



Czy nadszedł czas na witaminę D w zapobieganiu nowotworom?

JoAnn E. Manson, MD, Dr PH, Susan T. Mayne, PhD, Steven K. Clinton, MD, PhD

N Engl J Med 2011, 364: 1385-1387.

Powszechnie zachwalano potencjalną rolę witaminy D w zapobieganiu nowotworom, dlatego wiele osób było zaskoczonych brakiem omówienia związków diety z nowotworami w nowym wydaniu Dietary Reference Intakes dla witaminy D, opracowanym przez Institute of Medicine (IOM).¹ Działająca przy IOM komisja, w skład której wchodził autorzy tego artykułu, zajmowała się określeniem zapotrzebowania populacyjnego na witaminę D w Ameryce Północnej oraz przeanalizowała dowody wskazujące na związki między witaminą a chorobami kości i innych narządów. Komisja uznała, że witamina D odgrywa ważną rolę w zapewnieniu prawidłowego stanu kości, a dowody na to stanowią mocną podstawę dla określenia potrzeb populacyjnych. Natomiast dowody zależności między witaminą D a chorobami innych układów i narządów, w tym nowotworami, chorobami układu sercowo-naczyniowego lub chorobami autoimmunologicznymi, okazały się niespójne i nie przesądzały o zależności.

Opierając się na znaczeniu witaminy D dla stanu zdrowia kości, przyjęto, że zalecane dzienne zapotrzebowanie (recommended dietary allowances, RDA) na nią wynosi 600 j.m./24 h dla osób w wieku od roku do 70 lat i 800 j.m./24 h dla osób w wieku powyżej 70 lat. Odpowiada to stężeniu 25-hydroksywitaminy D w surowicy wynoszącemu co najmniej 20 ng/ml (50 nmol/l). Uwzględniając dużą zmienność syntezy witaminy D w skórze i znane czynniki ryzyka rozwoju raka skóry, wartości RDA ustalono po przyjęciu założenia, że ekspozycja na promieniowanie słoneczne będzie minimalna. Komisja uznała też, że zawyżono częstość występowania nieprawidłowych stężeń witaminy D u mieszkańców krajów Ameryki Północnej. U większości z nich stężenia 25-hydroksywitaminy D przekraczają 20 ng/ml, co wystarcza do zapewnienia prawidłowego stanu kości u co najmniej 97,5% populacji.¹

Komisja przeanalizowała wszechstronnie dowody potwierdzające rolę witaminy D w zapobieganiu rozwojowi nowotworów. Wykazała jednak, że wyniki tych badań są niespójne, na ich podstawie nie można zatem ustalić związku przyczynowo-skutkowego. Wnioski płynące z innych przeprowadzonych niedawno analiz są podobne.^{2,3} Nie ukończono dotąd ani jednego dużego randomizowanego badania klinicznego poświęconego witaminie D, w którym głównym punktem końcowym byłoby rozpoznanie nowotworu złośliwego. Większość dowodów pochodzi z badań laboratoryjnych, zależności ekologicznych oraz badań obserwacyjnych, oceniających zależność między stężeniami 25-hydroksywitaminy D a nowotworami złośliwymi. Chociaż oznaczanie jej stężeń w surowicy jest przydatnym wskaźnikiem aktualnej ekspozycji na witaminę D, badania asocjacyjne mają poważne ograniczenia. Dokładniej mówiąc małe stężenia 25-hydroksywitaminy D w surowicy wiążą się także z czynnikami zwiększającymi ryzyko rozwoju nowotworu, takimi jak otyłość (witamina D jest odkładana w tkance tłuszczowej), brak aktywności fizycznej (korelacja z krótszym przebywaniem

Dr Manson,
Department of Medicine,
Brigham and Women's Hospital,
Harvard Medical School, Boston,
Stany Zjednoczone
i Institute of Medicine Committee
on Dietary Reference Intakes
for Vitamin D and Calcium.

Dr Mayne,
Department of Epidemiology
and Public Health,
Yale Schools of Public Health
and Medicine, New Haven, CT,
Stany Zjednoczone
i Institute of Medicine Committee
on Dietary Reference Intakes for
Vitamin D and Calcium.

Dr Clinton,
Division of Medical Oncology,
Ohio State University, Columbus,
Stany Zjednoczone
i Institute of Medicine Committee
on Dietary Reference Intakes
for Vitamin D and Calcium.

poza domem i mniejszą ekspozycją na słońce), ciemna pigmentacja skóry (mniej nasilona synteza witaminy D w odpowiedzi na działanie promieni słonecznych) oraz stosowana dieta i przyjmowanie jej suplementów. Odwrotna zależność również może wprowadzić w błąd, jeśli zły stan zdrowia zmniejsza możliwość podejmowania aktywności poza domem oraz ekspozycję na słońce lub wpływa niekorzystnie na dietę, w wyniku czego zmniejszają się stężenia witaminy D. Wykazanie związku nie jest zatem dowodem zależności przyczynowo-skutkowej. W randomizowanych badaniach klinicznych nie wykazano zmniejszania ryzyka zachorowania na nowotwór przez wiele mikroelementów pokarmowych, które wydawały się obiecujące w badaniach obserwacyjnych (m.in. beta-karotenu, witamin C i E, kwasu foliowego oraz seleniu). Okazało się też, że przyjmowanie dużych dawek niektórych z nich jest szkodliwe.⁴

