

# СЪВРЕМЕННИ ПРЕПОРЪКИ НА ESCEO ЗА РОЛЯТА НА ВИТАМИН D СУПЛЕМЕНТАЦИЯТА ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА КОСТНО-МЕТАБОЛИТНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ



г-р Дениз Бакалов

Клиника по  
ендокринология,  
УМБАЛ  
"Александровска",  
Катедра Вътрешни  
болести, МУ-София

## Въведение

Витамин D с неговите хормонални ефекти е отговорен за физиологичния растеж и развитие на опорно-двигателния апарат и калцево-фосфорната обмяна, а плейотропните му ефекти имат отношение за превенцията и профилактиката на редица метаболитни, аутоимунни и онкологични заболявания. Недостатъчност и/или дефицит на вит. D е едно от най-често срещаните медицински състояния в световен мащаб. При условия на недостатъчна слънчева експозиция и намален прием на вит. D с храната суплементацията с вит. D е препоръчителна особено в определени възрастови групи<sup>[1]</sup>. Голяма част от ръководствата препоръчват прием на 400 Е (10 µg) за превенция на рахит през първата година от раждането<sup>[2]</sup>. Прием на калций между 200 mg и 260 mg дневно през първата година също е препоръчителен<sup>[1]</sup>. За лечение на развит рахит – доза от 2000 Е дневно за минимум 3 месеца се препоръчва до нормализиране на нивата на паратхормона (ПТХ). Препоръките за превенция и лечение са общоприети при деца и погроставащи,

**ВИТАМИН D ИМА ВОДЕЩО ЗНАЧЕНИЕ ЗА ПРОЦЕСА НА КОСТНИЯ РАСТЕЖ И ПОДДЪРЖАНЕ НА КАЛЦИЕВО-ФОСФОРНАТА ХОМЕОСТАЗА.** В съвременното лимитираната слънчева експозиция и недостатъчният прием на витамин D с храната налага суплементация с витамин D при определени възрастови групи и заболявания. При възрастните препоръчителните дози за прием на витамин D варират в широки граници с цел постигане на серумни нива на 25-OH-Vit. D най-малко 50 nmol/l. Прицелните нива за витамин D зависят от популацията, при която се прилага, методиката за оценка и очаквания краен резултат. Няколко от последните големи рандомизирани клинични проучвания с орален прием на витамин D в доза, варираща между 2000 Е и 100 000 Е/месечно не успяха да докажат ефикасност върху превенцията на фрактурите и паданията. Във връзка с тези резултати ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) работна група анализира резултатите от метаанализите на рандомизираните клинични проучвания относно ефекта на витамин D върху фрактурен риск, падания и остеоартрит. Заключителните препоръки са за ежедневен прием на 1000 Е витамин D за всички пациенти с повишен риск за витамин D дефицит.

но до момента целите за постигане на серумни нива на 25-OH витамин D варират в широки граници в зависимост от различните организации<sup>[1]</sup>. Във връзка с превантивната роля на вит. D приема при възрастни по отношение на фрактурите и риска от

падания, рандомизираните клинични проучвания показват широк спектър резултати – от липса на ефект до изразена антифрактурна активност, особено при съчетан прием на калций с вит. D<sup>[2,3]</sup>. Серумни нива на 25-OH вит. D над 50 nmol/l са приети

### Ключови думи:

Витамин D,  
фрактурен риск,  
остеопороза,  
остеоартрит

за прицелни за оптимално костно-метаболично здраве и се препоръчват от много гайдлайни. Някои експерти препоръчват достигане на по-високи нива на серумния 25-ОН вит. D със съответно по-високи дози на прием за поддържане на добро костно здраве<sup>[4,5]</sup>. Проведените в последните години големи рандомизирани клинични проучвания при витамин D заместени здрави участници не доказват ефект нито върху риска от падания, нито при неverteбралните фрактури, крайните показатели за костно здраве, хроничната болка в коленете и цялостния състав<sup>[6-8]</sup>. Необходимо е да се отбележи, че 70% от тези клинични проучвания са проведени с участници с изходен 25-ОН вит. D над 40 nmol/l, а само едно е било при участници с нива на вит. D в дефицитния спектър под 25 nmol/l. Поради разнопосочните резултати от последните клинични проучвания и общоприетото становище, че дефицитът на вит. D е рисков фактор за различни мускулно-скелетни заболявания, включително паданията и фрактурите, ESCEO създаде работна група, която да проведе метаанализ на рандомизирани клинични проучвания и да даде заключение за ефекта на вит. D суплементацията по отношение на фрактурния риск, паданията и остеоартрита. Заключениета от този метаанализ е практическо обновление на препоръките на ESCEO от 2013 г.<sup>[9]</sup>

