-7.
52. Kim M. Mercury, cadmium and arsenic contents of calcium dietary supplements. *Food Addit Contam* 2004; 21(8): 763-7.
53. Kim M, Kim C, Song I. Analysis of lead in 55 brands of dietary calcium supplements by graphite furnace atomic absorption spectrometry after microwave digestion. *Food Addit Contam* 2003; 20(2): 149-53.
54. Małyk P, Górecki A, Czerwiński E. Zasady profilaktyki, rozpoznawania i leczenia osteoporotycznych złamań kości. *Ortop Traumatol Rehabil* 2012; 1: 95-101.
55. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 228-66.
56. Marcinowska-Suchowierska E, Walicka M, Tałała M, Horst-Sikorska W, Ignaszak-Szczepaniak M, Sewerynek E. Vitamin D supplementation in adults – guidelines. *Endokrynologia Pol* 2010; 61(6): 723-9.
57. Czerwiński E, Rozpondek P. Konieczność podawania witaminy D u chorych po złamaniu niskoenergetycznym. List do Redakcji. *Ortop Traumatol Rehabil* 2015; 5: 561.
58. Cederholm T, Hedström M. Nutritional treatment of bone fracture. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8(4): 377-81.
59. Doetsch AM, Faber J, Lynnerup N, Wätjen I, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B. The effect of calcium and vitamin D₃ supplementation on the healing of the proximal humerus fracture: a randomized placebo-controlled study. *Calcif Tissue Int* 2004; 75(3): 183-8.
60. Nurmi-Lüthje I, Lüthje P, Kaukonen, et al. Post-fracture prescribed calcium and vitamin D supplements alone or, in females, with concomitant anti-osteoporotic drugs is associated with lower mortality in elderly hip fracture patients: a prospective analysis. *Drugs Aging* 2009; 26(5): 409-21.

Liczba słów/Word count: 5169

Tabele/Tables: 0

Ryciny/Figures: 0

Piśmiennictwo/References: 60

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Grzegorz Szczęsny

Klinika Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu, Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Lindleya 4, 02-005 Warszawa, Poland, tel. 501167475, e-mail 501167475@orange.pl

Otrzymano / Received

13.10.2015 r.

Zaakceptowano / Accepted

28.12.2015 r.

Aneks

ALGORYTM POSTĘPOWANIA PO ZŁAMANIACH KOŚCI