Teoria, zgodnie z którą witamina D może pomóc zapobiegać rozwojowi nowotworów, jest prawdopodobna z biologicznego punktu widzenia. Receptor witaminy D występuje w większości tkanek. Wyniki badań przeprowadzonych w hodowlach komórkowych i na modelach doświadczalnych sugerują, że kalcytriol sprzyja różnicowaniu komórek, hamuje rozplam komórek nowotworowych, wykazuje też właściwości przeciwzapalne, sprzyjające apoptozie i antyangiogenne. Sugeruje to, choć nie dowodzi, że witamina D może odgrywać rolę w zapobieganiu rozwojowi nowotworów lub spowalniać ich progresję.

Chociaż w kilku badaniach obserwacyjnych wykazano związek między małymi stężeniami 25-hydroksywitaminy D w surowicy a zwiększoną częstością występowania nowotworów i częstszą umieralnością z ich powodu, w badaniach randomizowanych uzyskano na to niewiele dowodów.^{1,2} Przeprowadzono trzy takie badania, w tym jedno porównujące wpływ skojarzenia witaminy D z wapniem z wyłączeniem wpływu wapnia. Drugorzędowymi punktami końcowymi były w nich częstość występowania nowo rozpoznanych nowotworów oraz umieralność z powodu nowotworów, ale uzyskane wyniki były zerowe (tabela).¹⁻³

Przeprowadzono trzy obserwacyjne badania kohortowe oceniające zależność między stężeniami 25-hydroksywitaminy D w surowicy a ryzykiem rozwoju raka piersi. Uzyskane w nich wyniki były niespójne: w niewielkim badaniu zależność ta okazała się odwrotna, w jednym z dużych badań nie stwierdzono zależności, w drugim zaś nie stwierdzono ogólnej tendencji, ale obserwowano odwrotną zależność w podgrupach.^{1,2} Odwrotna zależność dostrzegana we wstępnych analizach przeprowadzonych podczas jednego z badań zniknęła po dostosowaniu wyników do wartości wskaźnika masy ciała oraz do aktywności fizycznej. Tylko jedno z badań randomizowanych (badanie Women's Health Initiative,

WHI) było wystarczająco duże, by ocenić raka piersi jako odrębny punkt końcowy, choć drugorzędowy. Ogólnie nie wykazano w nim znamiennego wpływu podawania witaminy D na częstość występowania raka piersi (iloraz zagrożeń 0,96, 95% przedział ufności [PU] 0,86-1,07) ani na umieralność z jego powodu (iloraz zagrożeń 0,99). Po stratyfikacji badanej populacji w zależności od wyjściowego spożycia witaminy D (w diecie i suplementach) stwierdzono, że wśród kobiet, których wyjściowe spożycie witaminy D było najmniejsze, podawanie jej zmniejszyło ryzyko zachorowania na raka piersi (iloraz zagrożeń 0,79, 95% PU 0,65-0,97), podczas gdy kobiety, których wyjściowe spożycie witaminy D jest największe, (≥ 600 j.m./24 h) są obecnie obciążone znamienne zwiększonym ryzykiem zachorowania (iloraz zagrożeń 1,34, 95% PU 1,01-1,78, $p=0,003$ dla interakcji).

Wyniki badań obserwacyjnych, oceniających zależność między stężeniami witaminy D w surowicy a rakiem jelita grubego, ogólnie przemawiały za odwrotną zależnością.¹⁻³ Metaanaliza danych prospektywnych pochodzących z pięciu badań wykazała, że u osób ze stężeniem 25-hydroksywitaminy D w surowicy wynoszącym co najmniej 33 ng/ml ryzyko wystąpienia raka jelita grubego było o około połowę mniejsze niż wśród chorych ze stężeniami wynoszącymi 12 ng/ml lub mniej. Autorzy badania European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition opisali ostatnio podobną silną odwrotną zależność. Podczas prospektywnego badania Japan Public Health Center nie stwierdzono odwrotnej zależności między stężeniami 25-hydroksywitaminy D w surowicy a występowaniem raka okrężnicy, ale dla raka odbytnicy taka zależność była widoczna. Niewiele jest dowodów pochodzących z badań randomizowanych. W przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii badaniu porównującym podawanie witaminy D₃ ze stosowaniem placebo interwencja nie zmieniła częstości występowania raka jelita grubego (ryzyko względne 1,02, 95% PU 0,60-1,74). Również w trakcie badania WHI podawanie wapnia wraz z witaminą D₃ nie zmniejszyło częstości występowania raka jelita grubego (ryzyko względne 1,08, 95% PU 0,86-1,34) ani umieralności z jego powodu (ryzyko względne 0,82, 95% PU 0,52-1,29).