## Епидемиология

Дефицитът на витамин D варира в зависимост от използваните референтни граници за нива на 25-ОН витамин D, също така от сезона, през който е проведено изследването и слънчевата експозиция. При използ-

ване на граница за 25-ОН витамин D под 30 nmol/l, 5% от американската популация и 9% от канадската популация са дефицитни<sup>[10]</sup>. За Европа около 13% от населението са в риск за витамин D дефицит при същите референтни граници, но в някои етнически малцинства в Северна Европа рискът се повишава до 65%. При използване на референтна граница 50 nmol/l съгласно Европейските стандартизирани данни, честотата на недостатъчност/дефицит на витамин D се повишава до 61.4%<sup>[11]</sup>. Предиктори при всички модели за ниски нива на витамин D са напредналата възраст, висок индекс на телесна маса (ИТМ), използването на помощни средства за придвижване, ограничено време, прекарано навън, тютюнопушене, липса на калцева и витаминна суплементация и сезонът, през който е изследван витамин D<sup>[12]</sup>. Описват се и редица други потенциални фактори, повишаващи риска за витамин D дефицит, като възпалителни заболявания, малабсорбиционен синдром, бариатрична (метаболична) хирургия, нефрозен синдром и влиянието на някои медикаменти, които интерферират с витамин D абсорбцията и метаболизма. Основен източник (80%) на витамин D за човека е индуцираната от UVB лъчи реакция в кожата, която води до конвертиране на 7-дехидрохолестерол в превитамин D3. По-скромна е ролята на хранителния прием на витамин D. Данните сочат, че средно нивата на 25-ОН витамин D са с 20 nmol/l по-високи при хората, консумиращи месо в сравнение с веганите<sup>[13]</sup>. Съществува отчетливо намаляване на UVB експозицията при придвижване от Южна към Северна Европа – до 6 пъти разлика в ултравиолетовата доза, получена на различните



географски ширини. Сигнификантна разлика има и при отчитането на UVB експозицията при сравняване на крайбрежни райони и такива във вътрешността на континента<sup>[14]</sup>. Епидемиологичните проучвания показват и значителни различия в приема на вит. D с храната. Огромна част от европейското население консумира под препоръчителните 10 µg (400E) вит. D дневно и по данни на European Dietary Survey средният прием е 3.3 µg дневно за мъже и 2.7 µg дневно за жени<sup>[15]</sup>. Средният дневен прием на витамин D за Западна Европа е 1.5-5.0 µg дневно, като спада до 1.0-3.0 µg дневно в Южна Европа и достига до 14 µg дневно в Северна Европа<sup>[16]</sup>. В съответствие със съвременните препоръки на СЗО за разнообразен прием на храни осигуряването на богата на вит. D храна е голямо предизвикателство поради малкото количество храни с богато вит. D съдържание.

## Лабораторна оценка на витамин D нивата

Най-честите индикации за изследване на витамин D са рахит, остеомаляция, остеопороза, хиперпаратиреоидизъм, малабсорбционен синдром, хронично бъбречно заболяване, хипофосфатемия, хипокалциемия и хиперкалциемия. През 2010 г. Vitamin D External Quality Assessment Scheme (DEQAS) включва 13 различни метода за оценка, които имат висок коефициент на вариация – до четири пъти между най-ниското и най-високото измерено ниво на гадена проба. След процес на стандартизация на методиките е прието, че течната хроматография масспектрометрия

(LCMS/MS) е по-добра от имунологичната методика, но всички LCMS/MS не са еквивалентни в оценката. Така в последните години е предложено използването на съотношението на витамин D метаболитите (VMR), което представлява съотношение на 24.25-ОН витамин D към 25-ОН витамин D. VMR може да се използва като предиктор за фрактурен риск. VMR представлява обещаващ показател за оценка на индивидуалния витамин D статус, но може да се използва само с LCMS/MS<sup>[17]</sup>.

## Витамин D и фрактурен риск

Интервенционалните проучвания при възрастни по отношение на витамин D суплементацията със/без калциев прием за намаляване на фрактурния риск са с разнопосочни резултати и са обект на дебат в научните среди. Липсата или доказването на полза за намаляване на фрактурния риск не зависят само от дозата и продължителността на суплементацията, а също от типа на популацията и най-вече дали изходно участниците са били с достатъчни или дефицитни витамин D нива. Метаанализ на 9 проучвания с почти 50 хиляди участници доказва, че приемът на витамин D и калций редуцира риска за бегрена фрактура до 16% и риска от всяка фрактура с 5%<sup>[18]</sup>. В Do-Health study с над две хиляди участника, с изходно ниво на 25-ОН витамин D от средно 56 птоl/l и дневен прием на 2000 E витамин D за 3 години не доказва редукция на инцидентите с невертебрални фрактури<sup>[19]</sup>. В проучването ViDA, проведено в Нова Зеландия, е проследена популация за 3 години с месечен прием на сто хиляди единици витамин

D след първоначална натоварваща доза от двеста хиляди единици. Заключение на изследователите, е че няма превенция на фрактурите и дори се наблюдава незначителна тенденция за повишен фрактурен риск сред здравите доброволци на възраст между 50 и 84 години и изходни нива на 25-ОН витамин D средно 63 птоl/l<sup>[6]</sup>. В наскоро публикуван метаанализ на шест рангомизирани клинични проучвания, с почти петдесет хиляди участника, комбинираният прием на витамин D и калций довел до средно повишение на 25-ОН витамин D с 23 птоl/l. По отношение на фрактурния риск се отчита 6% редукция на риска за всяка фрактура и 16% редукция на риска за бегрена фрактура<sup>[20]</sup>. Обобщението на резултатите от всички интервенционални проучвания показват положителните ефекти за превенция на фрактурен риск (всяка фрактура и бегрена фрактура) на суплементацията с витамин D и калций при дефицитните изходно участници, които постигат нива на витамин D 50-100 птоl/l. За участниците с изходно достатъчни витамин D нива допълнителна полза по отношение на фрактурен риск не се постига. Достигане на нива на 25-ОН витамин D над 100 птоl/l е вероятно дори да увеличи фрактурния риск.

## Витамин D и риск от падане

Съгласно повечето препоръки за превенция на паданията, приемът на витамин D е част от мултифакторния подход при рисковите групи, в съчетание с минимизиране на медикаментозния прием, индивидуализирани физически упражнения, подобрене в зрението, контрол на

сърдечната честота и артериалното налягане, лечение на проблеми с краката и подобрене в обкръжаващата среда<sup>[21]</sup>.

По данни на Cochrane тип системно ревю на данните при използване на витамин D суплементация в общата популация, не се доказва превантивен ефект за паданията. От друга страна, високо сигнификантно намаляване с 43% на риска от падания е отчетено в две обсервационни проучвания при участници с по-ниско изходно ниво на витамин D<sup>[22]</sup>. При рандомизираните клинични проучвания резултатите са също разнопосочни, като по-голяма част от тях докладват сигнификантно намаляване на риска от падания при изходно дефицитни за витамин D участници, които в хода на програмата са достигнали прицелни нива<sup>[23]</sup>. Едно ревю на *Bolland et al.*, което заключава, че приемът на витамин D не превентира риска от падане, се базира на данните от 81 рандомизирани проучвания в 44, от които дневната доза на витамин D е била под 1000 Е дневно и само 6% от участниците са имали изходно ниво на витамин D под 25 nmol/l<sup>[24]</sup>. Някои от последните рандомизирани мегапроучвания докладват липса на повече ползи от витамин D суплементация при участници с изходно достатъчни витамин D нива. Дори има парадоксални резултати с повишен риск от падания при използване на болусни дози витамин D. Механизмът на този парадокс се обяснява с това, че високата доза витамин D стимулира освобождаване на FGF23 от остеоцитите, което води до нарушение в алфа-1 хидроксилацията на 25-ОН витамин D до 1.25-(ОН)<sub>2</sub> витамин D. Този процес насочва метаболизма към 24-хидроксилация на 25-ОН витамин D до неактивната

форма 24.25-(ОН)<sub>2</sub> витамин D и това създава условия за недостатъчност на активния метаболит 1.25-(ОН)<sub>2</sub> витамин D<sup>[25]</sup>. Обобщено за всички обсервационни и рандомизирани клинични проучвания са натрупани данни, че дози по-ниски от 800 Е дневно вит. D не намаляват риска от падания. Дози между 800 и 1000 Е дневно водят до редукация на риска, а големи болусни дози вит. D може да увеличат риска от падания.

## Витамин D и остеоартроза/остеоартрит

Ефектът на витамин D при остеоартрит не е напълно уточнен от епидемиологична и терапевтична гледна точка. Обсервационните проучвания не доказват връзка между витамин D статуса и развитието на остеоартрит при участници със средни нива на витамин D над 50 nmol/l по отношение на болката, рентгеновата находка и загубата на ставен хрущял<sup>[26]</sup>. Проведените рандомизирани интервенционални проучвания в тази насока показва, че при участници с витамин D нива под 50 nmol/l суплементацията може да доведе до облекчаване на болката и до подобряване на ставната функционалност. Общо три студии, оценяващи ефекта на 2000 до 3000 Е дневно витамин D за период от 1 до 2 години при повече от петстотин пациенти, доказват намаляване на болковата симптоматика, оценени с VAS и WOMAC pain score<sup>[27]</sup>.