Chociaż badania środowiskowe sugerują, że umieralność spowodowana rakiem gruczołu krokowego jest odwrotnie proporcjonalna do ekspozycji na słońce, wyniki analitycznych badań obserwacyjnych oceniających stężenia 25-hydroksywitaminy D i raka gruczołu krokowego nie potwierdziły takiej zależności.¹⁻³ W ośmiu spośród 12 badań kliniczno-kontrolnych nie stwierdzono zależności między wyjściowym stężeniem 25-hydroksywitaminy D a ryzykiem zachorowania na raka gruczołu krokowego, a tylko w jednym badaniu ujawniono znamienne odwrotną zależność. W niedawnej analizie kli-

TABELA

Suplementacja witaminy D i ogólna częstość występowania nowotworów: wtórne analizy wyników randomizowanych badań klinicznych*			
Badanie, miejsce badania	Populacja	Dawka interwencyjna	Ryzyko względne (95% PU) [†]
Oksford, Wielka Brytania	2686 mężczyzn i kobiet w wieku 65-85 lat	Witamina D ₃ 100 000 j.m. co 4 miesiące (około 833 j.m./24 h) vs placebo	1,09 (0,86-1,36)
Nebraska, Stany Zjednoczone	1179 kobiet po menopauzie, średni wiek 67 lat	Witamina D ₃ 1100 j.m./24 h + wapń vs wyłącznie wapń	0,76 (0,38-1,55)
Women's Health Initiative, Stany Zjednoczone	36 282 kobiety po menopauzie w wieku 50-79 lat	Witamina D ₃ 400 j.m./24 h + wapń vs placebo	0,98 (0,91-1,05)

*Zaadaptowano z Institute of Medicine¹ i Chung i wsp.² PU – przedział ufności.

[†]Liczby nowotworów rozpoznanych w grupach leczonej i kontrolnej bardzo wyraźnie różniły się w tych trzech badaniach: w badaniu brytyjskim wyniosły odpowiednio 188 i 173, w badaniu Nebraska 13 i 17, a w badaniu Women's Health Initiative 1634 i 1655.

niczno-kontrolnej danych pochodzących z α -Tocopherol, β -Carotene Cancer Prevention Study, będącego metaanalizą 45 badań obserwacyjnych, oceniających spożycie nabiału i ryzyko rozwoju raka gruczołu krokowego, nie potwierdzono znamiennego wpływu spożycia witaminy D w diecie. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych poświęconych temu zagadnieniu.

W dużym badaniu Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers nie udowodniono zależności między zwiększonymi stężeniami 25-hydroksywitaminy D w surowicy a zmniejszeniem ryzyka rozwoju rzadziej występujących nowotworów, takich jak rak trzonu macicy, rak przełyku, rak nerki, rak trzustki, nowotwory jajnika oraz chłoniaki niezaradcze⁵ (łącznie stanowią one blisko połowę wszystkich nowotworów złośliwych na świecie). Natomiast uzyskano dane sugerujące znamienne zwiększenie ryzyka zachorowania na raka trzustki wśród osób ze zwiększonymi stężeniami 25-hydroksywitaminy D (≥ 40 ng/ml).⁵ Opisywano też zwiększone ryzyko wystąpienia raka przełyku towarzyszące zwiększonym stężeniom tej witaminy.

Mimo biologicznego prawdopodobieństwa i ogólnego entuzjazmu komisja IOM uznała dane świadczące o zmniejszaniu przez witaminę D częstości występowania nowotworów za niespójne i niepozwalające na potwierdzenie związku przyczynowo-skutkowego. Trwają kolejne badania oceniające rolę suplementacji umiarkowanymi lub dużymi dawkami witaminy D w zapobieganiu rozwojowi nowotworów. W ciągu 5-6 lat powinny one dostarczyć dodatkowych informacji. Przyszłe badania mogą wprawdzie wykazać wyraźny korzystny wpływ witaminy D na zapobieganie powstawaniu nowotworów kości i innych narządów oraz potwierdzić konieczność przyjmowania większych dawek tej witaminy, dotychczasowe dowody są jednak niewystarczające.

Formularze konfliktu interesów dostarczone przez autorów są dostępne wraz z pełnym tekstem niniejszego artykułu na stronie NEJM.org.

From The New England Journal of Medicine 2011;364:1385-1387. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2011 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

PIŚMIENNICTWO

1 Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: National Academies Press, 2011.

2 Chung M, Balk EM, Brendel M, et al. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. Evidence report no. 183. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2009. (AHRQ publication no. 09-E015.)

3 International Agency for Research on Cancer. Vitamin D and cancer — a report of the IARC working

group on vitamin D. Lyon, France: World Health Organization Press, 2008.

4 Byers T. Anticancer vitamins du jour — the ABCED's so far. Am J Epidemiol 2010;172:1-3.

5 Helzlsouer KJ. Overview of the Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. Am J Epidemiol 2010;172:4-9.