## Метаболитни състояния

## и лечение с калцифедиол (25-ОН витамин D)

Във фотобиохимичната метаболитна каскада за синтезата на витамин D има няколко определящи етапа, които са отговорни за синтезата на достатъчни нива на витамин D хормон. След етапа на синтез в кожата от 7-дехидрохолестерол до 7-дехидрохолекалциферол (превитамин D<sub>3</sub>), следва етап, при който под въздействие на топлината превитамин D<sub>3</sub> незабавно се превръща във витамин D<sub>3</sub> (холекалциферол), който се нуждае от първи етап на хидроксилиране в черния дроб до 25-ОН витамин D. Това е основната циркулираща форма на витамин D в организма и е биологично неактивна. След това под въздействието на ензима 1-алфа-хидроксилаза основно в бъбреците, той се превръща в биологично активния 1.25-(ОН)<sub>2</sub> витамин D. Регулацията на този процес е сложен и се осъществява от взаимно зависими фактори като калций, фосфор, ПТХ, фибробластен растежен фактор 23 (FGF23) и още няколко етапа на ензимни реакции с индивидуален синтетичен потенциал. Приемът на калцифедиол води до бързо, в рамките на часове, повишаване на нивата на 25-ОН витамин D<sup>[28]</sup>. Калцифедиол приложен ежедневно, седмично или като еднократна болусна доза е до три пъти по-потентен и по-бърз в способността да повиши плазмените нива на витамин D в сравнение с прием на холекалциферол в рандомизирано двойно-сляпо клинично проучване при постменопаузални жени<sup>[29]</sup>. Калцифедиол е възможна терапия на избор при пациенти със затлъстяване и малабсорбция, които не успяват да

постигнат прицелни нива на вит. D с прием на холекалциферол.

Терапия с калцифедиол удължено освобождаване показва много добра ефикасност при пациенти с вторичен хиперпаратиреозидизъм, свързан с дефицит на 25-ОН вит. D и хронично бъбречно заболяване (ХБЗ 3-4 ст.). Проследяването на този тип пациенти демонстрира физиологично повишаване на 1.25-(ОН)<sub>2</sub> витамин D и трайно намаляване на нивата на ПТХ, без клинично значимо повишение на серумния калций и фосфор<sup>[30]</sup>.

Редица проучвания с различни таргетни групи – нефротичен синдром, мъжки хипогонадизъм, КОВИД-19 инфекция, доказват предимствата на калцифедиол пред холекалциферол по отношение на времето за постигане на прицелни серумни нива на вит. D и устойчивост на резултатите.

## Прием на вит. D: безопасност и терапевтични схеми

Съгласно препоръките на IOM безопасната дневна доза витамин D е до 4000 Е. На базата на рандомизираните клинични проучвания е прието, че постигането на оптимална полза за превенция на остеопоротичните фрактури и паданията е при прием на 700-1000 Е дневно вит. D или серумни нива на 25-ОН вит. D от 75 до 110 pmol/l.

По отношение на схемите на прием се отчитат постигнати приблизително еднакви нива на серумен вит. D при провеждана суплементация с 1500 Е дневно, 10 500 Е еднократно седмично или 45 000 Е еднократ-

но месечно при постменопаузални жени след оперативно лечение на бегрена фрактура.

В литературата все още се води дебат дали първоначална натоварваща доза вит. D е безопасна и трябва ли да се използва. При възрастни еднократна натоварваща доза от 600 000 Е вит. D води до ранно повишаване на маркера за костен обмен sCTX, който се задържа във високи нива за два месеца. Повишаването на sCTX при използването на еднократен прием вит. D от 100 000 Е и 300 000 Е е значимо по-малко. На базата на данните от епидемиологичните, обсервационните и рандомизираните клинични проучвания ESCEO систематизира индикациите за суплементация с вит. D.

Препоръчва се прием на дневна доза 800-1000 Е при всички с риск от остеопороза, при провеждано лечение за остеопороза, пациенти с остеопоротични фрактури, възрастни с риск от падания, затлъстели и такива с тъмна кожа, хора с лимитирана слънчева експозиция и недостатъчен витамин D прием с храната, при малабсорбция и бариатрична хирургия, пациенти на антиконвулсанти и глюкокортикоиди.

При някои извънредни случаи е възможно начално лечение с натоварваща доза 25 000 Е или 50 000 Е седмично за 4-6 седмици. Индикация за натоварваща доза са много ниските, дефицитни нива на 25-ОН витамин D, необходимост от бърза корекция, непосредствено след бариатрична хирургия, високостепенно затлъстяване и малабсорбционен синдром. Придържането към тези препоръки за суплементация е безопасно в дългосрочен план и е с доказани ползи по отношение на костно-метаболизма<sup>[31]</sup>. ■

## Книгопис:

- Bouillon R et al (2019) Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev* 40:1109–1115.
- Bouillon R (2017) Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol* 13:466–479.
- Harvey NC et al (2017) The role of calcium supplementation in healthymusculoskeletal ageing: An expert consensus meeting of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the international Foundation for Osteoporosis (IOF). *Osteoporos Int* 28:447–462.
- Holick MF et al (2011) Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96:1911–1930.
- Barnsley J et al (2021) Pathophysiology and treatment of osteoporosis: challenges for clinical practice in older people. *Aging Clin Exp Res* 33:759–773.
- Khaw KT et al (2017) Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled VIDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5:439–447.
- LeBoff MS et al (2020) Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL): effects of vitamin D supplements on risk of falls in the US population. *J Clin Endocrinol Metab* 105:2929–2938.
- LeBoff MS et al (2022) Supplemental Vitamin D and Incident Fractures in Midlife and Older Adults. *N Engl J Med* 387:299–309.
- Rizzoli R et al (2013) Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin* 29:305–313.
- Brooks SPJ et al (2017) An analysis of factors associated with 25-hydroxyvitamin D levels in white and non-white Canadians. *J AGAC Int* 100:1345–1354.
- Cashman KD et al (2016) Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 103:1033–1044.
- Merlijn T et al (2018) Prediction of insufficient serum vitamin D status in older women: a validated model. *Osteoporos Int* 29:1539–1547.
- Crowe FL et al (2011) Plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D in meat eaters, fish eaters, vegetarians and vegans: results from the EPIC-Oxford study. *Public Health Nutr* 14:340–346.
- O'Neill CM et al (2016) Seasonal Changes in Vitamin D-Effective UVB Availability in Europe and Associations with Population Serum 25-Hydroxyvitamin D. *Nutrients* 8:533.
- Cashman KD (2022) Global differences in vitamin D status and dietary intake: a review of the data. *Endocr Connect* 11:e210282.
- Lips P et al (2019) Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol* 180:P23–P54.
- Ginsberg C et al (2021) The Vitamin D metabolite ratio is associated with changes in bone density and fracture risk in older adults. *J Bone Miner Res* 36:2343–2350.
- Avenell A, Mak JC, O'Connell D (2014) Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in postmenopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev* 4:227.
- Bischoff-Ferrari HA et al (2020) Effect of vitamin D supplementation, omega-3 fatty acid supplementation, or a strength-training exercise program on clinical outcomes in older adults: the DO-HEALTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 324:1855–1868.
- Yao P et al (2019) Vitamin D and calcium for the prevention of fracture: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2:e1917789.
- WHO (2021) Step safely: strategies for preventing and managing falls across the life-course. Licence: CC BY-NC, SA 3.0 IGO.
- Gillespie LD et al (2012) Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD007146.
- Ozsoy-Unubol T et al (2021) The effect of vitamin D and exercise on balance and fall risk in postmenopausal women: a randomised controlled study. *Int J Clin Pract* 75:e14851.
- Bolland MJ et al (2018) Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6:847–858.
- Zittermann A et al (2021) The effect of vitamin D on fibroblast growth factor 23: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 75:980–987.
- Park CY (2019) Vitamin D in the prevention and treatment of osteoarthritis: from clinical interventions to cellular evidence. *Nutrients* 11:243.
- Mathieu S et al (2022) A meta-analysis of the impact of nutritional supplementation on osteoarthritis symptoms. *Nutrients* 14:1607.
- Norlin M et al (2017) Drug-mediated gene regulation of vitamin D3 metabolism in primary human dermal fibroblasts. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 120:59–63.
- Jetter A et al (2014) Pharmacokinetics of oral vitamin D(3) and calcifediol. *Bone* 59:14–19.
- Cozzolino M et al (2022) Extended-release calcifediol in stage 3–4 chronic kidney disease: a new therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism associated with hypovitaminosis D. *J Nephrol* 35:863–873.
- Thierry Chevalley et al. Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases: update from an European Society of Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group. *Aging Clinical and Experimental Research* (2022) 34:2603–2623.